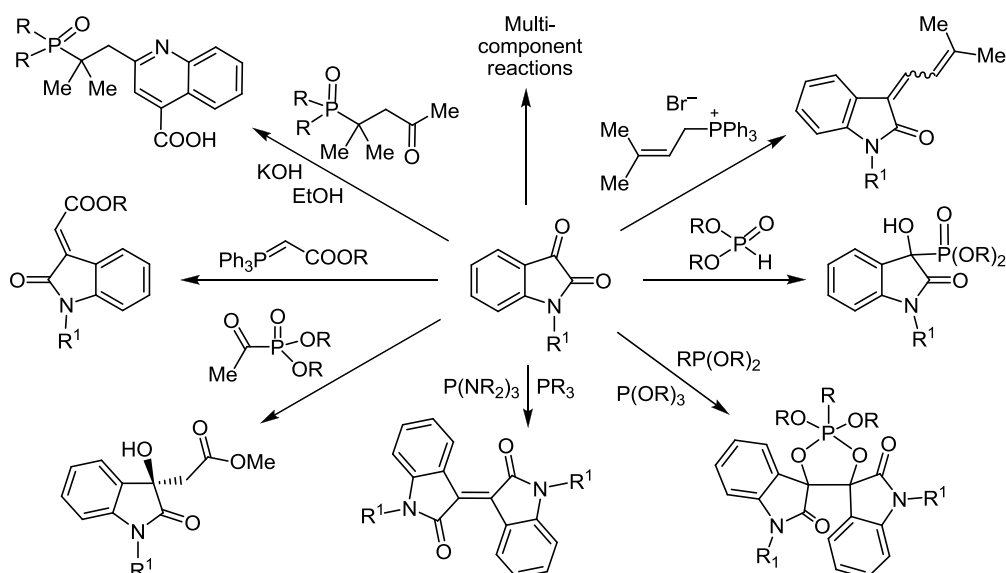


## Производные изатина в реакциях с соединениями фосфора(III–V)

Ленар И. Мусин<sup>1\*</sup>, Андрей В. Богданов<sup>1</sup>, Владимир Ф. Миронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН,  
ул. Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: musinlenar@iopcr.ru

Поступило 25.03.2015  
Принято 21.04.2015



Обобщены и проанализированы данные по реакциям производных изатина с соединениями трех-, четырех- и пятикоординированного фосфора, опубликованные с 1966 по 2014 г.

**Ключевые слова:** изатин, изоиндиг, оксииндол, фосфин, фосфит, фосфонат, фосфоран, цвиттер-ион, биологическая активность, реакция Абрамова, реакция Виттига, реакция Хорнера–Водсворта–Эммонса, реакция Пфитцингера, трехкомпонентная реакция.

В последние годы синтезу производных индола уделяется большое внимание<sup>1–3</sup> благодаря все возрастающим перспективам использования в медицине в качестве биологически активных препаратов<sup>4–7</sup> и в технике в качестве активных слоев фотосенсибилизирующих частей солнечных батарей.<sup>8</sup> Индольная система входит в состав многих физиологически активных веществ, широко распространенных в природе; производные индола являются, в частности, низкомолекулярными регуляторами центральной нервной системы человека.<sup>4,6,7,9</sup>

Исследования последних десятилетий показали, что и среди производных изатина немало соединений, обладающих высокой биологической активностью.<sup>9</sup> Среди них обнаружены вещества, обладающие противотуберкулезными и противоопухолевыми свойствами,<sup>10,11</sup> а также проявляющие противовоспалительную, антимикробную, антиВИЧ, противовирусную, противосудорожную и противогрибковую активность.<sup>12</sup>

Синтетическое использование производных изатина в качестве прекурсоров и интермедиатов в органических реакциях – одно из современных направлений органической химии.<sup>13</sup> Так, многообещающим является использование производных изатина в качестве партнеров в реакциях 1,3-диполярного присоединения по Хьюсгену, которое осуществляется по карбонильной группе в положении 3 изатина.<sup>14,15</sup> Кроме того, также известно применение производных изатина в синтезе красителей, аналитических реагентов.<sup>16</sup> Очень богата химия индольных алкалоидов, среди которых найдено множество структур, обладающих очень высокой биологической активностью, в том числе и противоопухолевой.<sup>17</sup> Однако до сих пор природа эффекта противоопухолевого действия изатиновых производных не выявлена. Установлено, что изатин ингибирует в организме моноаминоксидазу и киназу.<sup>18</sup> В природе производные изатина были найдены в растениях, в организме человека он присутствует в клетках

нервной системы.<sup>19</sup> Известно, что изатин образуется в печени человека, однако остается неясным метаболизм этого соединения. Ранее считалось, что биосинтез изатина начинается с адреналина. Однако более поздние исследования показали, что производные изатина образуются из триптофана или фенилаланина путем переработки кишечными бактериями в индол и конечным окислением его в печени.<sup>19</sup> Далее производные изатина подвергаются спонтанному окислению до производных индиго и индирубина, которые выделяются из организма.<sup>19,20</sup>

Производные изатина и индола, такие как основания Шиффа и Манниха, а также некоторые его гидразоны показали широчайшую биологическую активность. Они применяются в лечении ишемической болезни сердца, аритмии, стенокардии и в качестве антидепрессантов.<sup>21–24</sup> Сам изатин также является блокатром натрийуретического пептидного рецептора и достаточно эффективным антидепрессантом, что обусловлено, вероятно, биологическим действием продукта его метаболизма в нервной системе человека – трибулина.<sup>25</sup>

В работах, опубликованных в последние годы, представлен синтез новых производных изатина, которые являются эффективными ингибиторами протеаз риновируса и коронавируса,<sup>26</sup> а также обратной транскриптазы ВИЧ. Производные изатина, полученные путем конъюгации с другими биоактивными химическими соединениями, оказались также эффективными ингибиторами тирозиназ, различных киназ, гуанилатциклазы, которые играют ключевую роль в развитии опухолевых процессов и ишемической болезни сердца, а также ингибитора циклин-зависимой киназы – ключевого регулятора клеточного цикла.<sup>27,28</sup> В этих же работах показана также высокая противосудорожная активность самого изатина и его способность ингибировать ксантиноксидазу и обращено внимание на роль этих соединений как потенциальных противораковых средств: среди продуктов, выделенных из мочи больных раком крыс, были обнаружены производные индиго и индирубина. Недавно противовоспалительные свойства производных индола и изатина обобщены в обзоре.<sup>10,11</sup>

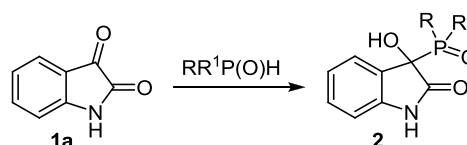
В химии производных изатина отдельно можно выделить направление, посвященное особенностям их взаимодействия с производными фосфора, которое ранее (до 1999 г.) было частично обобщено в обзоре Гуревича и Ярошевской,<sup>29</sup> посвященном химии индола. С одной стороны, введение фосфорного фрагмента в молекулы биологически активных веществ – одна из важных тенденций конструирования потенциальных биологически активных соединений, поскольку это не только позволяет ожидать появления новых типов биологической активности, но и обеспечивает достаточно эффективный транспорт через клеточные мембраны. С другой стороны, использование фосфорорганических соединений в качестве реагентов для модификации производных изатина позволяет успешно проводить целый ряд ценных синтетических трансфор-

маций изатиновой структуры. Кроме того, использование соединений фосфора в качестве органокатализаторов дает возможность вовлечения производных изатина в различные многокомпонентные процессы. В связи с этим систематизация и обобщение работ по реакциям изатинов с производными фосфора, опубликованных в период с 1966 по 2014 г., представляется актуальной и является целью настоящего обзора. Более ранние работы процитированы в той степени, которая необходима для сохранения логики обзора.

### ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗАТИНА В РЕАКЦИЯХ С СОЕДИНЕНИЯМИ ТРЕХ- И ЧЕТЫРЕХКООРДИНИРОВАННОГО ФОСФОРА

Одной из наиболее известных и широко используемых реакций производных изатина с фосфорсодержащими реагентами является реакция Абрамова. С целью изучения влияния природы заместителя при атоме фосфора на синтетический результат в реакции с изатином (**1a**) были вовлечены 4-толил- и 1-нафтил-фосфонистые кислоты, а также диметил- и диэтил-фосфиты.<sup>30</sup> Взаимодействие протекает в метаноле при эквимолярном соотношении реагентов и катализе метилатом натрия, реакционную смесь кипятят в течение 0.5–1 ч, в результате чего образуются фосфорсодержащие 2-индолины **2** с выходами 77–93% (схема 1).

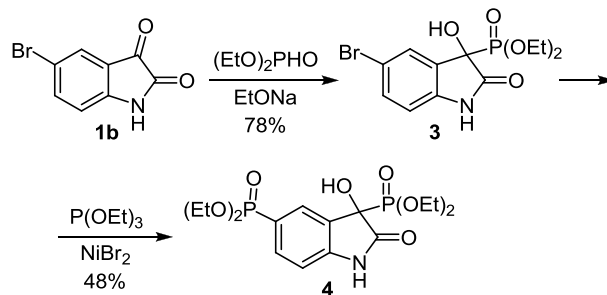
Схема 1



R, R<sup>1</sup> = OMe, OMe; OEt, OEt; OH, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; OH,  $\alpha$ -naphthyl

В работе<sup>31</sup> также описано получение фосфорсодержащих производных индолин-2-она. Так, 5-бромизатин (**1b**) реагирует с диэтилфосфористой кислотой в этаноле и в присутствии этилата натрия по реакции Абрамова с образованием соединения **3**, которое далее по реакции Арбузова при катализе бромидом никеля трансформируется в дифосфонат **4** (схема 2).

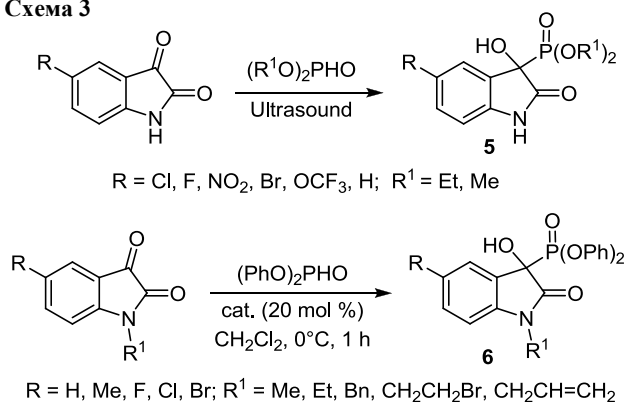
Схема 2



Замещенные по положению 5 изатины реагируют с различными диэфирами фосфористой кислоты с образованием гидроксифосфонатов **5**, **6**<sup>32–36</sup> (схема 3). Для увеличения выхода продуктов реакции был

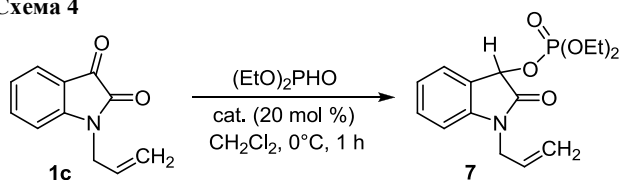
использован ультразвук,<sup>32</sup> причем выходы сильно отличались в зависимости от выбора растворителя и температуры реакции. Так, при проведении реакции в хлороформе при комнатной температуре в течение 15 мин выходы соединений **5** достигали 38%, в этаноле – 33%; проведение реакции без растворителя и при комнатной температуре увеличило выходы до 69%, а повышение температуры реакции до 45 °С – до 92%. Образование гидроксифосфонатов **6** с высокими выходами (89–94%) также промотировали β-циклодекстрином в водной среде в течение 1–4 ч.<sup>33</sup> В следующих работах для увеличения выхода продуктов **6** использовали катализаторы различной природы: хинин (реакцию проводили при 0 °С в хлористом метиле, содержание катализатора 20%, выходы соединений **6** – 33–99%),<sup>34</sup> нанопорошок ZnO (наиболее высокий результат был достигнут при добавлении 25% нанопорошка и без использования растворителя, реакцию проводили в течение 45 мин, в результате чего выходы соединений **6** достигали 95%),<sup>37</sup> ацетат меди (наиболее высокие выходы соединений **6** (91%) были получены в результате реакции в метаноле, при этом также был достигнут высокий энантиомерный избыток синтезированного хирального гидроксифосфоната (*ee* 83%) за счет применения хиральных бис(оксазолиновых) лигандов).<sup>38</sup> В работе<sup>35</sup> реакцию получения α-гидроксифосфонатов с выходами 82–92% проводили в ПЭГ-400 при 50 °С в течение 10 ч. В работе<sup>36</sup> обсуждается фосфонат-фосфатная перегруппировка и некоторые особенности спектроскопии ЯМР <sup>31</sup>P гидроксифосфоната, полученного на основе 5-метилизатина.

Схема 3



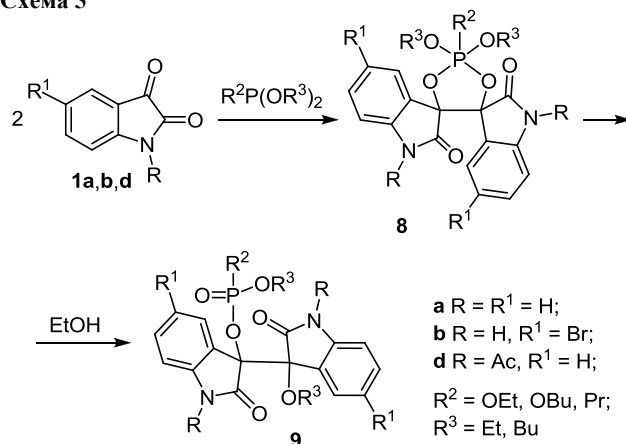
В реакцию Абрамова с последующей фосфонат-фосфатной перегруппировкой вступает *N*-аллилизатин (**1c**). Процесс катализируется комплексной солью амида лантана [(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>N]<sub>3</sub>Ln(μ-Cl)Li(THF)<sub>3</sub> и приводит к образованию (1-аллил-2-оксоиндолин-3-ил)диэтилфосфата (**7**)<sup>39</sup> с выходом до 93% (схема 4).

Схема 4



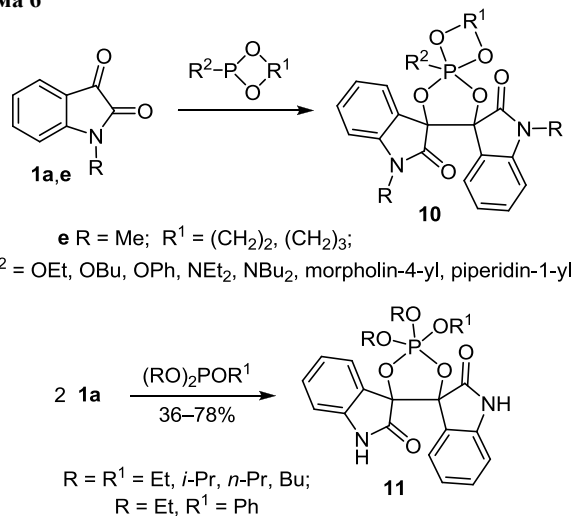
Анализ значительного числа работ по взаимодействию изатина с производными фосфора(III) показывает, что фосфорные соединения реагируют преимущественно по кетонной карбонильной группе, то есть по положению 3 изатина. Так, было показано,<sup>40</sup> что триалкилфосфиты и фосфониты реагируют в кипящем бензоле с изатином (**1a**) или его 1-ацетилпроизводным **1d** и 5-бромпроизводным **1b** с образованием неустойчивых 1,3,2-диоксафосфолов **8** с выходами 50–92%, которые в этанольном растворе изомеризируются в соответствующие фосфорильные соединения **9**<sup>30,41,42</sup> (схема 5).

Схема 5



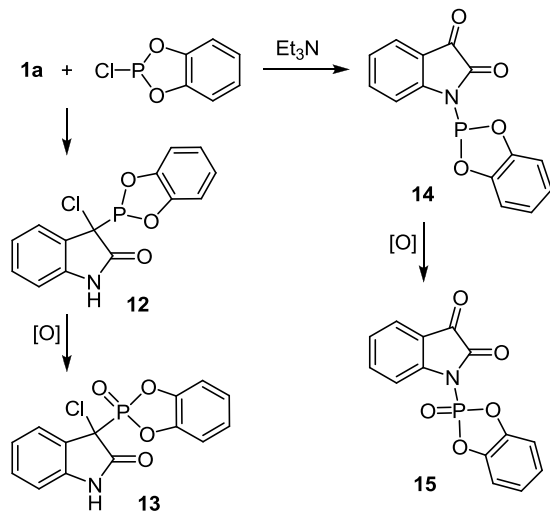
Учитывая влияние природы заместителя при атоме фосфора в производных фосфористой кислоты на стабильность полученных спирофосфоранов, было выдвинуто предположение, что включение фосфора в пятичленный диоксафосфоловый цикл может привести к стабилизации структуры спирофосфорана. Действительно, 2-диалкиламинодиоксафосфоланы реагируют с 2 моль изатина (**1a**) или 1-метилизатина (**1e**) в бензоле и дают уже более устойчивые спирофосфораны **10** с выходами 36–80%,<sup>43,44</sup> что согласуется с данными работ.<sup>30,41</sup> Кроме того, в работе<sup>44</sup> показано, что по пути образования спирофосфоранов **11** могут реагировать и ациклические фосфиты с выходами 36–78% (схема 6).

Схема 6



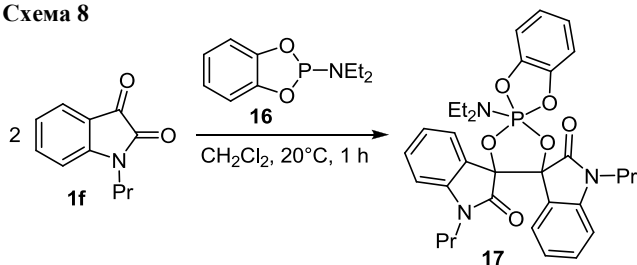
Подобно циклическим и ациклическим фосфитам пирокатехинхлорфосфит в бензоле реагирует с изитином (**1a**) по кетонной группе<sup>45</sup> с образованием 3-фенилендиоксафосфил-3-хлориндолин-2-она (**12**) с выходом 79%, легко окисляющегося на воздухе до циклического фосфоната **13** с почти количественным выходом. Однако эта же реакция в присутствии триэтиламина протекает по пути *N*-фосфорилирования с образованием производного изитина **14**, также легко переходящего в соответствующий фосфат **15** с выходом 85% (схема 7).

Схема 7



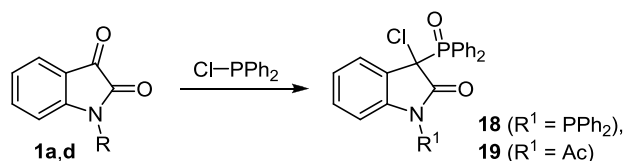
Замена хлора на диэтиламиногруппу в молекуле производного катехолфосфита приводит к иному направлению взаимодействия фосфола **16** с 1-пропиллизитином (**1f**). При этом в качестве единственного продукта образуется производное спирофосфорана **17** с выходом 73%, строение которого установлено методом рентгеноструктурного анализа<sup>46</sup> (схема 8).

Схема 8



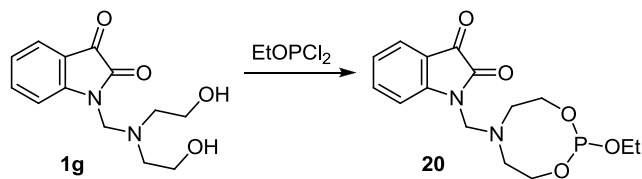
Фосфорилирование гетероциклической системы изитина по атому азота было изучено на примере реакции незамещенного изитина (**1a**) с дифенилхлорфосфином. Показано,<sup>47</sup> что в кипящем ксилоле в течение 2–3 ч изитин (**1a**) подвергается фосфорилированию по атому азота и по положению 3 гетероцикла с образованием производного **18** с двумя атомами фосфора в координации (III) и (IV), в то время как 1-ацетилизитин (**1d**) в этих же условиях дает индолсодержащий фосфиноксид **19** с выходом 60% (схема 9).

Схема 9



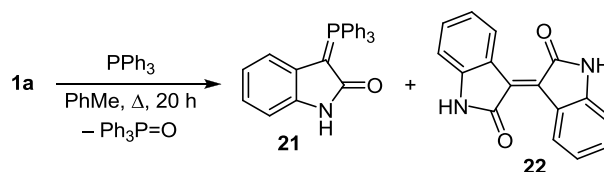
В то же время было найдено,<sup>29</sup> что изитин **1g**, содержащий две гидроксильные группы в заместителе при атоме азота, при взаимодействии с дихлорфосфитами реагирует исключительно с образованием циклического фосфита **20** с сохранением кетонной карбонильной группы (схема 10).

Схема 10



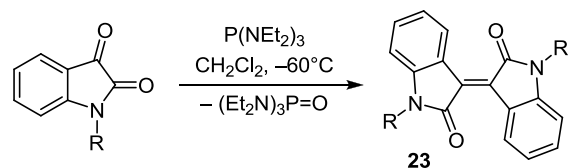
В работе<sup>48</sup> было показано, что при длительном нагревании трифенилфосфина и изитина образуется смесь 3-(трифенилфосфоранилиден)-2,3-дигидро-1*H*-индол-2-она (**21**) и изоиндиго (**22**) с умеренными выходами (44 и 49% соответственно, схема 11).

Схема 11



В 2008 г. нами был предложен более простой и эффективный способ получения производных изоиндиго **23** с почти количественными выходами при использовании гексаэтилтриамидофосфита вместо трифенилфосфина.<sup>49</sup> Далее мы распространили данный метод на более сложные, функционально замещенные, производные изитина<sup>50–57</sup> (схема 12).

Схема 12

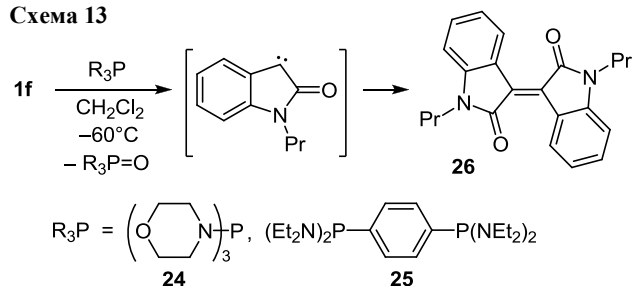


R = Me, Et, C<sub>6</sub>–C<sub>18</sub> alkyl, Bn, Ac, Ts, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, propargyl, CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OR, etc.

Представлялось целесообразным изучить влияние заместителей при атоме фосфора на результат процесса. С этой целью в реакцию с пропиллизитином (**1f**) были вовлечены амидофосфиты **24**, **25**<sup>45</sup> (схема 13). Однако, в отличие от гексаэтилтриамидофосфита, амидофосфиты **24** и **25** реагируют довольно медленно, а выделение

целевых соединений осложняется ввиду сложности их очистки от соответствующих амидофосфатов (выходы 80 и 77% соответственно).

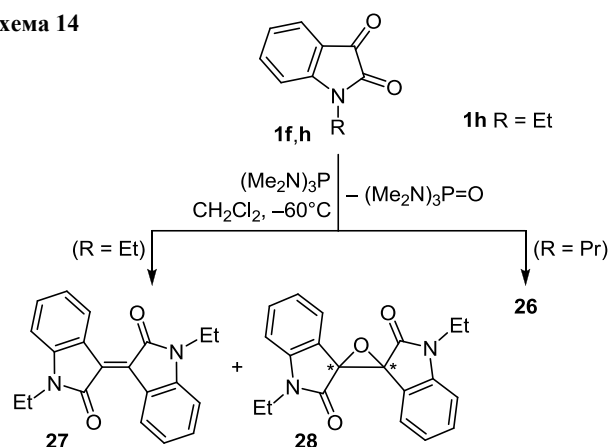
Схема 13



Неожиданный результат был получен при проведении реакции *N*-этилизаина (**1h**) с гексаметилтриамидофосфитом. В данном случае, несмотря на эквимольное соотношение реагентов, как и в реакциях с трис(диэтиламино)- и трис(морфолино)-фосфинами в практически равных количествах было получено два соединения: 1,1'-диэтилизоиндиго (**27**) и один из стереоизомеров оксирана **28** (выход 42%). При этом в идентичных условиях *N*-пропилизаин (**1f**) превращался только в 1,1'-дипропилизоиндиго (**26**)<sup>45</sup> (схема 14).

Авторы публикаций,<sup>59–61</sup> используя разработанный нами подход, ввели в реакцию дезоксигенирования

Схема 14



тиенопирролдион **29**, 1-[тетра(*O*-ацетил)глюкопиранозил]изатин (**1i**) и гетероаннелированный изатин **30**, в результате чего с высокими выходами были получены соответствующие индигоидные производные **31–33** (схема 15).

Изоиндиго (**34a**) и его *N,N*-диметильное производное **34b** с выходами 65–70% можно получить также реакцией изатинов **1a,e** с реагентом Лавессона (LR), который выступает в качестве дезоксигенирующего агента.<sup>61</sup> В избытке реагента Лавессона и при более длительном нагревании в бензоле происходит замена кислорода на серу и образуются соединения **35a,b** (схема 16).

Схема 15

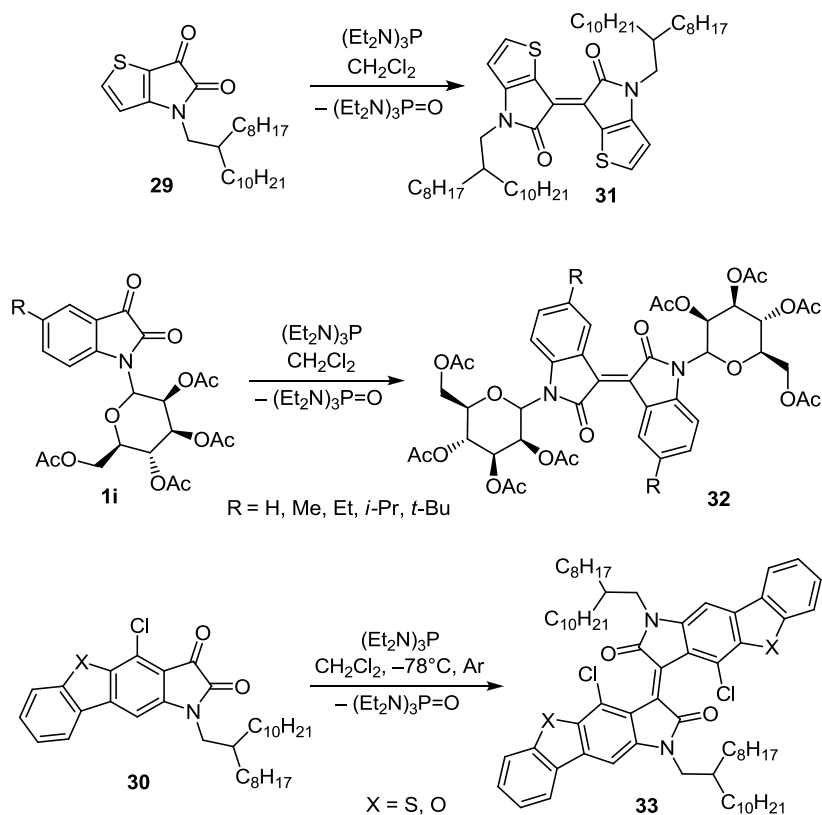
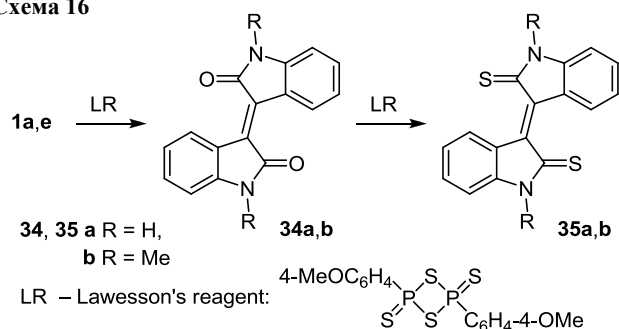
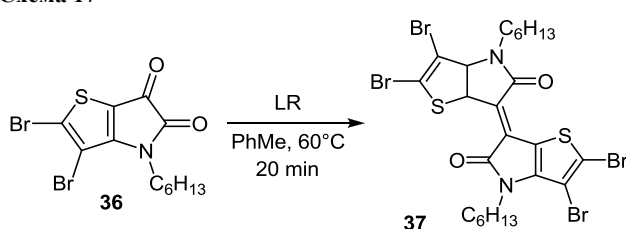


Схема 16



В аналогичную реакцию был также введен тиенопирролдидон **36**, в результате чего с выходом 25% был получен гетероаналог изоиндиго **37**<sup>62</sup> (схема 17).

Схема 17



Замещенные изатины **1a,e,j,k** были введены в реакцию с  $\alpha$ -кетофосфонатами, протекающую при катализе оптически активными производными хинолин-содержащих алкалоидов хинного дерева – хинидина и купреидина, в которых гидроксильная группа заменена на остаток тиомочевины (один из таких катализаторов представлен на схеме); при этом енолят-анион, образованный из кетофосфоната, нуклеофильно атакует атом углерода в положении 3 гетероцикла, далее происходит разрыв связи P–C и образование метилового эфира индолилуксусной кислоты **38**<sup>63</sup> (схема 18).

Циклические индолофосфаты **40** были получены действием натрия в ТГФ на 1-метилизатин (**1e**) с последующей обработкой дианиона **39** дихлорфосфатом<sup>64</sup> (схема 19).

По кетонной группе производных изатина **1a,d,e,l,m** могут протекать реакции присоединения диазометиленфосфината **41** с образованием  $\beta$ -гидроксифосфинатов **42a–e**, которые при обработке соляной кислотой претерпевают расширение цикла с образованием фосфорсодержащих хинолонов **43a–e**<sup>65,66</sup> (схема 20).

Схема 21

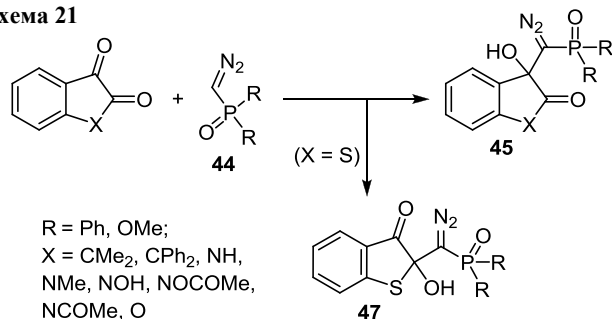


Схема 18

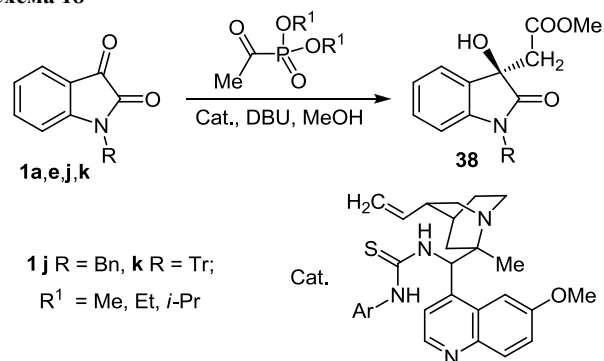


Схема 19

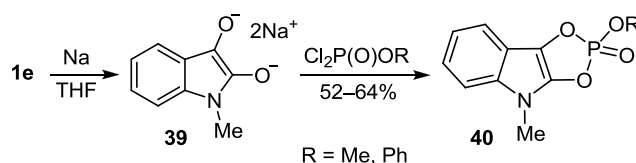
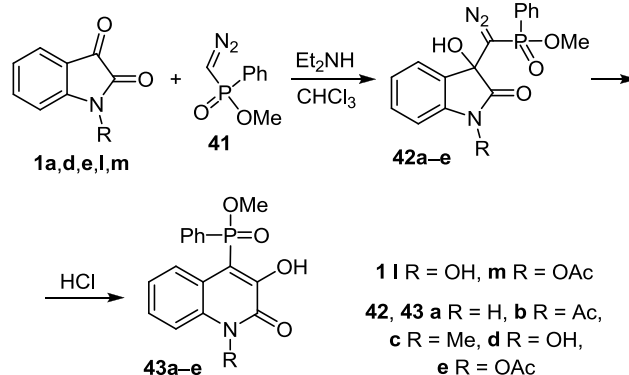


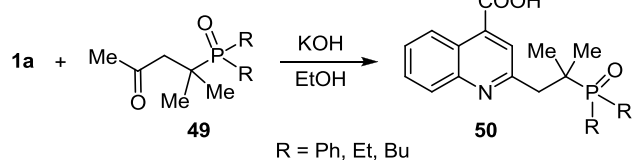
Схема 20



В рассматриваемую реакцию присоединения  $\alpha$ -дiazофосфорильных соединений **44** по положению 3 изатина с последующим расширением цикла вступают также производные индан-2,3-диона, бензофуран-2,3-диона и пиррол-2,3-диона, в результате чего были получены соединения **45**, **46**. При использовании бензотиофен-2,3-диона реакция протекает по положению 2 с образованием  $\alpha$ -diazофосфонатов **47**.<sup>65</sup> 3-Dиазопирролидин-2,4,5-трион реагирует с трифенилфосфином по diaзогруппе с образованием имина **48**<sup>67</sup> (схема 21).

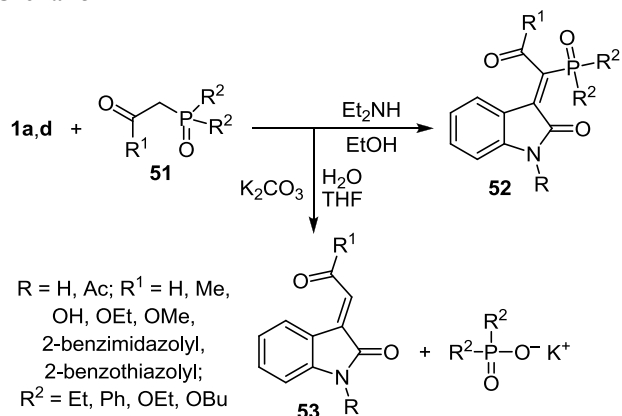
Недавно было показано, что изатин (**1a**) легко взаимодействует с дифенил- или диалкил(2-метил-4-оксопент-2-ил)фосфиноксидами **49** с образованием продуктов реакции Пфитцингера – производных 4-хинолинкарбоновой кислоты **50**, содержащих в положении 2 остаток фосфиноксида<sup>68</sup> (схема 22).

Схема 22



Процессы, реализующиеся при взаимодействии изатинов **1a,b** с производными фосфиновых и фосфоновых кислот **51** с активной метиленовой группой, описаны в работах.<sup>29,69–71</sup> Так, фосфорилуксусная кислота, фосфорилацетон, фосфорилуксусный альдегид, фенотиазинсодержащие *N*-ацилфосфонаты, 2-(фосфорилметил)бензимидазол, 2-(фосфорилметил)бензотиазолин реагируют с изатинами **1a,d** с образованием либо фосфорсодержащих структур **52**, либо легко полимеризующихся илиденовых производных, не содержащих фосфорного фрагмента **53** (схема 23).

Схема 23

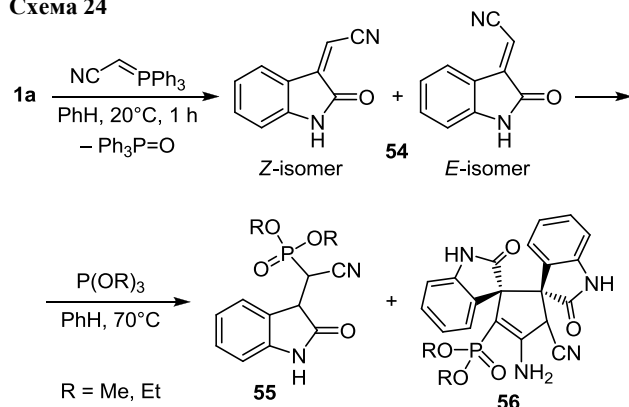


Среди полученных таким образом соединений типа **53** следует отметить производное с R = OMe, R<sup>1</sup> = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, являющееся ингибитором фосфатазы Cdc25 – ключевого звена в развитии онкологических заболеваний.<sup>72</sup> В работе<sup>71</sup> изучено взаимодействие *N*-(диэтоксифосфорилацил)фенотиазинов, содержащих активную метиленовую группу, с изатином (**1a**), которое протекает с образованием фосфорсодержащего соединения с фармакофорным фенотиозиновым фрагментом.

Высокая реакционная способность кетонной карбонильной группы производных изатина побудила исследователей изучить превращения этих соединений в реакциях Виттига. Так, в работе<sup>73</sup> исследована реакция изатина (**1a**) с (цианометилиден)трифенилфосфораном, приводящая к образованию электронодефицитного оксиндола **54** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, которые в результате взаимодействия с

триалкилфосфитами образуют диалкил[циано(2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-индол-3-ил)метил]фосфонат **55** и изомерные бис(индол)содержащие циклические фосфонаты **56** (схема 24).

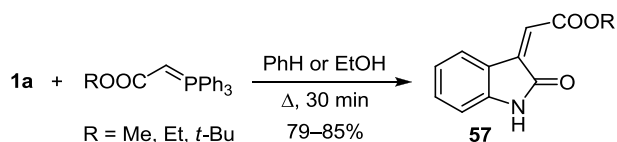
Схема 24



Osman и сотр.<sup>74</sup> предполагают, что первоначально с соединением **54** реагирует триалкилфосфит, а далее происходит гидролиз. По нашему мнению, учитывая очень высокую склонность триалкилфосфитов к гидролизу, вероятнее всего, происходит первоначальное образование диалкилфосфита, который далее и взаимодействует с соединениями **54** по реакции Пудовика, образуя структуры **55** и **56** (схема 24).

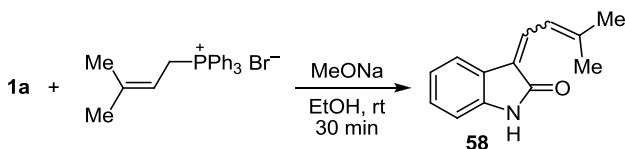
В работах<sup>74,75</sup> во взаимодействие с изатином (**1a**) был введен ирид, содержащий карбоксилатный заместитель, при этом с высоким выходом было получено илиденное производное **57**. Подобные соединения описаны также в патентах в качестве желудочно-кишечных средств, ингибиторов рецепторов тирозинкиназ, циклин-зависимых киназ (CDK), ингибиторов роста различных опухолевых клеток и ВИЧ<sup>77–79</sup> (схема 25).

Схема 25



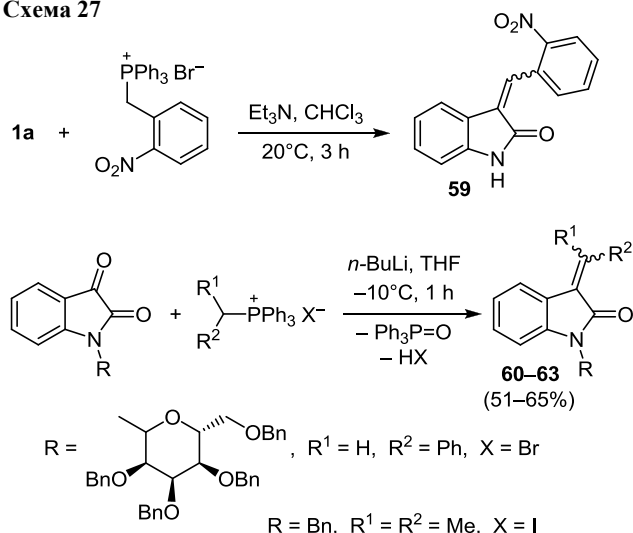
Бромид γ,γ-диметилаллилфосфония также реагирует с изатином (**1a**) по пути реакции Виттига с образованием *E*- и *Z*-изомеров алкена **58**<sup>79</sup> (схема 26).

Схема 26



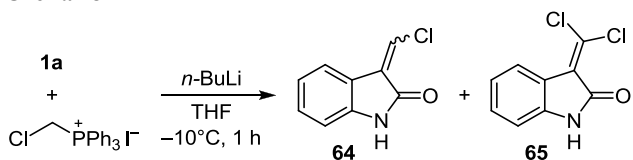
Еще несколько примеров использования солей фосфония в синтезе иденных производных изатинов **59–63** по реакции Виттига представлены в работах<sup>80–84</sup> (схема 27).

Схема 27



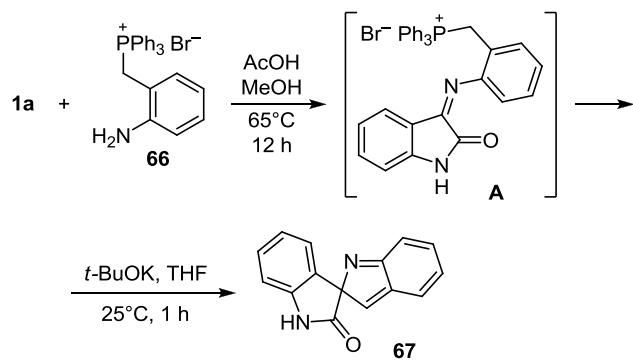
Среди необычных примеров реакции Виттига следует также отметить взаимодействие изатина с иодидом хлорметилтрифенилфосфония, приводящее к двум продуктам: производному винилхлорида **64** и производному *гем*-дихлорэтилена **65**<sup>81</sup> (схема 28).

Схема 28



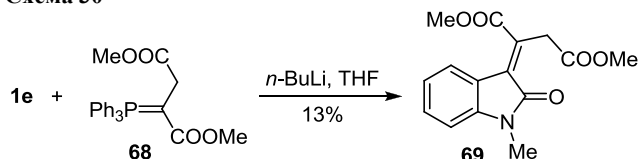
В отличие от реакции получения соединения **59** действие реактива Виттига **66**, содержащего анилиновый фрагмент, на изатин (**1a**) в кислой среде сначала дает соответствующий имин **A**, который затем в основной среде циклизуется в спироиндол **67**<sup>85</sup> (схема 29).

Схема 29



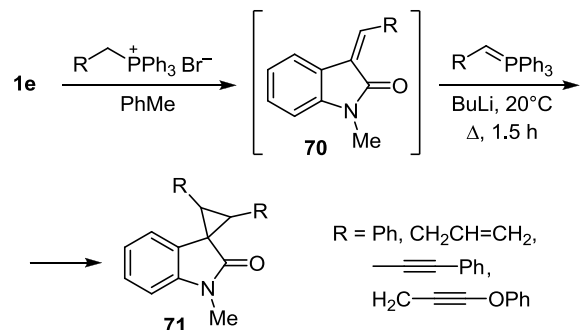
1-Алкил- и 1-ацилизатины реагируют с диметил-(трифенилфосфоранилиден)сукцинатом (**68**) с образованием производных (2-оксоиндолин-3-илиден)сукцинатов **69** с невысокими выходами<sup>86</sup> (на схеме 30 приведена реакция с 1-метилизатином (**1e**)).

Схема 30



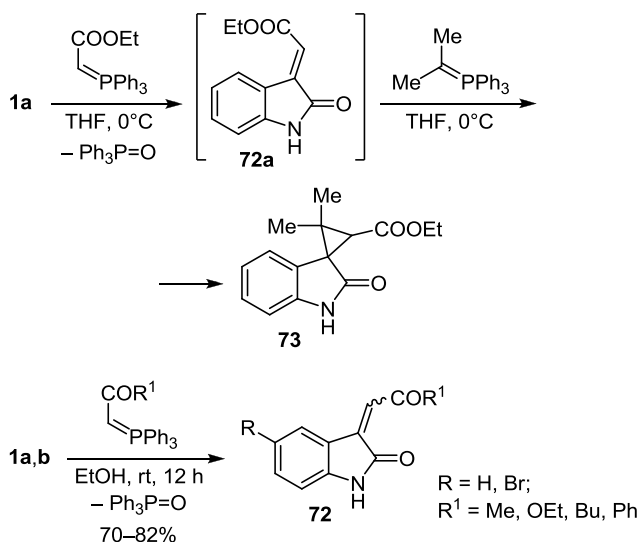
Индолспироциклопропановые системы **71** образуются при взаимодействии 1-метилизатина (**1e**) с различными трифенилфосфониевыми солями через промежуточное образование илиденов **70**<sup>87</sup> (схема 31).

Схема 31



Реакция Виттига изатина (**1a**) с (этоксикарбонилметилен)трифенилфосфораном с последующей реакцией [1+2] циклоприсоединения (изопропилиден)трифенилфосфорана к соединению **72a** дает спироциклопропановое производное индолин-2-она **73**<sup>88</sup>. Реакции изатинов **1a, b** с (ацилметилен)трифенилфосфоранами в этаноле при комнатной температуре протекают аналогично с образованием соединений **72** с высокими выходами<sup>89</sup> (схема 32).

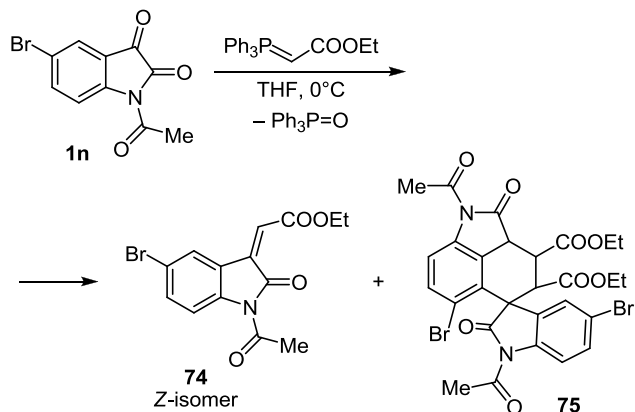
Схема 32



В то же время реакция 1-ацетил-5-бромизатина (**1n**) в идентичных условиях кроме соответствующего соединения **74**, выделенного в виде *Z*-изомера, приводит также к образованию спироцикла **75**<sup>90</sup> (схема 33).

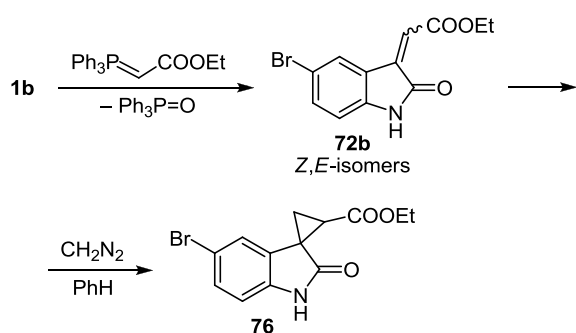


Схема 33



Тем не менее в работе Jiang и соавторов<sup>91</sup> показано, что этот же илид реагирует с 5-бромизатином (**1b**) с образованием только соединения **72b** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров, которые далее были переведены в циклопропаны **76** действием диазометана. Аналогичный синтез илиденовых производных изатинов описан в работах<sup>92</sup> (схема 34).

Схема 34



Производные изатина реагируют с  $\alpha$ -карбонилтрифенилфосфоранами **77**, приводя к образованию илиденовых производных изатина **78**.<sup>93</sup> По иному направлению осуществляется реакция изатина с илидом фосфора **79**, содержащим электроноакцепторный карбонилкарбоксильный фрагмент; в процессе участвует лактамный карбонил и образуется 2-илидензамещенное производное **80**. Гидразид (трифенилфосфинилиден)пировиноградной кислоты (**81**) взаимодействует с изатином (**1a**) как N-нуклеофил, приводя к гидразону **82** (схема 35).

Схема 36

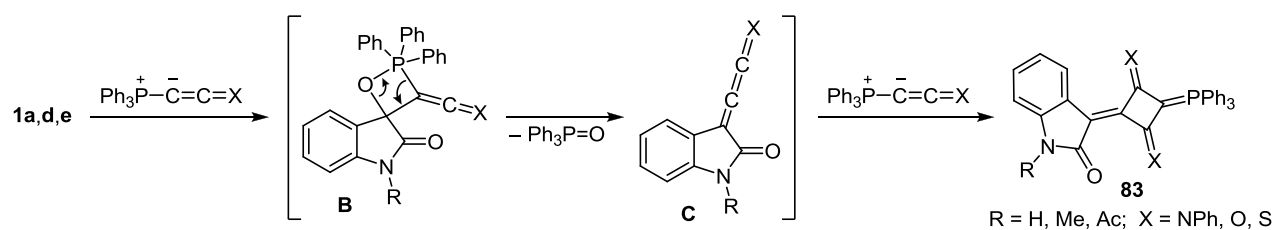
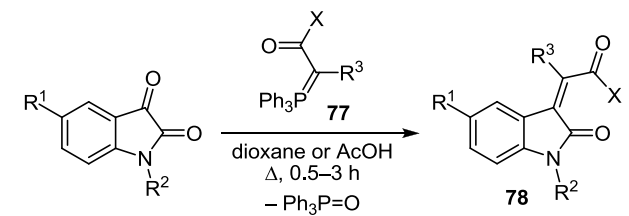
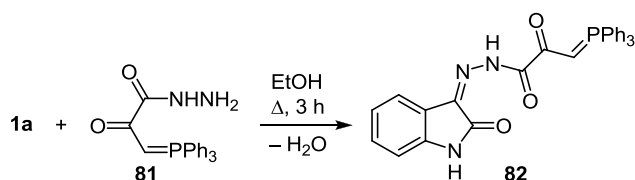
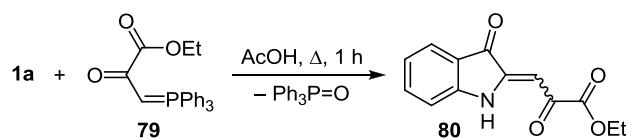


Схема 35



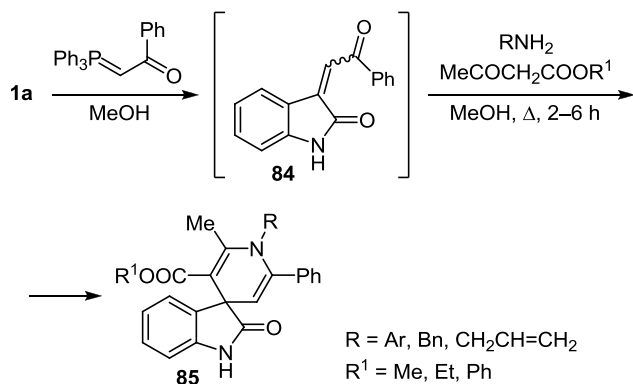
$\text{R}^1 = \text{H, Br}; \text{R}^2 = \text{H, Ac}; \text{R}^3 = \text{H, Me};$   
 $\text{X} = \text{OMe, Ph, 4-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$



Получение циклического фосфорсодержащего производного изатина **83** по реакции Виттига через промежуточное образование необычного кумуленилидена **C** описано в работе.<sup>94</sup> В данной реакции используют 2 экв. трифенилфосфорана. Первая молекула трифенилфосфорана нуклеофильно атакует углерод в положении 3 гетероцикла своим анионным центром, а атом фосфора атакует атом кислорода; далее через стадию образования оксафосфетана **B** и последующего отщепления трифенилфосфиноксида происходит образование молекулы кумуленилидена **C**. Вторая молекула трифенилфосфорана региоселективно присоединяется по центральной двойной связи  $\text{C}=\text{C}$  кумуленилидена **C** по принципу [2+2] циклоприсоединения, что в конечном счете и приводит к образованию циклического продукта **83** (схема 36).

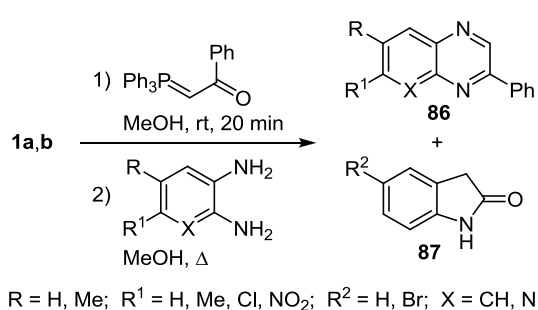
В работе<sup>95</sup> продукт реакции Виттига изатина (**1a**) с илидами – илиденное производное **84** – был введен в трехкомпонентную реакцию с аминами и эфирами ацетоуксусной кислоты, что привело к образованию спиранов **85**. Выходы соединений **85** сильно различаются в зависимости от используемого растворителя, наиболее хороший результат (выход 80%) достигнут кипячением реакционной смеси в метаноле в течение 3 ч (схема 37).

Схема 37



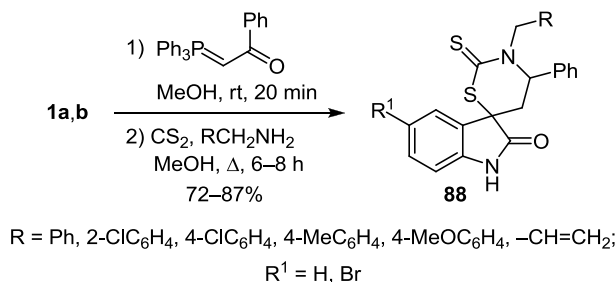
В работе<sup>96</sup> применение такого же подхода (через промежуточное образование илденных производных изитинов) с использованием 1,2-диаминоаренов позволило получить производные хиноксалина и 5-азахиноксалина **86** и оксиндола **87** (схема 38).

Схема 38



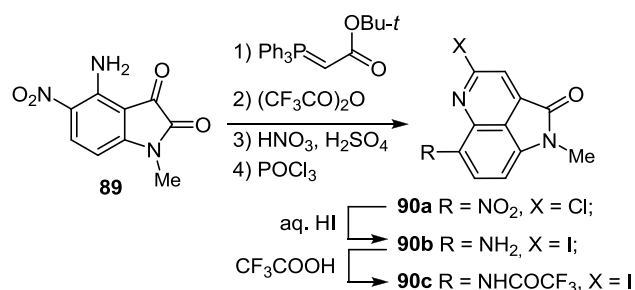
Способ получения спиро[индолин-3,6'-[1,3]тиазина-нов] **88**, предложенный в работе,<sup>97</sup> заключается в реакции промежуточно образующегося илденного производного с дитиокарбаматом, генерируемым из сероуглерода и амина (схема 39).

Схема 39



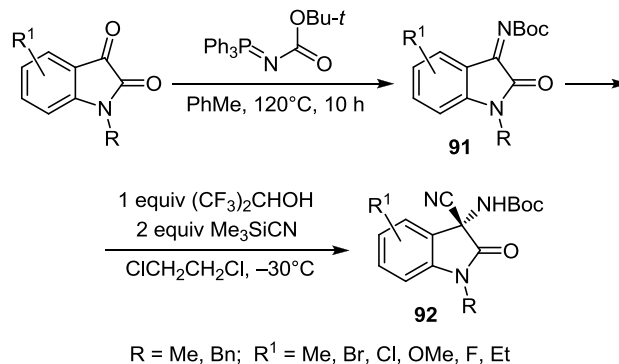
Соединение **90a**, являющееся аналогом метаболитов морских организмов, было синтезировано из 4,5-дизамещенного изитина **89** несколькими последовательными реакциями, включая реакции Виттига и хлорирования, с общим выходом 74%<sup>98,99</sup> (схема 40). Последовательной обработкой соединения **90a** водной HI и CF<sub>3</sub>COOH получены также аналоги **90b,c**.

Схема 40



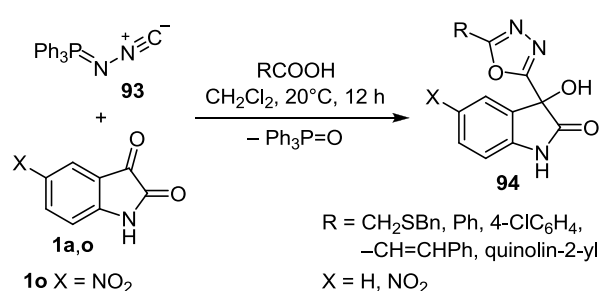
В результате аза-реакции Виттига производных изитина с (*tert*-бутилоксикарбонил)трифенилфосфораном и последующей обработке промежуточного иминоизитина **91** триметилсилилцианидом в гексафторизопропанол (реакция Штреккера) происходит образование *gem*-аминонитрила **92**.<sup>100</sup> Yan с сотр.<sup>101</sup> расширили ряд полученных таким образом иминов, вводя в реакцию различные азафосфораны (схема 41).

Схема 41



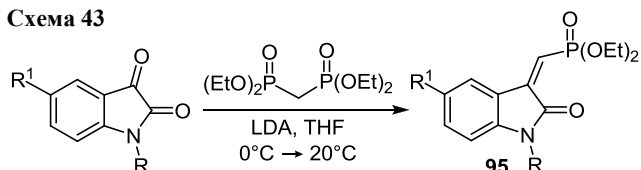
Производные 1,3,4-оксадиазола **94** были получены взаимодействием изитинов **1a,o** с азафосфораном **93**, содержащим изоцианидный фрагмент, и ароматическими кислотами.<sup>102</sup> Процесс включает присоединение атома углерода изонитрильной группы к изитину и последующую аза-реакцию Виттига (схема 42).

Схема 42



Изитины легко вступают и в реакцию Хорнера–Водсворта–Эммонса (HWE), что было продемонстрировано на примере бис(диэтоксифосфорил)метана.<sup>103</sup> Во взаимодействие были введены производные изитина, замещенные как по атому азота, так и в ароматическом цикле, в результате чего был получен ряд индолсодержащих винилфосфонатов **95** (схема 43).

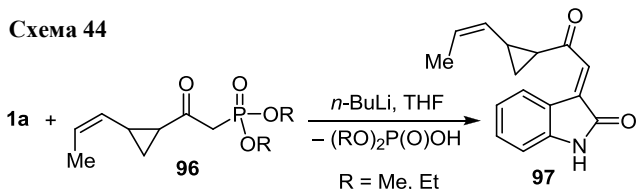
Схема 43



R, R<sup>1</sup> = Me, H; Ph, H; 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, H; Bn, H; Bn, OMe; Bn, *i*-Pr

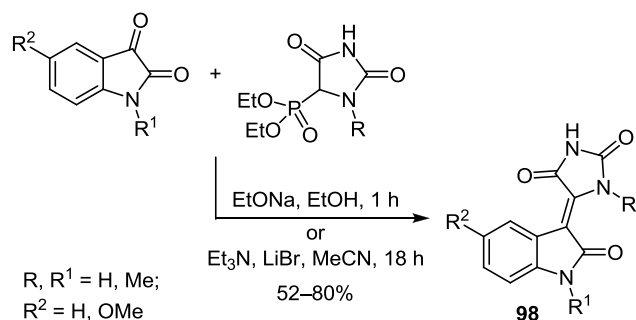
В данной реакции были использованы и более сложные по строению β-кетофосфонаты **96**, приводящие к продукту конденсации по положению 3 изатина (**1a**) – соединению **97**<sup>104,105</sup> (схема 44).

Схема 44



Аналогичным образом реагирует с некоторыми производными изатина и 5-(2,4-диоксаимидазолидино)-фосфонат (гидантоинфосфонат), в результате чего образуются (*Z*)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)имидазолидин-2,4-дионы **98**<sup>106</sup> (схема 45).

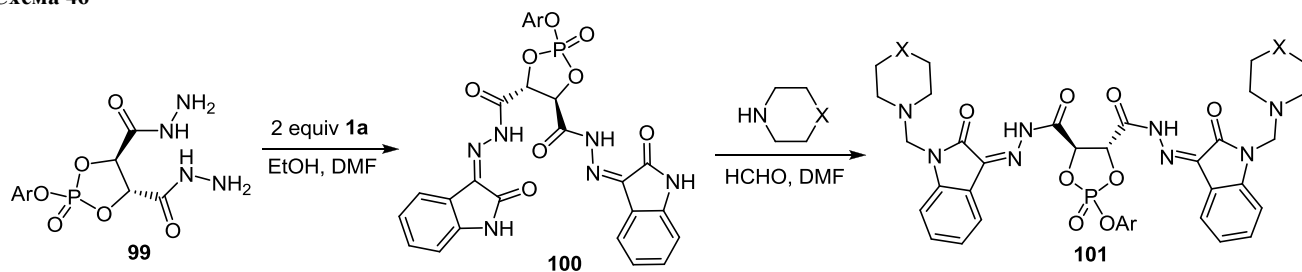
Схема 45



R, R<sup>1</sup> = H, Me;  
R<sup>2</sup> = H, OMe

Одним из способов введения фосфорного фрагмента в молекулу производного изатина можно рассматривать реакцию фосфорсодержащих гидразидов карбоновых кислот с изатином. Так, высокую анти-вирусную, противогрибковую, антибактериальную и гипотензивную активность проявили гидразоны **101**, полученные из 1,3,2-диоксафосфолана **99** (производного дигидрида винной кислоты) и изатина (**1a**) через промежуточные соединения **100** с последующим аминотетилированием по Манниху<sup>107,108</sup> (схема 46).

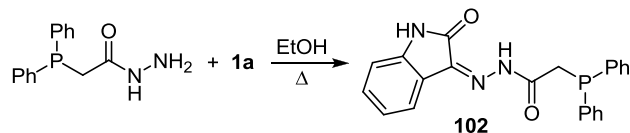
Схема 46



Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = NH, O, NMe

Получение 2-(дифенилфосфино)-*N'*-(2-оксоиндолин-3-илиден)ацетогидразида **102** из изатина (**1a**) описано в работе Багрова с соавторами.<sup>109</sup> Интересно отметить, что в данном случае атом фосфора в реакции не участвует – образуется гидразон **102**, выход которого составляет 78% (схема 47).

Схема 47



### РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИНА С СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА В ПРИСУТСТВИИ ТРЕТЬЕГО КОМПОНЕНТА

Проведенный выше анализ реакций изатинов с соединениями фосфора показал, что в ряде случаев под действием производного P(III) возможно первоначальное образование 1,3-диполя, который может быть вовлечен во взаимодействие с подходящим дипольрофилом. С другой стороны, если генерировать 1,3-диполь из производного P(III) и непредельного соединения (например, ацетилендикарбоксилата), то изатин может выполнять роль дипольрофила. Оба эти подхода описаны в литературе, которая будет проанализирована в этом разделе. Интерес к таким превращениям очень высок, поскольку в результате можно получать не только новые гетероциклические и ациклические производные изатина, но и различные металлокомплексные соединения.

Наиболее исследованными среди этих реакций являются реакции производных изатина с трифенилфосфином в присутствии непредельного органического реагента. Так, было показано,<sup>110–112</sup> что реакция 1-замещенных изатинов **1e, h, p–r** с трифенилфосфином в присутствии эфиров ацетилендикарбоновой кислоты приводит к образованию с высокими выходами γ-спиролактонов **103**, содержащих индолиновый фрагмент. Первоначально при взаимодействии ацетилендикарбоксилата и трифенилфосфина происходит образование биполярного иона **D**, который легко атакует анионной частью карбонильную группу изатина с образованием цвиттер-иона **E**. В последнем происходит внутримолекулярная атака алкоксид-иона на карбонильную группу с последующим элиминированием трифенилфосфина (биполярные ионы **F** и **G**) (схема 48).

Схема 48

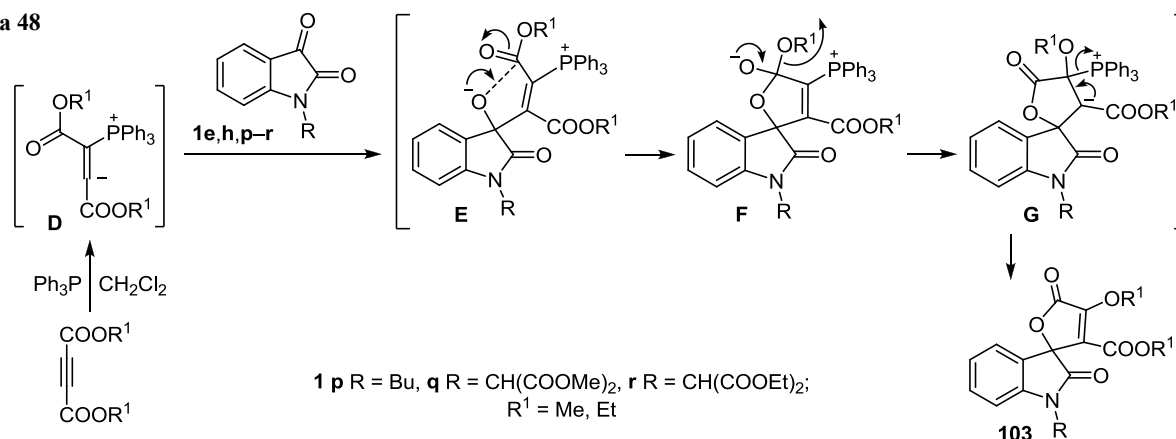
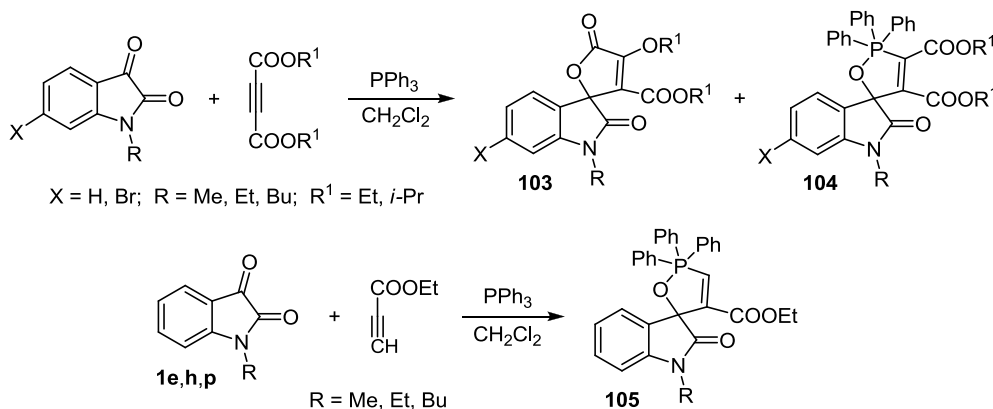


Схема 49



В работе<sup>113</sup> было установлено, что описанный выше процесс не является однозначным, так как наряду с образованием спиранов **103** образуются фосфораны **104**. Частично такому протеканию реакции способствует наличие изопропильного заместителя в молекуле ацетилендикарбоксилата, при этом бетаин типа **A** в качестве 1,3-диполя вступает в реакцию циклоприсоединения с карбонильной группой изатина. По аналогичному пути протекает реакция и с этилпропиолатом, приводя к фосфорану **105** (схема 49).

В литературе<sup>114–116</sup> описано образование необычного биполярного продукта **106**. Очевидно, в данном случае изатин (**1a**) выступает в роли NH-кислоты и присоединяется к промежуточно образуемому цвиттер-иону **H** с образованием биполярного иона **I**, который декарбоксилируется, превращаясь в конечный продукт реакции **106** (схема 50).

Более детальная информация о резонансных структурах цвиттер-ионов аналогичного строения (например, соединения **107**) приводится в статье Baharfar с соавторами<sup>117</sup> на основании данных ЯМР и температурных исследований (схема 51).

Naig с сотр.<sup>118</sup> ввели в реакцию изатинов **1c,e,h,p** с трифенилфосфином также диалкилазодикарбоксилат. В качестве продуктов реакции с выходами 56–86% были выделены соответствующие спирооксадиазолины **108**, строение одного из них было однозначно установлено методом рентгеноструктурного анализа. Реакция протекает через промежуточный цвиттер-ион **J** (интер-

Схема 50

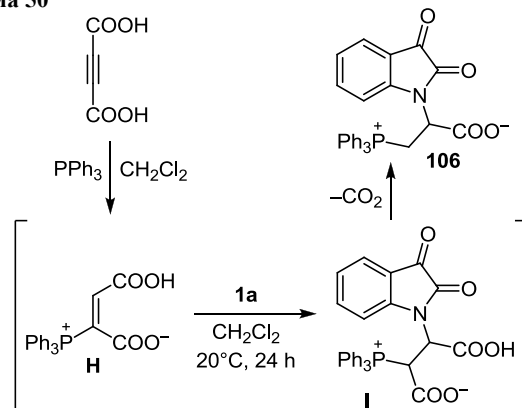
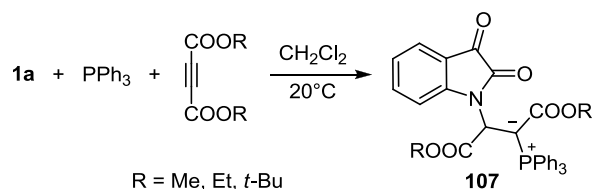
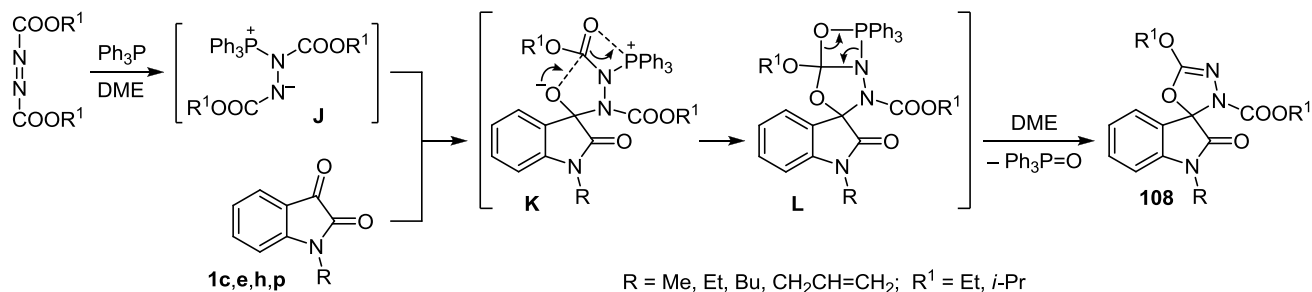


Схема 51



медат реакции Мицунобу), который N-анионным центром атакует карбонильную группу изатина, образуя биполярный ион **K**. Последний в результате атаки O-аниона на карбонильную группу  $\text{COOR}^1$  приводит к интермедиату реакции Виттига **L**, отщепляющему трифенилфосфиноксид (схема 52).

Схема 52



Оказалось, что результат подобных трехкомпонентных реакций зависит также от природы заместителя при атоме фосфора. Так, менее нуклеофильные, чем трифенилфосфин, триалкил- или триарилфосфиты реагируют с изатином **1a** в присутствии ацетилендикарбоксилата не по кетонной группе, как было описано выше, а по атому азота гетероцикла<sup>119</sup> с образованием соответствующих изатинилфосфорилсукцинатов **109**, то есть образующийся биполярный ион атакует более подвижный протон при атоме азота, который в описанных выше производных изатина был замещен.<sup>110–113,118</sup> Первоначально триалкилфосфит реагирует с ацетилендикарбоксилатом с образованием цвиттер-иона **M**, который присоединяет изатин и подвергается гидролизу в ходе хроматографирования продуктов реакции (схема 53).

Схема 53

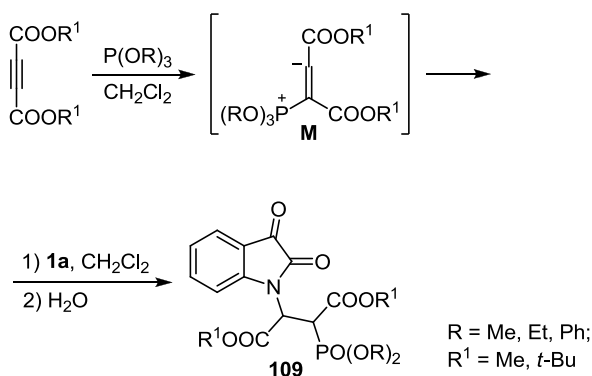
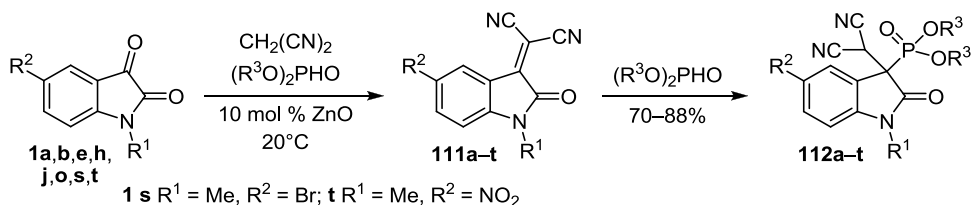


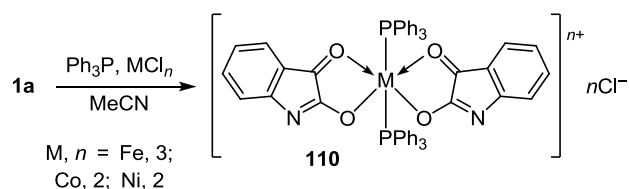
Схема 55



| Соединения <b>111</b> , <b>112</b> | a  | b  | c  | d               | e  | f  | g  | h  | i  | j               | k  | l  | m            | n            | o            | p            | q               | r            | s            | t               |
|------------------------------------|----|----|----|-----------------|----|----|----|----|----|-----------------|----|----|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------|
| R <sup>1</sup>                     | H  | Bn | Me | H               | H  | H  | Bn | Me | Et | H               | H  | Me | H            | Bn           | Me           | Et           | H               | H            | Me           | Me              |
| R <sup>2</sup>                     | H  | H  | H  | NO <sub>2</sub> | Br | H  | H  | H  | H  | NO <sub>2</sub> | Br | Br | H            | H            | H            | H            | NO <sub>2</sub> | Br           | Br           | NO <sub>2</sub> |
| R <sup>3</sup>                     | Et | Et | Et | Et              | Et | Me | Me | Me | Me | Me              | Me | Me | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr    | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr    |

В рамках обзора целесообразно также отметить работу,<sup>120</sup> касающуюся взаимодействия изатина (**1a**) с трифенилфосфином в присутствии хлорида металла. В результате этой трехкомпонентной реакции были получены хорошо растворимые в полярных растворителях комплексы **110**. Подобные комплексы изатина, в которых в координации с металлом участвуют обе карбонильные группы, являются достаточно редкими (схема 54).

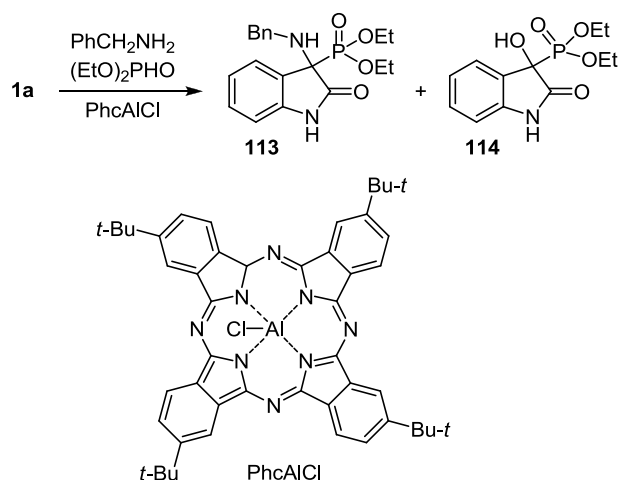
Схема 54



Трехкомпонентная реакция изатинов с малонодинитрилом и диалкилфосфитами с использованием нанопорошка оксида цинка описана в недавних публикациях.<sup>121–123</sup> Малонодинитрил первоначально образует илденное производное **111**, которое затем присоединяет диалкилфосфит по реакции Пудовика с образованием производных **112** (схема 55).

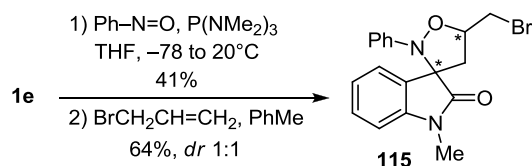
На примере взаимодействия изатина (**1a**), диэтилфосфита и бензиламина была изучена каталитическая активность комплекса тетра(*мет*-бутил)фталоцианина (PhcAlCl). Показано, что в этом случае протекают два конкурентных процесса – образование аминофосфоната **113** (реакция Кабачника–Филдса) и гидроксифосфоната **114** (реакция Абрамова)<sup>124</sup> (схема 56).

Схема 56



В реакции 1-метилизатина (**1e**) с гексаметилтриамидофосфитом в присутствии нитрозобензола образуется соответствующий нитрон, который при обработке аллилбромидом дает спироизоксазолидин **115** с выходом 64% в диастереомерном соотношении 1:1<sup>125</sup> (схема 57).

Схема 57

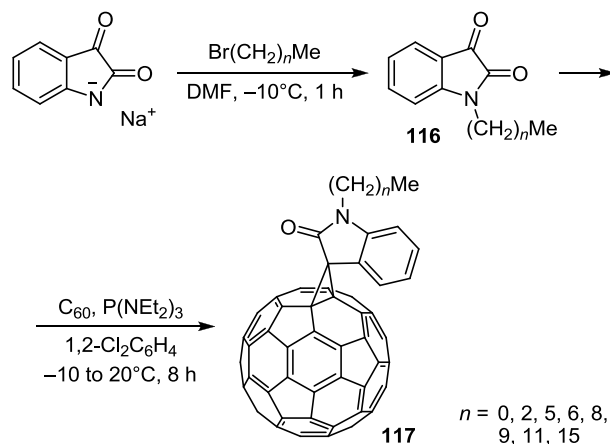


В результате трехкомпонентной реакции 1-алкилизатинов **116** с гексаэтилтриамидофосфитом в присутствии фуллерена  $\text{C}_{60}$ <sup>126,127,129</sup> с выходами 20–47% были получены метанофуллерены **117**. Солнечные элементы на основе соединений **117** показали КПД больше 1%<sup>128,130</sup> (схема 58).

### СОЕДИНЕНИЯ ФОСФОРА КАК КАТАЛИЗАТОРЫ РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ ИЗАТИНОВ

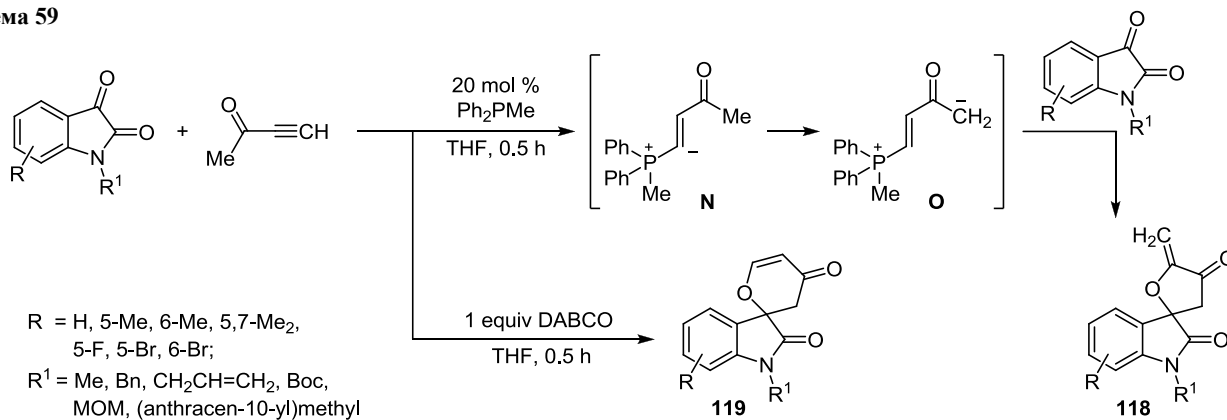
Соединения фосфора (III–V) находят широкое применение в органическом синтезе в качестве нуклеофильных (производные P(III)) и электрофиль-

Схема 58



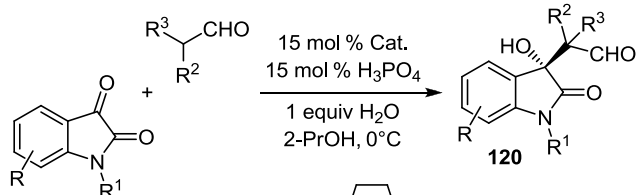
ных (производные P(IV,V)) катализаторов. В данном разделе приведен ряд ключевых работ по использованию производных фосфора в качестве катализаторов в синтетических трансформациях изатиннов. Так, реакция Мориты–Бейлиса–Гиллмана (МБН) – один из современных методов образования связи C–C в системе активированный алкен ( $\alpha$ -положение) – альдегид (непредельный углеродный электрофил) – нуклеофильный катализатор (амин, фосфин). Производные 3- $\text{R},\text{R}'$ -метилениндолин-2-онов и изатина были введены в реакцию с аллилкарбоксилатами и этинилкетонами при катализе фосфинами как нуклеофилами. При этом были получены различные индолсодержащие спироциклические производные **118**, **119**.<sup>131–134</sup> Интересно отметить, что результат реакции зависит от природы основания: при использовании диазабициклооктана (DABCO) образуется спираи **119**, а в случае метилдифенилфосфина – спираи **118**. Mohammadi и соавторы<sup>135</sup> связывают образование спираи **118** с генерированием в реакционной смеси цвиттер-иона **N**, который затем трансформируется в цвиттер-ион **O** и атакует молекулу изатина. В работе<sup>134</sup> для синтеза спираинов использовали палладиевый катализатор, содержащий в качестве лиганда *N,N*-диалкилдибензо- $[d,f][1,3,2]$ диоксафосфепин-6-амины, в том числе с хиральными группами при атоме азота (схема 59).

Схема 59

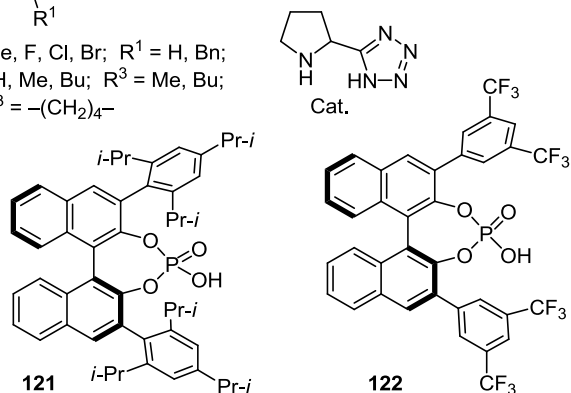


Мохаммади и соавторы<sup>135</sup> описали взаимодействие производных изатина с альдегидами при катализе фосфорной кислотой и производным тетразола с образованием 3-гидроксииндолов **120**. В этой же работе в качестве катализаторов использовали стерически затрудненные фосфорные кислоты **121**, **122** (схема 60).

Схема 60

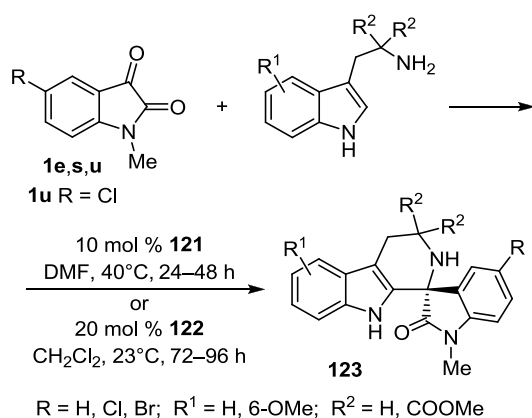


$R = \text{Me, F, Cl, Br}$ ;  $R^1 = \text{H, Bn}$ ;  
 $R^2 = \text{H, Me, Bu}$ ;  $R^3 = \text{Me, Bu}$ ;  
 $R^2+R^3 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$



Кислоты **121**, **122** также были использованы в качестве катализаторов реакции некоторых изатинов с (2-аминоэтил)индолами, в результате которой были получены спироциклические соединения **123**<sup>136</sup> (схема 61).

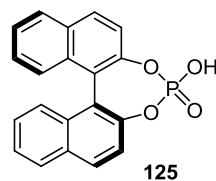
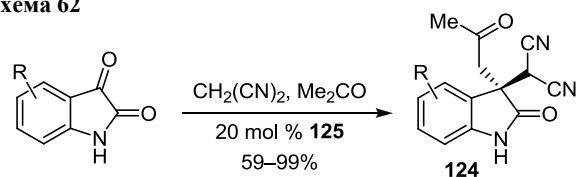
Схема 61



Замещенные изатины были использованы в реакции Михаэля для синтеза производных **124** с применением хиральных стерически затрудненных фосфорных кислот, таких как соединение **125**, для увеличения энантио-селективности реакции<sup>137</sup> (схема 62).

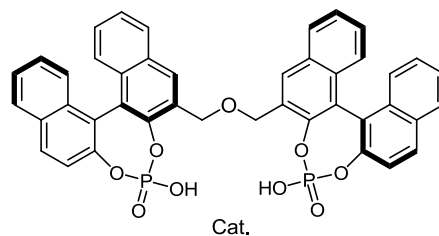
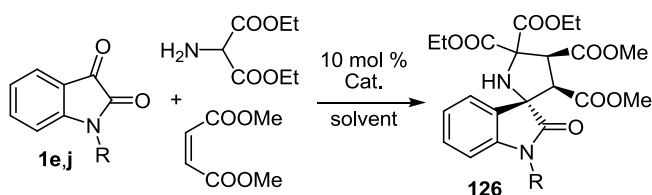
Синтез биологически активного спиро[индолин-3,2'-пирролидина] **126**, проявляющего умеренную цитотоксичность, был осуществлен Shi с сотр.<sup>138</sup> с применением хиральных фосфорных катализаторов, аналогичных структурам **121**, **122** (схема 63).

Схема 62



$R = \text{H, F, Cl, Br, Me, OMe, NO}_2$

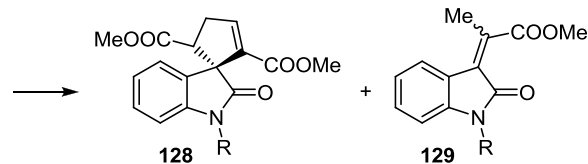
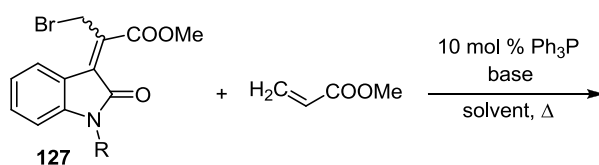
Схема 63



$R = \text{Me, Bn}$ ; solvent: PhMe,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$

Метил-3-бром-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)пропаноаты **127** реагируют с метилакрилатом при катализе трифенилфосфином и карбонатом калия в атмосфере аргона при  $120^\circ\text{C}$  в течение 8 ч, образуя 3-спиро[циклопент[2]ен-1,3'-индолины] **128** с хорошими выходами.<sup>139</sup> Наряду с этим соединением образуется метил-2-(2-оксоиндолин-3-илиден)пропаноат **129** (схема 64).

Схема 64

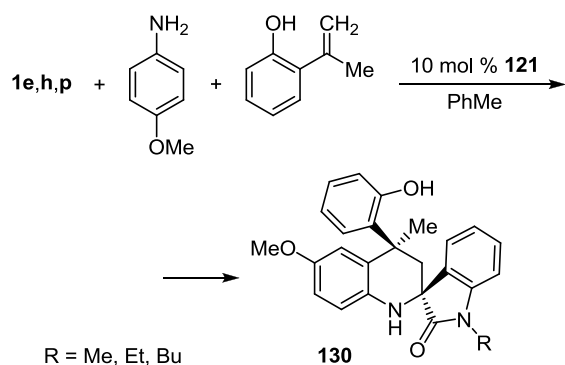


$R = \text{Me, Bz, propargyl}$

Изатины **1e,h,p** были использованы в трехкомпонентной реакции Поварова, катализируемой хиральной фосфорной кислотой **121**.<sup>140</sup> Отмечено, что первоначально образуется изатин-3-имин, который далее

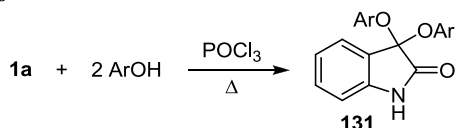
реагирует с гидроксистирилом. Полученные спиро-[индолин-3,2'-хинолины] **130** проявили высокую противогрибковую и антибактериальную активность (схема 65).

Схема 65



При взаимодействии изатина (**1a**) с фенолами, нафтолами или динафтолами в присутствии  $\text{POCl}_3$  образуются производные 2-оксоиндолина **131**, содержащие в положении 3 диарилоксиацетальный фрагмент<sup>141</sup> (схема 66).

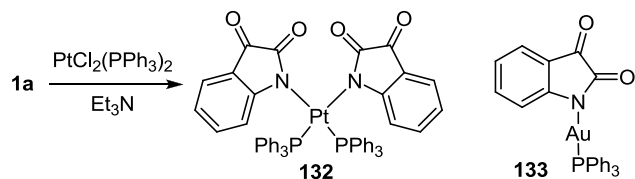
Схема 66



#### ДРУГИЕ РЕАКЦИИ ИЗАТИНА С СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА

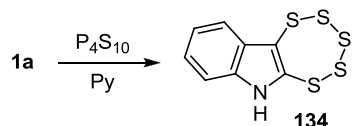
Реакция изатина **1a** с дихлоридом бис(трифенилфосфин)платины в метаноле в присутствии триэтиламина приводит к образованию комплексов с одним или двумя гетероциклическими фрагментами **132**.<sup>142</sup> Золотосодержащие производные изатина **133** со связью N–Au описаны в работе<sup>143</sup> (схема 67).

Схема 67



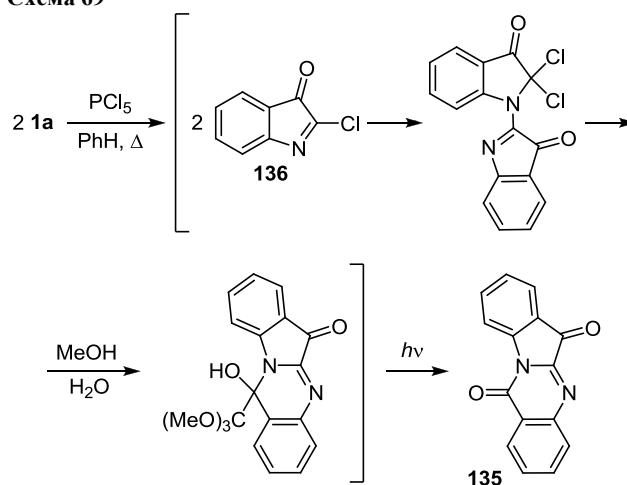
Реакция изатина (**1a**) с тетрафосфордекасульфидом в пиридине приводит к образованию пентатиепино[6,7-*b*]-индола **134**<sup>144,145</sup> (схема 68).

Схема 68



При взаимодействии изатина с пятихлористым фосфором и последующем гидролизе водным метанолом образуется алкалоид триптантрин **135**<sup>146</sup> (схема 69).

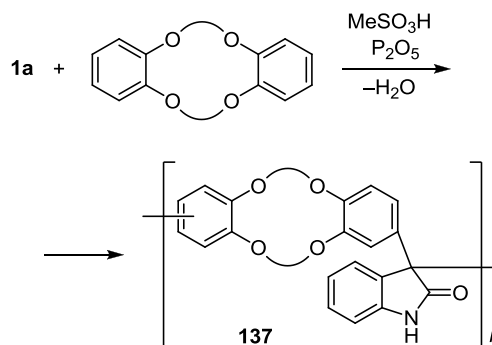
Схема 69



Промежуточное производное – 2-хлор-3*H*-индол-3-он **136** – может быть получен действием  $\text{PCl}_5$ <sup>147</sup> на изатин **1a**.

Конденсацией изатина **1a** с краун-эфиром в присутствии оксида фосфора(V) и метансульфокислоты получены полимерные структуры **137**, растворимые в органических растворителях и образующие гибкие прозрачные пленки<sup>148</sup> (схема 70).

Схема 70



Пристальное внимание исследователей к химии изатина связано прежде всего с высокой биологической активностью его производных, среди которых имеется целая группа алкалоидов. Проведенный краткий анализ работ по взаимодействию производных изатина и фосфора(III–V) показывает довольно широкое многообразие реализующихся химических процессов: реакции фосфорилирования, различные конденсации и димеризации, деоксигенирование, образование спироциклических структур. При этом большинство превращений затрагивает активную карбонильную группу в положении 3 изатина. Большой блок работ посвящен использованию изатинов в качестве карбо-



нильного компонента в реакциях циклоприсоединения, протекающих по различным механизмам. В последнее время появились и работы, в которых описано получение соединений, имеющих другие аспекты применения (лиганды для катализаторов, полимерные материалы и т. д.). Несмотря на большое число работ, в которых были использованы органические соединения фосфора, очень мало данных о механизмах взаимодействия, которые зачастую просто постулируются. Не так много работ посвящено и синтезу производных изатина, содержащих фосфорный фрагмент. Между тем, учитывая высокую биологическую активность производных фосфора, следует ожидать и новых интересных видов активности таких соединений, тем более что уже имеются указания на высокую антимикробную и фунгицидную активность фосфорсодержащих гидразонов, полученных из производных изатина.<sup>108,109</sup> Следует отметить и повышенное внимание исследователей к реакциям дезоксигенирования различных изатинов под действием производных Р(III), поскольку при этом образуются практически важные производные изоиндиго. В целом можно заключить, что дальнейшее исследование реакций различных производных фосфора с изатинами и их гетероциклическими аналогами представляется перспективным как в синтетическом, так и в механистическом аспектах.

#### Список литературы

- Gribble, G. W. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *26*, 488.
- Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195.
- Shiri, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508.
- Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620.
- Ali, N. A. S.; Dar, B. A.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1792.
- Biswal, S.; Sahoo, U.; Sethy, S.; Kumar, H. K. S.; Banerjee, M. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2012**, *5*(1), 1.
- Sharma, V.; Kumar, P.; Pathaka, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491.
- Robb, M. J.; Ku, S.-Y.; Brunetti, F. G.; Hawker, C. J. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 1263.
- Pal, M.; Sharma, N. K.; Priyanka; Jha, K. K. *J. Adv. Sci. Res.* **2011**, *2*, 35.
- Vine, K. L.; Matesic, L.; Locke, J. M.; Ranson, M.; Skropeta, D. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 397.
- Patel, H.; Darji, N.; Pillai, J.; Patel, B. *Int. J. Drug Res. Tech.* **2012**, *2*, 225.
- Cerchiaro, G.; da Costa Ferreira, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1473.
- Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104.
- Borad, M. A.; Bhoi, M. N.; Prajapati, N. P.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 897.
- Lashgari, N.; Ziarani, G. M. *ARKIVOC* **2012**, (i), 277.
- Жунгиеру, Г. И.; Рехтер, М. А. *Изатин и его производные*; Штиинца: Кишинев, 1977.
- Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273.
- Medvedev, A. E.; Goodwin, B.; Clow, A.; Halket, J.; Glover, V.; Sandler, M. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *44*, 590.
- Medvedev, A.; Buneeva, O.; Glover, V. *Biol.: Targets Ther.* **2007**, *1*, 151.
- Hamaue, N.; Yamazaki, N.; Minami, M.; Endo, T.; Hirahuji, M.; Monma, Y.; Togashi, H. *Gen. Pharmacol.* **1998**, *30*, 387.
- Pervez, H.; Iqbal, M. S.; Tahir, M. Y.; Nasim, F. H.; Choudhary, M. I.; Khan, K. M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 848.
- Sridhar, S. K.; Pandeya, S. N.; Stables, J. P.; Ramesh, A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *16*, 129.
- Verma, M.; Pandeya, S. N.; Singh, K. N.; Stables, J. P. *Acta Pharm.* **2004**, *54*, 49.
- Kumar, S.; Dhar, D. N.; Saxena, P. N. *J. Sci. Ind. Res.* **2009**, *68*, 181.
- McIntyre, I. M.; Norman, T. R. *J. Neural Transm.* **1990**, *79*, 35.
- Chen, L.-R.; Wang, Y.-C.; Lin, Y. W.; Chou, S.-Y.; Chen, S.-F.; Liu, L. T.; Wu, Y.-T.; Kuo, C.-J.; Chen, T. S.-S.; Juang, S.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3058.
- Medvedev, A. E.; Sandler, M.; Glover, V. *Life Sci.* **1998**, *62*, 2391.
- Medvedev, A. E.; Clow, A.; Sandler, M.; Glover, V. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 385.
- Gurevich, P. A.; Yaroshevskaya, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1361. [Химия гетероцикл. соединений **2000**, 1587.]
- Гуревич, П. А.; Ахметова, Г. З.; Губайдуллин, А. Т.; Москва, В. В.; Литвинов, И. А. *Журн. общ. химии* **1998**, *68*, 1570.
- Ахметова, Г. З.; Гуревич, П. А.; Москва, В. В.; Архипов, В. П. *Журн. общ. химии* **1998**, *68*, 2055.
- Maheshwara Rao, K. U.; Dinneswara Reddy, G.; Chung, C.-M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 1104.
- Shankar, J.; Karnakar, K.; Srinivas, B.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3938.
- Peng, L.; Wang, L.; Bai, J.; Jia, L.; Yang, Q.; Huang, Q.; Xu, X.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1157.
- Nagarapu, L.; Mallepalli, R.; Nikhil Kumar, U.; Venkateswarlu, P.; Bantu, R.; Yeramanchi, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1699.
- Mahran, M. R. H.; Khidre, M. D.; Abdou, W. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *101*, 17.
- Hosseini-Sarvari, M.; Tavakolian, M. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 1117.
- Deng, T.; Wang, H.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5843.
- Wang, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Heteroat. Chem.* **2012**, *23*, 449.
- Mustafa, A.; Sidky, M. M.; Spoliman, F. M. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 393.
- Sharma, D.; Bansal, R. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 29.
- Abdou, W. M.; Abd El-Rahman, N. M.; Mahran, M. R. H. *J. Prakt. Chem.* **1989**, *331*, 906.
- Рийсалю, Х. Й.; Васильев, В. В.; Ионин, Б. И. *Журн. общ. химии* **1984**, *54*, 563.
- Рийсалю, Х. Й.; Васильев, В. В.; Ионин, Б. И. *Журн. общ. химии* **1985**, *55*, 2237.
- Ахметова, Г. З.; Гуревич, П. А.; Москва, В. В. *Журн. общ. химии* **1998**, *68*, 2057.
- Musin, L. I.; Bogdanov, A. V.; Krivolapov, D. B.; Dobrynin, A. B.; Litvinov, I. A.; Mironov, V. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 822. [Журн. орган. химии **2014**, *50*, 839.]
- Разумов, А. И.; Гуревич, П. А.; Нуртдинов, С. Х.; Муслимов, С. А.; Тьльнова, Л. М. *Журн. общ. химии* **1977**, *47*, 1421.
- Lathourakis, G. E.; Litinas, K. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 491.
- Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F.; Musin, L. I.; Buzykin, B. I.; Kononov, A. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 1977. [Журн. общ. химии **2008**, *78*, 1741.]
- Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F.; Musin, L. I.; Musin, R. Z. *Synthesis* **2010**, 3268.

51. Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F.; Musin, L. I.; Musin, R. Z.; Krivolapov, D. B.; Litvinov, I. A. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 81.
52. Bogdanov, A. V.; Musin, L. I.; Mironov, V. F. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 964. [Журн. общ. химии **2011**, *81*, 877.]
53. Bogdanov, A. V.; Bukharov, S. V.; Oludina, Y. N.; Musin, L. I.; Nugumanova, G. N.; Syakaev, V. V.; Mironov, V. F. *ARKIVOC* **2013**, (iii), 424.
54. Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F.; Sinyashin, O. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 906. [Журн. орган. химии **2014**, *50*, 921.]
55. Bogdanov, A. V.; Musin, L. I.; P'in, A. V.; Mironov, V. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1027.
56. Bogdanov, A. V.; Pashirova, T. N.; Musin, L. I.; Krivolapov, D. B.; Zaharova, L. Y.; Mironov, V. F.; Konovalov, A. I. *Chem. Phys. Lett.* **2014**, *594*, 69.
57. Мусин, Л. И.; Кутузова, Т. А.; Богданов, А. В. *Вестн. КГТУ* **2014**, *17*(22), 50.
58. Ashraf, R. S.; Kronemeijer, A. J.; James, D. I.; Sirringhaus, H.; McCulloch, I. *Chem. Commun.* **2012**, 3939.
59. Kleebblatt, D.; Siyo, B.; Hein, M.; Iaroshenko, V. O.; Iqbal, J.; Villinger, A.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 886.
60. Xu, S.; Ai, N.; Zheng, J.; Zhao, N.; Lan, Z.; Wen, L.; Wang, X.; Pei, J.; Wan, X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 8340.
61. El-Kateb, A. A.; Hennawy, I. T.; Shabana, R.; Osman, F. H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1984**, *20*, 329.
62. Dasari, R. R.; Dindar, A.; Lo, C. K.; Wang, C.-Y.; Quinton, C.; Singh, S.; Barlow, S.; Fuentes-Hernandez, C.; Reynolds, J. R.; Kippelen, B.; Marder, S. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 19345.
63. Guang, J.; Guo, Q.; Zhao, J. C.-G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3174.
64. Singh, M. S.; Mishra, G. G.; Mehrotra, K. N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 177.
65. Disteldorf, W.; Regitz, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 225.
66. Regitz, M.; Disteldorf, W.; Eckstein, U.; Weber, B. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3979.
67. Poschenrieder, H.; Stachel, H.-D. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1457.
68. Tatarinov, D. A.; Bogdanov, A. V.; Buzukin, B. I.; Mironov, V. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 518. [Журн. орган. химии **2014**, *50*, 529.]
69. Разумов, А. И.; Гуревич, П. А.; Муслимов, С. А.; Усачева, В. Г. *Журн. общ. химии* **1976**, *46*, 2381.
70. Ammetto, I.; Gasperi, T.; Loreto, M. A.; Migliorini, A.; Palmarelli, F.; Tardella, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6189.
71. Разумов, А. И.; Ярмухаметова, Д. Х.; Кудрявцев, Б. В.; Гуревич, П. А.; Муслимов, С. А. *Журн. общ. химии* **1978**, *48*, 228.
72. Shimazawa, R.; Kuriyama, M.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3350.
73. Osman, F. H.; El-Samahy, F. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1863.
74. Osman, F. H.; El-Samahy, F. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *134*, 437.
75. Chen, Z.; Fan, J.; Kende, A. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 79.
76. Kaku, H.; Takuwa, T.; Kageyama, M.; Nozawa, K.; Doihara, H. EP Patent 2261206.
77. Roth, G. J.; Heckel, A.; Walter, R.; Tontsch-Grunt, U.; Sprevak, W.; Van Meel, J. C. A. US Patent 6794395.
78. He, Y.; Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Ellis, D. A.; Wu, B.; Wu, T. Y.-H.; Bursulaya, B. WO Patent 2004037247.
79. Baba, K.; Kozawa, M.; Hata, K.; Ishida, T.; Inoue, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2182.
80. Parvatkar, P. T.; Tilve, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6594.
81. Sassatelli, M.; Debiton, É.; Aboab, B.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 709.
82. Bouchikhi, F.; Rossignol, E.; Sancelme, M.; Aboab, B.; Anizon, F.; Fabbro, D.; Prudhomme, M.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2316.
83. Messaoudi, S.; Sancelme, M.; Polard-Housset, V.; Aboab, B.; Moreau, P.; Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 453.
84. Huang, A.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14043.
85. Kraus, G. A.; Guo, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3061.
86. Coda, A. C.; Desimoni, G.; Quadrelli, P.; Rigueti, P. P.; Tacconi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 301.
87. Eberle, M. K.; Kahle, G. G.; Shapiro, M. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2210.
88. Freeman, D. B.; Holubec, A. A.; Weiss, M. W.; Dixon, J. A.; Kakefuda, A.; Ohtsuka, M.; Inoue, M.; Vaswani, R. G.; Ohki, H.; Doan, B. D.; Reisman, S. E.; Stoltz, B. M.; Day, J. J.; Tao, R. N.; Dieterich, N. A.; Wood, J. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6647.
89. Majik, M. S.; Rodrigues, C.; Mascarenhas, S.; D'Souza, L. *Bioorg. Chem.* **2014**, *54*, 89.
90. Kozminykh, V. O.; Lomidze, K. Sh.; Kozminykh, E. N.; Berezin, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 521. [Химия гетероцикл. соединений **2004**, 619.]
91. Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Wu, T. Y.-H.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2105.
92. Nakazaki, A.; Mori, A.; Kobayashi, S.; Nishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7131.
93. Козьминных, Е. Н.; Березина, Е. С.; Козьминных, В. О. *Журн. общ. химии* **1996**, *66*, 1128.
94. Soliman, F. M.; Khalil, K. M.; Said, M. M.; Maigali, S. S. *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*, 451.
95. Alizadeh, A.; Mokhtari, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3519.
96. Alizadeh, A.; Mokhtari, J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 124.
97. Alizadeh, A.; Mokhtari, J. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1315.
98. Zurwerra, D.; Wullschlegel, C. W.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6936.
99. Hughes, C. C.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2528.
100. Liu, Y.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, 4421.
101. Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Zhao, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2512.
102. Adib, M.; Sheikhi, E.; Kavooosi, A.; Bijanzadeh, H. R. *Synthesis* **2010**, 4082.
103. Gasperi, T.; Loreto, M. A.; Migliorini, A.; Ventura, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 385.
104. Falsone, G.; Cateni, F.; El-Alali, A.; Papaioannou, A.; Ravalico, L.; Furlani, A. *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1992**, *2*, 104.
105. Falsone, G.; Cateni, F.; Denardo, M. M.; Darai, M. M. *Z. Naturforsch.* **1993**, *48 b*, 1391.
106. Meanwell, N. A.; Roth, H. R.; Smith, E. C. R.; Wedding, Kim Wright, J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6897.
107. Jagadeeswara Rao, P.; Bhawani Aishwarya, K. S.; Ishrath Begum, D.; Ravindranath, L. K. *Pharma Chem.* **2012**, *4*, 1935.
108. Bhawani Aishwarya, K. S.; Jagadeeswara Rao, P.; Spoorthy, Y. N.; Ishrath Begum, D.; Ravindranath, L. K. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 4052.
109. Bagrov, F. V.; Kolyamshin, O. A.; Bagrov, D. F. *Russ. J. Gen. Chem.* **1999**, *69*, 901. [Журн. общ. химии **1999**, *69*, 938.]
110. Esmaili, A. A.; Amini, S.; Bodaghi, A. *Synlett* **2007**, 1452.
111. Esmaili, A. A.; Bodaghi, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1169.
112. Azizian, J.; Karimi, A. R.; Arefrad, H.; Mohammadi, A. A.; Mohammadzadeh, M. R. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 729.
113. Yavari, I.; Hossaini, Z.; Sabbaghan, M.; Ghazanfarpour-Darjani, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9423.
114. Ziyaadini, M.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S. M. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1681.

115. Marandi, G.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Heydari, R.; Habibi-Khorassani, S. M.; Torbati, N. A.; Sajadikhah, S. S.; Saravani, D.; Rakhshanipour, M.; Gholamipour, S.; Rostami-Charati, F.; Skelton, B. W.; Makha, M.; Zare, Z.; Lashkari, M. *Heteroat. Chem.* **2011**, *22*, 630.
116. Yavari, I.; Dehghan, Sh.; Alborzi, A. R.; Mohtat, B. *Polish J. Chem.* **2005**, *79*, 845.
117. Baharfār, R.; Heydari, A.; Saffarian, N. *J. Chem. Res., Synop.* **2001**, 536.
118. Nair, V.; Biju, A. T.; Vinod, A. U.; Suresh, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5139.
119. Yavari, I.; Hossaini, Z.; Karimi, E. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1267.
120. Al-Resayes, S.-I. *Spectrosc. Lett.* **1999**, *32*, 315.
121. Shakibaei, G. I.; Feiz, A.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A. *Chem. Pharm. Bull., Int. Ed.* **2010**, *58*, 896.
122. Shakibaei, G. I.; Samadi, S.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 295.
123. Hosseini-Sarvari, M.; Tavakolian, M. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1014.
124. Matveeva, E. D.; Podrugina, T. A.; Prisyajnoy, M. V.; Zefirov, N. S. *Rus. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 1209. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1164.]
125. Chavannavar, A. P.; Oliver, A. G.; Ashfeld, B. L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10853.
126. Romanova, I. P.; Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F.; Shaikhutdinova, G. R.; Larionova, O. A.; Latypov, Sh. K.; Balandina, A. A.; Yakhvarov, D. G.; Gubaidullin, A. T.; Saifina, A. F.; Sinyashin, O. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2548.
127. Romanova, I. P.; Shaikhutdinova, G. R.; Yusupova, G. G.; Bogdanov, A. V.; Musin, L. I.; Yakhvarov, D. G.; Valitov, M. I.; Nizameev, I. R.; Mironov, V. F.; Sinyashin, O. G. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 867. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 847.]
128. Romanova, I. P.; Bogdanov, A. V.; Izdelieva, I. A.; Trukhanov, V. A.; Shaikhutdinova, G. R.; Yakhvarov, D. G.; Latypov, Sh. K.; Mironov, V. F.; Dyakov, V. A.; Golovnin, I. V.; Paraschuk, D. Yu.; Sinyashin, O. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1121.
129. Bogdanov, A. V.; Yusupova, G. G.; Romanova, I. P.; Latypov, S. K.; Krivolapov, D. B.; Mironov, V. F.; Sinyashin, O. G. *Synthesis* **2013**, 668.
130. Valitov, M. I.; Romanova, I. P.; Gromchenko, A. A.; Shaikhutdinova, G. R.; Yakhvarov, D. G.; Bruevich, V. V.; Dyakov, V. A.; Sinyashin, O. G.; Paraschuk, D. Yu. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2012**, *103*, 48.
131. Lian, Z.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 581.
132. Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2401.
133. Zhang, X.; Cao, S.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1548.
134. Shintani, R.; Hayashi, S.; Murakami, M.; Takeda, M.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3754.
135. Mohammadi, S.; Heiran, R.; R. P. Herrera, Márques-López, E. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2131.
136. Badillo, J. J.; Silva-García, A.; Shupe, B. H.; Fettingner, J. C.; Franz, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5550.
137. Liu, L.; Wu, D.; Li, X.; Wang, S.; Li, H.; Li, J.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1692.
138. Shi, F.; Tao, Z.; Luo, S.; Tu, S.; Gong, L. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 6885.
139. Selvakumar, K.; Vaithiyathana, V.; Shanmugam, P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2826.
140. Shi, F.; Xing, G.; Zhu, R.; Tan, W.; Tu, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 128.
141. Габель, Ю. О.; Зубаровский, В. М. *Журн. общ. химии* **1937**, *7*, 305.
142. Law, J. M.; Henderson, W.; Nicholson, B. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, *24*, 4587.
143. Churakov, A. V.; Kuz'mina, L. G.; Howard, J. A. K.; Grandberg, K. I. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1998**, *C54*, 54.
144. Bergman, J.; Stålhandske, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5279.
145. Janosik, T.; Bergman, J.; Stensland, B.; Stålhandske, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 330.
146. Cornforth, J.; Hitchcock, P. B.; Rozos, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2787.
147. Sawiski, E.; Stanley, T. W.; Hauser, T. R.; Barry, R. *Anal. Chem.* **1959**, *31*, 1664.
148. Zolotukhin, M. G.; Hernández, M. G.; Lopez, A. M.; Fomina, L.; Cedillo, G.; Nogales, A.; Ezquerro, T.; Rueda, D.; Colquhoun, H. M.; Fromm, K. M.; Ruiz-Treviño, A.; Ree, M. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4696.