

На правах рукописи

РУДЯКОВА  
ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ  
ОРГАНИЛГЕТЕРОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Специальность 02.00.03 - «Органическая химия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

ИРКУТСК – 2003

Работа выполнена в лаборатории химии серы  
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель      доктор химических наук, профессор  
Мирскова Анна Николаевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Власова Наталья Николаевна

доктор химических наук  
Сахабутдинов Асхат Абдрахманович

Ведущая организация: Ярославский      государственный      технический  
университет

Защита состоится 16 сентября 2003 года в 11<sup>00</sup> часов на заседании  
диссертационного совета Д 003.052.01 при Иркутском институте химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского  
института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат разослан «1» августа 2003 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к. х. н.



И.И. Цыханская

2003-А  
12530

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Важной областью органической химии является химия органилгетероалканкарбоновых кислот, находящих все возрастающее применение в медицине, биотехнологии, сельском хозяйстве и технике.

В связи с этим разработка методов синтеза новых представителей класса органилгетероалканкарбоновых кислот остается актуальной задачей.

В настоящее время широко развиваются реакции амидополигалогеналкилирования ароматических и гетероциклических соединений. Вовлечение арокси-, арилсульфанилуксусных кислот, фенолов и тиофенолов в реакции с полигалогенэтилиден- и -этиламидами сульфоновых, карбоновых кислот позволит получить новые производные органилгетероалканкарбоновых кислот, содержащих в своей структуре дополнительные фармакофорные и синтетически важные группы – трихлорметильную, амидную и др. В то же время, изучение реакций галогенсодержащих азометинов и их производных с арилгетероалканкарбоновыми кислотами и эфирами, фенолами, индолами позволит полнее реализовать реакционный потенциал как иминов полигалогенальдегидов, так и указанных замещенных аренов.

**Цель работы** разработка удобных препаративных методов синтеза и исследование новых производных органилгетероалканкарбоновых кислот; формирование и развитие синтетических подходов к многофункциональным органилсульфанил-, органилоксиалканкарбоновым кислотам и их производным – биологически активным соединениям, перспективным флотореагентам, и веществам с комплексом других практически ценных свойств.

Данная работа является частью плановых исследований Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Часть работы выполнена в рамках молодежного научного проекта «От N,N-дихлорамидов и полигалогенэтенон к  $\alpha$ -аминокислотам и альдегидам. Разработка стратегии синтеза», поддержанного Комиссией РАН по работе с молодежью, грант № 158/2000.



### **Научная новизна и практическая ценность.**

Впервые в реакции С-амидотрихлорэтилирования N-арилсульфонил-, -этоксикарбонилиминами хлораля в присутствии олеума вовлечены функционально замещенные арены – фенолы и арилгетероуксусные кислоты.

Найдены условия и осуществлено региоспецифичное С-(2,2,2-трихлор-1-амидо)этилирование ароксид- и арилсульфанилуксусных кислот и эфиров трихлорэтилиден- и трихлорэтиламидами сульфоновых и карбоновых кислот.

Установлено, что взаимодействие N-(2,2,2-трихлорэтилиден)арилсульфонамидов в присутствии олеума и 1-функционально замещенных 2,2,2-трихлорэтиларилсульфонамидов в серной кислоте с фенолами приводит к получению трихлорамидоэтилзамещенных фенолов, перспективных для создания производных ароксикалканкарбоновых кислот.

Показано, что индол и его 1- и 2-метилпроизводные вступают во взаимодействие с N-(2,2,2-трихлорэтилиден)арилсульфонамидами, образуя 3-(1-арилсульфонамидо-2,2,2-трихлорэтил)индолы – полупродукты для синтеза N-арилсульфонилзамещенных (индол-3-ил)аминоуксусных кислот, высокоактивных стимуляторов роста бифидобактерий.

Разработаны методы гидролитического преобразования трихлорметильной группы трихлорамидоэтилзамещенных арилгетероуксусных кислот и индолов до карбоксильной и получен ряд новых представителей арилгетероуксусных и индолиламиноуксусных кислот.

Разработан технологичный способ синтеза ряда (индол-3-ил)сульфанилалканкарбоновых кислот, основанный на взаимодействии изотиурониевых солей индолов *in situ* с галогеналканкарбоновыми кислотами.

### **Апробация работы и публикации**

По материалам диссертации опубликовано 8 статей, 4 тезисов докладов, получен 1 патент.

Результаты работы были представлены на симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений, г. Санкт-Петербург, 1998; дважды на молодежной научной школе по органической

химии, г. Екатеринбург, 1999; на Всероссийском симпозиуме по химии органических соединений кремния и серы, посвященном 80-летию со дня рождения М.Г. Воронкова, г. Иркутск, 2001.

### **Объём и структура работы**

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвящённого методам получения и исследованию свойств органилсульфанил-, сульфанил-, сульфониалканкарбоновых кислот и их производных, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 297 наименований.

Диссертация включает 150 страниц основного текста, 34 таблицы, 2 рисунка.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

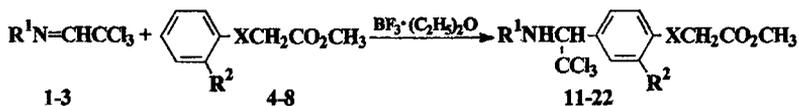
### **1. Разработка методов С-амидотрихлорэтилирования арилгетероуксусных кислот их эфиров, фенолов как способ получения функционализированных органилгетероалканкарбоновых кислот**

С целью получения новых производных арилсульфанил- и ароксиуксусных кислот содержащих в своей структуре ряд фармакофорных и синтетически важных фрагментов, таких как трихлорметильный, амидный, карбоксильный, сочетание которых в одной молекуле может привести к продуктам с ценными свойствами, нами изучены реакции арилгетероуксусных кислот с арилсульфонилиминами и алкоксикарбонилиминами хлораля, 1-функционально замещёнными 2,2,2-трихлорэтиламидами сульфоновых и карбоновых кислот. С другой стороны, широкие возможности химии галогенсодержащих азометинов и их производных для направленного синтеза новых соединений с практически ценными свойствами, в том числе с ожидаемой биологической активностью, использованы не в полной мере и исследование их поведения в реакциях с арилгетероалканкарбоновыми кислотами позволит восполнить этот пробел.

## 1.1. С-Амидотрихлорэтилирование арокси-, арилсульфанилуксусных кислот и их эфиров

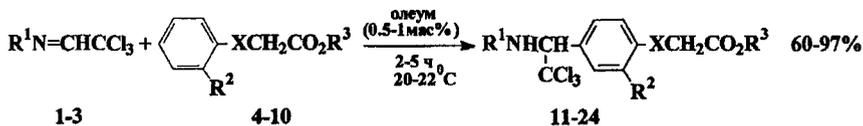
Высокая электрофильность связи C=N в трихлорэтилиденамидах сульфоновых и карбоновых кислот позволяет широко использовать их в качестве универсальных амидоалкилирующих агентов для введения амидополигалогенэтильной группы в разнообразные органические молекулы.

Нами изучено взаимодействие арилгетероуксусных кислот и их эфиров с трихлорэтилиденарилсульфонамидами и показано, что арокси- и арилсульфанилуксусные кислоты и эфиры не вступают в реакцию с N-арилсульфонил-имидами хлораля без катализаторов. При использовании  $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$  в условиях, при которых осуществляется полигалогенамидоалкилирование анизола и тиоанизола, удалось получить с выходом 70% продукт (14). Выходы других продуктов С-амидоалкилирования (11-13, 15-22) не превышали 10-15%.



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$  (1),  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$  (2),  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$  (3);  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (4);  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (5);  $\text{R}^2 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (6);  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (7);  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (8);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (11);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (12);  $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (13);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (14);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (15);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (16);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (17);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (18);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (19);  $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (20);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (21);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (22)

Установлено, что в присутствии олеума ряд арокси-, арилсульфанилуксусных кислот и их эфиров вступают во взаимодействие с трихлорэтилиденарилсульфонамидами и трихлорэтилиденэтоксикарбониламидом с образованием продуктов С-амидоалкилирования (11-24) с выходами до 97%.

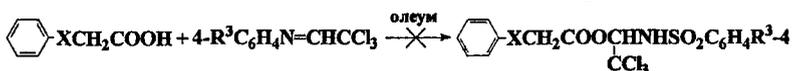
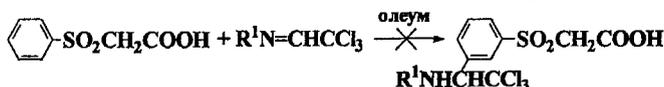
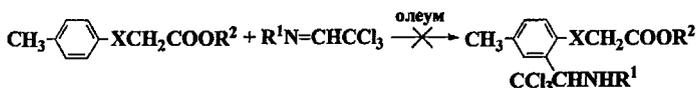


$\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (9);  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (10);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (23);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (24)

Реакцию проводили в атмосфере инертного газа, используя эквимольные количества реагентов, в трихлорэтилене или хлороформе.

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии процесс С-амидоалкилирования арокси- и арилсульфанилуksусных кислот и эфиров (4-10) протекает в положение 4 к  $\text{XCH}_2\text{COOR}^3$  фрагменту. Региоспецифичность С-амидоалкилирования бензольного кольца арокси- и арилсульфанилуksусных кислот и эфиров, по-видимому, связана не только с активацией положения 4 в аренах заместителями  $\text{XCH}_2\text{R}$ , но и с пространственными трудностями введения амидотрихлорэтильной группы в *o*-положение.

Вследствие стерических затруднений 4-замещенные арокси- и арилсульфанилуksусные кислоты и эфиры не вступают в реакцию с трихлорэтилендиарилсульфонамидами. Не удалось осуществить взаимодействия арилсульфонил- и этоксикарбонилиминов хлораля с арилсульфонилуksусными кислотами, вследствие дезактивирующего влияния электроотрицательной  $\text{SO}_2\text{R}$  группировки на протекание реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце этих соединений. Также не было выделено и продуктов нуклеофильного присоединения кислот по азометиновой связи иминов.



$\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}(\text{O})$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{Cl}$ ;  $\text{X} = \text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}_2$

Известно, что 1-гидрокси-, 1-арилсульфонамидо-, 1-алкоксикарбонил-амино-1-ациламидо-2,2,2-трихлорэтаны являются активными С-амидоалкилирующими агентами аренов в присутствии концентрированной серной кислоты.

Нами изучены реакции доступных 1-гидроксизамещенных трихлорэтил-амидов сульфоновых, карбоновых и этоксиугольной кислот (25-28) с ароксидо- и арилсульфанилукусными кислотами и их эфирами в присутствии серной, метансульфоновой и трифторметансульфоновой кислот.

Установлено, что N-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)амиды сульфоновых, карбоновых и карбаминовых кислот (25-28) не вступают в реакции с кислотами и эфирами (4-10) в присутствии серной кислоты.

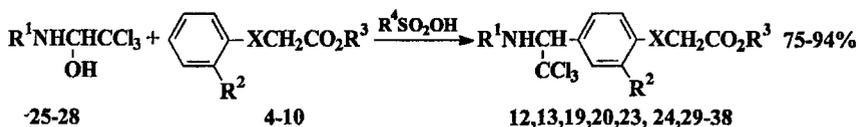
При использовании метан- или трифторметансульфонокислоты реакция 1-гидроксизамещенных трихлорэтиламидов (25-28) с ароксидо- и арилсульфанилукусными кислотами (9-10) и их эфирами (4-8) приводит к образованию 4-[2,2,2-трихлор-1-(амидо)этил]арилгетероуксусных кислот и эфиров (12, 13, 19, 20, 23, 24, 29-38) с выходом до 90%.

Изучено влияние температуры, времени, количества и строения сульфокислот на процесс взаимодействия арилгетероуксусных кислот и их эфиров (4-10) с N-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)амидами 4-хлорфенилсульфоновой (25) и карбоновых (26, 27, 28) кислот. Показано, что оптимальными условиями являются: объемное соотношение арена (4-10) к метансульфонокислоте  $\approx 1:4$ , температура 20<sup>0</sup>С, время 3-10 час; при использовании трифторметансульфонокислоты наибольших выходов продуктов (12, 13, 19, 20, 23, 24, 29-38), с минимальным количеством примеси амидов (39-42) (0.5-5%) удалось достичь при проведении реакции амидов (25-28) с аренами (4-10) при 20<sup>0</sup>С в течение 3-5 ч в смеси трифторметансульфонокислоты [1-2-кратное количество к аренам (4-10)] и СНСl<sub>3</sub> в объемном соотношении 1:1.

Таким образом, использование метан- и трифторметансульфонокислот в реакции N-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)амидов (25-28) с арилгетероуксусными кислотами и эфирами (4-10) позволило получить целевые продукты с хорошим выходом. Отмеченные факты можно объяснить тем, что процесс

амидоалкилирования проводится в гомогенной среде, и тем, что применение этих сильных кислот увеличивает протонирование гидроксиприламинов, а значит и активность карбокатионов из 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтиламинидов.

Так, трифторметансульфокислота ( $H_0=14.1$ ) превосходит по кислотности серную кислоту ( $H_0=12.1$ ) и олеум состава  $H_2SO_4:SO_3-3:1$  ( $H_0=13.6$ ), а безводная метансульфокислота, по-видимому, не уступает в кислотности водной серной кислоте.



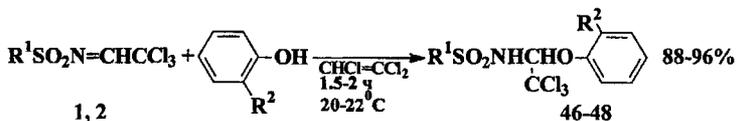
$R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$  (25);  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$  (26);  $R^1 = \text{CH}_3\text{C(O)}$  (27);  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)}$  (28);  $R^1 = \text{CH}_3\text{C(O)}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{O}$  (29);  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{O}$  (30);  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{O}$  (31);  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{O}$  (32);  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{O}$  (33);  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ,  $X = \text{O}$  (34);  $R^1 = \text{CH}_3\text{C(O)}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{S}$  (35);  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{S}$  (36);  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{S}$  (37);  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ,  $X = \text{S}$  (38);  $R^4 = \text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$

## 1.2. Реакции C-(2,2,2-трихлор-1-амидо)этилирования фенолов

До наших исследований процессы C-амидоалкилирования ацил-, сульфонилиминами полигалогенальдегидов функционально замещенных соединений не были известны.

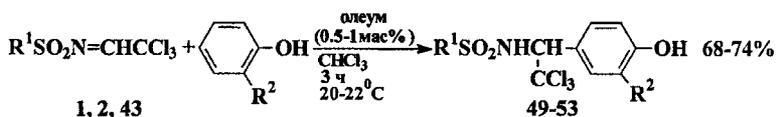
Нами изучены реакции трихлорэтиленарилсульфонаминов (1, 2, 43) и 1-функционально замещенных 2,2,2-трихлорэтиларилсульфонаминов (25, 44, 45) с фенолами.

При проведении реакции в отсутствие катализаторов получены продукты присоединения фенолов к 2,2,2-трихлорэтиленарилсульфонамидам (1, 2) - амиды (46-48).



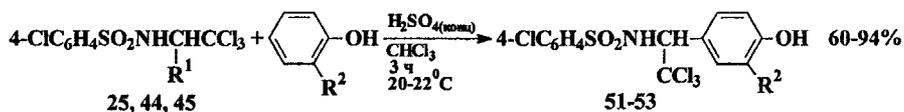
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (46);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (47);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (48)

В присутствии олеума реакция иминов (1, 2, 43) с фенолами осуществляется региоспецифично с образованием N-[2,2,2-трихлор-1-(4-гидроксифенилэтил)]арилсульфонамидов (49-53).



$\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (43);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (49);  $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (50);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (51);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (52);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{Cl}$  (53)

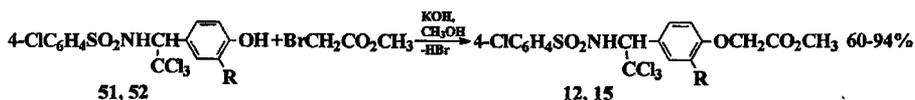
В присутствии концентрированной серной кислоты фенол, 2-метил- и 2-хлорфенол вступают во взаимодействие с N-(1-Нис-2,2,2-трихлорэтил)арилсульфонамидами (25, 44, 45), образуя продукты региоспецифичного С-амидотрихлорэтирования (49-53). 3(4)-Хлор- и 3(4)-метилфенолы в реакции С-амидоэтирования с имидами (1, 2, 43) и амидами (25, 44, 45) не вступают из-за стерических затруднений.



$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$  (44);  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}$  (45);  $\text{R}^2 = \text{H}$  (51);  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  (52);  $\text{R}^2 = \text{Cl}$  (53)

Продукты С-амидоэтирования тиофенола не были получены, поскольку в условиях проведения реакции наблюдается окисление тиола до дисульфида и их сульфирование с образованием соответствующих сульфопроизводных, неактивных в этом процессе.

Взаимодействие 4-замещенных фенолов (**51**, **52**) с метиловым эфиром бромуксусной кислоты приводит к образованию 2-Н-, 2-СН<sub>3</sub>-4-[2,2,2-трихлор-1-(4-хлорфенилсульфонамидо)этил]феноксиацетатов (**12**, **15**).

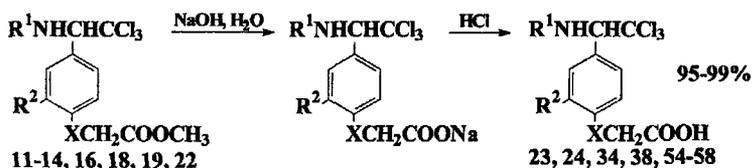


R= H (**12**); R= CH<sub>3</sub> (**15**)

## 2. Гидролиз сложноэфирной и полихлорметильной групп в эфирах ароксин и арилсульфанилуксусных кислот

Гидролитическое преобразование трихлорметильной группы 4-[2,2,2-трихлор-1-(амидо)этил]арилгетероацетатов до карбоксильной приведет к N-арилглицинам - продуктам для синтеза полипептидов и других производных аминокислот - потенциальным биологически активным веществам.

Установлено, что при нагревании эфиров (**11-14**, **16**, **18**, **19**, **22**) до 100<sup>0</sup>С с двукратным мольным избытком 2-5% водной щелочи в течение 20-30 минут происходит гидролиз сложноэфирной группировки. При подкислении HCl были выделены 4-[2,2,2-трихлор-1-(амидо)этил]арилгетероуксусные кислоты (**23**, **24**, **34**, **38**, **54-58**).

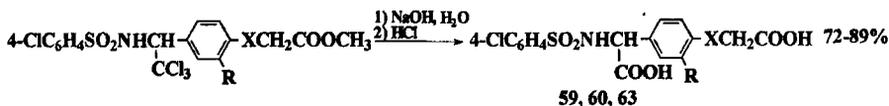


R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>= H, X= O (**54**); R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>, X= O (**55**); R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>= Cl, X= O (**56**); R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>= H, X= S (**57**); R<sup>1</sup>= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>, X= S (**58**)

Увеличение количества и концентрации водного раствора щелочи, а также времени и температуры реакции не приводит к препаративному получению двухосновных кислот. В образующейся трудноразделимой смеси дикарбоновых

кислот, арилсульфонамидов, водорастворимого неидентифицированного остатка, а также продуктов декарбоксилирования, содержание целевых продуктов (59, 60) составляло не более 40%.

Нами найдено, что гидролитическое преобразование  $\text{CCl}_3$  группы осуществляется при микроволновом облучении эфиров (12, 15, 19) с избытком щелочи в воде в течение 10 минут и приводит к 4-(2-карбоксиметил)гетерофенил(арилсульфонил)аминоуксусным кислотам (59, 60, 63).

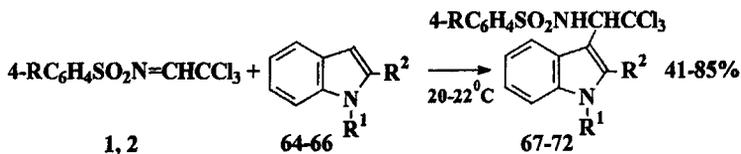


$\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{O}$  (59);  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{S}$  (60);  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{X}=\text{O}$  (63)

### 3. Синтез (индол-3-ил)аминоуксусных кислот

Одними из важнейших представителей природных ауксинов является индолилуксусная кислота. Для решения актуальной задачи получения производных этой кислоты нами изучены реакции С-амидотрихлорэтирования индолов трихлорэтиленарилсульфонамидами и дальнейшее гидролитическое преобразование продуктов до 1-арилсульфониламино(индол-3-ил)глицинов.

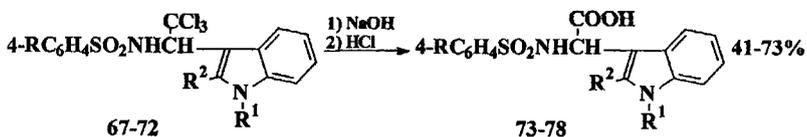
Показано, что N-(2,2,2-трихлорэтилен)арилсульфонамиды (1, 2) вступают в реакцию с индолом, его С- и N-метилпроизводными без катализатора, образуя 3-(2,2,2-трихлор-1-арилсульфонамидоэтил)индолы (65-70).



$\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$  (64);  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_3$  (65);  $\text{R}^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$  (66);  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$  (67);  $\text{R}=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$  (68);  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_3$  (69);  $\text{R}=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_3$  (70);  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$  (71);  $\text{R}=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$  (72)

Взаимодействие гетаренов (64-66) проводили в инертной атмосфере в трихлорэтилене (4 ч), бензоле или хлороформе (2.5 ч).

Для получения производных индолиламиноуксусных кислот осуществлено гидролитическое преобразование трихлорметильной группы индолов (67-72) при нагревании (100<sup>0</sup>С) водного раствора 3-(1-арилсульфонамидо-2,2,2-трихлорэтил)индолов (67-72) с четырехкратным мольным избытком щелочи в течение 4-5 ч. При последующей обработке реакционной смеси соляной кислотой выделены N-(арилсульфонил)индол-3-илглицины (73-78).



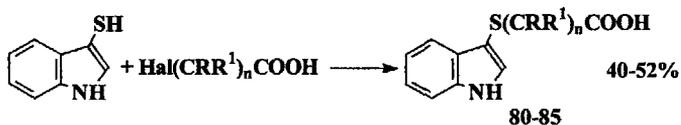
R= H, R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= H (73); R= Cl, R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= H (74); R= H, R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub> (75); R=Cl, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub> (76); R=H, R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H (77); R=Cl, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H (78)

#### 4. Разработка методов получения индолилсульфанил-, ароксилканкарбоновых кислот и их производных

Поиск методов синтеза новых представителей класса органилгетеро-алканкарбоновых кислот и их производных - потенциальных биологически активных веществ, исследование их свойств остаются актуальной задачей.

##### 4.1. Синтез (индол-3-илсульфанил)алканкарбоновых кислот

Ряд индолилсульфанилалканкарбоновых кислот (80-85) был синтезирован реакцией индол-3-тиола, полученного по известному методу из индола, тиомочевины, йода, с бром- или хлоралканкарбоновыми кислотами в спиртово-щелочной среде, в инертной атмосфере при нагревании и эквимольном соотношении реагентов.

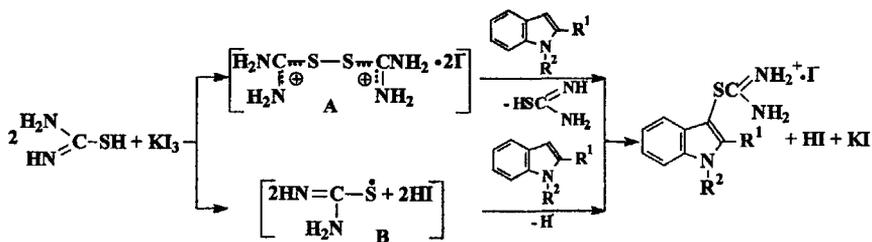


Hal=Cl, Br; R=R<sup>1</sup>= H, n= 1 (80); R= H, R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub>, n= 1 (81); R= H, R<sup>1</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n= 1 (82); R=R<sup>1</sup>= CH<sub>3</sub>, n= 1 (83); R=R<sup>1</sup>= H, n= 2 (84); R=R<sup>1</sup>= H, n= 3 (85)

Индоптиол чрезвычайно неустойчив, легко окисляется кислородом воздуха до 3,3'-дииндолилдисульфида, вследствие этого (индол-3-илсульфанил)алканкарбоновые кислоты, полученные в результате его конденсации с галогенкарбоновыми кислотами, загрязнены дисульфидом. Также этим приемом не удается осуществить синтез 1- и 2-замещенных индолилсульфанилалканкарбоновых кислот, поскольку 1 и 2-замещенные индолы при реакции с тиомочевинной, йодом и йодистым калием образовывали сложную смесь продуктов.

В работе получил дальнейшее развитие препаративный метод синтеза целевых кислот из изотиуруниевых солей индолов. Изучено влияние соотношения исходных реагентов и порядка их введения в реакцию на выход изотиуруниевой соли индола и установлено, что проведение реакции индола с тиомочевинной и йодом, при соотношении реагентов 1:2:1 соответственно, в инертной среде, приводит к получению индолилизотиуруний йодида с количественным выходом, при этом сокращается время реакции, и исключается наличие в реакционной смеси избытка йода, приводящего к снижению выхода целевого продукта, вероятно, за счет окисления гетероцикла и изотиуруниевой соли.

Установленная зависимость выхода индолилизотиуруний йодидов от соотношения реагентов и порядка их введения в реакцию, а также то, что использование двукратного избытка тиомочевинной в реакции исключает участие в процессе сульфенгалогенида – NH<sub>2</sub>C(=NH)SCl, позволила предположить два возможных пути получения изотиуруниевой соли индола: во-первых, образование дисульфид катиона (А) и взаимодействие его в момент выделения с индолом; во-вторых, радикальное замещение в индольном кольце, которое заключается в образовании тиильного радикала (В) и его взаимодействии с гетероциклическим соединением.



Показано, что при действии на S-(1-R-, 2-R<sup>1</sup>-индол-3-ил)изотиурионий иодиды, без предварительного их выделения, галогенкарбоновыми кислотами в присутствии щелочи образуются с высокими и стабильными выходами и высокой степенью чистоты индолилсульфанилалканкарбоновые кислоты (**80-91**). Особенно ценно то, что таким путем можно получать кислоты 1- и 2-замещенных индолов.



Hal=Cl, Br; R=R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>, n= 1 (**86**); R=R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n= 1 (**87**); R=R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, n= 1 (**88**); R=R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, n= 1 (**89**); R=R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>= H, R<sup>2</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, n= 1 (**90**); R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= H, R<sup>3</sup>= CH<sub>3</sub>, n= 1 (**91**)

Установлено, что введение в реакционный процесс на стадии взаимодействия изотиуриониевых солей с галогенкарбоновыми кислотами эквимольного индолу количества гидразингидрата позволяет повысить выход и чистоту конечных продуктов, вероятно за счет исключения побочных процессов окисления индолтиола и изотиуриониевых солей.

Аналогичный процесс был применен для получения пиррол-2-илсульфанилуксусных кислот. При взаимодействии 1-Н и 1-метилпиррола с тиомочвиной и йодом при соотношении реагентов 1:2:1 соответственно и затем с монохлоруксусной кислотой, как с добавлением гидразингидрата, так и без

него, нами также были получены (пиррол-2-илсульфанил)уксусные кислоты. Но целевые продукты содержали примесь неуставленного состава.



R= H (96); R=CH<sub>3</sub> (97)

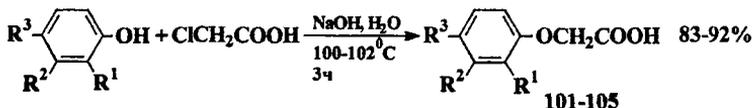
#### 4.2. Получение гидрокси- и карбоксиметоксифеноксиуксусных кислот

С целью получения гидроксифеноксиуксусных кислот, их водорастворимых солей и исследования биологической активности полученных соединений нами был усовершенствован известный метод получения этих кислот из соответствующих гидроксифенолов и монохлоруксусной кислоты.

Реакцию проводили, вводя в нагретый до 95-100<sup>0</sup>С раствор 2-гидроксифенолята натрия раствор монохлоруксуснокислого натрия порциями с 20% избытком, поддерживая pH среды - 8-9.

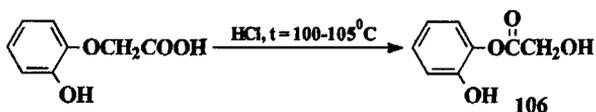
Таким образом, из 2-, 3-, и 4-гидроксифенолов и монохлоруксусной кислоты получены 2-, 3-, 4-гидроксифеноксиуксусные кислоты с высокими выходами и высокой степени чистоты. При этом удалось предотвратить протекание побочных процессов замещения атома хлора в монохлоруксусной кислоте с выделением гликолевой кислоты, декарбоксилирования полученных кислот и получения двухосновных кислот и вследствие этого увеличить выход целевых продуктов.

При введении в реакцию динатриевых солей 1,3- и 1,4-гидроксифенолов и 2 эквивалентов монохлорацетата натрия были получены 3- и 4-(карбоксиметокси)феноксиуксусные кислоты с выходами более 80%. 2-(Карбоксиметокси)феноксиуксусная кислота не была получена предлагаемым способом, по-видимому, из-за стерических затруднений.



$\text{R}^1=\text{OH}, \text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$  (101);  $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}, \text{R}^2=\text{OH}$  (102);  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=\text{OH}$  (103);  $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}, \text{R}^2=\text{OCH}_2\text{COOH}$  (104);  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=\text{OCH}_2\text{COOH}$  (105)

Установлено, что при обработке кислоты (101) 33% HCl при pH ≤ 0-2 и температуре выше 100<sup>0</sup>С наблюдается перегруппировка 2-гидроксифеноксиуксусной кислоты (101) в 2-гидроксифениловый эфир гликолевой кислоты (106), строение которого доказано методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н и ХМС спектроскопии.

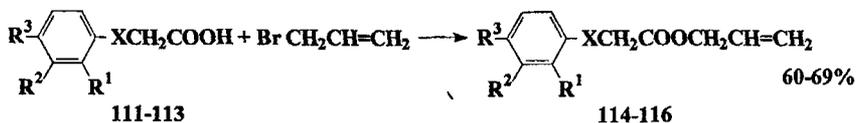


#### 4.3. Аллиловые эфиры арилгетероуксусных кислот

Разработан метод синтеза и получены аллиловые эфиры ароксиуксусных кислот, нашедших широкое применение в практике - 2,4-дихлор- и 3-метилфеноксиуксусных кислот и их ближайшего сернистого аналога- 4-хлорфенилсульфанилуксусной кислоты. Для получения аллиловых эфиров исследовалась реакция Na и K солей арокси-, арилсульфанилуксусных кислот с бромистым аллилом в присутствии межфазных катализаторов – ТЭБАХ, 18-краун-6 в различных условиях.

Наибольший выход аллиловых эфиров арилгетероуксусных кислот получен при реакции натриевых или калиевых солей названных кислот с бромистым аллилом при эквимольном соотношении реагентов и использовании в качестве катализатора 0.2 моль.% эфира 18-краун-6 в растворе диэтилового эфира, бензола либо ДМФА при нагревании реакционной массы от 20 до 60<sup>0</sup>С.

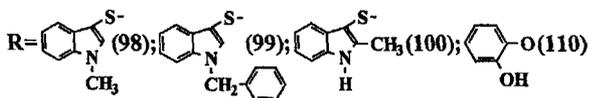
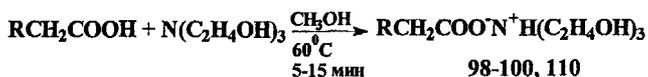
Следует подчеркнуть, что в предложенных условиях нами не наблюдалось протекание возможного побочного процесса С-аллилирования фрагмента XCH<sub>2</sub>COOR исследуемых кислот.



$\text{R}^1=\text{R}^3=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{O}$  (114);  $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_3$ ,  $\text{X}=\text{O}$  (115);  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{Cl}$ ,  $\text{X}=\text{S}$  (116)

## 5. Поиск путей практического использования синтезированных соединений

Для проведения исследования биологической активности был получен ряд водорастворимых натриевых (107), калиевых (108), аммониевых (109) и алканоламмониевых солей (98-100, 110) синтезированных кислот.



**Исследование иммуностропных свойств новых производных индолилуксусной кислоты.** Исследованиями, проводимыми в течение ряда лет совместно с Институтом клинической иммунологии СО РАМН (д.м.н. О.П. Колесникова, к.м.н. М.Н. Тузова, к.м.н. Т.Г. Сухенко), установлено, что трис-(2-гидроксиэтил)аммониевая соль индол-3-илсульфанилуксусной кислоты обладает целым рядом уникальных биологических свойств, что послужило основанием для углубленного изучения этого соединения с целью создания оригинального препарата нового поколения - индацетамин.

В продолжение исследований по поиску новых потенциальных лекарственных средств проведены испытания структурных аналогов индацетамин – трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей 1-метил-, 1-бензил-, 2-метилиндол-3-илсульфанилуксусных кислот (98-100). Наибольшую иммунопопозактивность проявила соль (99). Наличие иммунодепрессивных

свойств в совокупности с данными о миелодепрессивных и антипролиферативных свойствах соединения (99) свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения этого соединения.

*Исследование стимулирующего влияния гидроксифеноксисукусных кислот на высшие растения.* Совместно с Кубанским государственным аграрным университетом в качестве регуляторов роста и урожайности растений при предпосевной обработке семян и вегетирующих растений изучены 2-, 3-, 4-гидроксифеноксисукусные кислоты, их Na, K, аммониевые и трис-(2-гидроксиэтил)аммониевые соли, а также двухосновные кислоты (101-105, 107-110). Испытания ростстимулирующей активности соединений (101-105, 107-110) проводили на семенах риса, пшеницы, томатов, перца. Показано, что при обработке семян растворами (0,05%) соединений (101, 102, 110) возрастала энергия прорастания и всхожесть семян на 13-16%, увеличивалась длина корня и проростка.

В полевых условиях Краснодарского края изучено влияние 2-гидроксифеноксисукусной кислоты (101) на рост озимой и яровой пшеницы, озимого и ярового ячменя, рапса, гречихи, риса и показано (средние данные за 3 года), что соединение (101) является более эффективным и универсальным средством повышения урожайности зерновых культур, чем известные препараты гиббереллин, кинетин и индолилуксусная кислота. Доступность препарата (101) позволяет предложить его к использованию в широком масштабе.

*Исследование влияния N-(арилсульфонил)индол-3-илглицинов на жизнедеятельность бифидобактерий.* Изучено влияние натриевых солей кислот (73-76, 78) на жизнедеятельность бифидобактерий и показано, что они в концентрации  $10^{-4}$  вес. % повышают концентрацию клеток бифидобактерий в единице объема стандартной гидролизатно-молочной питательной среды на 2 порядка в сравнении с контролем. Более высокой стимулирующей активностью обладает натриевая соль кислоты (78) (концентрация  $10^{-6}$ ,  $10^{-4}$  и  $10^{-2}$  вес.%), которая выражается в интенсивном росте бифидобактерий, накоплении

количества клеток в единице объема до  $10^9$ - $10^{10}$  при отсутствии роста без стимулятора в контроле, а также в усилении кислотообразующей активности клеток.

*Аллиловые эфиры арокси- и арилсульфанилукусусных кислот – как флотореагенты при обогащении вольфрамсодержащих руд.* Полученные совместно с профессором Бельковой О.Н (Иркутский Государственный Технический Университет) при исследовании флотационной активности аллиловых эфиров арокси- и арилсульфанилукусусных кислот данные показывают, что соединения (114-116) являются высокоэффективными модификаторами, при расходе которых в процессе флотации вольфрамсодержащих руд (0.6 - 0.8 г/т руды) достигается селективность разделения сульфидных и вольфрамовых минералов при одновременном снижении потерь  $WO_3$ .

## ВЫВОДЫ

1. Впервые в реакцию С-амидотрихлорэтилирования N-арилсульфонил-, этоксикарбонилиминами хлораля в присутствии олеума вовлечены функционально замещенные арены – фенолы и арилгетероуксусные кислоты:

а). Найдены условия и осуществлены реакции региоспецифичного С-(2,2,2-трихлор-1-сульфонамидо)этилирования арокси-, арилсульфанилукусусных кислот трихлорэтилиденамидами сульфоновых кислот.

б). Взаимодействие N-(2,2,2-трихлорэтилиден)арилсульфонамидов с фенолом, 2-хлор-, 2-метилфенолом в присутствии олеума приводит к получению с хорошими выходами 4-(2,2,2-трихлор-1-арилсульфонамидоэтил)замещенных фенолов - полупродуктов синтеза новых производных ароксиялканкарбоновых кислот.

2. Разработан препаративный способ получения эфиров 4-(2,2,2-трихлор-1-амидоэтил)арилокси-, сульфанилукусусных кислот реакцией N-(2,2,2-трихлорэтилиден)амидов сульфоновых и этоксиугольной кислот с арилокси-, сульфанилметилацетатами в присутствии олеума.

3. Установлено, что 1-функционально замещенные 2,2,2-трихлорэтиларилсульфонамиды вступают в реакцию региоспецифичного С-трихлорамидоэтилирования фенола, 2-метил- и 2-хлорфенола в серной кислоте. 1-Гидрокси-2,2,2-трихлорэтиламиды сульфоновых, карбоновых кислот взаимодействуют с арилгетероуксусными кислотами и их эфирами в метан- и трифторметансульфокислоте, образуя с хорошими выходами продукты С-арилсульфонамидоалкилирования ароматического цикла кислот в положение –

4. Показано, что в условиях микроволнового облучения осуществляется хемоселективное гидролитическое преобразование трихлорметильной группы 4-(2,2,2-трихлор-1-амидоэтил)арилокси-, сульфанилукусных кислот с образованием N-арилсульфонилзамещенных 4-(2-карбоксиилокси(сульфанил)фениламиноуксусных кислот.

5. Найдено, что индол и его 1- и 2-метилпроизводные вступают во взаимодействие с N-(2,2,2-трихлорэтилиден)арилсульфонамидами, образуя 3-(1-арилсульфонамидо-2,2,2-трихлорэтил)индолы. Гидролитической трансформацией трихлорметильной группы трихлорэтиламидозамещенных индолов получен ряд N-арилсульфонилзамещенных (индол-3-ил)аминоуксусных кислот - высокоактивных стимуляторов роста бифидобактерий.

6. Осуществлен синтез неизвестных ранее: 1-метил, 1-этил, 1-бутил, 1-аллил, 1-бензил- и 2-метил(индол-3-илсульфанил)уксусных кислот. Для получения целевых соединений использовалось взаимодействие соответствующих индолизотиурониевых солей *in situ* с галогенкарбоновыми кислотами в щелочной среде.

7. В условиях межфазного катализа синтезированы аллиловые эфиры арилгетероуксусных кислот, являющиеся высокоэффективными реагентами для флотационных процессов обогащения вольфрамсодержащих руд.

8. В ходе систематических исследований биологических свойств синтезированных новых производных арилокси(сульфанил)уксусных кислот выявлены вещества, проявляющих стимулирующие свойства на урожайность злаковых культур. Среди производных индолилсульфанилалканкарбоновых

кислот найдены соединения, обладающие иммунодепрессивными, миелодепрессивными и антипролиферативными свойствами.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Мирскова А.Н. Трихлорэтилиденсульфонамиды и трихлорэтиламиды сульфокислот в синтезе N-сульфонилзамещенных  $\alpha$ -арил(гетерил)глицинов // Сборник "Новые химические реактивы, процессы и продукты малотоннажной химии". Материалы XII Международной конференции по производству и применению химических реактивов и реагентов. Уфа-Москва. 1999. С. 12-16.
2. Белькова О.Н., Котельников Н.В., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., Кривонос Е.В. Синтез аллиловых эфиров арокси- и арилтиоуксусных кислот и их применение для обогащения вольфрамсодержащих руд // Сборник "Знания в практику". 1999. С. 49-55.
3. Левковская Г.Г., Кривонос Е.В., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н., Албанов А.И. С-Амидоалкилирование эфиров арокси- и арилтиоуксусных кислот трихлорэтилиденаренсульфонамидами // ЖОрХ. 2000. Т. 36, вып. 2. С. 263-266.
4. Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н., Албанов А.И. Аренсульфониламидоалкилирование индолов // ЖОрХ. 2000. Т. 36, вып. 9. С. 1378-1380.
5. Рудякова Е. В., Левковская Г.Г., Розенцвейг И. Б., Мирскова А.Н., Албанов А.И. Аренсульфонамидотрихлорэтилирование фенолов // ЖОрХ. 2001. Т. 37, вып. 1. С. 106-110.
6. Мирскова А.Н., Рудякова Е.В., Розенцвейг И.Б., Ступина А.Г., Левковская Г.Г., Албанов А.И. Синтез N-(арилсульфонил)- $\alpha$ -арилглицинов и их влияние на рост бифидобактерий // Хим. -фарм. Ж. 2001. № 6. С. 21-24.

7. Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Мирскова А.Н. Синтез (индол-3-илсульфанил)алканкарбоновых кислот // ЖОрХ. 2002. Т. 38, вып. 11. С. 1697-1703.
8. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Третьяков Г.И., Мирсков Р.Г., Федулов Ю.П. Новые возможности повышения урожайности зерновых культур // Материалы II Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ". Сборник материалов. Казань. 2002. С. 74-75.
9. Патент РФ № 2177225 Третьяков Г.И., Мирскова А.Н., Федулов Ю.П., Мирсков Р.Г., Левковская Г.Г., Рудякова Е.В. Приоритет по заявке 2000106332 от 14.03.2000. «Способ обработки вегетирующих растений зерновых культур». Бюл. изобретений. 2001. № 36.
10. Левковская Г.Г., Кривonos Е.В., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н. Аренсульфониламидоалкилирование индолов // Тезисы докладов симпозиума по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений. Санкт-Петербург. 1998. С. 126.
11. Розенцвейг И.Б., Рудякова Е.В. Амидоалкилирование фенола // Тезисы докладов Молодежной научной школы по органической химии. Екатеринбург. 1999. С. 143.
12. Рудякова Е.В., Розенцвейг И.Б. С-Амидоалкилирование эфиров арокси- и арилтиоуксусных кислот трихлорэтилиденаренсульфонамидами // Тезисы докладов Молодежной научной школы по органической химии. Екатеринбург. 1999. С. 132.
13. Рудякова Е.В., Мирскова А.Н., Клыба Л.В. Синтез и свойства 1-, 2-хлор- и 2,2-дихлорвинилтио-метилацетатов // Тезисы докладов Всероссийского симпозиума по химии органических соединений кремния и серы. Иркутск. 2001. С. 217.

ЛР № 020262 от 10.11.96 г.

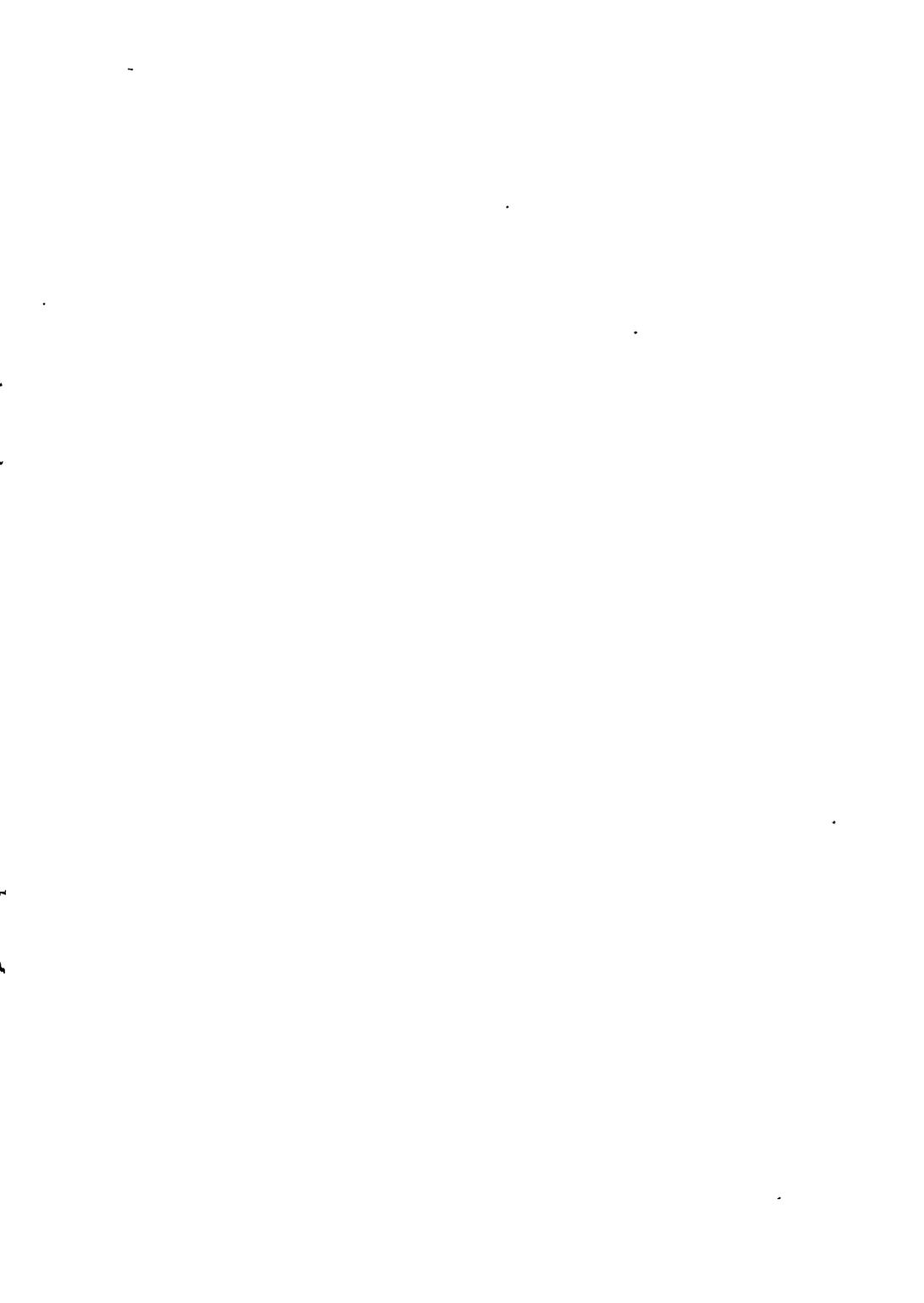
Объем 1,2 печ. листов.

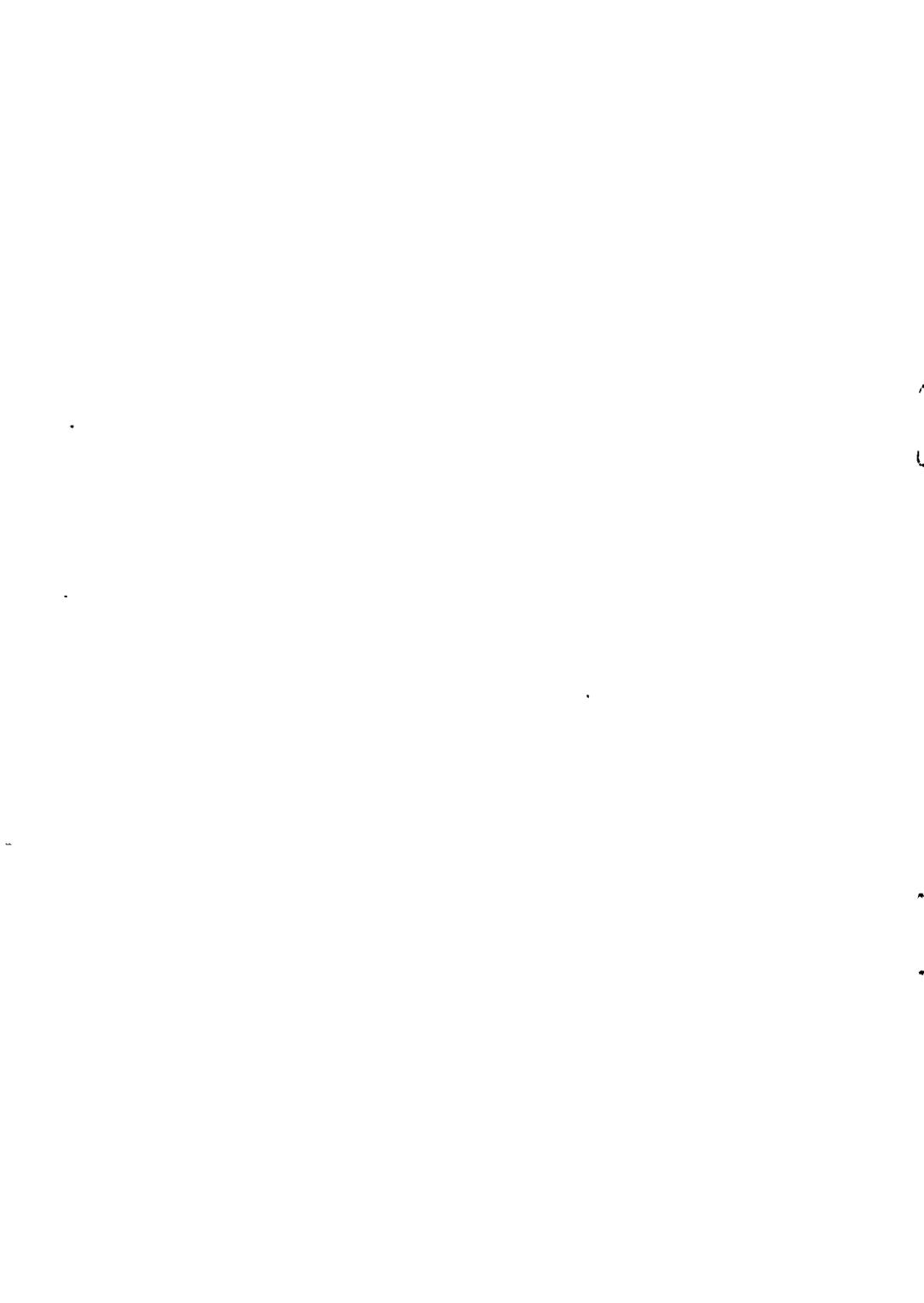
Формат 60x84/16. Заказ 2921. Дата 14.07.2003. Тираж 100 экз.

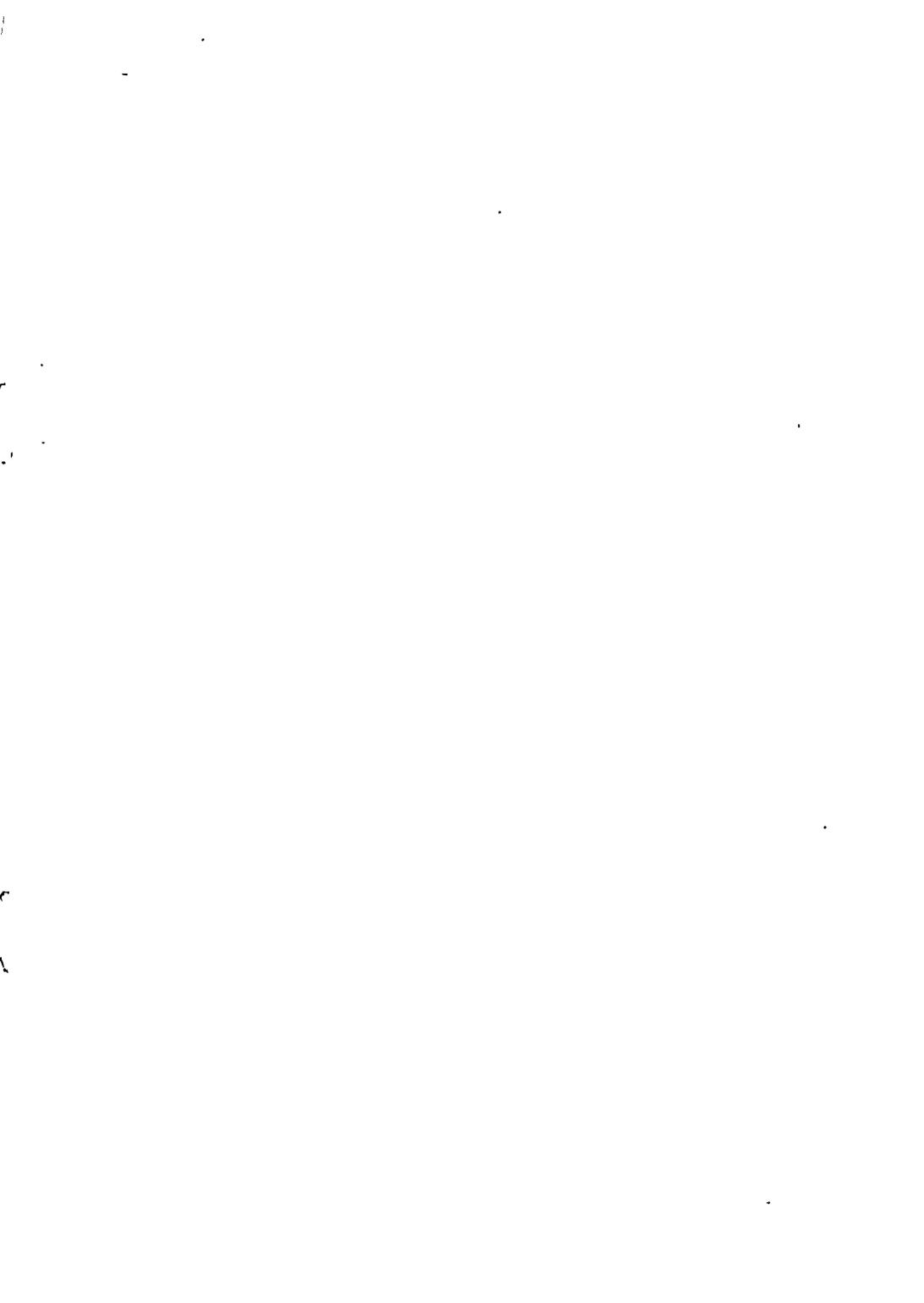
---

Отпечатано в Глазковской типографии

664039, г.Иркутск, ул.Гоголя, 53







■ 12530

2003-A

---

12530