

УСПЕХИ ХИМИИ БАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ

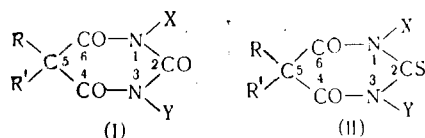
Р. Я. Левина и Ф. К. Величко

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	929
I. Успехи в области синтеза барбитуровых и тиобарбитуровых кислот	930
А. Реакции в кислой или нейтральной среде	931
1. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из хлорангидридов малоновых кислот	931
2. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из малоновых кислот	932
3. Получение барбитуровых кислот из других азотсодержащих гетероциклических соединений	933
Б. Реакции в щелочной среде	934
4. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из малоновых эфиров	934
5. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из лактоноэфиров	938
6. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из циануксусных эфиров	940
7. Получение барбитуровых кислот из амидов малоновых кислот	941
8. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот циклизацией N-замещенных мочевины	942
II. Реакционная способность барбитуровых и тиобарбитуровых кислот	943
1. Таутомерия	944
2. Общая устойчивость 2,4,6-триоксогексагидропиримидинового ядра	946
3. Реакции барбитуровых кислот с участием их подвижных атомов водорода	949
4. Реакции барбитуровых и тиобарбитуровых кислот с участием карбонильных (тиокарбонильных) групп	959
III. Открытие, идентификация, определение барбитуровых кислот	960

ВВЕДЕНИЕ

Барбитуровыми кислотами (I) и (II) называются соединения, содержащие 2,4,6-триоксо- или 2-тио-4,6-диоксогексагидропиримидиновое кольцо; в последнем случае они носят название 2-тиобарбитуровых или просто тиобарбитуровых кислот:



Хотя один из представителей этого класса соединений — гидуриловая кислота (5,5'-бис-барбитуровая) — был получен Шлипером¹ еще в 1845 г., о барбитуровых кислотах знали очень немного вплоть до начала XX века, когда Фишер с сотрудниками разработал удобный метод их синтеза² и отметил их ныне общеизвестные терапевтические свойства³.

В течение последних 25 лет наши знания о барбитуровых кислотах необычайно расширились. Оказалось, что помимо снотворных и обезболивающих свойств, барбитуровые кислоты обладают противовоспалительными⁴, антисклеротическими⁵ и бактериостатическими⁶⁻⁸ свой-

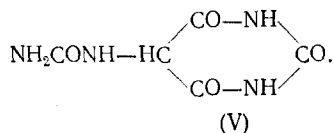
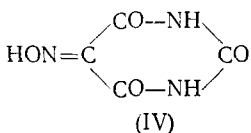
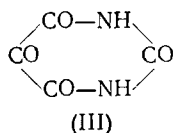
ствами; они снижают кровяное давление⁹⁻¹¹, находят применение в лечении сахарного диабета¹² и как противоядие против яда гадюки¹³. Барбитуровые и в особенности тиобарбитуровые кислоты используются в фотографической практике¹⁴⁻³¹, применяются в качестве антиоксидантов и ингибиторов окисления³²⁻³⁴, катализаторов полимеризации галоидных винилов³⁵ и стирола³⁶. Азокраски, содержащие 2,4,6-триоксогексагидропиримидиновое ядро, обладают хорошей кроющей способностью и пригодны для крашения шерсти, шелка и целлюлозы³⁷⁻³⁹.

Все большее применение находят барбитуровые кислоты в аналитической химии: для приготовления буферных растворов в области pH 6—9, где пригодны лишь немногие вещества⁴⁰, как весьма чувствительные индикаторы ацидиметрического титрования⁴¹, как реагенты для определения малых количеств Ag, Hg, Cu, Pd, Pt, Ir, In, Au⁴², а также ионов⁴³ хлора и циана. Собственно барбитуровая кислота (I) (где R = R' = X = Y = H) конденсируется с формальдегидом, давая смолы, годные к употреблению в промышленности⁴⁴. Отмечено инсектицидное⁴⁵ и гербицидное⁴⁶ действие барбитуровых кислот.

По-видимому, барбитуровые кислоты играют не последнюю роль в процессах жизнедеятельности. В составе дезоксирибонуклеиновой кислоты, которая, как предполагают⁴⁷, является носителем наследственности в хромосомах, содержится группировка тимина, дающего при биологическом окислении барбитуровую кислоту^{48,49}. Пиримидиновое кольцо входит в молекулу витамина B₂ (рибофлавина); среди продуктов метаболизма *Lactobacillus casei* при введении в питательную среду этого витамина найдена и барбитуровая кислота⁵⁰. Ряд видов микроорганизмов усваивают барбитуровые кислоты, используя для жизнедеятельности энергию их разложения на CO₂, NH₃ и малоновую кислоту^{48, 51-53}.

Число синтезированных к настоящему времени барбитуровых кислот огромно и приближается к 2000. Некоторые из них производятся в промышленном масштабе. В США ежегодно производят 300—400 т барбитуровых кислот⁵⁴; в СССР это производство успешно развивается и выпуск барбитуровых кислот в 1955 г. увеличился по сравнению с 1950 г. на 204%⁵⁴.

В рамках обзорной статьи не представляется возможным подробно осветить все многообразие химии барбитуровых кислот; поэтому ниже рассмотрены наиболее важные стороны их синтеза и химических свойств с упоминанием вкратце всех второстепенных вопросов и перечислением относящихся к ним литературных источников. За основу взяты только «типичные» барбитуровые и тиобарбитуровые кислоты, у которых заместители в 5-положении связаны с гексагидропиримидиновым ядром углерод-углеродной связью, а X и Y могут быть любыми. Подобное ограничение до некоторой степени искусственно, но в то же время диктуется необходимостью ограничения барбитуровых кислот от производных аллоксана (III), виолуровой (IV) и псевдомочевой кислот (V):



I. УСПЕХИ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА БАРБИТУРОВЫХ И ТИОБАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ

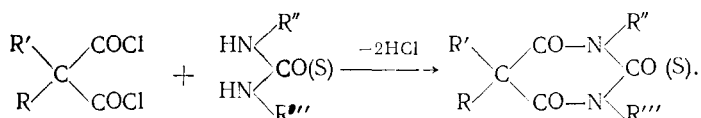
С практической точки зрения важно различать методы, применяемые в кислой (или нейтральной) и в щелочной средах. К первым относятся синтезы барбитуровых кислот из малоновых кислот и их хлорангидридов, а также из аллоксана и других гетероциклических соединений, родственных барбитуровым кислотам; ко вторым — синтез барбитуровых

кислот из малоновых и циануксусных эфиров, из амидов малоновых кислот, из лактоноэфиров, а также из производных мочевины, циклизуемых по большей части в присутствии щелочных конденсирующих агентов.

А. РЕАКЦИИ В КИСЛОЙ ИЛИ НЕЙТРАЛЬНОЙ СРЕДЕ

1. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из хлорангидридов малоновых кислот

Одним из самых старых способов получения барбитуровых кислот является реакция хлорангидридов замещенных малоновых кислот (малонилхлоридов) с мочевиной * или тиомочевиной⁵⁶⁻⁷³:

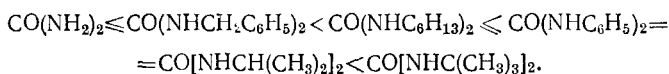


Не требуя конденсирующих агентов и протекая в нейтральной среде в сравнительно мягких условиях ($\sim 100^\circ$, 5—6 часов), эта реакция открывает возможность синтеза барбитуровых кислот, недоступных в условиях щелочной конденсации. Так, 5,5-дифенилбарбитуровая кислота, которую не удалось синтезировать из 5,5-дифенилмалонowego эфира⁷⁴, получена⁷⁵ из хлорангидрида дифенилмалоновой кислоты. Особенно удобна реакция с малонилхлоридами для получения 1,3-дизамещенных барбитуровых кислот^{63,76}. N, N'-Дифенилтиомочевина вообще не реагирует с малоновыми эфирами, в то время как конденсация ее с хлорангидридом малоновой кислоты проходит самопроизвольно⁶⁷.

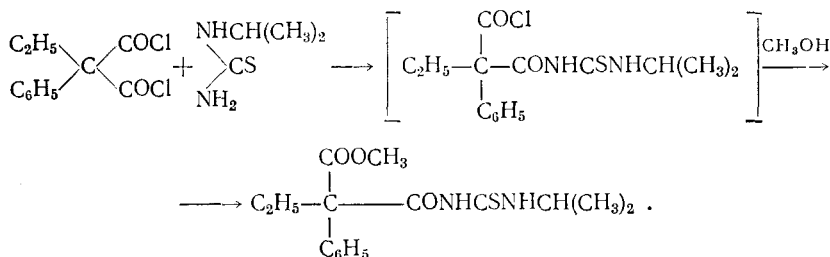
Конденсацию хлорангидридов малоновых кислот с мочевиной обычно проводят с эквимольными количествами компонентов без растворителя^{56, 57, 62-64, 68} или в эфире⁷⁷, хлороформе⁶⁵, толуоле⁵⁸, ксилоле⁶², диоксане⁶¹, пиридине⁷⁰.

При взаимодействии тиомочевины с малонилхлоридом образуется наряду с тиобарбитуровой кислотой много смолообразных продуктов реакции^{60, 78}.

Среди побочных процессов основная роль принадлежит реакциям ацилирования уже образовавшейся барбитуровой кислоты и термической диссоциации N-замещенной мочевины⁶⁷. Можно привести следующий ряд N-замещенных мочевины, расположенных в порядке возрастания их термической неустойчивости^{79, 80}



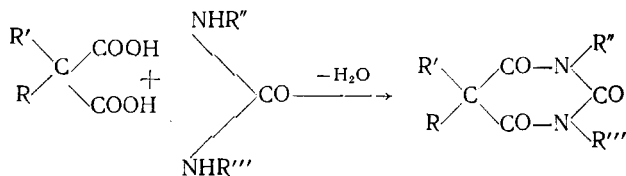
По наблюдениям Буна с сотрудниками⁷⁸, α -этил- α -фенилмалонилхлорид реагирует с N-изопропилтиомочевиной аномально, образуя (после обработки продукта CH_3OH) N-(α -карбметокси- α -фенилбутирил)-N'-изопропилтиомочевину:



* Вместо мочевины можно использовать⁵⁵ дициандиамид $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{NHCN}$.

2. Получение барбитуровых и тиobarбитуровых кислот из малоновых кислот

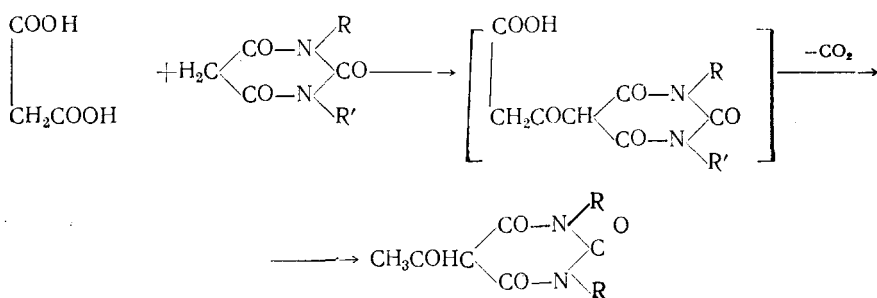
Конденсация малоновых кислот с мочевиной в присутствии водоотнимающего средства



была первым препаративным методом синтеза барбитуровых кислот⁸¹. С тех пор эта реакция неоднократно применялась для синтеза N-замещенных барбитуровых кислот^{57, 67, 68, 73, 76, 82-94}. В качестве конденсирующих агентов использовались хлорокись фосфора^{57, 76, 81, 84, 85, 88, 90, 92, 93}, уксусный ангидрид^{68, 82, 83, 86, 89, 91, 94}, хлористый ацетил^{76, 87}. Преимущество последних двух агентов заключается в том, что под действием выделяющейся при конденсации воды они превращаются в легко удаляемую из реакционной среды уксусную кислоту; крупным их недостатком является способность ацилировать уже образовавшиеся барбитуровые кислоты. Во всяком случае, явного преимущества ни одно из перечисленных конденсирующих средств не имеет⁷⁶. При использовании хлорокиси фосфора реакцию проводят в хлороформе; уксусный ангидрид и хлористый ацетил сами служат растворителями или же реакция проводится в ледяной уксусной кислоте; температуру варьируют в пределах 50—100°.

Область применения и достоинства методов получения барбитуровых кислот из малоновых кислот и из малонилхлоридов примерно совпадают. Однако значительно меньшая термическая устойчивость малоновых кислот⁹⁵, по сравнению с их эфирами или хлорангидридами, порождает обилие различных побочных реакций, что сильно снижает ценность метода, делая невозможным синтез этим путем ряда барбитуровых кислот (например, 5-галогид- или 5-алкенилзамещенных).

Главной побочной реакцией является ацетилирование уже образовавшейся барбитуровой кислоты второй молекулой малоновой кислоты^{57, 67, 85, 92}:



Часть малоновой кислоты расходуется также на ацилирование второго компонента реакции — мочевины или ее производных⁵⁷.

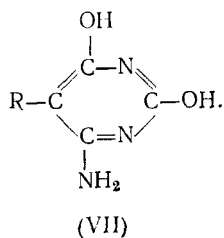
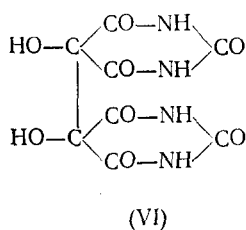
При увеличении общей массы реагентов количество побочно образующихся ацетилированных производных растет непропорционально быстро⁵⁷, что снижает выходы барбитуровых кислот при больших загрузках; в целях подавления этой побочной реакции следует избегать избытка мочевины⁹¹ и продолжительного нагревания реакционной смеси⁹².

Отмечено также побочное образование малонуровых кислот⁸⁹ и их амидов⁹⁴.

Попытки обойти затруднения, связанные с нестойкостью малоновых кислот, заменой последних на циануксусные⁵⁶, а также проведением конденсации с дициандиамидом⁵⁵, успеха не имели.

3. Получение барбитуровых кислот из других азотсодержащих гетероциклических соединений

В качестве исходных гетероциклических соединений для синтеза барбитуровых кислот чаще всего употребляются аллоксан, аллоксантин (VI) и производные аминораурилы (VII):

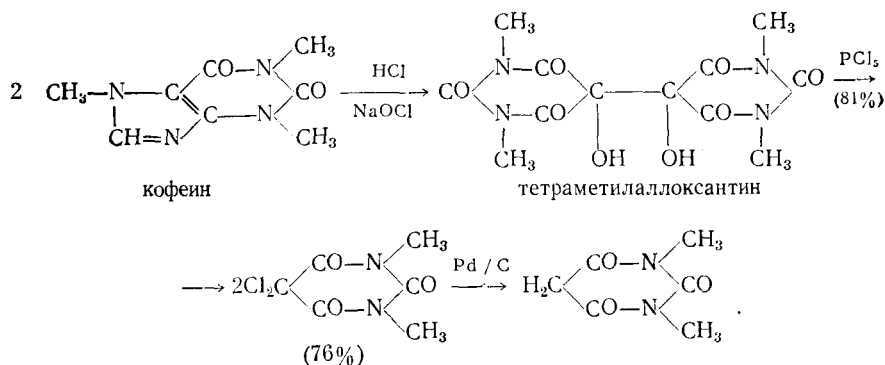


Аллоксан, конденсируясь в присутствии 20%-ного олеума, уксусного ангидрида или концентрированной соляной кислоты с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, образует 5-алкилиденбарбитуровые кислоты, либо 5-замещенные-5-оксибарбитуровые кислоты, которые затем превращают в 5-монозамещенные барбитуровые кислоты^{62, 98-99}.

При реакции аллоксана с бензолом в присутствии серной кислоты получается 5,5-дифенилбарбитуровая кислота; побочно происходит образование пятичленной окиси^{62, 98, 99}.

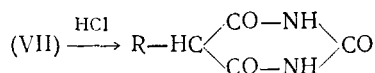
Описан ряд синтезов барбитуровых кислот из них 5,5-дигалоид-, 5-окси-, 5-нитрозо- и других производных, источником получения которых, обычно, является аллоксан^{77, 100-103}.

Аллоксантин еще со времен Байера¹⁰⁴ использовали для получения N-замещенных барбитуровых кислот, которые образуются при нагревании аллоксантина с концентрированной серной кислотой. Описан⁸⁶ весьма экономичный синтез 1,3-диметилбарбитуровой кислоты из тетраметилаллоксантина (получаемого из кофеина):

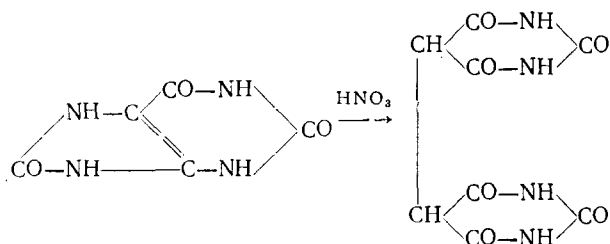


При получении 1,3-диметилбарбитуровой кислоты из малоновой кислоты и диметилмочевины выход ее не превышает 37%.

Легко образуются барбитуровые кислоты из аминораурилы (VII)¹⁰⁵⁻¹⁰⁷:



Мочевая кислота может быть превращена в 5,5'-бис-барбитуровую кислоту^{1,108};

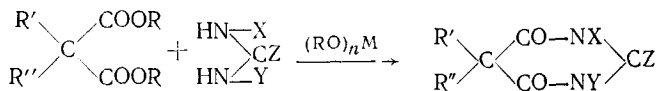


Описаны и другие примеры получения барбитуровых и тиобарбитуровых кислот^{67, 109} из гетероциклических соединений близкого им строения.

Б. РЕАКЦИИ В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

4. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из малоновых эфиров

Наиболее употребительным методом получения барбитуровых и тиобарбитуровых кислот является в настоящее время конденсация малоновых эфиров с мочевиной, тиомочевиной или гуанидином и их производными в спиртовой среде в присутствии алкоголятов щелочных или щелочноземельных металлов:



где Z = OS, NH*; n = 1,2.

Этим методом синтезировано большинство известных барбитуровых и тиобарбитуровых кислот^{11, 30, 37, 55, 62, 68, 73, 74, 78, 105, 108, 110-263}.

Достоинством описываемого метода являются его универсальность, относительная доступность исходных малоновых эфиров, высокие выходы (70—98%) барбитуровых кислот и их чистота, что особенно важно при фармакологических испытаниях²⁰⁰.

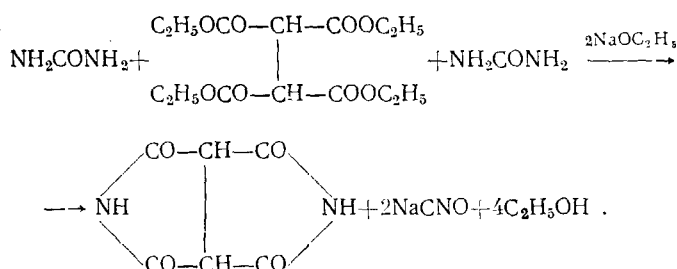
В то же время метод имеет определенные ограничения. Для синтеза барбитуровых кислот этим методом мало подходят малоновые эфиры, неустойчивые в щелочной среде, например, содержащие 1-алкенильные^{110, 149}, циклопропильные²⁶⁴⁻²⁶⁸, β-оксиалкильные²⁴² или гетероциклические^{121, 146, 162, 267} радикалы, а также замещенные малоновые эфиры с кетогруппой в β-положении²⁶⁸⁻²⁷⁰. Однако для этих групп эфиров весьма перспективным может оказаться предложение Якобсона²⁷¹ использовать в качестве второго компонента мононатриймочевину NH₂C(ONa)=NH, которая реагирует с малоновыми эфирами в отсутствие конденсирующего агента при комнатной температуре, давая барбитуровые кислоты с выходом ~80%.

Ариалкил-, диарил- и трет.-алкилбарбитуровые кислоты невыгодно получать из соответствующих малоновых эфиров вследствие трудной доступности этих эфиров и низких выходов барбитуровых кислот^{62, 151, 228, 272, 273}. Не удалось синтезировать этим методом 5,5-дифенил-⁷⁴, 5-*p*-нитрофенил²⁷⁴, 1-метил-5-изопропил-5-β-диэтоксифосфорилэтил-¹¹, 5-пропил-5-α-этоксивинил-¹¹⁰ и 5-этил-5-α-бутоксивинил¹¹⁰-барбитуровые кислоты. Бис-алкилмалоновые эфиры (C₂H₅OCO)₂CR₂CR(COOC₂H₅)₂, а также некоторые алкилиденмалоновые эфиры не вступают в реакцию с

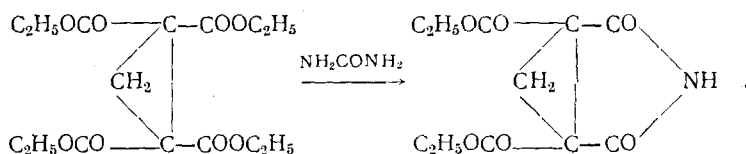
* Когда Z=NH продукт реакции переводится в барбитуровую кислоту гидролизом соляной кислотой.

мочевинной в присутствии этилата натрия²⁷⁵. Конденсацией малоновых эфиров с замещенными мочевиными не удается также получить 1,3-диаллил- и 1,3-диарилбарбитуровые кислоты^{275, 276}.

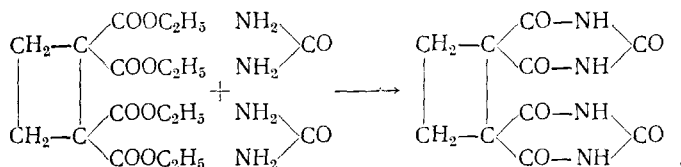
Неожиданно, этантетракарбонный эфир и мочевина образуют не бис-барбитуровую кислоту, а этантетракарбодиимид²⁵²:



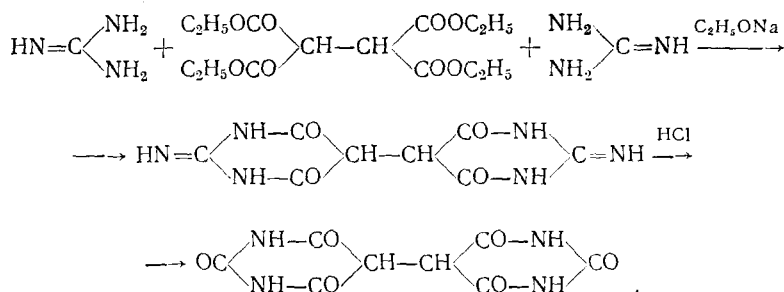
Аналогично протекает реакция циклопропантетракарбонного эфира с мочевиной²⁷⁷:



Следует отметить, что циклобутантетракарбонный эфир в тех же условиях дает «нормальный» продукт реакции — циклобутан-бис-спиробарбитуровую кислоту²⁷⁷:



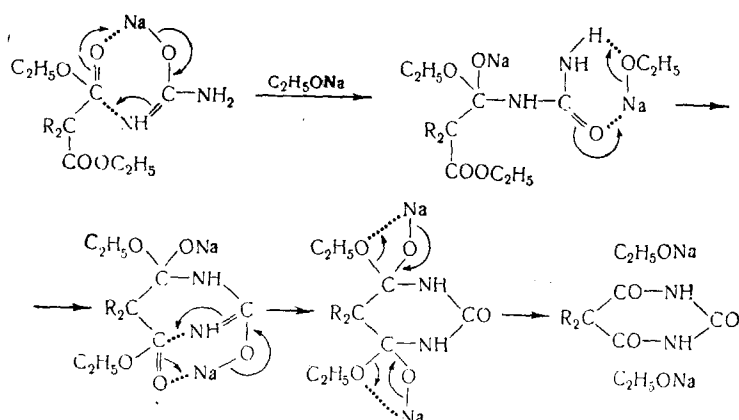
Этантетракарбонный эфир реагирует нормально с хлоргидратом гуанидина, образуя диминогидуриловую кислоту, которая при кипячении с соляной кислотой превращается в гидуриловую кислоту¹⁰⁸:



Механизм конденсации малоновых эфиров с мочевиной в присутствии этилата натрия подробно не исследовался. Весьма правдоподобно предположение Скиннера с сотрудниками²⁷⁸, что реакция идет через стадию образования натриймочевины.

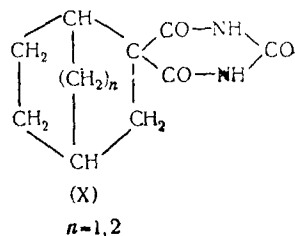
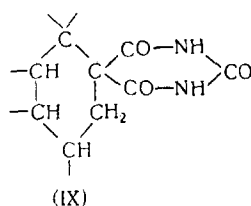
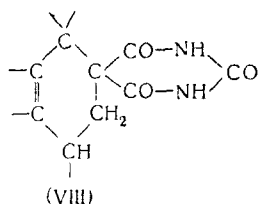
Учитывая, согласно теории Несмеянова и сотрудников^{279, 280}, возможность протекания реакций с перенесением реакционного центра

можно представить себе механизм конденсации, как тоекратный «диновый» синтез с участием σ -, π -сопряженных связей:

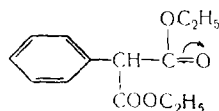


В пользу такой схемы говорит большая легкость протекания реакции, при замене мочевины гуанидином, тиомочевинной²⁷⁸ или мононатриймочевинной²⁷¹, а также необходимость применения избытка алкоголя для получения максимальных выходов барбитуровых кислот²⁸¹.

Огромное влияние на течение реакции и выход барбитуровых кислот оказывает строение обоих компонентов. Как правило^{117, 118}, монозамещенные малоновые эфиры легче конденсируются с мочевиной, чем дизамещенные; с увеличением разветвленности заместителя, особенно при α -углеродном атоме, активность малоновых эфиров снижается^{118, 166}. Этим объясняется выявленная Левиной с сотрудниками^{128, 170, 172, 180, 277, 282} трудность синтеза «спиро»-барбитуровых кислот типа (VIII), (IX) и (X):



Сильное тормозящее влияние на конденсацию оказывает фенильная группа у α -углеродного атома малонового эфира^{98, 283}, что связано, очевидно, с уменьшением электронной плотности на O-атоме в системе (см. выше схему конденсации):



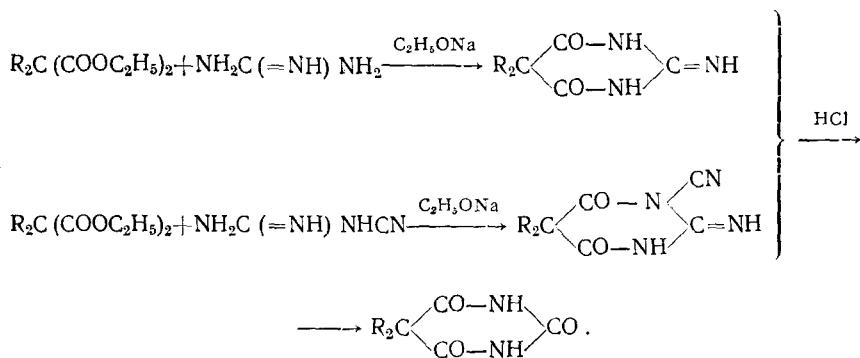
Электронодонорные орто- или пара-заместители в фенильном ядре существенно ослабляют его тормозящее влияние⁷⁴. Тормозящее действие нафтильного радикала по сравнению с фенильным, выражено слабее²⁰⁴. Электроноакцепторные заместители (как, например, NO_2 -группа) в α -положении к карбоксигруппе малонового эфира затрудняют конденсацию^{147, 148, 152, 201}. Отмечена также трудность получения

5-триметилсилилметил-¹⁷¹ и 5-алкилсульфонилметилбарбитуровых кислот ²⁰⁷ из соответствующих малоновых эфиров:



Вместо этиловых эфиров малоновой кислоты в реакцию можно вводить бутиловые ^{167, 200} или метиловые эфиры ⁶². Был использован также натрмалоновый эфир ¹⁴⁰.

В качестве второго компонента конденсации применяются мочевины, гуанидин ^{112, 155, 167, 187, 191, 238, 244, 261, 263, 284} и дициандиамид ^{55, 202, 285}. Применение последних двух реагентов приводит к образованию продуктов, требующих дополнительной обработки для превращения в барбитуровые кислоты:



Длина углерод-углеродной цепи заместителей N-алкилмочевин не влияет на течение реакции ¹²⁵. N-Фенилмочевина конденсируется с малоновыми эфирами легче, чем N-алкилмочевина ²⁸¹; однако симметричные N, N'-диарилмочевины не образуют с дизамещенными малоновыми эфирами барбитуровых кислот ^{2, 86}, тогда как с моноалкилированными малоновыми эфирами реакция проходит легко и выходы барбитуровых кислот превышают 60% ⁸⁶.

Лучшим конденсирующим агентом является этилат натрия ^{82, 130, 281, 286-288}, использовались также CH_3ONa ^{62, 78, 82, 139, 141, 162, 167} и $\text{C}_3\text{H}_7\text{ONa}$ ¹¹⁴, $\text{C}_4\text{H}_9\text{ONa}$ ^{138, 145, 227}, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ONa}$ ²⁸⁹, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{Mg}$ ^{111, 122, 124, 130, 153, 177, 190, 286}, едкие щелочи, NaNH_2 , Na-цианамид ²⁹⁰, CaCl_2 ^{226, 290}.

Чаще всего конденсацию в присутствии этилата натрия ведут в абсолютном этиловом спирте. Описаны также реакции в толуоле ¹²⁹ или без растворителя ^{163, 193}.

При постоянстве произведения температуры на время реакции сохраняется постоянство выходов ²⁸⁶.

Конденсация малоновых эфиров с мочевиной часто осложняется побочными реакциями. Из числа образующихся при этом продуктов выделены эфиры угольной кислоты ^{115, 194}, эфиры и амиды монокарбоновых кислот, эфиры карбаминовой кислоты*, полуэфиры-полуамиды малоновых кислот ^{74, 76, 113, 115, 162, 194, 291}.

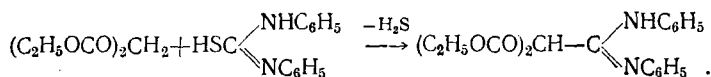
Весьма активные 5-моноалкилбарбитуровые кислоты окисляются кислородом воздуха в 5-окси-5-алкилбарбитуровые кислоты ²⁹³⁻²⁹⁵.

Реакция малоновых эфиров с тиомочевиной проходит легче, чем с мочевиной ^{140, 278}, и приводит к образованию 2-тиобарбитуровых кислот. Однако выходы их, как правило, ниже, чем соответствующих O-аналогов, что объясняется большей сложностью протекания реакции.

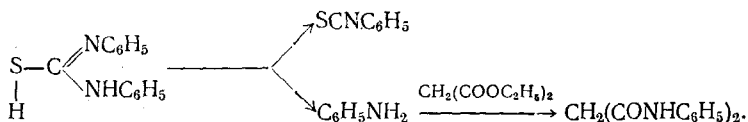
Ввиду сравнительно большой склонности к ентиолизации ²⁹⁶, тиомочевина может реагировать в ентиольной форме с CH_2 -группой малоно-

* Эфиры карбаминовой кислоты могут образоваться при алкоголизе мочевины ²⁹².

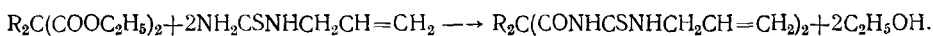
вого эфира²⁷⁶:



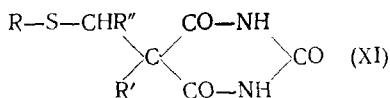
Помимо этого, тиомочевина термически менее стойка, чем мочевина, а один из продуктов ее термического распада может в свою очередь конденсироваться с малоновым эфиром²⁷⁶:



При большом избытке тиомочевины малоновый эфир может конденсироваться с двумя ее молекулами²⁹¹; например:



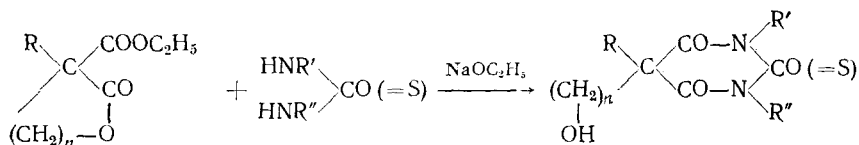
Сопоставление ряда литературных данных показывает, что при получении описываемым методом тиобарбитуровых кислот часто имеет место картина, обратная наблюдаемой для барбитуровых кислот. В то время как разветвленные малоновые эфиры дают при применении бутилата натрия лучшие выходы барбитуровых кислот, чем при применении этилата натрия, для конденсации их с тиомочевинной характерна обратная закономерность¹⁶⁶. При синтезе барбитруовых кислот строения (XI):



избыток этилата натрия обычно благоприятствует конденсации¹¹⁸, но тиобарбитуровые кислоты того же типа удастся получить^{117, 118} только с эквивалентным количеством этилата натрия. Конденсация малонового эфира с мочевиной в присутствии $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{Mg}$ дает барбитуровую кислоту с выходом 96%; аналогичный синтез с применением тиомочевины приводит к образованию тиобарбитуровой кислоты лишь с незначительным выходом²⁹⁸. При синтезе барбитуровых кислот избыток спирта не вредит, а выход тиобарбитуровых кислот при избытке спирта резко снижается²⁹⁷. Лучшим конденсирующим агентом для синтеза тиобарбитуровых кислот, по-видимому, является этилат лития²⁹⁷.

5. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из лактоноэфиров

Своеобразный метод синтеза барбитуровых кислот из лактоноэфиров:



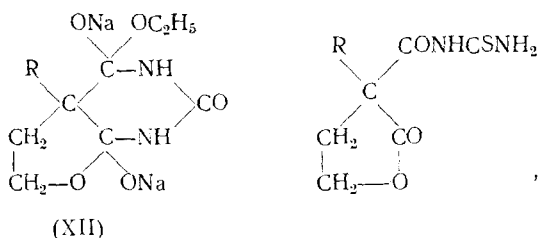
непосредственно примыкает к способу получения барбитуровых кислот из малоновых эфиров (поскольку лактоноэфиры легко получают из малоновых эфиров), отличаясь от него более мягкими условиями реакции.

Преимущества этого метода ярко выявляются в том случае, когда вводимые в реакцию компоненты термически нестойки, особенно в присутствии щелочи, что в первую очередь относится к получению 5-(β-

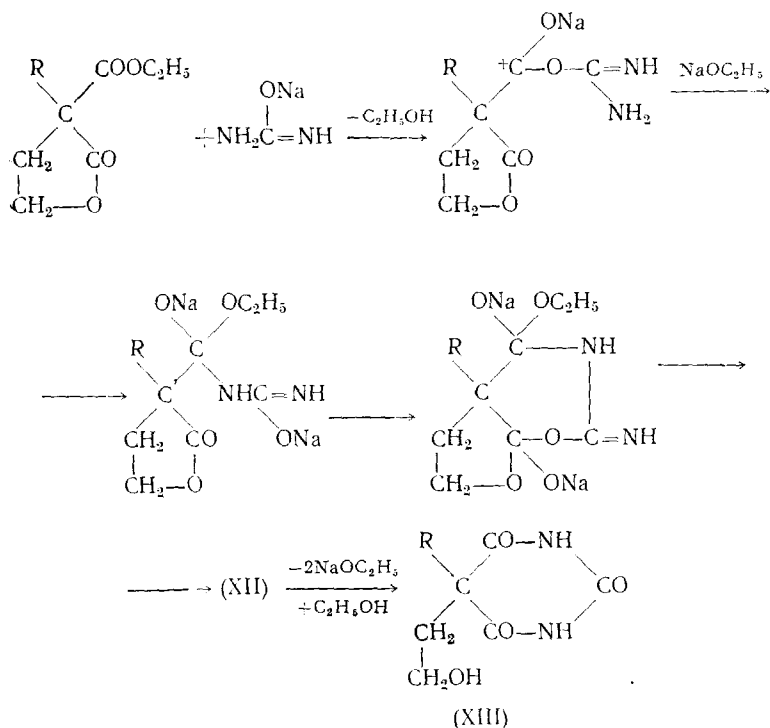
оксиэтил)- и в особенности 5-(2-оксипропен-2-ил)барбитуровых кислот²⁹⁹.

Метод ограничен в том отношении, что до настоящего времени применялись лишь γ -лактоноэфиры^{112, 146, 148, 165, 278, 299-303}. Кроме того, по исследованиям Ван-Зила и Ван-Тамелена³⁰³, монозамещенные барбитуровые кислоты не могут быть получены конденсацией соответствующих лактоноэфиров с мочевиной.

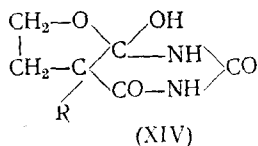
В качестве промежуточных продуктов реакции были выделены^{278, 302} вещества следующего строения:



на основании чего Скиннер с соавторами²⁷⁸ предлагает следующую схему этой реакции:



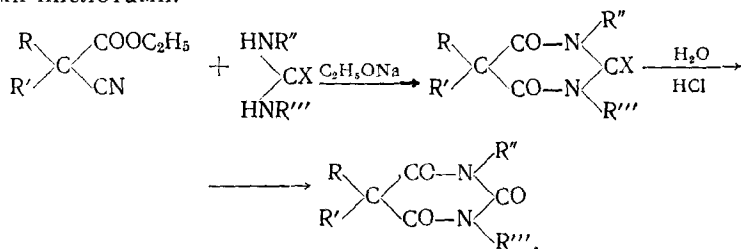
Любопытно, что продукт реакции может иметь как β -оксиэтильное (XIII), так и полуацетальное (XIV) строение, вследствие чего в химическом поведении барбитуровых кислот



обнаруживается некоторая двойственность¹⁴⁸. Как спирты они образуют с дымящей соляной кислотой хлоралкилбарбитуровые кислоты; в то же время щелочной гидролиз их не дает даже следов ненасыщенных кислот.

6. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот из циануксусных эфиров

При взаимодействии циануксусных эфиров с производными мочевины (или гуанидина) в присутствии щелочного конденсирующего агента сначала образуется иминобарбитуровая (или дииминобарбитуровая) кислота, гидролизуемая затем в барбитуровую кислоту минеральными кислотами:



где X = O или = NH.

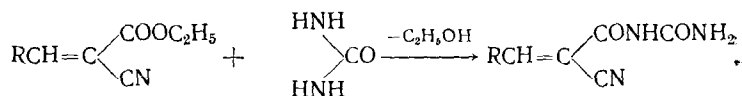
В СССР этот метод используется для промышленного синтеза гексена (Na-соли 5-циклогексенил-3,5-диметилбарбитуровой кислоты)³⁰⁴.

Имея много общего с методом синтеза барбитуровых кислот из малоновых эфиров (примерно одинаковые условия реакции, общие конденсирующие агенты), этот метод обладает тем недостатком, что он двухстадийный, хотя потери вещества на стадии гидролиза иминокислоты обычно невелики*.

Выходы барбитуровых кислот, синтезированных этим методом^{132, 137, 169, 178, 263, 304-321}, в большинстве случаев ниже, чем при синтезе из малоновых эфиров^{137, 311}.

Однако тормозящее влияние пространственных затруднений в случае циануксусных эфиров не так сильно сказывается, как при конденсации с малоновыми эфирами, и это обуславливает преимущества данного метода при получении барбитуровых кислот с α-разветвленными заместителями³⁰⁶, спиробарбитуровых¹⁷⁵ и 5-замещенных 5-фенилбарбитуровых кислот³⁰⁷.

Алкилиден(арилиден)циануксусные эфиры не образуют соответствующих иминобарбитуровых кислот³¹⁵; реакция останавливается на стадии алкилиденцианацетилмочевины:



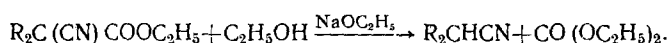
Не удалось получить этим методом 5-(4-тиазолил)-барбитуровой кислоты вследствие осмоления реакционной смеси³¹⁵.

Поскольку синтез барбитуровых кислот из циануксусных эфиров — реакция двухстадийная, применение гуанидина^{242, 263, 305, 310, 312, 313, 315, 318}, вместо мочевины, является вполне оправданным во всех случаях, так как при этом количество стадий не изменяется, а продолжительность реакции уменьшается^{305, 322}. Вместо мочевины можно употреблять также дициандиамида³¹³.

В процессе реакции циануксусные эфиры претерпевают в большей или меньшей мере алкоголиз с отщеплением карбоксигруппы и обра-

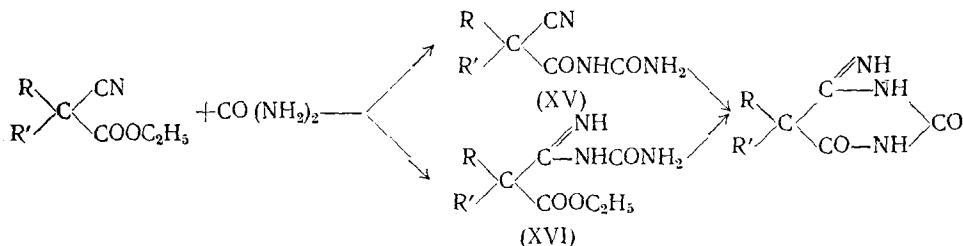
* Гидролиз 2-тиоиминобарбитуровых кислот сопровождается образованием соответствующих барбитуровых кислот^{175, 318}.

зованием нитрила, выходы которого могут достигать 60%^{305, 311}:



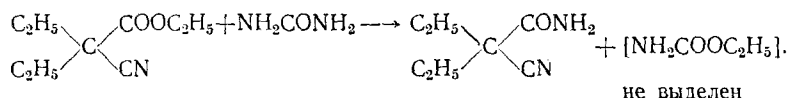
Замена этилата натрия изопропилатом, а также мочевины гуанидином, уменьшает степень алкоголиза³⁰⁵.

По мнению Лунда³¹⁵, образование иминобарбитуровых кислот из циануксусных эфиров протекает по двум направлениям:



Циклизация соединения (XVI) идет очень легко, поэтому уловить его в реакционной смеси не удастся; циклизация соединения (XV) протекает с трудом. Таким образом, результаты конденсации зависят от скоростей образования (XV) и (XVI), ввиду чего соотношение получающихся иминобарбитуровой кислоты и цианацетилмочевины (XV) остается почти постоянным при проведении реакции в разных условиях. Цианацетилмочевину неоднократно находили среди продуктов реакции^{318, 321}.

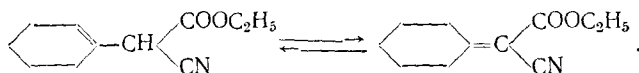
Конрад и Зарт³¹⁹ при получении 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты из диэтилциануксусного эфира и мочевины выделили из реакционной смеси амид диэтилциануксусной кислоты:



Интересное осложнение отмечает Лунд³¹⁵ для циануксусных эфиров с двойной связью в β-положении к CN-группе:

α-(1-циклогексенил)-циануксусный эфир (XVII) не образует иминобарбитуровой кислоты, превращаясь только в α-(1-циклогексенил)-цианацетилмочевину, в то время как его α-этилпроизводное (XVIII) конденсируется с мочевиной в 5-этил-5-(1-циклогексенил)-4-иминобарбитуровую кислоту.

Причина такого различия в поведении веществ (XVII) и (XVIII) заключается, по предположению автора, в наличии таутомерии у первого из них:



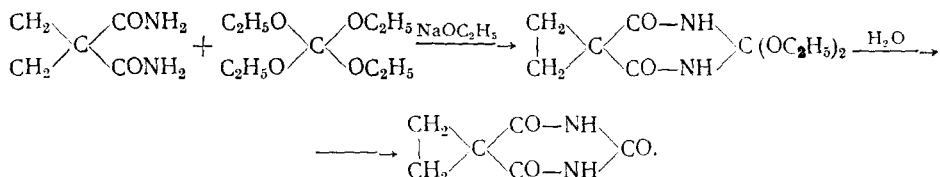
В условиях реакции равновесие почти нацело сдвинуто в сторону алкилиденпроизводного, неспособного к циклизации с мочевиной (см. стр. 940). Такая изомеризация для (XVIII) невозможна, и реакция протекает нормально.

7. Получение барбитуровых кислот из амидов малоновых кислот

Способ получения барбитуровых кислот из амидов малоновых кислот является как бы переходным к синтезам, проводимым в кислой среде, поскольку эта реакция может протекать как в щелочной, так и в ней-

тральной и даже кислой среде, в зависимости от свойств второго компонента.

Конденсация малонилдиамидов с ортоугольным эфиром проходит в присутствии этилата натрия без нагревания³²³, например:

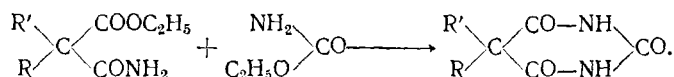


Дифенилкарбонат образует с диэтилмалонилдиамидом диэтилбарбитуровую кислоту лишь при 18-часовом нагревании до 200—280°³²⁴.

5-Фенил- и 5,5-дифенилбарбитуровая кислоты были получены нагреванием в бензоле соответствующих малонилдиамидов с оксалилхлоридом без конденсирующего агента^{62, 162}.

Ряд барбитуровых кислот синтезирован конденсацией малонилдиамидов с фосгеном (толуол, 150°)^{62, 187}.

Танака и Сугава³²⁵ нашли, что эфиры карбаминовой кислоты конденсируются с полуамидами — полуэфирами малоновых кислот в присутствии изопропилата, циклогексилата или амида натрия в соответствующие барбитуровые кислоты:

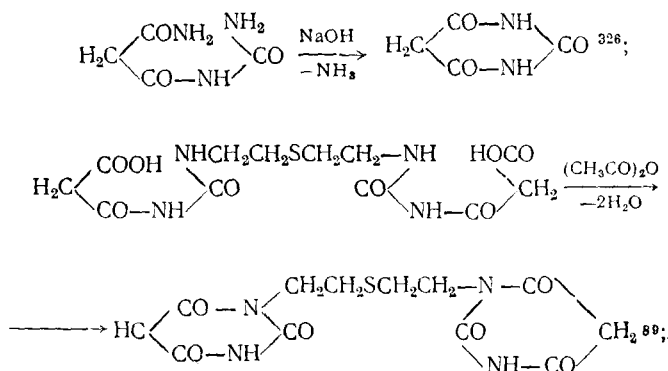


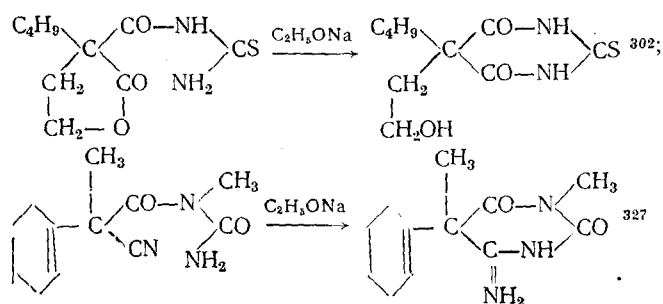
Полуамиды-полуэфиры малоновой кислоты конденсируются в присутствии этилата натрия и с мочевиной, образуя барбитуровые кислоты³¹⁹.

Для получения барбитуровых кислот употреблялись также эфиры⁹⁴ и уреиды⁷⁰ малоновых кислот, однако без особого успеха.

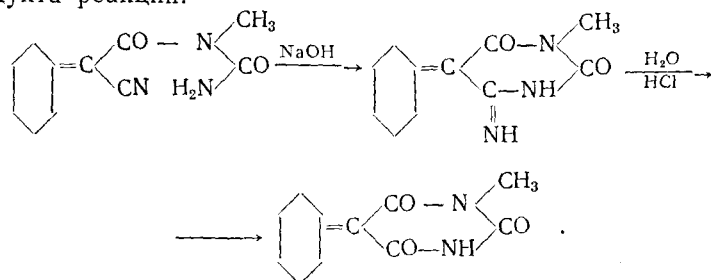
8. Получение барбитуровых и тиобарбитуровых кислот циклизацией N-замещенных мочевины

Реакции циклизации производных мочевины в барбитуровые и тиобарбитуровые кислоты не имеют синтетического значения — их ценность в том, что они косвенно указывают на возможность промежуточного образования в процессе рассмотренных выше реакций N-производных мочевины, способных к циклизации в барбитуровые кислоты. Приведем несколько примеров:





Накамура³²⁸ синтезировал 1-метил-5-циклогексилиденбарбитуровую кислоту с выходом 90% при нагревании циклогексилиденцианацетилмочевины с 10%-ным едким натром с последующим кислотным гидролизом продукта реакции:

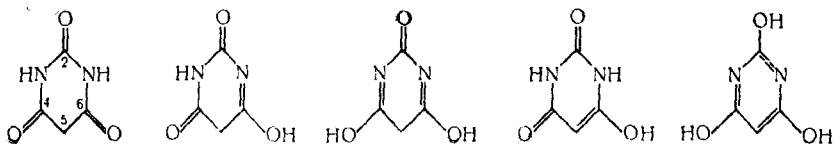


Этот факт явно противоречит утверждению Лунда о том, что алкилиденциануксусные эфиры не способны образовывать с мочевиной барбитуровые кислоты³¹⁵.

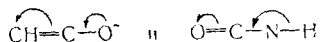
Аналогичным путем Накамура получил несколько 5-Δ¹-циклогексенилбарбитуровых кислот³²⁸.

II. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ БАРБИТУРОВЫХ И ТИОБАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ

Гексагидропиримидиновое ядро барбитуровой кислоты, содержащее три карбонильные группы и четыре подвижных атома водорода, обладает высокой реакционной способностью. Разнообразие химических превращений барбитуровых кислот увеличивается также тем обстоятельством, что триоксогексагидропиримидины, в силу строения своей молекулы, способны к многообразной енолизации. В настоящее время описаны производные следующих форм барбитуровой кислоты:



Возможность образования систем сопряжения:



обуславливает способность триоксогексагидропиримидинов к реакциям с перенесением реакционного центра, например, к алкилированию в одних условиях по азоту, в других — по 5-углеродному атому.

Обладая двумя подвижными атомами водорода в положении 5, барбитуровая кислота может вступать почти во все реакции, характерные для малонового эфира. Кроме того, оксо-группы в ряде превращений не остаются инертными к действию различных химических агентов и

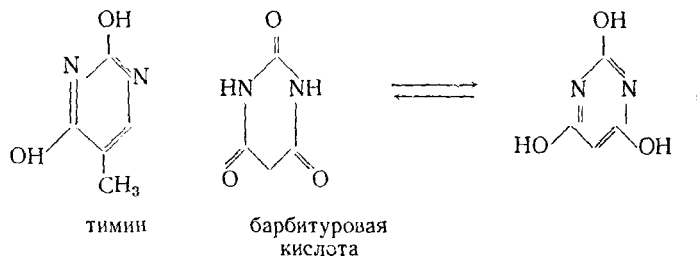
способны восстанавливаться, конденсироваться с соединениями, содержащими подвижные атомы водорода, заменять свой кислород на атомы галоида.

Тиобарбитуровые кислоты еще более реакционноспособны, поскольку сера в положении 2 может принимать четырехвалентное состояние, а связь $C=S$ сравнительно легко восстанавливается.

1. Таутомерия

В свете всего вышесказанного вопрос о возможности, характере и направлении таутомерных превращений в ряду барбитуровых кислот приобретает первостепенное значение. К сожалению, несмотря на значительное количество исследований в этой области^{19, 57, 75, 79, 85, 251, 293, 294, 329, 337}, проблема не нашла еще окончательного разрешения.

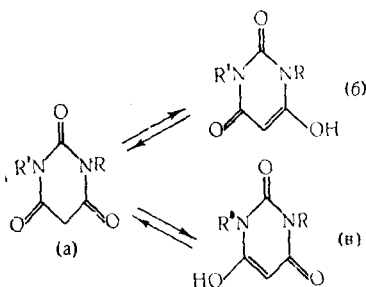
Спектральные данные свидетельствуют о том, что барбитуровые кислоты енолизируются в растворах. Хайрот и Луфбуроу³³¹, сравнивая УФ-спектры различных пиримидинов, обнаружили, что по мере увеличения числа двойных связей максимумы поглощения все более сдвигаются в длинноволновую часть спектра. Отмечая близость $\lambda_{\text{макс}}$ для барбитуровых кислот и тимина:



авторы предположили наличие триенольной таутомерии у барбитуровых кислот, возможной только в сильно щелочной среде³³⁸. Существование триенольной формы, однако, было подвергнуто сомнению после того, как в 1952 г. был установлен³²⁹ факт изоспектральности барбитуровой кислоты с 1-метилбарбитуровой, у которой триенольная форма невозможна. Еще раньше^{251, 336} была отмечена аналогия в спектрах барбитуровой, 5-метилбарбитуровой и 1,5-диметилбарбитуровой кислот. Кроме того, ввиду ароматического строения, триенольная форма должна давать значительно более низкий коэффициент погашения (экстинкцию), чем это наблюдается на самом деле³²⁹.

Эрленмейер с сотрудниками³³⁹ показали, что в тяжелой воде все четыре атома водорода барбитуровой кислоты обмениваются на дейтерий. Отсюда следует, что енолизация может происходить по крайней мере у одной пары соседних атомов, например, в положениях 1,2; 1,6 и 5,6 или 2,3; 3,4 и 4,5 (см. стр. 943).

Большинство исследователей^{57, 251, 329, 336, 340} считают, что моно- и дизамененные барбитуровые кислоты в водных растворах подвергаются только однократной енолизации; например, для 1,3-дизамененных барбитуровых кислот³²⁹ возможны формы (а), (б) и (в)



Форма (а) должна быть стабильной в кислых растворах; формы (б) и (в) — в щелочных (рН=7—11)^{57, 329}.

С повышением щелочности среды степень енолизации возрастает, о чем говорит увеличение поглощательной способности в УФ-области^{57, 251, 333}.

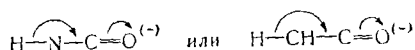
В то же время, как показывают исследования Шейнкера и Померанцева³⁴¹, в кристаллическом состоянии барбитуровая кислота является триоксогексагидропиримидином; в ИК-спектре ее присутствуют интенсивные полосы, соответствующие СО-группам и в то же время не наблюдается каких-либо полос поглощения, которые можно было бы отнести к С=С или С=N связям.

Интересный материал к вопросу о таутомерии барбитуровых кислот в растворах может представить изучение их кислотных свойств. Исходя из высокой константы диссоциации барбитуровой кислоты по сравнению с 5,5-диалкилбарбитуровыми кислотами, Вуд и Андерсон⁹⁴ заключили, что незамещенная барбитуровая кислота существует в растворе в енольной форме. В то же время при алкилировании Na-солей барбитуровых кислот образуются производные не енольной формы, а С- или N-производные.

По наблюдениям Биггса³³⁴, 5,5-диэтил-1,3-диметилбарбитуровая кислота, лишенная способности к енолизации, не проявляет также и кислотных свойств. Ее спиртовые растворы не имеют полос в области 241 мμ, где менее замещенные барбитуровые кислоты имеют более или менее интенсивные полосы поглощения. Тризамещенная 5-циклогексенил-1,5-диметилбарбитуровая кислота, у которой енолизация возможна только в 2,3- или 3,4-положениях, обнаруживает слабую кислотность. Если же оба атома азота не несут заместителей,—и, таким образом, енолизация значительно облегчена,—кислотность сильно возрастает. Барбитуровая, 1-метилбарбитуровая и 1,3-диметилбарбитуровая кислоты имеют близкие рК, по-видимому, потому, что енолизация в 2,3- и 3,4-положениях у первых двух не достигает большой степени.

При рассмотрении материала по химическим превращениям барбитуровых кислот картина еще более усложняется, так что с позиций классической таутомерии следовало бы предположить существование всех изображенных выше форм, находящихся в состоянии равновесия друг с другом.

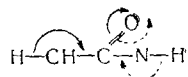
По-видимому, подобные затруднения можно преодолеть, учитывая возможность сдвига электронной плотности:



в цикле барбитуровых кислот под влиянием различных факторов (среда, излучение, химические реагенты). В самом деле, триоксогексагидропиримидиновая система весьма динамична, и такие электронные сдвиги могут совершаться в ней с относительной легкостью.

С этой точки зрения производные многочисленных «таутомерных форм» образуются в процессе реакции вследствие характерного для каждого случая распределения электронной плотности в пиримидиновом цикле*, смотри, например,^{75, 92, 105, 133, 293, 332, 335, 342—344}.

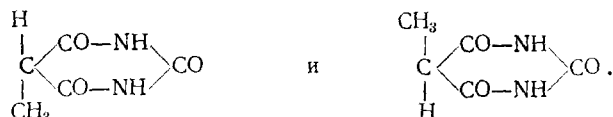
* Это распределение можно предсказать заранее, обладая необходимыми сведениями об электронной структуре реагирующих компонентов и влиянии среды. В частности, в системе



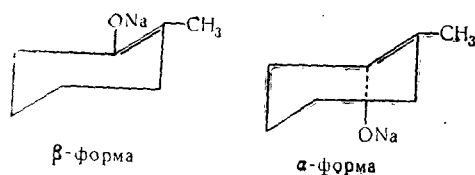
электронный сдвиг в направлении сплошных стрелок предпочтительнее, чем в направлении стрелок, обозначенных пунктиром.

Что касается спектров барбитуровых кислот, то они, по-видимому, отражают различную степень динамичности триоксогексагидропиримидиновой системы, зависящую от характера и распределения заместителей в ядре.

В заключение отметим, что в ряду 5-монозамещенных барбитуровых кислот возможна стереоизомерия вследствие вызываемой гетероатомами заторможенности вращения кольца:



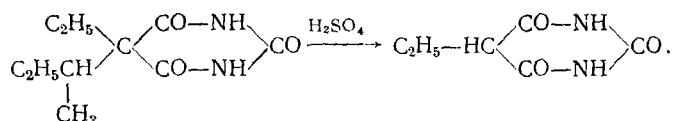
Нишикаве²⁹⁴ удалось выделить α - и β -формы Na-солей этих кислот, различающиеся по растворимости и значениям pH растворов:



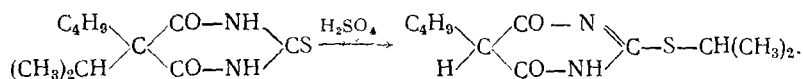
При нагревании α -форма переходит в β -форму. Стереоизомерия может быть вызвана также наличием асимметрических центров в боковых цепях барбитуровых кислот^{63, 345}. В случае тетраалкилбарбитуровых кислот разложить такие стереоизомеры на оптические антиподы чрезвычайно трудно, поскольку они являются нейтральными веществами и не дают солей с оптически активными основаниями или кислотами⁶³.

2. Общая устойчивость 2,4,6-триоксогексагидропиримидинового ядра

2,4,6-Триоксогексагидропиримидиновое ядро в общем довольно устойчиво к действию различных химических реагентов. Оно не изменяется при действии таких восстановителей, как SnCl_2/HCl ^{101, 346–348} и Zn -пыль в CH_3COOH ³⁴⁹ или воде³⁵⁰ и при гидрировании в присутствии PtO_2 ^{37, 274}. Ароматические ядра фенилбарбитуровых кислот удается нитровать^{37, 274, 351–353} и сульфировать³⁵² в обычных условиях без разрушения пиримидинового цикла. Пиримидиновое ядро барбитуровых кислот, содержащих аминогруппу в цепи заместителя, не разрушается при реакциях диазотирования и сочетания^{37, 274, 278, 347, 353}. Холодная конц. H_2SO_4 , как правило, не расщепляет ядра барбитуратов^{208, 354, 355}, однако в случае 5,5-диалкилбарбитуровых кислот, содержащих вторичный алкил, под действием H_2SO_4 происходит его отщепление^{355, 356}:

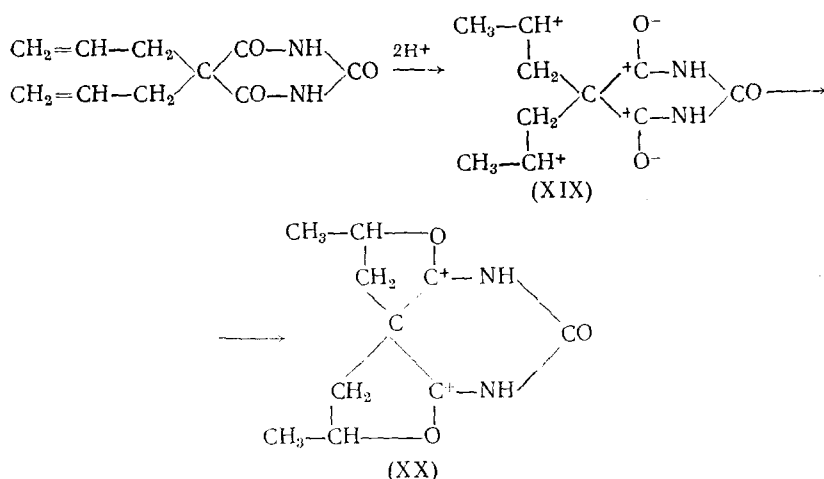


Моноалкилбарбитуровые кислоты, даже содержащие вторичный алкил, не изменяются при действии H_2SO_4 ³⁵⁵. В аналогичных условиях тиобарбитуровые кислоты изомеризуются в S-алкилированные продукты реакции³⁵⁷:

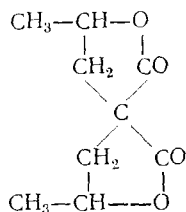


Аллильные радикалы в положении 5 уменьшают устойчивость триоксогексагидропиримидинового ядра, очевидно, вследствие возможности образо-

вания неустойчивого карбониевого иона (XIX), далее циклизующегося в (XX) ³⁵⁵:



Ион (XX) в дальнейшем стабилизируется тем или иным образом. Действительно, 5,5-диаллилбарбитуровая кислота в конц. H_2SO_4 легко превращается в лактон:



По-видимому, то же вещество получено Лейхсом и Лемке ³⁵⁸ при действии дымящей HBr на диаллилбарбитуровую кислоту.

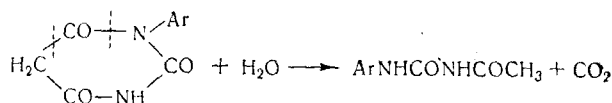
Могут расщепляться под действием HBr также спиробарбитуровые кислоты ¹⁵⁰. Ядро 5,5-диалкилбарбитуровых кислот при кипячении с конц. HBr не расщепляется, и лишь иногда наблюдается отрыв вторичного радикала, как при действии H_2SO_4 ^{152, 355}. При нагревании барбитуровой кислоты с конц. HCl до 200° происходит распад пиримидинового цикла, причем образуются малоновая кислота, мочевины, аммиак, уксусная кислота и CO_2 ¹⁰⁹.

Хлористый алюминий, подобно серной кислоте, дезалкилирует барбитуровые кислоты; однако из тиобарбитуровых кислот при этом не образуются S-алкилпроизводные ³⁵⁵.

Фиалков и Рапапорт ³⁵⁹ отмечают, что ядро 5,5-диаллилбарбитуровой и 5-втор.-амил-5-β-бромаллилбарбитуровой кислот не разрушается при действии раствора JCl в HCl даже при $70-80^\circ$.

Хромовая кислота (при $\sim 20^\circ$) ³⁶⁰, раствор $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в H_2SO_4 ^{350, 361} и 30%-ная H_2O_2 не разрушают на холоду ядра барбитуровых кислот.

Обычно барбитуровые кислоты устойчивы по отношению к воде — они разлагаются ею только при многочасовом нагревании при 5—10 атм ³⁶²; однако N-арилбарбитуровые кислоты, по наблюдениям Риди ⁸⁴, при кипячении в воде разлагаются по следующей схеме:

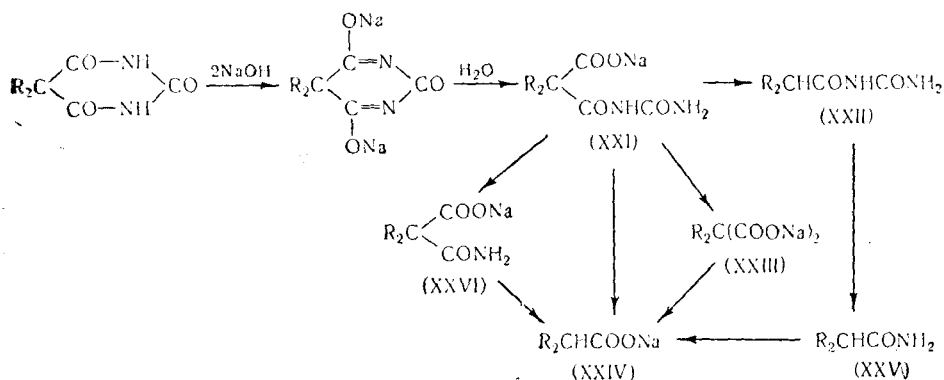


Спиробарбитуровые кислоты при продолжительном нагревании с водой разлагаются с выделением аммиака³²³ и образованием соответствующих малоновых кислот¹⁴⁵. Еще более неустойчивы тетразамещенные барбитуровые кислоты³⁶³.

В отличие от барбитуровых кислот, их натриевые и калиевые соли (а, следовательно, и сами барбитуровые кислоты в присутствии щелочи) весьма неустойчивы, особенно в водном или спиртовом растворе. Поскольку устойчивость Na-солей барбитуровых кислот в водных растворах имеет большое значение для медицинской практики, вопросам гидролиза этих солей было уделено значительное внимание^{84, 98, 262, 229, 234, 238, 254, 281, 283, 284, 323, 362, 364—373}.

В литературе приводятся сведения по выделению в процессе гидролиза барбитуровых кислот продуктов: (XXI)^{202, 229, 238, 283, 362, 372}; (XXII)^{202, 229, 354, 362, 365}; (XXIII)^{84, 202, 234, 283, 284, 323, 367, 373}; (XXIV)^{98, 284, 365, 367—369}; (XXV)^{362, 368}; (XXVI)³⁶⁹.

Гидролиз барбитуровых кислот

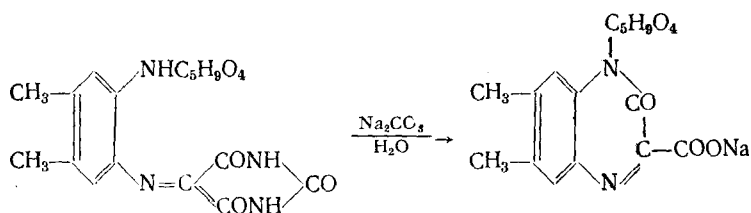


Как видно из схемы, в настоящее время надежно установлена возможность образования по крайней мере шести веществ, в зависимости от условий гидролиза. (XXI) — продукт гидролиза Na-солей барбитуровых кислот при обычной температуре; однако он может и не образоваться, поскольку наиболее прочные 5,5-диалкилбарбитуровые кислоты не разлагаются холодной щелочью. В случае наиболее неустойчивых барбитуровых кислот (с непредельными радикалами, N-арилзамещенных, спиробарбитуровых) гидролиз на холоду проходит до (XXII), (XXIII) и даже до (XXV); в большинстве же случаев для образования этих продуктов гидролиза требуется кипячение барбитуровых кислот (или их Na-солей) с 10—20%-ным NaOH. Вещества (XXVI) и (XXIV) образуются только при кипячении реакционной смеси. Натриевая соль замещенной уксусной кислоты (XXIV), мочевины, аммиак, углекислота, NaHCO₃, Na₂CO₃ являются конечными продуктами гидролиза барбитуровых кислот. В отдельных опытах было показано превращение (XXI) в (XXII), (XXIII) и (XXIV); (XXII) в (XXIV); (XXVI) в (XXIV).

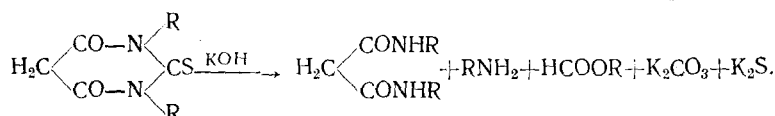
Прибавление спирта или глицерина в растворы Na-барбитуратов снижает степень их гидролиза²⁵⁴.

Любопытный случай образования натриевой соли полуамида замещенной малоновой кислоты (XXVI) представляет гидролиз 1-(N-барбитуриден)-4,5-диметил-2-D-рибитиламино-анилина* кипячением с 27% Na₂CO₃³⁷¹:

* Рибитил — остаток D-рибозы — CH₂CHONCHONCHONCH₂OH (—C₅H₉O₄).



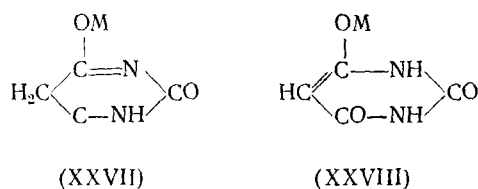
При действии КОН на N,N-дизамещенные тиобарбитуровые кислоты пиримидиновый цикл раскрывается ³⁶⁴:



2,4,6-Триоксогексагидропиримидиновое кольцо разрушается едкими щелочами и без растворителя. Молле и Кляйнст ³⁷⁴ при медленном сплавлении 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты с NaOH получили эфир диэтилуксусной кислоты и аммиак. Позднее Жориссен ³²⁶ обнаружил среди продуктов этой реакции также циануксусную кислоту.

3. Реакции барбитуровых кислот с участием подвижных атомов водорода

а) *Кислые свойства.* Барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты при действии гидроокисей или солей способны замещать один или два атома водорода на металл, образуя соли типов (XXVII) и (XXVIII), по-видимому, в зависимости от того, сильно или слабо ионизирована связь кислот — металл ^{94, 279}:



С ионом серебра образуется соль (XXVIII), дающая при последующем алкилировании 5-С-производные ^{92, 342}; щелочные металлы образуют соли типа (XXVII), алкилирующиеся как по N-атому, так и по 5-С-атому. При наличии двух заместителей в положении 5 возможна только форма (XXVII).

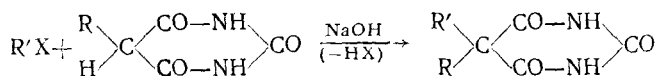
Описаны соли щелочных металлов ^{370, 375-377}, Al ^{378, 379}, Ca ³⁸⁰, Ba ³⁷³, Ag ^{373, 381, 382}, Hg ³⁸³⁻³⁸⁶, Cu ^{373, 387-389}, Co ^{379, 390, 391}, Ni, Mn, Fe, Mg ³⁷⁹, Rb ³⁷³. Соли Co, Ni, Cu обладают сложным составом и мало изучены.

Барбитуровые кислоты образуют стабильные соли с органическими основаниями ³⁹². Имидный водород барбитуровых кислот реагирует с магниорганическими соединениями ³⁹³.

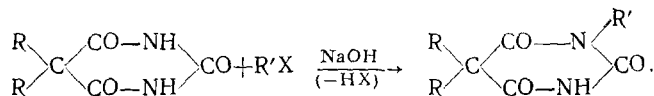
В этих реакциях триоксогексагидропиримидины проявляют себя как типичные кислоты. Однако по отношению к сильным минеральным кислотам барбитуровые кислоты могут выступать в качестве оснований; в частности, они отлично титруются хлорной кислотой ³⁹⁴.

б) *С- и N-Алкилирование (арилирование).* Алкилирование (арилирование) барбитуровых кислот может происходить как по 5-углероду, так и по азоту; водород при азоте замещается с большим трудом, чем при

5-углероде, и при возможности «выбора» именно водород в 5-положении, а не имидный водород, замещается в первую очередь^{337, 395–398}:



или



Этими реакциями широко пользуются для синтеза 5-замещенных и N-замещенных барбитуровых кислот (особенно тех из них, которые не выдерживают жестких условий синтеза), поскольку процесс протекает в мягких условиях и дает хорошие

ТАБЛИЦА 1

Сравнение различных методов синтеза барбитуровых кислот (по³⁸⁸)

5,5-заместители в синтезированной барбитуровой кислоте	Выход кислоты в % при полу- чении:	
	из мало- новых эфиров	введением непре- дельного радика- ла в 5-монозаме- щенные барбиту- ровые кислоты
Аллил, аллил	37	84
Кротил, кротил	75	97,5
Этил, кротил	50	97
Этил, аллил	50	65
Аллил, кротил	49	68

выходы желаемого продукта реакции. Так, например, эта реакция чрезвычайно удобна для введения в ядро барбитуровой кислоты непредельных радикалов (см. табл. 1).

Этим методом можно синтезировать такие барбитуровые кислоты, которые нельзя получить из малоновых эфиров, в виду недоступности последних. В частности, так были получены 5-ацетанилидобарбитуровые кислоты³⁹⁹. Из соответствующего малонового эфира не удастся получить также 1,3,5-триметил-5-β-диэтиламиноэтилбарбитуровую

кислоту; в то же время ее легко синтезировать взаимодействием 1,3,5-триметилбарбитуровой кислоты с $ClCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ³⁶³.

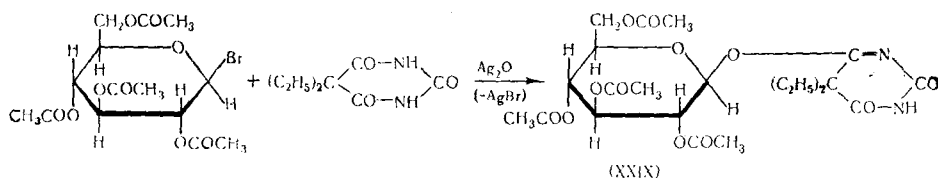
Другим достоинством этого способа является высокая чистота получаемого продукта реакции, что особенно важно при синтезе низкоплавких N-замещенных барбитуровых кислот, которые при наличии примесей выделяются в виде некристаллизующихся сиропов⁴⁰⁰.

В некоторых случаях, однако, реакция осложняется. При алкилировании 5-изопропилбарбитуровой кислоты изопропилгидробромидом на холоду выход 5-изопропил-5-(3-метилбутен-2-ил)-барбитуровой кислоты составляет всего 27% (при нагревании — еще меньше), в то время как из малоновых эфиров эта кислота получена с выходом 67%¹⁹³.

Не удалось получить C-алкилированных барбитуровых кислот при взаимодействии моноалкилбарбитуровых кислот с $\alpha-C_{10}H_7CH_2Br$ ²⁰³. Даже такой активный агент, как бромистый аллил, не образует 5-аллилпроизводного с 1-карбэтоксиметил-5-ацетилбарбитуровой кислотой⁵⁷. Не удалось получить 5-фенил-5-циклогексилбарбитуровую кислоту взаимодействием циклогексилбромидом с 5-фенилбарбитуровой кислотой⁶² и 5-метил-5-циклооктилбарбитуровую кислоту из 5-циклооктилбарбитуровой кислоты и йодистого метила¹⁸⁴.

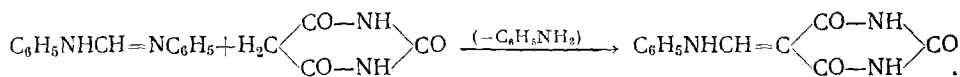
Учитывая способность барбитуровых кислот к енолизации, можно было бы ожидать конкурирующего образования O- и N-производных при прямом алкилировании Na-солей 5,5-диалкилбарбитуровых кислот, но до самого последнего времени не были известны бесспорные примеры O-алкилирования, так как сообщение Маротта и Розанова³³⁰ о получении ими O-производного при метилировании 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты диазометаном оказалось ошибочным⁶³. Однако в 1953 г. Снайдеру и Линку¹⁰⁹ удалось получить O-производное (XXIX) при

взаимодействии тетраацетил-*D*-глюкозилбромида с 5,5-диэтилбарбитуровой кислотой в присутствии избытка Ag_2O и хинолина:

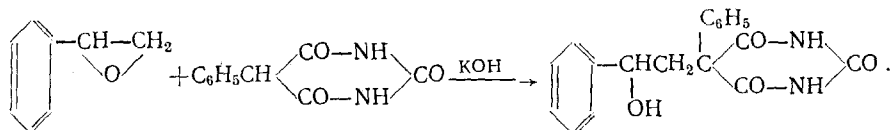


Синтезировать (XXIX) непосредственно из Ag -соли 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты не удалось.

Наиболее часто реакция алкилирования* применялась для получения 5-замещенных барбитуровых кислот. В качестве C -алкилирующих агентов были использованы йодистые и бромистые алкилы^{87, 153, 284, 290, 400–402}, и алкенилы^{6, 57, 62, 161, 184, 193, 200, 257, 290, 368, 403–409}, галоидные арилметаны^{60, 86, 203}, галоидпиридины^{367, 410, 411}, α -галоидкетоны^{369, 399, 412–414}, N -хлор- N -ациланилины⁴¹⁵ и различные α -галоидметильные производные гетероциклических соединений^{24, 130, 159, 416}. Алкилирование галоидными алкилами идет с трудом^{153, 402}. Вместо галоидных алкилов в качестве алкилирующих агентов можно использовать алкил-*p*-толуолсульфонаты⁴¹⁷. Алкилируют по C -атому также формамидины⁶⁰:



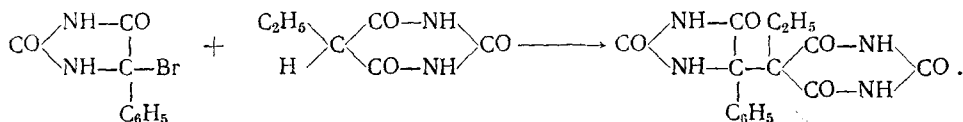
α -Окиси при взаимодействии с щелочными солями 5-монобарбитуровых кислот дают с небольшими выходами 5,5-дизамещенные барбитуровые кислоты³⁰³, содержащие спиртовую группу в заместителе:



Тиobarбитуровые кислоты полимеризуются в этих условиях⁴¹⁸.

C -Алкилирование барбитуровых кислот может происходить как в присутствии сильной щелочи, так и без нее; последнее имеет место в случае алкилирующих агентов, содержащих подвижный галоид, например, аллилгалогенидов^{6, 57, 290, 404}, бромфенилгидантоина⁴¹⁹, α - $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{Br}$ ²⁰³, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{Br}$ ⁴¹², p - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NClCOCH}_3$ ⁴¹⁵, $\text{ClCH}_2\text{COCH}_3$ ³⁹⁹, $\text{ClCH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$ ³⁹⁹.

Реакцию ведут в водно-спиртовой среде при нагревании в присутствии эквимольного количества ацетата натрия. Добавка йодистого калия или натрия значительно ускоряет реакцию и повышает выход C -алкилированной барбитуровой кислоты^{399, 415}. Фенилбромгидантоин, обладающий весьма активным атомом брома, реагирует с барбитуровыми кислотами уже на холоду и даже в уксуснокислой среде, образуя 5-алкил-5-фенилгидантоинилбарбитуровые кислоты, например:



* Барбитуровая кислота легко ацилируется в 5-положение ангидридами и хлорангидридами кислот^{91, 364}. Мочевина образует с барбитуровой кислотой 5- NH_2CO -производное³⁶⁴.

Чаще всего реакцию С-алкилирования проводят в водном спирте в присутствии 1—3 *N* NaOH, поскольку в этом случае она легко воспроизводима и дает высокие выходы С-алкилированных барбитуровых кислот^{57, 193, 202, 233, 250, 254, 369, 398, 405, 413, 416, 417, 420, 421}. И здесь добавка йодистых солей улучшает выход желаемого продукта реакции^{233, 257} (например, при синтезе 5-ацетонилбарбитуровых кислот выход повышается с 10 до 75%⁴¹³). Очевидно, влияние добавки NaI при алкилировании барбитуровых кислот заключается в том, что, взаимодействуя с хлористым (бромистым) алкилом, йодистый натрий превращает их в йодистые алкилы, несравненно легче реагирующие с барбитуровыми кислотами²³³. Благоприятно действует также добавка в реакционную смесь порошка Cu⁴¹⁶ или CuSO₄^{57, 369, 405, 408}. Реакция протекает и в отсутствие спирта, но, как правило, медленнее²⁵⁴, однако выходы замещенных барбитуровых кислот достигают 90%²⁰². 5-Трифенилметилбарбитуровая кислота была получена сплавлением (C₆H₅)₃CCl с барбитуровой кислотой в вакууме²⁸⁴. Получить три- и тетраалкилбарбитуровые кислоты прямым алкилированием барбитуровой кислоты пока не удалось³³⁷, но при взаимодействии барбитуровой кислоты с избытком *p*-нитробензилхлорида была получена тетра-*p*-нитробензилбарбитуровая кислота³⁹⁵.

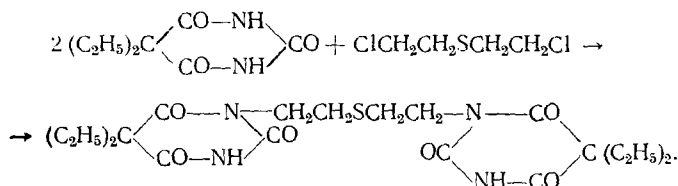
Среди побочных процессов следует назвать N-алкилирование в тех случаях, когда оно возможно^{63, 396–398}, затем дегидрогалогенирование при употреблении в качестве алкилирующего агента полигалогенсоединений⁴⁰¹ (например, 1,2,3-трибромпропана) или соединений с подвижным атомом галоида (трифенилхлорметана)²⁵⁰.

2-Тиобарбитуровые кислоты, в особенности 5-алкилзамещенные, способны алкилироваться по атому серы^{408, 422–424}.

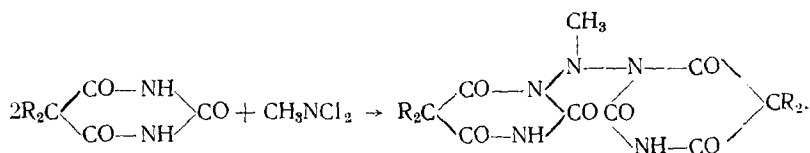
Сравнение влияния условий реакции алкилирования на выход барбитуровых кислот проведено Габелем²⁹⁰ и Хальперном с сотрудниками⁴²⁵.

N-Алкилирование 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот проходит в таких же условиях и с теми же катализаторами, что и С-алкилирование^{9, 57, 62, 193, 284, 285, 319, 354, 370, 425–449}. Относительно большее значение среди агентов, употребляемых для алкилирования по азоту, имеют *p*-нитробензилбромид и фенацилбромид, так как соответствующие N-производные барбитуровых кислот хорошо кристаллизуются, имеют четкие температуры плавления и могут служить для идентификации барбитуровых кислот^{435, 442, 444, 445, 449, 450}. Микрохимическую методику проведения реакции описал Реймерс⁴⁴³.

Интересно, что растворы веронала дезактивируют иприт, образуя с ним неядовитое соединение⁴⁴⁷:



Дихлорметиламин образует с 5,5-диалкилбарбитуровыми кислотами очень нестойкую метиламино-бис-барбитуровую кислоту⁴⁴⁶:



Описаны случаи и внутримолекулярного N-алкилирования⁴⁵¹.

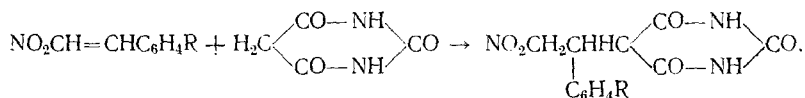
Можно алкилировать и 2-иминобарбитуровые кислоты (первичные продукты взаимодействия малонового эфира с гуанидином) или 4-иминобарбитуровые кислоты (получаемые из циануксусного эфира и мочевины) и лишь затем превращать их в барбитуровые кислоты^{261, 285, 319}.

Некоторые реагенты взаимодействуют, как правило, с 1,3-атомами водорода. К ним относятся соединения типа $RHgX$ ^{386, 452}, фенилртутьгидроксид⁴⁵³, диметилсульфат в щелочном растворе^{101, 127, 345, 454-457}, диэтилсульфат^{345, 456}, диазометан и диазоэтан^{62, 63, 350, 456, 458}. Следует отметить, что Бильц и Виттек⁹¹ ввели при помощи большого избытка диазометана одну метильную группу в 5-положение 1,3-диметилбарбитуровой кислоты; однако им не удалось заместить второй Н-атом в 5-положении на CH_3 -группу тем же способом. В то же время, атомы водорода при обоих атомах азота оказались совершенно равноценными в химическом отношении^{63, 91}.

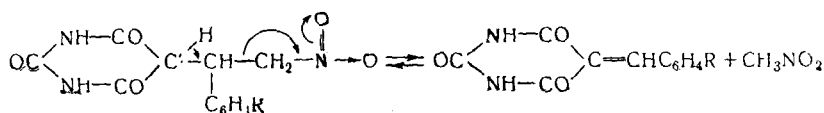
Не все производные барбитуровой кислоты одинаково легко метилируются; так, гидуриловая кислота не метилируется диметилсульфатом¹⁰⁰.

N-Аллилпроизводные тиобарбитуровой кислоты не удается синтезировать взаимодействием бромистого аллила с Na-солью тиобарбитуровой кислоты в водном или спиртовом растворе, так как происходит разрушение ядра с образованием аллилмеркаптана³⁷⁰.

в) *Реакция замещающего присоединения.* Барбитуровая кислота и ее 5-моноалкилпроизводные в ряде случаев вступают в реакцию замещающего присоединения^{459, 460}. Так, соединения с сопряженными двойными связями присоединяются к барбитуровой кислоте без всякого катализатора⁴⁵⁹:

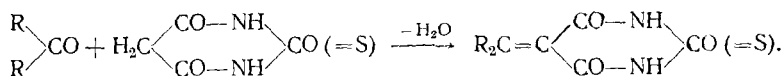


Скорость реакции зависит от концентрации барбитуровой кислоты. Понижение электронной плотности на атоме углерода, атакуемом анионом барбитуровой кислоты, увеличивает скорость реакции. В том же направлении действует повышение диэлектрической постоянной реакционной среды⁴⁶¹. Конечные продукты реакции неустойчивы и быстро разлагаются уже при хранении⁴⁵⁹:



Попытки ввести в эту реакцию $C_6H_5C \equiv CCH_2OH$ ⁴⁶², $CH_2=CHPO(OR)_2$ ¹¹, коричную и акриловую кислоты, метилакрилат и бензаль-малоновый эфир⁴⁵⁹ оказались безуспешными.

г) *Реакции конденсации.* Значительное число работ^{60, 66, 76, 82, 88, 199, 241, 344, 349, 364, 421, 463-489} посвящено исследованию конденсации барбитуровой и тиобарбитуровой кислот, а также их 1,3-дизамещенных производных, с альдегидами и кетонами:



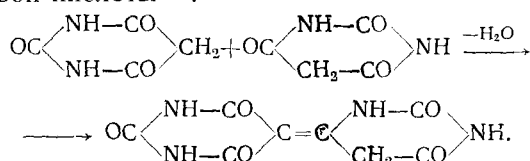
Кетоны реагируют значительно труднее альдегидов, на чем основан способ разделения тех и других кипячением их смеси с водным раствором барбитуровой кислоты^{223, 464}.

Реакции протекают при нагревании эквимольной смеси реагентов в спирте^{82, 344, 421, 481, 482}, воде^{199, 344, 349, 469, 483}, пиридине^{375, 482, 486}, глицерине³⁷³ или ледяной CH_3COOH ^{467, 488}; при этом образуются труднорастворимые, иногда окрашенные соединения, вследствие чего эта реакция неоднократно предлагалась для идентификации и количественного определения альдегидов^{76, 384, 463, 490–492} и барбитуровых кислот³⁷⁹.

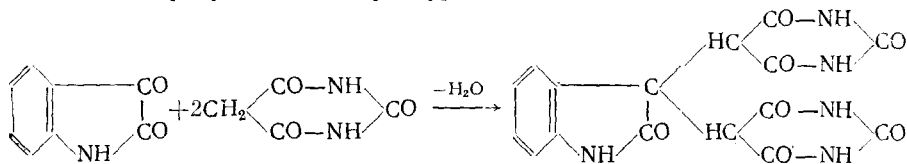
Алифатические альдегиды образуют нечетко плавящиеся и нередко смолистые соединения, в то время как с ароматическими и гетероциклическими альдегидами реакция идет гладко, и продукт конденсации выделяется количественно⁴⁶⁴. Замещение при азоте не влияет на скорость реакции^{66, 76}.

В ряде случаев реакция ускоряется добавками оснований: триметиламин⁴⁸⁶, гидразин-гидрата⁴⁸⁴, пиперидина⁴⁸⁰.

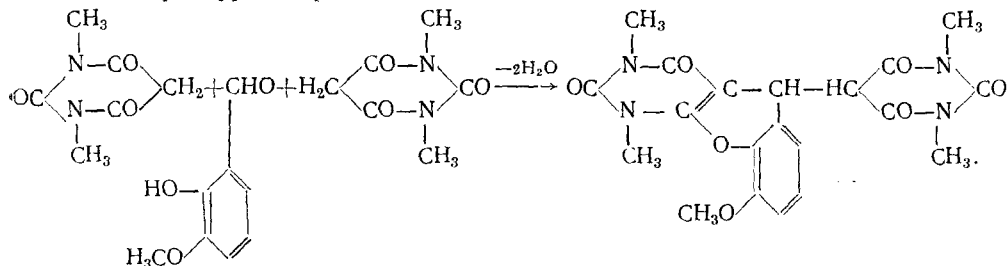
В качестве карбонильной компоненты может выступать вторая молекула барбитуровой кислоты³⁷³:



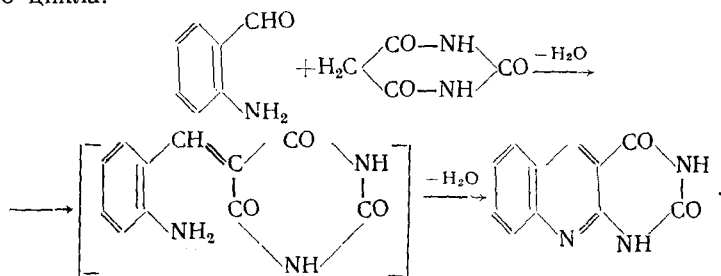
Известны некоторые ограничения и осложнения реакции альдегидов и кетонов с барбитуровыми кислотами, особенно в случае кетонов. Так, в щелочной среде барбитуровая кислота не конденсируется с изатинном; в кислой — образуются бис-барбитуровые кислоты⁴⁷²:



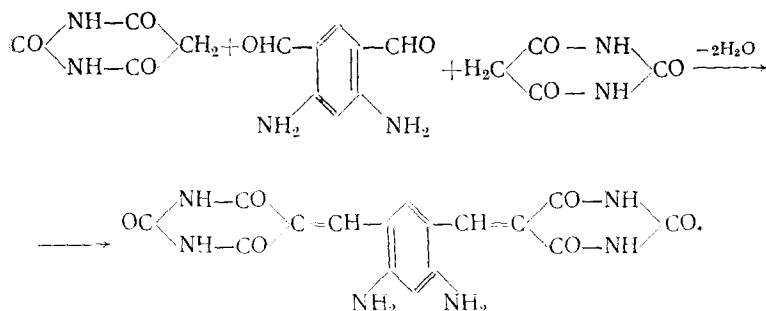
Аналогичный продукт реакции дает салициловый альдегид^{349, 464}. Орто-ванилин образует с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой *o*-ваниллилиденбис-диметилбарбитурангидрид⁴⁶⁴:



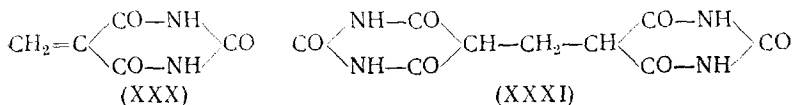
При конденсации *o*-аминобензальдегида³⁴⁹, а также 2-амино-4-нитробензальдегида³⁴⁴ с барбитуровой кислотой происходит образование диазакридинового цикла:



В то же время при применении *o,o*-диаминоизофталевого альдегида реакция протекает по нормальному пути ⁴⁸²:



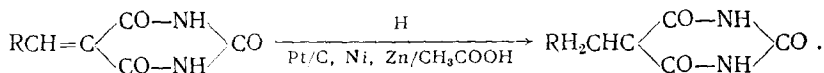
Из формальдегида и барбитуровых кислот не удастся получить метиленбарбитуровой кислоты (XXX) ⁴⁸⁴; однако NH_4 -соль ее была синтезирована взаимодействием барбитуровой кислоты с уротропином ⁴⁷⁴; при нейтрализации этой соли соляной кислотой вместо (XXX) была получена метилен-бис-барбитуровая кислота (XXXI).



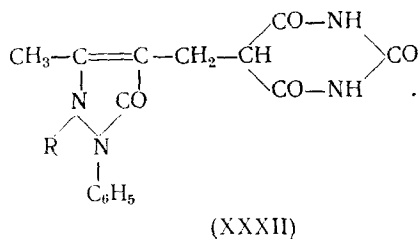
С 5-монозамещенными барбитуровыми кислотами формальдегид конденсируется с образованием метилольных производных ⁴⁸³:



Конденсация барбитуровых кислот с альдегидами может иметь препаративное значение для синтеза 5-монозамещенных барбитуровых кислот, которые легко и с количественным выходом образуются при каталитическом гидрировании или восстановлении цинком в CH_3COOH арилиден(алкилиден) барбитуровых кислот:

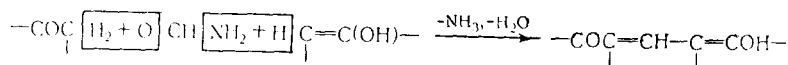


При этом, несмотря на лишнюю стадию реакции, выходы 5-замещенных барбитуровых кислот обычно выше, чем при синтезе их из малоновых эфиров¹⁹⁹. Для некоторых типов барбитуровых кислот, например для (XXXII) эта реакция служит единственным способом получения, так как соответствующие малоновые и циануксусные кислоты и эфиры не выдерживают условий конденсации

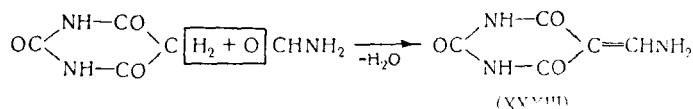


Синтез 5-моноалкилбарбитуровых кислот из алифатических карбонильных соединений можно осуществить и в одну стадию гидрированием смеси альдегидов и барбитуровых кислот над палладием в спиртовом растворе^{494, 495}; при этом альдегиды реагируют быстрее кетонов, а низкомолекулярные кетоны быстрее высокомолекулярных. Циклические кетоны в этой реакции более активны, чем алифатические с тем же числом атомов углерода; неопределенные карбонильные соединения реагируют активнее соответствующих предельных.

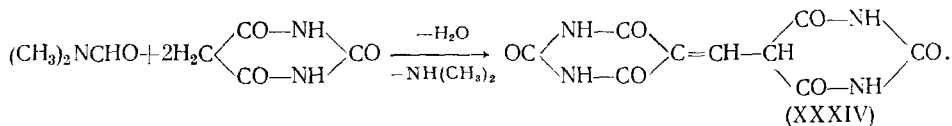
Подобно альдегидам конденсируется с барбитуровыми кислотами формамид и его N-производные^{364, 470, 474, 487}. Интересно, что в то время как обычно формамид реагирует с системами $-\text{CH}_2\text{CO}-$, сдвигая их в оксонолы:



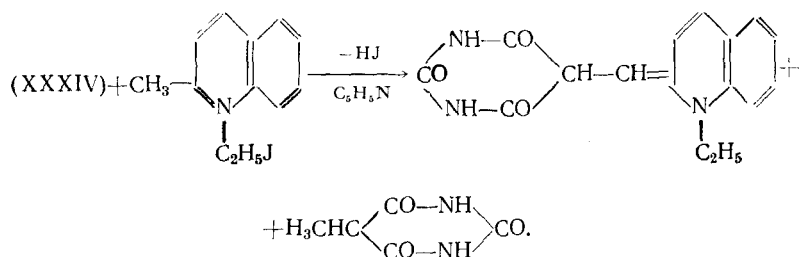
для барбитуровых и тиобарбитуровых кислот основной реакцией является образование метинамина (XXXIII), очевидно, вследствие большой скорости связывания водорода в этих метиленовых компонентах⁴⁷⁵:



Оксонолы типа (XXXIV) (см. ниже) образуются при этом в незначительных количествах. При получении (XXXIII) вместо формамида можно применять формиат аммония⁴⁷⁰ и даже просто HCOOH ²³⁷; так же протекает реакция барбитуровых кислот с N-формиланилином⁴⁶⁷. Однако если вместо формамида взять диметилформамид, образуется почти исключительно нормальный продукт реакции (оксонол): метин-бис-барбитуровая кислота⁴⁷⁵ (XXXIV):

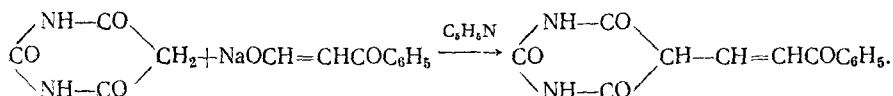


Оксонолы типа (XXXIV) способны реагировать с соединениями, обладающими активной CH_3 -группой, с образованием мероцианинов, например⁴⁹⁶:



Мероцианины из барбитуровых и тиобарбитуровых кислот могут быть получены также иным путем⁴⁹⁷⁻⁵⁰⁴; они находят применение как сенсibilизаторы фотографических эмульсий⁴⁹⁶⁻⁵⁰⁶.

Аналогично протекают реакции барбитуровых кислот с участием $C_6H_5COCH=CHONa$ ⁵⁰⁵, например:

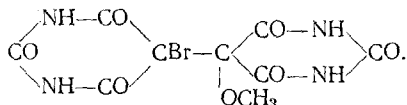


д) *Галогидирование*. Триоксогексагидропиримидиновое ядро довольно легко галогидируется. При пропускании хлора в водную взвесь барбитуровой кислоты^{85, 91} или ее 5-алкилпроизводных¹⁰³ при 30—40°, или в спиртовый раствор барбитуровой кислоты при 0°¹⁰⁰, образуются с хорошим выходом 5,5-дихлорбарбитуровая и соответственно 5-алкил-5-хлорбарбитуровые кислоты.

Аналогично хлору действует хлористый тионил (SOCl_2) в хлороформе¹⁰³. Описано хлорирование барбитуровых кислот хлорнокислым калием в соляной кислоте^{90, 100}. При действии гипохлорита кальция в уксусной кислоте на 5,5-диэтилбарбитуровую кислоту образуется 1,3-дихлор-5,5-диэтилбарбитуровая кислота⁵⁰⁷, оказавшаяся хорошим хлорирующим средством для непредельных соединений.

Бромирование барбитуровых кислот протекает столь же легко, приводя к 5-бром-^{81, 508} и 5,5-дибром-^{85, 90—92, 509, 510} барбитуровым кислотам, причем побочно образуются трибромацетуреиды⁵⁰⁸.

Гидуриловая кислота при бромировании в присутствии CH_3OH превращается в соединение^{101, 346}



Действием хлорйода на 5-алкилбарбитуровые кислоты Фрезениус⁵¹¹ получил 5-йод-5-алкилбарбитуровые кислоты; при этом образуются также 5-окси и 5-хлорбарбитуровые кислоты.

е) *Окисление*. При окислении барбитуровых кислот получают разнообразные продукты реакции. Хромовая кислота окисляет барбитуровую в аллоксан, таким же образом действует на нее смесь $\text{NaClO}_3 + \text{V}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{SO}_4$ ⁵¹².

Аллоксан образуется также при окислении алкилиден (арилиден) барбитуровых кислот⁴⁸³. Азотная кислота энергично реагирует с моноалкилбарбитуровыми кислотами, образуя многочисленные продукты реакции, среди которых найден аллоксан⁹⁰.

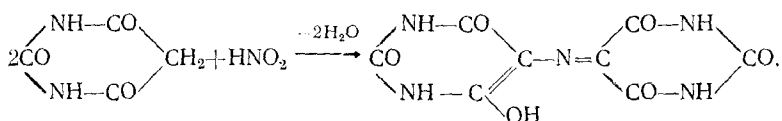
5-Монозамещенные барбитуровые кислоты легко окисляются до соответствующих диалуровых (5-оксибарбитуровых) кислот уже кислородом воздуха^{294, 295, 513}.

Аналогично действуют $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в воде или в ледяной CH_3COOH ^{123, 514}, а также H_2O_2 и Na_2O_2 ^{123, 513, 515}.

5,5-Диалкилбарбитуровые кислоты гораздо устойчивее к окислению, чем моноалкилбарбитуровые²⁹³.

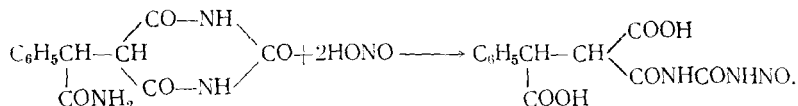
ж) *Прочие реакции с участием подвижных атомов водорода*. Барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты, а также их моноалкилпроизводные очень легко нитрозируются HNO_2 , превращаясь в виолуровую кислоту^{87, 90—92, 516—518}.

Из барбитуровой кислоты при этом в качестве побочного продукта образуется пурпурная кислота:

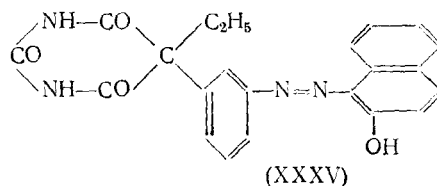


При нитрозировании тиобарбитуровой кислоты этилнитритом в спирте аналогичная тиопурпурная кислота становится главным продуктом реакции⁵¹⁹.

Диазотирование α -(5-барбитурил)-фенилацетамида при -5° нитритом натрия неожиданно приводит к расщеплению цикла²³⁴:



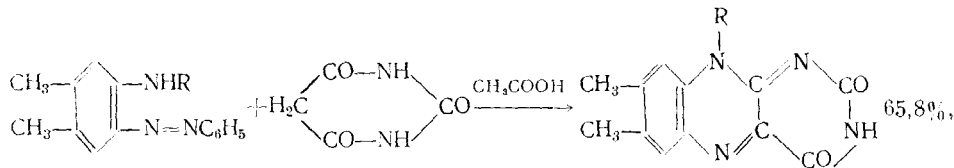
Ядро 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот при диазотировании обычно не затрагивается; так, из 5-*m*-аминофенил-5-этилбарбитуровой кислоты была получена диазониевая соль, которая с β -нафтолом дала азокраситель (XXXV)³⁵¹:



Реагируя с азотсодержащими соединениями, барбитуровые кислоты образуют ряд практически ценных веществ.

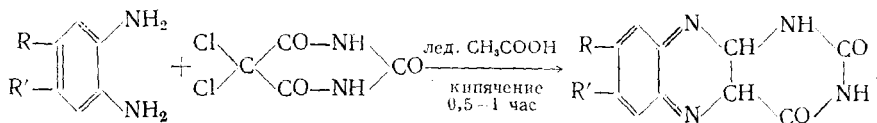
Так, p -(CH_3)₂NSO₂C₆H₄NHSO₂C₆H₄NH₂- p после диазотирования реагирует с барбитуровой кислотой, образуя оранжевый азокраситель⁵²⁰.

Тишлер с сотрудниками⁵²¹, исходя из барбитуровой кислоты, осуществил прямой синтез рибофлавина (витамина В₂):

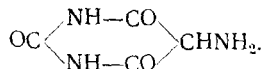


где R = D-рибитил (см. стр. 948)

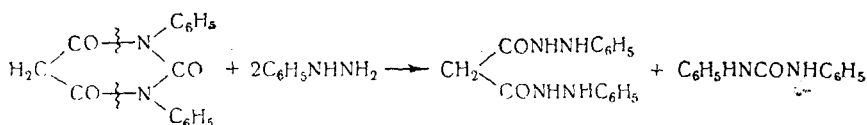
Аллоксазины, близкие к рибофлаvinу, образуются также при взаимодействии замещенных *o*-фенилендиаминов с 5,5-дихлорбарбитуровыми кислотами⁵²², например:



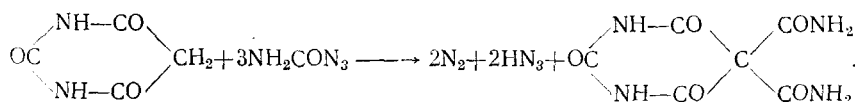
При нагревании с фенилгидразином в воде, уксусной кислоте или без растворителя барбитуровая кислота дает урамил^{523,524}:



N-Замещенные барбитуровые кислоты в этих условиях реагируют с раскрытием цикла⁵²⁴:



Карбаминазид при реакции с барбитуровой кислотой дает малобиуровую кислоту ⁵²⁵:



К образованию малобиуровой кислоты приводит также взаимодействие барбитуровой кислоты с фульминатом ртути $\text{Hg}(\text{CNO})_2$ в растворе KCN ⁴⁷⁴.

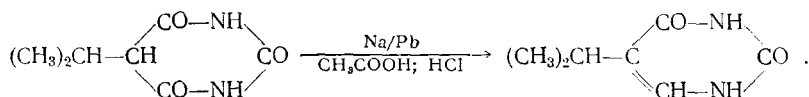
4. Реакции барбитуровых (и тиобарбитуровых) кислот с участием карбонильных (тиокарбонильных) групп

Реакционная способность карбонильных групп в барбитуровых кислотах в значительной мере зависит от характера заместителей в 5-положении.

При электролитическом восстановлении барбитуровой кислоты реакция останавливается на стадии образования гидроурацила или триметиленмочевины ⁵²⁶; гексагидропиримидина при этом не получается.

По такой же схеме, только гораздо труднее, восстанавливаются 5-моноалкилбарбитуровые кислоты. Введение двух алкилов в 5-положение меняет картину: вследствие малой склонности к енолизации, в 5,5-диалкилбарбитуровых кислотах восстанавливается именно карбонил мочевины, а не остаток малонового эфира ^{78, 526, 527}.

При действии сплава натрия со свинцом (30% Na) в смеси соляной и уксусной кислот из 5-изопропилбарбитуровой кислоты получен 5-изопропилурацил:

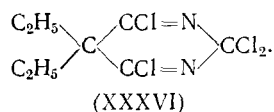


Алюмогидрид лития восстанавливает 5,5-дизамещенные барбитуровые кислоты только до соответствующих триметиленмочевин ⁵²⁸.

Следует отметить, что по сравнению с CO-группами в углеродной цепи, 4,6-карбонильные группы в барбитуровой кислоте обладают несколько пониженной активностью вследствие взаимного влияния CO- и NH-групп. Они не восстанавливаются при действии скелетного никеля или амальгамы натрия с HCl ⁷⁸; 4-хлорхиналдин, обычно реагирующий с группировкой $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, не вступает в реакцию с барбитуровыми кислотами ⁵²⁹.

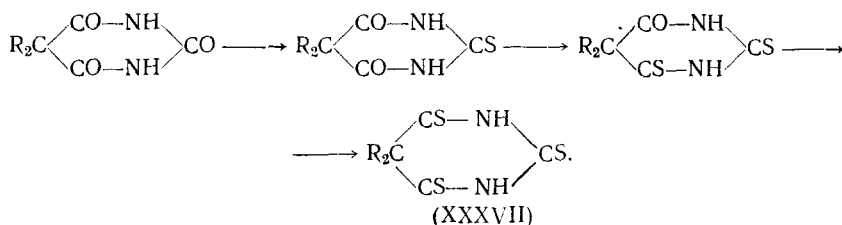
Моноалкилбарбитуровые кислоты при нагревании с POCl_3 реагируют в форме триоксипиримидина ^{244, 293}, образуя 2,4,6-трихлорпиримидины; в присутствии $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ побочно образуется 4,6-дихлор-2-N-метиланилинопиримидин ^{530, 531}.

При действии PCl_5 на 5,5-диэтилбарбитуровую кислоту получается с небольшим выходом тетрахлорпроизводное (XXXVI) и значительное количество диэтилцианацетилхлорида ^{293, 343}:

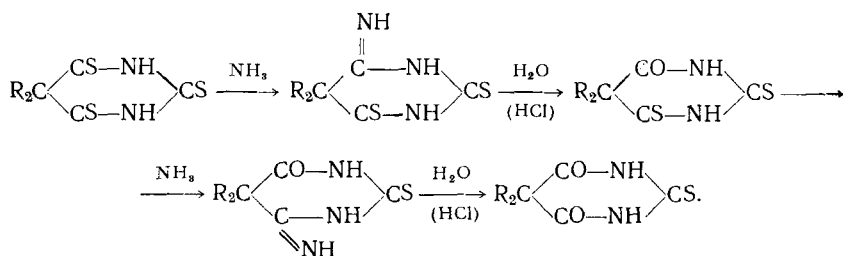


Нагревание барбитуровых кислот с трехсернистым фосфором в тетралине при 225° приводит к образованию тритиобарбитуровых кислот типа (XXXVII) ^{532, 533}. При применении пентасернистого фосфора из реакционной смеси можно выделить кроме тритиобарбитуровых, также 2-тиобар-

битуровые и 2,4-дитиобарбитуровые кислоты, так что, очевидно, процесс замены кислорода на серу проходит по стадиям⁵³²:

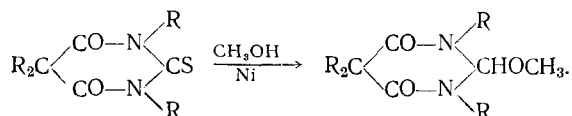


Последовательным действием аммиака и соляной кислоты из ди- и тритиобарбитутовых кислот легко получаются монотиобарбитутовые⁵³² кислоты:



CS-группа 2-тиобарбитутовых кислот значительно активнее карбонильной группы барбитутовых кислот. В то время как амальгама натрия в воде почти не действует на веронал, а при длительном контакте расщепляет его на диэтилмалоновую кислоту и мочевину, 5,5-диэтил-2-тиобарбитутовая кислота легко на холоду восстанавливается амальгамой натрия в 2-дезоксиверонал⁷⁰; аналогично проходит восстановление в присутствии скелетного никеля^{78, 534-536}.

При кипячении со скелетным никелем в метаноле тиобарбитутовые кислоты дают 2-метоксигексагидропиримидин-дионы-4,6⁵³⁷



При действии фенилгидразина или анилина на тиобарбитутовые кислоты образуются 2-фенилимино- и 2-фенил-гидразинобарбитутовые кислоты⁷⁰.

Тиобарбитутовые кислоты в присутствии окислителей легко превращаются в барбитутовые. Эта реакция осуществлена при помощи H_2O_2 или KMnO_4 в щелочной среде⁴⁸⁴, SeO_2 в уксусной кислоте⁵³⁸, солянокислого раствора JCl ⁵³⁹, серной кислоты^{252, 540}, азотной кислоты³¹⁸ и некоторыми другими способами^{418, 541}.

III. ОТКРЫТИЕ, ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ *

Предложены разнообразные цветные реакции для открытия барбитутовых кислот. Соли Co ⁵⁴²⁻⁵⁴⁶ дают с барбитутовыми кислотами цветные осадки или окрашенные растворы, которые можно использовать для колориметрического определения барбитутовых кислот.

* Методы определения барбитутовых кислот подробно рассмотрены в обзоре Стэнера с сотрудниками⁵⁷⁰.

Барбитуровые кислоты образуют окрашенные растворы с хиноном⁵⁴⁷, резорцином^{548, 549}, H_2SeO_3 ^{379, 556}, аминоантипирином в присутствии $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ⁵⁵¹, ванилином⁵⁴⁸, *m*-нитробензальдегидом⁵⁵², фелинговой жидкостью⁵⁵³, формалином, салицилальдегидом³⁷⁹, анилином⁷⁶.

Различные барбитуровые кислоты идентифицируются микрокристаллоскопически⁵⁵⁴. Однако ввиду широкого распространения среди барбитуровых кислот полиморфизма^{57, 156, 408, 435, 443, 555–559} лучше пользоваться для микрокристаллоскопического определения их соединениями с бензильномочевинной⁵⁶⁰, ксантгидролом^{57, 543, 561–565}, пиридином⁵⁶⁶, уротропином⁵⁶⁷, пиразолонами^{568, 569}, этилендиамином в присутствии CuSO_4 ⁵⁷¹, солями ртути^{384, 561, 565}, серебра³⁸¹, иттрия⁵⁷², железа⁵⁷³ и меди⁵⁷³.

Идентифицировать барбитуровые кислоты можно также по различной скорости осаждения диалкилацетилмочевины ($\text{R}_2\text{CHCONHCONH}_2$) при нагревании их до 150° в запаянных капиллярах с $0,1\text{ N NaOH}$ ⁵⁷⁴.

Для разделения смеси барбитуровых кислот используются хроматографические методы^{545, 565, 575, 576} и электрофорез⁵⁷⁷.

Для количественного определения барбитуровых кислот разработаны ацидиметрические⁵⁷⁸, аргентометрические^{579, 580}, бромометрические^{57, 578}, меркуриметрические⁵⁸¹, спектрофотометрические^{87, 582–586}, потенциометрические⁵⁸¹ и полярографические^{587, 588} методы.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Schlieper, Ann., **55**, 251 (1845); **56**, 1 (1845).
2. E. Fischer, A. Diltey, Ann., **335**, 334 (1904).
3. E. Fischer, J. Mering, Therap. Gegenwart, **44**, 97 (1903).
4. H. Hofman, Arch. expil path. Pharmacol; C. A. **35**, 2607 (1941).
5. H. Seel, Deutsch. med. Wochschr., **64**, 444 (1938); C. A., **32**, 8559 (1938).
6. O. Schales, Ber., **71B**, 1116 (1938).
7. V. Rovati, A. Zirondoli, Boll. Soc. ital. biol. sper., **28**, 1006 (1952); C. A., **48**, 9452 (1954).
8. J. Suzuki, T. Kishida, Kagaku, **24**, 153 (1954); C. A., **48**, 12229 (1954).
9. E. Gryszkiewicz-Trochimowski, Arch. Chem. Farm., **2**, 1 (1934); C. A., **30**, 1127 (1936).
10. M. Ruhnek, F. Sandberg, Svensk. Farm. Tid., **56**, 70, 95, 120 (1952); C. A., **46**, 11113 (1952).
11. H. Goldhahn, B. Fiebig, Pharmazie, **9**, 964 (1954).
12. M. Vigante, Acta univ. Latviensis, Med. Fakul. Serija 2, 193 (1935); C. A., **30**, 5307 (1956).
13. Такадзи, Сэкигүти, Яп. пат. 6599 (1954); РЖХим. **1958**, 22504.
14. F. W. H. Mueller, A. Bavley, Канад. пат. 449834, 449835 (1948) C. A., **42**, 6685 (1948).
15. R. H. Sprague, Ам. пат. 2622082 (1952); C. A., **47**, 3159 (1953).
16. G. H. Keyes, Англ. пат. 710846 (1954); C. A., **49**, 85 (1955).
17. D. W. Heseltine, L. G. S. Brooker, Ам. пат. 2719151 (1955); C. A., **50**, 5435 (1956).
18. A. H. Herz, G. H. Keyes, Ам. пат. 2719088 (1955); C. A., **50**, 2334 (1956).
19. H. Grassmann, Ztschr. wiss. Phot., **45**, 233 (1950); C. A., **46**, 2433 (1952).
20. K. Marobushi, H. Ichifuji, F. Ashikawa, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect., **56**, 539 (1953); C. A., **48**, 11963 (1954).
21. J. J. Jennen, O. H. Vandenbrocle, Ам. пат. 2644754 (1953); C. A., **48**, 67 (1954).
22. D. E. Sargent, Ам. пат. 267023 (1854); C. A., **48**, 6300 (1954).
23. D. E. Sargent, Ам. пат. 2636821 (1853); C. A., **47**, 5435 (1953).
24. L. G. S. Brooker, H. W. J. Cressman, Ам. пат. 2398999 (1946); C. A., **40**, 3691 (1946).
25. Ch. F. H. Allen, P. W. Wittum, Ам. пат. 2313498 (1943); C. A., **37**, 4979 (1943).
26. F. Dersch, N. Heimbach, Ам. пат. 2384897 (1945); C. A., **40**, 530 (1946).
27. H. Zenno, J. Soc. Sci. Phot. Japan, **15**, 99 (1953); C. A. **48**, 11063 (1954).
28. M. Fujisawa, S. Ohba, Яп. пат. 2661 (1952); C. A., **47**, 6579 (1953).
29. G. Van Zandt, L. G. S. Brooker, Ам. пат. 2485679 (1949); C. A., **44**, 7694 (1950).
30. E. J. Van Lare, L. G. S. Brooker, Ам. пат. 2691652 (1954); C. A., **49**, 2916 (1955).
31. H. Glahn, L. N. Stanley, Ам. пат. 2542848 (1951); C. A., **45**, 6522 (1951).
32. F. P. Mazza, O. Carere, Boll. Soc. ital. biol. sper., **9**, 177 (1934); C. A., **28**, 5409 (1934).
33. K. Weber, M. Rae, Kem. Vjestnik, **15–16**, 67 (1941–1942); C. A., **40**, 4895

34. K. Seshadri, J. Sci. nad. Res., **13B**, 575 (1954).
35. H. F. Park, Ам. пат. 2664416 (1953); С. А., **48**, 4252 (1954).
36. G. Swann, E. L. Humberger, Англ. пат. 684489 (1952); С. А., **47**, 7257 (1953).
37. J. S. Buck, J. Am. Chem. Soc., **59**, 1249 (1937).
38. Ciba Ltd, Швейц. пат. 238518 (1945); С. А., **43**, 7697 (1949).
39. R. Gunst, Ам. пат. 2686178 (1954); С. А., **49**, 2741 (1955).
40. L. Michaelis, J. Biol. Chem., **87**, 33 (1930).
41. T. Pavolini, Rivista ital. essenze e profumi, **12**, 93 (1930); С. А., **24**, 3456 (1930).
42. T. Pavolini, F. Gambarin, Anal. Chem. Acta, **3**, 27 (1949).
43. E. Asmus, H. Garschagen, Ztschr. anal. Chem., **138**, 404, 414 (1953).
44. W. Zerweck, M. Shubert, Нем. пат. 734139 (1943); С. А., **38**, 1302 (1944).
45. V. V. Prey, F. Beran, H. Böhm, Mitt. Chem. Forsch.—Inst. Wirtsch. Österr., **6**, 28 (1952); С. А., **46**, 8802 (1952).
46. A. Ber, Endokrinologie, **30**, 54 (1953); С. А., **47**, 8841 (1953).
47. Ф. Крик, Хим. наук и пром., **1**, 472 (1956).
48. F. J. S. Lara, J. Bact., **64**, 271, 279 (1952).
49. O. Hayaishi, A. Kornberg, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2975 (1951).
50. E. E. Haley, J. P. Lambooy, там же, **76**, 2926 (1954).
51. S. Zamenhof, G. Griboff, Nature, **174**, 307 (1954).
52. O. Hayaishi, A. Kornberg, J. Biol. Chem., **197**, 717 (1952).
53. T. P. Wang, J. O. Lampen, там же, **194**, 775, 785 (1952).
54. А. Г. Натрадзе, Е. В. Яковлева, Хим. наука и пром., **1**, 461 (1956).
55. I. G. Farbenindustrie, A.-G. Франц. пат. 753178 (1933); С. А., **28**, 781 (1934).
56. O. Rosen, Шведск. пат. 131141 (1951); С. А., **46**, 9590 (1952).
57. O. Rosen, F. Sandberg, Acta Chem. Scand., **4**, 666, 675 (1950).
58. S. R. Safir, I. J. Hlavka, I. H. Williams, J. Org. Chem., **18**, 106 (1953).
59. E. Mulder, Chem. Ber., **12**, 465 (1879).
60. D. Nightingale, C. H. Alexander, J. Am. Chem. Soc., **58**, 794 (1936).
61. E. W. Maynert, E. Washburn, J. Org. Chem., **15**, 259 (1950).
62. H. J. Morsman, Helv. chim. acta, **18**, 1254 (1935).
63. A. W. Dox, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1633 (1936).
64. Ch. H. Vasey, Англ. пат. 741097 (1955); РЖХим., **1958**, 82737.
65. M. Göttler, Chem. Ber., **48**, 1765 (1915).
66. D. Nightingale, L. C. Morris, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1469 (1936).
67. H. Schulte, Ber., **87**, 820 (1954).
68. B. Hepner, S. Frenkenberg, Chem. Ber., **65B**, 123 (1932).
69. I. G. Farbenindustrie, Англ. пат. 468683 (1937); С. А., **32**, 730 (1938).
70. A. Einhorn, Lieb. Ann., **359**, 145 (1908).
71. R. Sellery, W. Chiti, Farmaco. Ed. Scient., **12**, No 1, 3 (1957); РЖХим., **1958**, 25185.
72. Ch. Vasei, пат. ФРГ, 896491 (1953); РЖХим., **1958**, 22447.
73. O. Zima, F. Werder, пат. ФРГ, 946804 (1956); РЖХим., **1958**, 51325.
74. A. Dox, W. Thomas, J. Am. Chem. Soc., **45**, 1811 (1923).
75. M. Ridi, Gazz. Chim. ital., **82**, 23 (1952).
76. Н. В. Кошкин, ЖОХ, **5**, 1460 (1935).
77. H. Biltz, T. Hamburger, Chem. Ber., **49**, 635 (1916).
78. W. R. Boon, H. C. Carrington, N. Greenhalgh, C. H. Vasey, J. Chem. Soc., **1954**, 3263.
79. T. Mukajyama, S. Ozaki, T. Hoshino, Bull. Chem. Soc. Japan, **27**, 578 (1954); РЖХим., **1956**, 19114.
80. T. Mukajyama, Y. Iujita, Bull. Chem. Soc. Japan, **29**, 54 (1956); РЖХим., **1957**, 781.
81. E. Grimaux, Bull. Soc. Chim., **31**, (4), 146 (1879).
82. G. Brückmann, S. D. Isaacs, J. Am. Chem. Soc., **71**, 390 (1949).
83. D. Nightingale, R. G. Taylor, там же, **61**, 1015 (1939).
84. M. Ridi, Annali di Chimica, **42**, 25 (1952).
85. A. K. Macbeth, T. H. Nunan, D. Traill, J. Chem. Soc., **1926**, 1248.
86. A. C. Cope, D. Heyl, D. Reck, C. Eide, A. Arrayo, J. Am. Chem. Soc., **63**, 356 (1941).
87. J. N. Dh. Dass, S. Dutt, Proceed. Indian Acad. Sci., **8A**, 145 (1938).
88. M. Lora-Tamayo, J. M. Gamboa, E. F. Alvarez, Anales real Soc. espan. fis. y quim., **48B**, 889 (1952); С. А., **48**, 1278 (1945).
89. E. J. Mills, M. T. Bogert, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1173 (1940).
90. K. Sembritzki, Chem. Ber., **30**, 1814 (1897).
91. H. Bilte, H. Wittek, там же, **54**, 1035 (1921).
92. M. Conrad, M. Guthzeit, там же, **15**, 2844 (1882).
93. J. K. Wood, J. Chem. Soc., **89**, 1831 (1906).
94. J. K. Wood, E. A. Anderson, там же, **95**, 979 (1909).
95. J. F. Norris, H. F. Tucker, J. Am. Chem. Soc., **55**, 4697 (1933).
96. F. P. Ruskin, S. L. Ruskin, Ам. пат. 2013717 (1933); С. **1936**, I, 113.

97. O. Kühling, Chem. Ber., **43**, 2406 (1910).
98. S. M. Mc-Elvain, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1303 (1935).
99. H. M. Barnes, S. M. Mc-Elvain, там же, **59**, 2348 (1937).
100. H. Biltz, T. Hamburger, Chem. Ber., **49**, 655 (1916).
101. H. Biltz, M. Heyn, там же, **52**, 1313 (1919).
102. W. Techow, там же, **27**, 3084 (1894).
103. G. K. Hughes, A. K. Macbeth, J. Chem. Soc., **1938**, 1622.
104. C. Finck, Lieb. Ann., **132**, 304 (1864).
105. T. Ukai, Y. Yamamoto, Sh. Kanetomo, J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 674 (1954); C. A., **48**, 10743 (1954).
106. T. U. Kai, Y. Yamamoto, Sh. Kanetomo, J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 678 (1954); C. A., **48**, 10743 (1954).
107. Ch. E. Kaslow, W. E. Bacon, Ам. пат. 2491815; C. A., **44**, 3016 (1950).
108. M. Conrad, Lieb. ann., **356**, 24 (1907).
109. J. A. Snyder, K. P. Link, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1881 (1953).
110. S. M. Mc-Elvain, H. Burkett, J. Am. Chem. Soc., **64**, 1831 (1942).
111. F. F. Blicke, M. F. Zienty, там же, **63**, 2991 (1941).
112. D. Heyl, A. C. Cope, там же, **65**, 669 (1943).
113. A. C. Cope, W. H. Hartung, E. M. Hancock, F. S. Crosley, там же, **62**, 1199 (1940).
114. S. M. Mc-Elvain, R. F. Taylor, там же, **63**, 2513 (1941).
115. A. C. Cope, E. M. Hancock, там же, **61**, 636 (1939).
116. J. S. Buck, A. M. Hjort, там же, **59**, 2567 (1937).
117. L. A. Walter, L. H. Goodson, R. J. Fosbinder, там же, **67**, 655 (1945).
118. L. A. Walter, L. H. Goodson, R. J. Fosbinder, там же, **67**, 657 (1945).
119. L. A. Walter, L. H. Goodson, R. J. Fosbinder, там же, **67**, 659 (1945).
120. H. W. Coles, там же, **59**, 2468 (1937).
121. S. M. Mc-Elvain, M. A. Goese, там же, **65**, 2226 (1943).
122. F. F. Blicke, M. F. Zienty, там же, **63**, 2945 (1941).
123. H. Aspelund, Acta acad. Aboensis Math. Phys., **10**, No 14 (1937).
124. H. Aspelund, Finska Kemistamfundets Medd., **48**, 87 (1939); C. A., **33**, 8182 (1939).
125. J. S. Buck, A. M. Hyort, W. S. Ide, E. J. De Beer, J. Am. Chem. Soc., **60**, 461 (1938).
126. М. М. Кацнельсон, Д. А. Бродский, ДАН, **17**, 471 (1937).
127. E. Hofmann — La Roche & Co., A.-G. Англ. пат. 454779 (1936); C. A., **31** 1555 (1937).
128. Р. Я. Левина, Н. И. Мезенцова, О. В. Лебедев, ЖОХ, **25**, 1097 (1955).
129. F. F. Blicke, Ch. E. Maxwell, J. Am. Chem. Soc., **61**, 1780 (1939).
130. G. J. Martin, S. Avakian, Ам. пат. 2448722 (1948); C. A., **42**, 9093 (1948).
131. H. Goldhahn, Pharmazie, **12**, 549 (1957); РЖХим, **1958**, 50380.
132. Lilly & Co. E., Англ. пат. 725589 (1955); РЖХим, **1958**, 15519.
133. A. Merkatz, Chem. Ber., **52**, 872 (1919).
134. M. Conrad, C. A. Bischoff, Lieb. Ann., **214**, 70 (1882).
135. R. de V. Huber, W. F. Bruce, Ам. пат. 2721201 (1955); C. A., **50**, 7879 (1956).
136. E. Profft, G. Buchmann, Chem. Techn. Ztg., **138** (1955); C. A., **50**, 7070 (1956).
137. K. Abe, J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 885—896 (1956); C. A., **50**, 4978 (1956).
138. D. Twomey, Proc. Roy. Irish. acad., **578**, 39 (1954); C. A., **50**, 321 (1956).
139. D. M. Dvornik, S. M. Djokič, R. Hammes, Archiv. Chem., **26**, 15 (1954); C. A., **50**, 312 (1956).
140. A. Michael, J. prakt. Chem., (2), **35**, 449 (1887).
141. H. Tsukamoto, H. Yoshimura, S. Toki, Pharm. Bull., **3**, 239 (1955); C. A., **50**, 11246 (1956).
142. C. R. Jacobson, A. B. Kerr, E. D. Anstutz, J. Org. Chem., **19**, 1909 (1954).
143. F. G. P. Remfry, J. Chem. Soc., **99**, 610 (1911).
144. S. Bezzi, A. Cestari, A. Cocco, Farm. Sci. e. tec. (Pavia), **3**, 269 (1948); C. A., **42**, 8419 (1948).
145. A. C. Cope, P. Kovacic, M. Burg, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3658 (1949).
146. H. Beyer, H. Höhn, Ber., **83**, 14 (1950).
147. E. R. van Tamelen, G. van Zyl, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2979 (1950).
148. G. S. Skinner, R. de V. Huber, там же, **73**, 3321 (1951).
149. G. S. Skinner, R. Limperos, R. H. Pettebone, там же, **72**, 1648 (1950).
150. J. Büchi, K. Lauenberger, R. Lieberherr, Farm. Sci. e. tec., **6**, 429 (1951); C. A., **46**, 8015 (1952).
151. M. T. Bush, W. D. Beauchamp, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2949 (1953).
152. G. S. Skinner, D. J. Lyman, там же, **75**, 5909 (1953).
153. K. Tanaka, T. Miyaiji, Ann. rept. Takeda Research Lab., **8**, 29 (1949); C. A., **47**, 4846 (1953).
154. F. D. Gunstone, R. M. Heggie, J. Chem. Soc., **1952**, 1354.
155. E. M. van Heyningen, Ам. пат. 2621183 (1952); C. A., **47**, 10001 (1953).
156. E. Campaigne, R. L. Patrick, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5425 (1955).
157. Heyden A-G R. Gebauer, Нем. пат. 623373 (1935); C. A., **30**, 2203 (1936).
158. C. S. Kuhn, G. H. Richter, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1927 (1935).

159. Chem. Fabr. Joachim Wiernik, & Co. AG. Франц. пат. 797152 (1936). С. А., 30, 6768 (1936).
160. W. Kropp, L. Taub. Нем. пат. 606499 (1934); С. А., 29, 1587 (1935).
161. H. A. Shonle, J. H. Waldo, J. Am. Chem. Soc., 55, 4649 (1933).
162. T. Reichstein, H. J. Morsman, Helv. chim. acta, 17, 1119 (1934).
163. A. Sonn, W. Litten, Ber., 66B, 1512 (1933).
164. F. E. Hooper, T. B. Jonson, J. Am. Chem. Soc., 56, 484 (1934).
165. E. F. Rosenberg, R. F. Kneeland, G. S. Skinner, там же, 56, 1339 (1934).
166. M. Kropp, B. Tchoubar, Bull. Soc. Chim. France, 30 (1951).
167. I. E. Balaban, B. F. Wilde, Англ. пат. 650354 (1951); С. А., 45, 8553 (1951).
168. L. J. Smith, S. Mc-Kenzie, J. Org. Chem., 15, 74 (1950).
169. W. J. Doran, Ам. пат. 2666057 (1954); С. А., 49, 371 (1955).
170. Р. Я. Левина, Н. Н. Годовиков, ЖОХ, 24, 1572 (1954).
171. L. H. Sommer, G. M. Goldberg, G. H. Barnes, L. S. Stone, J. Am. Chem. Soc., 76, 1609 (1954).
172. Р. Я. Левина, Н. Н. Годовиков, ЖОХ, 24, 1242 (1954).
173. H. A. Shonle, J. H. Walde, A. K. Keltch, H. W. Coles, J. Am. Chem. Soc., 58, 585 (1936).
174. Laboratoires français de chimiothérapie, Англ. пат. 701660 (1953); С. А., 49, 10363 (1955).
175. E. Van Heyningen, J. Am. Chem. Soc., 76, 2241 (1954).
176. E. E. Haley, J. P. Lambooy, там же, 76, 2926 (1954).
177. F. Korosy, Magyar Kém. Lapja, 2, 61 (1947); С. А., 42, 4533 (1948).
178. E. C. Kleiderer, H. A. Shonle, J. Am. Chem. Soc., 56, 1772 (1934).
179. J. S. Buck, там же, 56, 1607 (1934).
180. Р. Я. Левина, Н. Н. Годовиков, Ф. К. Величко, ЖОХ, 25, 2522 (1955).
181. M. Hudlicky, Chem. Listy, 40, 125 (1946); С. А., 560 (1950).
182. W. F. Bruce, G. Mueller, J. Seifter, J. Szabo, Ам. пат. 2494084 (1950); С. А., 45, 177 (1950).
183. G. Holmberg, Acta Acad. Aboensis Math. Phys., 16, 138 (1948); С. А., 45, 558 (1950).
184. W. O. Janes, D. S. Withey, J. Chem. Soc., 1954, 3490.
185. Compagnie de Bethune, Англ. пат. 349455 (1930); С. А., 26, 5313 (1932).
186. J. Tanaka, K. Miyahara, T. Okami, Bull. Hyg. Research Inst., 35, 105 (1929); С. А., 24, 1086 (1930).
187. Compagnie de Bethune, Франц. пат. 684111 (1929); С. А., 24, 5308 (1930).
188. M. Ohara, S. Tamura, K. Ohmori, K. Hochizuki, J. Pharm. Soc. Japan, 71, 911 (1951); С. А., 46, 4548 (1952).
189. K. N. Campbell, J. R. Corrigan, B. K. Campbell, J. Org. Chem., 16, 1712 (1951).
190. M. Renard, G. Dony, Ind. Chim. Belg., 16, 479 (1951); С. А., 46, 10108 (1952).
191. W. J. Doran, E. M. van Heyningen, Ам. пат. 2561688 (1951); С. А., 46, 9589 (1952).
192. W. J. Doran, E. M. van Heyningen, Ам. пат. 2561689 (1951); С. А., 46, 9589 (1952).
193. H. Walton, J. Doczi, J. A. King, J. Am. Chem. Soc., 72, 4319 (1950).
194. A. C. Cope, S. M. Mc-Elvain, там же, 54, 4319 (1932).
195. V. Nadkarni, J. W. Jones, J. Am. Pharm. Assoc., 39, 207 (1950); С. А., 44, 6525 (1950).
196. J. D. Riedel-E. de Haën A. G., Франц. пат. 778031 (1935); С. А., 29, 4378 (1935).
197. H. A. Shonle, Канад. пат. 353477 (1935); С. А., 29, 8239 (1935).
198. V. Prelog, V. Hahn, Collection Českoslov., Chem. Commun., 8, 219 (1936).
199. L. J. Owen, F. F. Nord, J. Org. Chem., 15, 988 (1950).
200. H. Goldhahn, Pharmazie, 8, 1016 (1953).
201. E. B. Hodge, J. Am. Chem. Soc., 72, 5771 (1950).
202. H. Goldhahn, Pharmazie, 8, 324 (1953).
203. D. T. Keach, J. Am. Chem. Soc., 55, 2975 (1933).
204. D. T. Keach, там же, 55, 3440 (1933).
205. R. B. Maffoit, J. E. Staifford, Ch. A. Hart, J. Am. Pharm. Assoc., 42, 720 (1953); С. А., 48, 12677 (1954).
206. H. G. Morren, G. Dony, S. Levis, J. Pharm. Belg., 7, 65 (1952); С. А., 47, 5895 (1953).
207. H. Böhme, G. Greve, Pharm. Zentralhalle, 91, 259 (1952); С. А., 47, 7446 (1953).
208. E. W. Maynert, J. M. Dawson, E. Washburn, J. Biol. Chem., 195, 403 (1952).
209. Г. Т. Татевосян, М. Г. Тугерян, Изв. АН Арм. ССР, 1944, 29.
210. T. B. Johnson, A. J. Hill, Am. Chem. J., 46, 537 (1911).
211. E. Preisewerk, E. Grether, Ам. пат. 1042265 (1912); С. А., 6, 3495 (1912).
212. H. Hörlein, W. Kropp, Ам. пат. 1056793 (1913); С. А., 7, 2218 (1913).
213. E. H. Volwiler, J. Am. Chem. Soc., 47, 2236 (1925).

214. A. W. Dox, Ам. пат. 1615870 (1927); C. A., **21**, 916 (1927).
215. F. Boedecker, Ам. пат. 1622129 (1927); C. A., **21**, 1464 (1927).
216. L. Taub, L. Schötz, K. Meisenburg, Ам. пат. 1511919 (1924); C. A., **19**, 153 (1925).
217. M. Brockmühl, G. Ehrhart, Ам. пат. 1682062 (1928); C., **1928**, II, 1823.
218. H. A. Shonle, Ам. пат. 2066280 (1937); C. A., **31**, 1163 (1937).
219. W. Shulemann, K. Meisenburg, Ам. пат. 1690796 (1928); C. A., **23**, 483 (1929).
220. R. Chaux, C. r., **194**, 1193 (1932).
221. A. Meyer, C. r., **152**, 1677 (1911).
222. M. Taggart, G. Richter, J. Am. Chem. Soc., **55**, 1110 (1933).
223. S. Akabori, J. Chem. Soc., Japan, **52**, 601 (1931).
224. S. Kirner, G. Richter, J. Am. Chem. Soc., **51**, 3131 (1929).
225. A. Dox, W. Jones, там же, **50**, 2033 (1928).
226. R. J. Nicholson, Австрал. пат. 116407 (1946); C. A., **41**, 991 (1947).
227. J. Gillois-Doucet, Ann. de Chim., **10**, (12), 498 (1955).
228. M. Rising, J. Stieglitz, J. Am. Chem. Soc., **40**, 723 (1918).
229. G. S. Skinner, H. R. Krysiak, J. A. Perregino, там же, **77**, 2248 (1955).
230. A. J. Hill, D. T. Keach, там же, **48**, 257 (1926).
231. H. A. Shonle, A. Moment, там же, **45**, 243, (1923).
232. F. P. Underhill, O. R. Johnson, J. pharm. exptl therap., **35**, 441 (1929); C., **1929**, II, 1709.
233. И. Ф. Сукневич, Т. М. Графова, Сб. научн. трудов ЛХФИ. 2. 23 (1957).
234. Z. Jerzmanowska, M. Jaworska-Krolikowska, Roczn. Chem., **28**, 417, (1954).
235. J. D. Riedel—E de Haen, A. G. Нем. пат. 575470 (1933); C. A., **27**, 3559 (1933).
236. P. Sharpentier, Франц. пат. 980507; C. A., **48**, 5213 (1954).
237. H. Gysling, G. Schwarzenbach, Helv. chim. acta, **32**, 1484 (1949).
238. A. Allais, J. Mathien, Ann. pharm. franç., **9**, 271, (1951); C. A., **45**, 10499 (1951).
239. M. S. Taggart, G. H. Richter, J. Am. Chem. Soc., **55**, 1110 (1933).
240. A. W. Dox, там же, **55**, 1230 (1933).
241. J. Ledrut, G. Combes, Bull. Soc. Chim. Franc., **1950**, 786.
242. L. H. Cretcher, J. A. Koch, W. H. Pittenger, J. Am. Chem. Soc., **47**, 3083 (1925).
243. S. M. McElvain, H. Burkett, Ам. пат. 2415897 (1947); C. A., **41**, 3482 (1947).
244. H. Kast, Chem. Ber., **45**, 3124 (1910).
245. P. Ruggli, O. Leupin, A. Businger, Helv. chim. acta, **24**, 339, (1941).
246. Wintrop Chemical Comp. inc., Ам. пат. 1584156 (1924); C., **1926**, II, 829.
247. B. Reichert, W. Wilke, Arch. Pharm., **276**, 596 (1938); C. A., **33**, 3797 (1939).
248. T. Wagner-Jauregg, H. Arnold, Lieb. ann., **529**, 274 (1937).
249. J. Motti, Anesthesie et Analgesie, **2**, 52, (1936); C. A., **31**, 3010 (1937).
250. G. A. Holmberg, Svensk. Kem., Tid., **57**, 193 (1945); C. A., **40**, 4028 (1946).
251. R. E. Stuckey, Quart. J. Pharm. Pharmacol., **15**, 370, 377 (1942); C. A., **37**, 2992 (1943).
252. G. Roeder, Chem. Ber., **46**, 2560 (1913).
253. E. H. Volwiler, D. L. Tabern, J. Am. Chem. Soc., **52**, 1676 (1930).
254. H. A. Shonle, A. K. Keltch, E. E. Swanson, там же, **52**, 2440 (1930).
255. H. Oliyama, Y. Hasegawa, H. Matsumura, J. Pharm. Soc., Japan, No **533**, 28 (1926); C., **1926**, II, 2725.
256. A. W. Dox, W. G. Bywater, J. Am. Chem. Soc., **58**, 731 (1936).
257. J. D. Riedel, A. G., Канад. пат. 253554 (1924); C., **1926**, II, 1336.
258. T. B. Johnson, N. A. Shepard, J. Am. Chem. Soc., **35**, 994 (1913).
259. D. Walldi, Angew. Chem., **62**, 430 (1950).
260. E. Miller, J. C. Munch, F. S. Crossley, W. H. Hartung, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1090 (1936).
261. R. Majima, Chem. Ber., **41**, 174 (1908).
262. И. Г. Ализаде, Уч. зап. Азерб. ун-та, **1957**, № 6, 49.
263. H. Aspelund, Acta Aboensis Math. Phys., **20**, No 12, 16 (1956); РЖХим. **1958**, 74071.
264. A. W. Dox, H. Yoder, J. Am. Chem. Soc., **43**, 677 (1921).
265. A. W. Dox, H. Yoder, там же, **43**, 1366 (1921).
266. A. W. Dox, H. Yoder, там же, **43**, 2097 (1921).
267. A. Walter, S. M. McElvain, там же, **57**, 4891 (1935).
268. A. Dittrich, C. Paal, Chem. Ber., **21**, 3453 (1888).
269. W. Kues, C. Paal, там же, **18**, 3324 (1885).
270. H. Goubt, T. Salomon, C. r., **174**, 755 (1922).
271. R. A. Jacobson, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1984 (1936).
272. A. Dox, W. Bywater, там же, **58**, 731 (1936).
273. A. Morton, F. Fallwell, там же, **60**, 1428 (1938).

274. E. W. Bousquet, R. Adams, там же, **52**, 224 (1930).
275. C. M. Marberg, D. W. Stanger, там же, **61**, 2736 (1939).
276. Н. В. Кошкин, ЖОХ, **4**, 1021 (1934).
277. Р. Я. Левина, Уч. зап. МГУ, **175**, 123 (1956).
278. G. S. Skinner, A. Stokes, G. Spiller, J. Am. Chem. Soc., **69**, 3083 (1947).
279. А. Н. Несмеянов, М. И. Кабачник, ЖОХ, **25**, 41 (1955).
280. О. А. Реутов. Теоретические проблемы органической химии, гл. X, МГУ, 1956.
281. H. Aspelund, L. Lindt, Acta Acad. Aboensis Math. Phys., **11**, No 10 (1937).
282. Р. Я. Левина, Н. Н. Годовников, ЖОХ, **25**, 986 (1955).
283. H. Aspelund, O. Backman, Acta Acad. Aboensis, Math., Phys., **14**, No 14, 19 (1944); C. A., **42**, 373 (1943).
284. C. Berggardh, там же, **9**, No 3, (1935).
285. L. Taub, W. Kropf, Ам. пат. 2061114 (1937); C. A., **31**, 709 (1937).
286. H. Aspelund, L. Lindh, Acta acad. Aboensis Math. Phys., **12**, 13 (1939).
287. E. H. Volwiler, J. Am. Chem. Soc., **47**, 2238 (1925).
288. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник, ДАН, **4**, 397 (1936).
289. A. Wacker, Франц. пат. 757655 (1933); C. A., **28**, 2728 (1934).
290. Ю. О. Габель, И. Ю. Збарский, В. Ф. Лаврушин, Праці укр. інст. експ. фарм. **1**, 84 (1938).
291. F. S. Crossley, E. Miller, W. H. Hartung, M. L. Moore, J. Org. Chem., **5**, 238 (1940).
292. A. Hofmann, Chem. Ber., **4**, 267 (1871).
293. A. W. Dox, J. Am. Chem. Soc., **53**, 1559 (1931).
294. T. Nishikawa, Mem. Ryojun. Coll. Eng., **3**, 277 (1931); C. A., **25**, 5390 (1931).
295. H. Aspelund, J. Prakt. Chem., **136**, 329 (1933).
296. J. L. Walter, J. A. Ryan, T. J. Lane, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5560 (1956).
297. Л. Н. Голдырев, Л. Н. Захаров, Сб. статей по общ. хим., **2**, 1273 (1953).
298. H. Lund, Kgl. Danske Videnskob. Selskob. Math. Fys. Medd., **13**, No 13, 11 (1935); C. A., **30**, 1362 (1936).
299. G. S. Skinner, J. Am. Chem. Soc., **59**, 322 (1937).
300. G. S. Skinner, A. P. Stuart, там же, **63**, 2993 (1941).
301. G. S. Skinner, R. E. Herbener, там же, **75**, 3031 (1953).
302. G. S. Skinner, J. Mitchell, там же, **67**, 1252 (1945).
303. G. van Zyl, E. E. van Tamsen, там же, **72**, 1357 (1950).
304. Н. В. Хромов-Борисов, И. М. Юрист, ЖОХ, **22**, 847 (1952).
305. A. C. Core, E. M. Hancock, J. Am. Chem. Soc., **61**, 776 (1939).
306. D. L. Tabern, E. H. Volwiler, там же, **56**, 1139 (1934).
307. J. S. Chamberlain, J. J. Chap, J. E. Doyle, L. B. Spaulding, там же, **57**, 352 (1935).
308. J. H. Boothe, Ch. O. Wilson, там же, **68**, 448 (1946).
309. М. Момои, Яп. пат. 1562 (1951); C. A., **47**, 5435 (1953).
310. M. Tsuruta, Y. Okajima, M. Tomita, J. Chem. Soc.; Japan. Ind. Chem. Sect., **54**, 722 (1951); C. A., **42**, 3915 (1954).
311. A. C. Core, E. M. Hancock, J. Am. Chem. Soc., **61**, 353 (1939).
312. Sharp & Dome inc., Англ. пат. 639946 (1950); C. A., **44**, 11040 (1950).
313. J. R. Geigy A.-G., Франц. пат. 870714 (1942); C. A., **43**, 5038 (1949).
314. J. W. Opie, J. Seifter, W. F. Bruce, G. Mueller, Ам. пат. 2538322 (1951); C. A., **45**, 6657 (1951).
315. H. Lund, Ber., **69B**, 1621 (1936).
316. M. A. Phillips, Англ. пат. 590714 (1947); C. A., **42**, 2987 (1948).
317. I. G. Farbenindustrie A. G., Англ. пат. 401693 (1933); C. A., **28**, 2850 (1934).
318. M. Conrad, Lieb. Ann., **340**, 310 (1905).
319. M. Conrad, A. Zart, там же, **340**, 326 (1905).
320. D. M. Dvornik, S. M. Djokić, Archiv Kem., **26**, 115 (1954); C. A., **50**, 312 (1956).
321. M. Conrad, A. Zart, Lieb. Ann., **340**, 335 (1905).
322. Z. Eckstein, Przemysl Chem., **9**, 390 (1953); C. A., **49**, 11668 (1955).
323. Я. М. Слободин, И. Н. Шохор, Сб. стат. по общ. химии, **2**, 850 (1953).
324. A. Einhorn, C. Ladisch, Нем. пат. 158553; Lieb. Ann., **359**, 184 (1908).
325. K. Tanaka, T. Sugawa, J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 162 (1950); C. A., **44**, 5814 (1950).
326. K. Jorissen, J. Pharm. et Chimie, 478 (1910).
327. Shionogi Drug Manuf. Co., Яп. пат. 153514 (1942); C. A., **43**, 3463 (1949).
328. M. Nakamura, Яп. пат. 178454 (1949); C. A., **46**, 526 (1952).
329. J. J. Fox, D. Shugar, Bull. Soc. Chim. Belg., **61**, 44 (1952).
330. D. Marotta, G. Rosanova, Atti acad. Lincei, **15**, (6), 753 (1932).
331. F. F. Heyroth, J. R. Loofbourov, J. Am. Chem. Soc., **56**, 1728 (1934).
332. M. Ridi, Gazz. Chim. ital., **80**, 121 (1950).
333. G. Florence, M. Pozzi, C. r., **195**, 614 (1932).
334. A. J. Biggs, J. Chem. Soc., **1956**, 2485.
335. A. H. Nathan, M. T. Bogert, J. Am. Chem. Soc., **63**, 2361 (1941).
336. R. E. Stuckey, Quart. J. Pharmacol., **13**, 312 (1940); C. A., **35**, 3169 (1941).
337. A. W. Dox, E. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., **51**, 316 (1929).

338. J.R.Loofbourow, M.M.Stimson, J. Chem. Soc., **1940**, 1275.
339. H.Erlenmeyer, A.Epprecht, H.Lobeck, H.Gärtner, *Helv. chim. acta*, **19**, 354 (1936).
340. A.J.Petro, Ch.P.Smyth, L.G.S.Brooker, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3040 (1956).
341. Ю.И.Шейнкер, Ю.И.Померанцев, ЖФХ, **30**, 79 (1956).
342. M.Conrad, M.Guthzeit, *Chem. Ber.*, **14**, 1643 (1881).
343. A.W.Dox, J. Am. Chem. Soc., **53**, 2741 (1931).
344. F.E.King, T.J.King, J. Chem. Soc., **1947**, 726.
345. H.A.Shonle, W.J.Doran, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1358 (1936).
346. H.Biltz, M.Heyn, T.Hamburger, *Chem. Ber.*, **49**, 662 (1916).
347. *Chem. Fabr. von Heyden A.-G.*, Нем. пат. 589146 (1933); C. A., **28**, 2359 (1934).
348. Heyden A.G., R.Gebauer, Нем. пат. 626411. (1936); C. A., **30**, 5594 (1936).
349. M.Conrad, H.Reinbach, *Chem. Ber.*, **34**, 1339 (1901).
350. B.Bobranski, T.Jakobiec, D.Prelicz, *Roczn. chem.*, **30**, 165 (1956); РЖХИМ, **1957**, 19217.
351. M.M.Rising, J.H.Schroyer, J.Stieglitz, J. Am. Chem. Soc., **55**, 2817 (1933).
352. M.M.Rising, A.Pierce, там же, **55**, 3895 (1933).
353. A.E.Pierce, M.M.Rising, там же, **58**, 1361 (1936).
354. J.W.Loubrid, там же, **56**, 1968 (1934).
355. E.W.Maynert, E.Washburn, там же, **75**, 700 (1953).
356. E.W.Maynert, J.M.Dawson, J. Biol. Chem., **195**, 389 (1952).
357. W.G.Bywater, Ам. пат. 2200538 (1940); C. A., **34**, 6019 (1940).
358. H.Leuchs, H.Lemcke, *Chem. Ber.*, **47**, 2573 (1914).
359. Я.А.Фналков, Л.И.Рапапорт, ЖОХ, **25**, 2265 (1955).
360. E.W.Maynert, J.M.Dawson, E.Washburn, J. Biol. Chem., **195**, 397 (1952).
361. B.B.Bobranski, T.Jakobiec, D.Prelicz, *Roczn. Chem.*, **30**, 175 (1956); РЖХИМ, **1957**, 19216.
362. H.Ruhkopf, *Ber.*, **73**, 938 (1940).
363. H.Goldhahn, *Pharmazie*, **12**, 549 (1957); РЖХИМ, **1958**, 50380.
364. M.Ridi, *Gazz. Chim. Ital.*, **80**, 542 (1950).
365. A.E.Boyley, *Pharm. J.*, **136**, 620 (1936); C. A., **30**, 7785 (1936).
366. J.S.Buck, J. Am. Chem. Soc., **58**, 2059 (1936).
367. R.L.France, R.K.Phillips, там же, **71**, 2804 (1949).
368. H.Goldhahn, H.Barth, *Pharmazie*, **8**, 913 (1953).
369. А.В.Кирсанов, Я.Н.Ивашенко, ЖОХ, **8**, 1576 (1938).
370. D.L.Tabern, E.H.Volwiler, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1961 (1935).
371. M.Tisher, J.W.Wellmann, K.Ladenburg, там же, **67**, 2165 (1945).
372. H.Aspelund, L.Skoglund, *Acta acad. Aboensis Math. Phys.*, **10**, No 10, 1937.
373. A.Bayer, *Lieb. Ann.*, **130**, 129 (1864).
374. B.Molle, H.Kleinst, *Arch. Pharm.*, **242**, 401 (1904); C., **1904**, II, 1005.
375. D.L.Tabern, E.H.Volwiler, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1354 (1936).
376. D.L.Tabern, N.A.Hansen, Канад. пат. 355872 (1936); C. A., **30**, 2708 (1936).
377. Abbott Laboratories, Англ. пат. 404038 (1934); C. A., **28**, 3742 (1934).
378. R.Quesada, *Rev. asoc. bioquim. argentina*, **12**, 195 (1945); C. A., **40**, 400 (1946).
379. K.Okazaki, N.Kitamura, H.Hamada, J. pharm. Soc., Japan, **71**, 889, 893 (1951); C. A., **46**, 1711 (1952).
380. Н.Р.Кауфманн, Нем. пат. 652712 (1937); C. A., **32**, 1407 (1938).
381. B.Danielsson, *Svensk. Farm. Tidskr.*, **58**, 511 (1954); C. A., **48**, 13539 (1954).
382. Л.И.Рапапорт, Г.А.Ваксман, *Укр. хим. ж.*, **20**, 424 (1954).
383. C.N.Andersen, Ам. пат. 2118133 (1938); C. A., **32**, 5584 (1938).
384. L.Rosenthaler, *Microchimie*, **21**, 215 (1937).
385. C.N.Andersen, *Аж. пат.* 2155922 (1939); C. A., **33**, 6000 (1939).
386. Н.Р.Андерсен, М.С.Харт, J. Am. Chem. Soc., **59**, 1115 (1937).
387. T.Nisikawa, *Mem. Ryojun. Coll. Eng.*, **13**, 195 (1940); C. A., **35**, 5466 (1941).
388. T.Nisikawa, J. Chem. Soc. Japan, **61**, 81 (1940); C. A., **36**, 2864 (1942).
389. T.Nisikawa, там же, **61**, 559, 564, 686 (1940); C. A., **37**, 344 (1943).
390. H.Gomahr, H.Kresbach, *Scientia Pharm.*, **19**, 148 (1951); C. A., **46**, 2237 (1952).
391. E.Vasăntanu, R.Cernătescu, *Bull. Sect. Sci. acad. roumaine*, **25**, 459 (1943); C., **1944**, I, 1180.
392. H.J.Tormey, J.S.Griffo, *Sci. Studies St. Bonaventuer Univ.*, **18**, 15 (1956); C. A., **51**, 8107 (1957).
393. A.W.Dox, J. Am. Chem. Soc., **49**, 2275 (1927).
394. T.Kashima, J. pharm. Soc., Japan, **74**, 101 (1954); C. A., **48**, 5440 (1954).
395. E.Lyons, A.W.Dox, J. Am. Chem. Soc., **51**, 288 (1929).
396. J.D.Riedel de Haën A. G., Нем. пат. 605567 (1934); C. A., **29**, 1101 (1936).
397. W.J.Doran, H.A.Shonle, J. Am. Chem. Soc., **59**, 1625 (1937).
398. J.D.Riedel de Haën A.G., Нем. пат. 610502 (1935); C. A., **29**, 5861 (1935).
399. J.A.Timm, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1943 (1935).
400. W.Braker, E.J.Pibyl, W.A.Lott, там же, **69**, 866 (1947).

401. J. D. Riedel-E. de Haën. A. G., Нем. пат., 482841 (1924); C. A., **24**, 628 (1930).
402. Compagnie de Bethune, Франц. пат. 38680 (1930); C. A., **26**, 1623 (1932).
403. J. D. Reidel-E. de Haën. A. G., Нем. пат. 481733 (1923); C. A., **24**, 628 (1930).
404. K. O. Rosén, Шведск. пат. 131. 142 (1951); C. A., **46**, 9591 (1952).
405. F. Hofmann—La Roche L. & Co. A. G., Нем. пат. 526854 (1930); C. A., **25**, 4893 (1931).
406. W. F. Bruce, Matt-Ban, Ам. пат. 2786057 (1957); C. A., **51**, 18015 (1957).
407. B. Siegfried, Швейц. пат. 151516 (1930); C. A., **26**, 4828 (1932).
408. W. J. Doran, H. A. Shonle, J. Am. Chem. Soc., **60**, 2880 (1938).
409. O. Wichterle, O. Němeček, Chem. Listy, **37**, 281 (1943); C. A., **45**, 561 (1950).
410. Chem. Fabr. von Heyden. A. G., Нем. пат. 642794 (1937); C. A., **31**, 6676 (1937).
411. Chem. Fabr. von Heyden. A. G., Франц. пат. 773774 (1934); C. A., **29**, 1437 (1935).
412. W. T. Keach, A. J. Hill, J. Am. Chem. Soc., **48**, 2743 (1926).
413. E. D. Hurd, M. L. Mc-Auley, там же, **70**, 1650 (1948).
414. J. A. Timm, J. B. Howard, там же, **58**, 1805 (1936).
415. J. A. Timm, там же, **61**, 2962 (1939).
416. K. Duschinsky, L. A. Dolan, там же, **70**, 657 (1948).
417. D. Chandanayigyoung, J. Pharm. Assoc. Siam, (3), 1, No 5, 4 (1948); C. A., **46**, 2502 (1952).
418. C. C. J. Culvenor, W. Davies, N. S. Heath, J. Chem. Soc., **1949**, 278.
419. S. L. Ruskin, M. Pfalz, J. Am. Chem. Soc., **60**, 1471 (1938).
420. H. A. Shonle, Ам. пат. 1954429 (1934); C. A., **28**, 3743 (1934).
421. B. Hepner, S. Frenkenberg, J. prakt. Chem., **134**, 249 (1932).
422. J. Lee, J. Am. Chem. Soc., **60**, 993 (1938).
423. T. Nisikawa, J. Chem. Soc., Japan, **56**, 1487 (1935).
424. T. Nisikawa, там же **58**, 97 (1937).
425. A. Halpern, J. W. Jones, E. G. Gross, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **37**, 333 (1948); C. A., **43**, 2169 (1949).
426. H. Rosenberg, Нем. пат. 631097 (1936); C. A., **30**, 6136 (1936).
427. K. Bodendorf, Arch. Pharm., **282**, 78 (1944); C. A., **44**, 8059 (1950).
428. E. Profft, F. Runge, A. Jumar, J. prakt. Chem., (4), **1**, 57 (1954).
429. H. K. Henze, J. J. Spurlock, J. Am. Chem. Soc., **63**, 3360 (1941).
430. F. Bertrand, Bull. Soc., chim. France, **1948**, 1079.
431. H. J. Formey, G. W. Humphreys, St. Bonaventure, Sci. Studies, **8**, No 29 (1940). C. A., **34**, 2848 (1940).
432. T. Kaku, Y. Kase, M. Nagai, J. pharm. Soc., Japan, **74**, 122 (1954); C. A., **49**, 1569 (1955).
433. T. Ukai, Y. Yamamoto, Sh. Kanatomo, A. Kawakami, Ann. Rept. Fac. Pharm. Kanaza Univ., No 3, 42 (1953); C. A., **50**, 10737 (1956).
434. E. Profft, F. Runge, A. Jumar, J. prakt. Chem., (4), **1**, 59 (1954).
435. M. E. Hultquist, Ch. F. Poe, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., **7**, 398 (1935).
436. Chem. Fabrik von Heyden, A. G., Нем. пат. 590174 (1933); C. A., **28**, 2016 (1934).
437. F. Hoffmann—La Roche & Co. A. G., Англ. пат. 391741 (1933); C. A., **27**, 5085 (1933).
438. J. D. Riedel—E. de Haën, A. G., Нем. пат. 621964 (1935); C. A., **30**, 2207 (1936).
439. P. Haifmann—La Roche & Co A. G., Berlin Chem. Fabr., Нем. пат. 587192 (1933); C. A., **28**, 2370 (1934).
440. H. R. Henze, Ам. пат. 2314537 (1943); C. A., **37**, 1014 (1943).
441. F. Sandberg, Acta physiol. Scand., **24**, 7 (1951); C. A., **46**, 3154 (1952).
442. M. E. Hultquist, Ch. F. Poe, N. F. Witt, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., **14**, 219 (1942).
443. F. Reimers, Analytica Chim. Acta, **2**, 1 (1948).
444. Ch. F. Poe, N. F. Witt, A. S. Snodgrass, Mikrochem. Acta, **34**, 235 (1939).
445. R. N. Castle, C. F. Poe, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1440 (1944).
446. L. Jezo, P. Selecký, Chem. Zvesti, **5**, 121 (1951) C. A., **47**, 106 (1953).
447. S. Moore, W. Stein, J. S. Fruton, J. Org. Chem., **11**, 675 (1946).
448. J. W. Jones, A. Halpern, J. pharm. Assoc. Sci. Ed., **36**, 376 (1947); C. A., **42**, 3533 (1948).
449. L. G. Chatten, L. Levi, Appl. Spectroscopy, **11**, 177 (1957); РЖХим, **1958**, 81463.
450. M. E. Hultquist, Ch. R. Poe, N. F. Witt, J. Am. Chem. Soc., **67**, 688 (1945).
451. R. J. Meltzer, A. D. Lewis, J. Org. Chem., **21**, 256 (1956).
452. Укаи, Ямамото, Канатомо, Каваками, Rept. Fac. Pharm. Univ. Kanazawa, **3**, 42 (1953) РЖХим, **1957**, 37687.
453. C. N. Andersen, Ам. пат. 2087959 (1937); C. A., **31**, 6827 (1937).
454. R. E. Stuckey, Quart. J. Pharm. Pharmacol., **14**, 217 (1941); C. A., **36**, 705 (1942).
455. J. D. Riedel E. de Haën. A-G., Нем. пат. 613403, 648001, 650431 (1937); C. A., **32**, 1406 (1938).
456. M. T. Bush, T. C. Butler, J. Pharmacol., **61**, 139 (1937) C. A., **32**, 118 (1938).
457. M. Nakamura, Яп. пат. 180248 (1949); C. A., **46**, 4027 (1952).
458. H. Rudy, Österreich. Chem. Ztg., **42**, 329 (1939).

459. M. J. Kamlet, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4896 (1955).
460. C. T. Bahner, Am. pat. 2527293 (1950) C. A., **45**, 9087 (1951).
461. M. J. Kamlet, D. J. Glover, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4556 (1956).
462. P. Fresenius, Arzneimittell.—Forsch., **1**, 128 (1951) C. A., **46**, 6596 (1952).
463. A. Weinschenk, Chem. Ber., **34**, 1685 (1901).
464. S. Akabori, Chem. Ber., **66B**, 139 (1933).
465. M. Nguyễn-Hoan, C. r., **238**, 1136 (1954).
466. H. Willstaedt, Atti X Congr., intern. chim., **3**, 390 (1939).
467. H. Zenno, J. pharm. Soc., Japan, **74**, 199 (1954); C. A., **49**, 1570 (1955).
468. P. Pfeiffer, E. Enders, Ber., **84**, 313 (1951).
469. T. Ukai, Y. Yamamoto, S. Kanetomo, J. Pharm. Soc., Japan, **74**, 678 (1954); C. A., **48**, 10743 (1954).
470. P. Papini, R. Cimmarusti, Gazz. Chim. ital., **77**, 142 (1947).
471. P. Ruggli, P. Hindermann, Helv. chim. acta, **20**, 172 (1937).
472. F. E. King, T. J. King, G. B. Thompson, J. Chem. Soc., **1948**, 552.
473. F. Mueller, A. Bavley, Канад. пат. 449834 (1948); C. A., **42**, 6685 (1948).
474. M. Ridy, Gazz. Chim. ital., **82**, 756 (1952).
475. S. Hünig, Lieb. ann., **574**, 106 (1951).
476. В. А. Масленникова, Г. В. Лазурьевский, ДАН, **72**, 305 (1950).
477. T. Iseki, J. Biochem. (Japan), **19**, 7 (1934); C. A., **28**, 2709 (1934).
478. M. Ridi, P. Papini, Gazz. Chim. ital., **78**, 11 (1948).
479. R. Kitamura, S. Suzuki, J. pharm. Soc., Japan, **57**, 659 (1937); C. A., **33**, 1726 (1939).
480. R. B. Van Order, H. G. Zinwall, J. Org. Chem., **10**, 128 (1945).
481. M. Krakowski, Arch. Chem. Farm., **2**, 164 (1935); C. A., **30**, 1031 (1936).
482. P. Ruggli, P. Hindermann, H. Frey, Helv. chim. acta, **21**, 1066 (1938).
483. Organic syntheses, **21**, 5 (1941).
484. M. Ridi, Gazz. Chim. ital., **80**, 533 (1950).
485. T. Pavolini, F. Gambarin, C. Zanini, Ann. Chim., **41**, 438 (1951).
486. G. H. Keyes, L. G. S. Brooker, Am. pat. 2611696 (1952); C. A., **47**, 990 (1953).
487. M. Ridi, Gazz. Chim. ital., **79**, 175 (1949).
488. T. Sasaki, Pharm. Bull., **2**, 123 (1954); C. A., **50**, 971 (1956).
489. Ю. К. Юрьев, Н. И. Мезенцова, ЖОХ, **28**, 3041 (1958).
490. K. Unger, T. Jäger, **35**, 4443 (1902).
491. K. Unger, T. Jäger, там же, **36**, 1229 (1903).
492. A. Dox, L. Pleasance, J. Am. Chem. Soc., **38**, 2164 (1916).
493. W. Kropp, L. Taub, Am. pat. 1947944 (1934); C. A., **28**, 2850 (1934).
494. W. Wenner, Jubilee Vol. Emil Borell 435 (1946); C. A., **41**, 4107 (1947).
495. W. Wenner, Am. pat. 2446504 (1948); C. A., **43**, 1799 (1949).
496. H. Zenno, J. pharm. Soc., Japan, **73**, 1063 (1953); C. A., **48**, 8543 (1954).
497. L. G. S. Brooker, G. H. Keyes, R. H. Sprague, R. H. Van Dyke, E. Van Lare, G. Van Zandt, F. L. White, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5326 (1951).
498. L. G. Brooker, G. H. Keyes, R. H. Sprague, R. H. Van Dyke, E. Van Lare, G. Van Zandt, F. L. White, H. W. Cressmann, S. G. Dent, там же, **73**, 5332 (1951).
499. L. G. S. Brooker, F. L. White, Am. pat. 2739964 (1956); C. A., **50**, 12708 (1956).
500. G. H. Keyes, L. G. S. Brooker, Am. pat. 2611696 (1953); C. A., **47**, 990 (1953).
501. E. B. Knott, J. Chem. Soc., **1951**, 3038.
502. H. Zenno, J. Pharm. Soc., Japan, **73**, 301 (1953); C. A., **48**, 2044 (1954).
503. H. Zenno, там же, **73**, 1065 (1953); C. A., **48**, 8545 (1954).
504. S. Kanao, Яп. пат. 5682 (1953); C. A., **49**, 47301 (1955).
505. H. Zenno, J. Pharm. Soc., Japan, **74**, 196 (1954); C. A., **49**, 1569 (1955).
506. H. Zenno, там же, **74**, 1236 (1954); C. A., **49**, 14736 (1955).
507. K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, Lieb. ann., **551**, 80 (1942).
508. W. Bock, Chem. Ber., **56**, 1222 (1923).
509. H. Aspelund, L. Lindh, Acta acad. Aboensis Math. Phys., **11**, No 2 (1937).
510. A. M. Clover, Канад. пат. 245806 (1924); C. **1926**, 1, 238.
511. P. Fresenius, Pharm. Zentralhalle, **95**, 361 (1956); РЖХим., **1957**, 30648.
512. W. Wenner, Am. pat. 2445898 (1948); C. A., **43**, 2227 (1949).
513. H. Aspelund, Acta acad. Aboensis Math., Phys., **10**, No 2, (1936).
514. H. Aspelund, L. Mandel, там же, **20**, No 11, 18 (1956).
515. H. Aspelund, J. Kronlöf, там же, **21**, No 5, 15 (1957); РЖХим., **1958**, 43394.
516. Г. Кларк, Руководство по кач. и колич. органич. анализу. НТИ Украины, 1934, стр. 212.
517. R. Robinson, M. Tomlinson, J. Chem. Soc., **1935**, 467.
518. Н. С. Дроздов, В. П. Крылов, Научн. Доклад Высш. Школы. Хим. и Хим. техн. **1958**, 342.
519. J. Lifschitz, Chem. Ber., **47**, 1058 (1914).

520. A. Mossini, *Ann. chim. farm.*, XII (1939), C. A., **34**, 2176 (1940).
521. M. Tischler, K. Pfister, R. D. Babson, K. Ladenburg, A. J. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1487 (1947).
522. M. Tischler, J. W. Wellman, K. Ladenburg, там же, **67**, 2165 (1945).
523. M. Ridi, P. Papini, *Gazz. Chim. Ital.*, **78**, 13 (1948).
524. M. Ridi, P. Papini, S. Checchi, там же, **84**, 781 (1958).
525. T. Curtius, *Chem. Ber.*, **56**, 1577 (1923).
526. J. Tafel, A. Weinschenk, там же, **33**, 3383 (1900).
527. A. Einhorn, H. Diesbach, там же, **40**, 4902 (1907).
528. F. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3696 (1956).
529. A. Meyer, G. Bouchet, *C. r.*, **227**, 345 (1948).
530. F. E. King, T. J. King, P. C. Spensley, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1147.
531. J. Baddeley, A. Topham, там же **1944**, 678.
532. H. C. Carrington, там же, **1944**, 124.
533. H. R. Henne, P. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1090 (1943).
534. W. B. Walley, E. L. Anderson, F. Du-gan, J. W. Wilson, G. E. Ullot, там же, **77**, 745 (1955).
535. J. Staněk, J. Sidlo, *Českoslov. farm.*, **2**, 117 (1953); C. A., **49**, 6123 (1955).
536. N. R. Boon, C. H. Vasey, *Am. pat.* 2666056 (1954); C. A., **49**, 9045 (1955).
537. C. H. Vasey, *Англ. пат.* 734511 (1955); C. A., **50**, 7881 (1956).
538. L. Monti, G. Tranchi, *Gazz. Chim., Ital.*, **81**, 764 (1951).
539. Л. И. Папарт, Я. А. Фиалков, *ЖОХ*, **26**, 279 (1956).
540. A. Einhorn, *Lieb. ann.*, **359**, 145 (1908).
541. R. Barré, A. Jaques, *Rev. Can. biol.*, **1**, 454 (1942); C. A., **36**, 3853 (1942).
542. Ch. Lapière, *Anal. Chim. Acta*, **1**, 390 (1947).
543. J. Zwikker, *Pharm. Weekblad*, **68**, 975 (1931).
544. J. Kubis, N. Lišková, *Casopis Lékařu Českých*, **93**, 602 (1954); C. A., **48**, 11724 (1954).
545. K. P. Agrilés, J. M. Beguiristain, *Arch. med. exptl.*, **16**, 145 (1953); C. A., **48**, 5738 (1954).
546. G. G. Robles, *Bol. Soc. Quim. Peru*, **15**, 70 (1949); C. A., **44**, 1648 (1950).
547. W. Bock, *Chem. Ber.*, **55**, 3400 (1922).
548. M. Pesez, *J. Pharm. Chim.*, **28**, 379 (1938); C. A., **33**, 7961 (1939).
549. H. Rafalowska, *Roszniki Panstwowego Zakladu Hig.*, **2**, 226 (1951); C. A., **46**, 4747 (1952).
550. E. B. Parkes, *Analyst*, **75**, 448 (1950).
551. E. Emerson, L. C. Beegle, *J. Org. Chem.*, **8**, 425 (1943).
552. J. Deshusses, *Pharm. Acta Helv.*, **20**, 199 (1945); C. A., **42**, 6055 (1948).
553. Han Chen Ho, Chu Ning Tao, *J. Chinese Chem. Soc.*, **17**, 79 (1950); C. A., **44**, 5270 (1950).
554. B. Lilliman, *Analyst*, **75**, 626 (1950).
555. A. Kofler, *Microchemie*, **33**, 4 (1947).
556. M. Brandstätter, H. Grimm, *Microchim. Acta*, **1956**, 1175.
557. O. Schales, *Chem. Ber.*, **71B**, 116 (1938).
558. M. Brandstätter, *Ztschr. physic. Chem.*, **191A**, 227 (1942).
559. Tso' Yuch Huang, *Acta Pharm. intern.*, **2**, 43, 95 (1951); C. A., **46**, 4172, 7284 (1952).
560. V. Hahn, Z. Kochansky, J. Guštak-Mašek, K. Jemrič, *Croat. Chem. Acta*, **28**, 119 (1958); *РЖХим*, **1957**, 51280.
561. C. Stainier, *J. pharm. Belg.*, (N. S.), **5**, 26 (1950); C. A., **44**, 6575 (1950).
562. R. Fabre, *Bull. Soc. chim. France*, **33**, 781 (1923).
563. R. S. McCutcheon, E. M. Plein, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 24 (1949).
564. A. Lespanol, R. Delsarte, *Ann. méd. légale criminol. police Sci.*, **16**, 601 (1936); C. A., **31**, 1954 (1937).
565. C. Stainier, C. Lapière, S. de Tiege-Robinet, *Ann. Pharm. France*, **14**, 384 (1956); *РЖХим*, **1958**, 40700.
566. C. Raeth, R. Gebauer, *Am. pat.* 2134672, (1939); C. A., **33**, 994 (1939).
567. P. Bouchereau, *J. pharm. chim.*, **28**, 484 (1938); C. A., **33**, 8565 (1939).
568. P. Beiersdorf & Co. A-G., *Нем. пат.* 659221 (1938); C. A., **32**, 5592 (1938).
569. H. Ruhkopf, *Chem. Ber.*, **70**, 939 (1937).
570. C. Stainier, C. Lapière, S. de Tiege-Robinet, *Ann. pharm. franç.*, **14**, 476 (1956).
571. G. H. Wagenaar, *Pharm. Weekblad*, **78**, 345 (1941); C., **1941**, I, 3547.
572. G. Beck, *Microchemie*, **29**, 206 (1941).
573. H. Kaiser, W. Lang, *Pharm. Zentralhalle*, **91**, 281 (1952); C. A., **47**, 675 (1953).
574. C. J. de Molf, *Pharm. weekblad*, **84**, 537 (1949); G. A., **44**, 279 (1950).
575. W. Paulus, H. J. Mallach, *Arzneimittel — Forsch.*, **4**, 391 (1954); C. A., **48**, 11001 (1954).

576. A. Kjaer, K. Rubinstein, *Acta Chim. Scand.*, **7**, 528 (1953).
577. A. Calo, A. Mariani, O. Mariani-Morelli, *Rend. 1-st Super Sanita*, **20**, 811 (1957); *РЖХим*, **1958**, 68419.
578. А. Н. Курева, *Зав. лаб.*, **9**, 307 (1940).
579. M. Schubert, *Ztschr. Anal. Chem.*, **107**, 374 (1936).
580. P. Chavanne, H. Maric, *Ann. pharm. franc.*, **11**, 91 (1953); *C. A.*, **47**, 6605 (1953).
581. R. Heiz, *Dank. Tids. Farm.*, **26**, 69 (1952); *C. A.*, **46**, 6551 (1952).
582. S. Goldschmidt, W. Lamprecht, E. Helmreich, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **292**, 125 (1953).
583. A. Grieg, *Nature*, **170**, 845 (1952).
584. L. K. Goldbaum, *Anal. Chem.*, **24**, 1604 (1952).
585. C. J. Umberger, G. Adams, там же, **24**, 1309 (1952).
586. L. Levi, C. E. Hubley, там же, **28**, 1591 (1956).
587. A. Kalvoda, J. Zýka, *Českoslov. farm.*, **2**, 154 (1953); *C. O.*, **48**, 9672 (1954).
588. O. Manoušek, P. Žuman, *Českoslov. farm.*, **5**, 193 (1956); *C. A.*, **50**, 17334 (1956).

Химический факультет
МГУ им. М. В. Ломоносова
