

УДК 547.775

ПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНЫ; СИНТЕЗЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

A. M. Халецкий и Б. Л. Молдавер

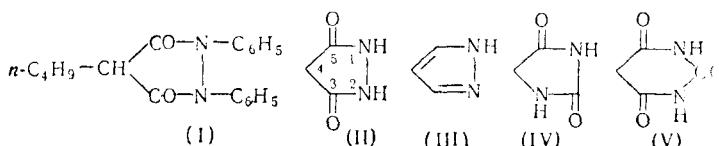
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1200
II. Методы получения пиразолидин-3,5-дионов	1201
III. Таутомерия в ряду пиразолидин-3,5-дионов	1212
IV. Устойчивость пиразолидин-3,5-дионового цикла	1244
V. Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения	1218
VI. О характере пиразолидин-3,5-дионового цикла	1225
VII. Применение пиразолидин-3,5-дионов	1227

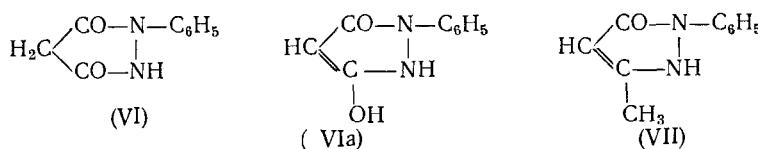
I. ВВЕДЕНИЕ

Открытие ценных терапевтических свойств 4-*n*-бутил-1,2-дифенил-3,5-диоксопиразолидина¹ (бутазолидин, фенилбутазон, бутадион) (I) способствовало развитию химии этой группы соединений. Так, если в течение 60 лет после синтеза первых пиразолидин-3,5-дионов² появилось всего около 25 сообщений, то за последнее десятилетие, главным образом за последние пять лет, опубликовано не менее 300 работ и патентов, посвященных этой группе веществ, не считая сотен работ, связанных с изучением самого бутадиона.

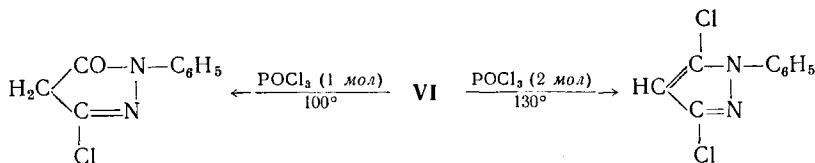
К настоящему времени разработаны разнообразные пути синтеза пиразолидин-3,5-дионов, изучены многие их свойства, однако эти данные разбросаны по многочисленным статьям, и исследователю трудно ориентироваться в них. Большой материал, имеющийся в диссертациях (например,³), далеко не всем доступен, а раздел о пиразолидин-3,5-дионах в статье Джейкобса в вышедшем недавно V томе сборника «Гетероциклические соединения»⁴ очень краток и отчасти устарел, так как охватывает литературу лишь до 1954 года. Данный обзор представляет собой попытку обобщить литературный материал по химии пиразолидин-3,5-дионов и их применению.



Пиразолидин-3,5-дион (II) является 3,5-диоксопроизводным полностью гидрированного пиразола (III). Он изомерен гидантону (IV) и близок по структуре барбитуровой кислоте (V), а также пиразолонам.

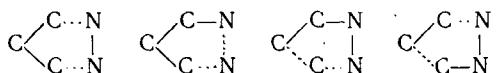


Так, енольная форма (VIa) 1-фенилпиразолидин-3,5-диона (VI) отличается от 1-фенил-3-метил-5-пиразолона (VII) лишь наличием гидроксила вместо метильной группы. Переход от пиразолидин-3,5-дионов к пиразолонам и к пиразолам был описан еще в 1898 г.⁵



II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНОВ

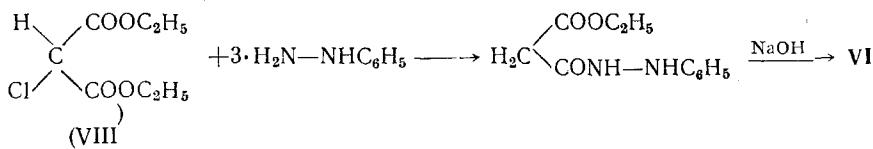
По характеру связей, образующихся в процессе реакции (C—N, N—N, C—C и их сочетания), многочисленные методы синтеза пиразолидин-3,5-дионов можно разделить на следующие четыре группы *:



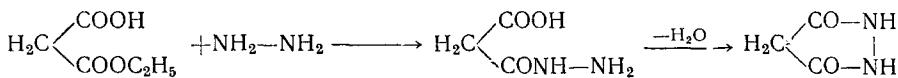
Кроме того к пятой группе методов синтеза отнесено получение пиразолидин-3,5-дионов из 3-имино-5-оксопиразолидинов.

1. Образование двух связей C...N. Получение пиразолидин-3,5-дионов из производных малоновой кислоты и гидразина

В 1891 г. Бурмейстер и Михаэлис² описали получение 1-фенилпиразолидин-3,5-диона (VI) из диэтилового эфира хлормалновой кислоты (VIII) и фенилгидразина:



Аналогично был получен 1-*p*-толилипизолидин-3,5-дион⁶. В дальнейшем этот метод не был использован, так как применение хлормалнового эфира (VIII) оказалось необязательным. Ротенбург⁷ описал получение незамещенного пиразолидин-3,5-диона (III) при нагреванииmonoэтилового эфира малоновой кислоты с гидразингидратом; замыкание цикла с отщеплением воды происходило при перегонке:

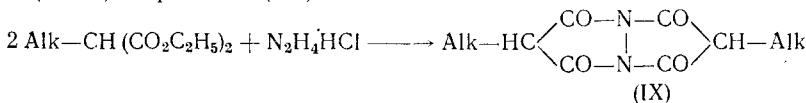


Это, однако, единственное упоминание о получении III. Более того, данные Ротенбурга подвергнуты сомнению другими исследователями⁸. В настоящее время синтезы пиразолидиндиона без конденсирующих веществ встречаются редко⁹.

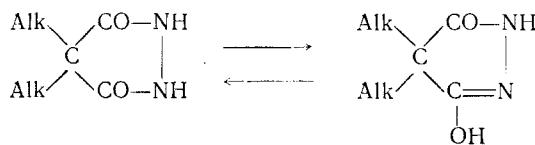
Более удобной оказалась конденсация в присутствии щелочных агентов. Используя металлический натрий, его амид или алкоголят и прово-

* Чертой обозначены существующие связи между атомами скелета пиразолидин-3,5-диона, точками — связи, образующиеся в процессе реакции.

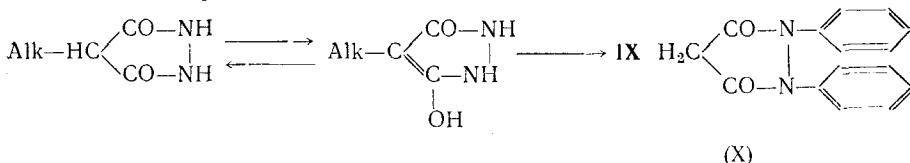
дя реакцию при 110—120° в течение 12 часов, Конрад и Царт¹⁰ получили с удовлетворительными выходами 1-моно- и 1,2,4-тризамещенные пиразолидин-3,5-дионы. Метод этот нашел широкое применение ввиду доступности замещенных малоновых эфиров. В 1932 г. Докс¹¹ показал применимость его для получения 4,4-диалкилпиразолидин-3,5-дионов. В этих же условиях моноалкилмалоновые эфиры, в противоположность диалкилмалоновым, неизменно давали с гидразином 1,3,5,7-тетракетопиразо-(1,2-*a*)-пиразолы (IX):



Возможной причиной различного поведения моно- и дизамещенных малонатов автор считал наличие лактим-лактамной таутомерии у 4,4-дизамещенных пиразолидин-3,5-дионов, которая делает невозможной дальнейшую конденсацию по азоту со второй молекулой диалкилмалоната:



Наличие кетоенольной таутомерии у моноалкилпиразолидин-3,5-дионов не мешает образованию соединения типа IX:

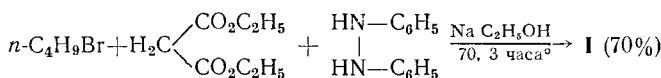


Это предположение представляется наиболее вероятным в свете дальнейших работ, показавших большую подвижность атома водорода при C₄ нежели при азоте.

В 1940 г. Руконф¹² получил ряд описанных Доксом¹¹ 4,4-двузамещенных пиразолидин-3,5-дионов, несколько изменив условия реакции, а именно применив избыток гидразина и проводя реакцию при более высокой температуре (180—200°). Руконф отмечает, что с удлинением углеродной цепи заместителя в малоновом эфире уменьшается его склонность к циклизации; то же наблюдается при «утяжелении» молекулы гидразина разными заместителями. Так, ему не удалось осуществить циклизацию этилфенилмалонового эфира с фенилгидразином. Кроме того, он показал применимость метода Конрада и Царта для получения 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона (X). 1,2,4-Тризамещенные пиразолидин-3,5-дионы были синтезированы этим методом Стензлем¹³ в 1950 г. Синтез ряда 4-монозамещенных 1,2-дифенил-3,5-диоксопиразолидина описан также в патентах^{14, 15}. За последние 15 лет наблюдается период интенсивного исследования пиразолидин-3,5-дионов и в особенности 1,2-дифенилзамещенных. Бюхи с сотрудниками¹⁶ в 1953 г. отметили большие возможности метода Конрада и Царта для синтеза моно-, ди- и тризамещенных пиразолидин-3,5-дионов. Вместе с тем, эти авторы считали невозможным получение этим методом 1,2,4,4-тетразамещенных пиразолидин-3,5-дионов. Дальнейшими исследованиями Дэн Жунь-сян, Халецкого и Песина^{3, 17} было показано, что хотя тетразамещенные пиразолидин-3,5-дионы действительно неустойчивы в щелочной

среде, но их все же можно выделить с выходом 2—3%. О возможности получения 1,2,4,4-тетразамещенных пиразолидин-3,5-дионов описываемым методом есть указания также и в патентной литературе¹⁸, однако выходы не приводятся.

За последнее десятилетие опубликовано много вариантов описываемого метода, отличающихся используемыми растворителями, температурой реакции, конденсирующими агентами. Так, в качестве конденсирующих средств применены бутилат натрия^{19—21}, пиперидин²², в качестве растворителя — этанол или ксиол, бутанол^{20, 23}, минеральное масло²⁴, циклогексанол^{25, 26}, полиэтиленгликоль²⁷ и др. Удачный подбор растворителя часто заметно влияет на выход продукта²⁸. Если в более старых работах реакцию часто проводили при высоких температурах (до 200°), то в последние годы конденсацию обычно проводят при более низких (100—120° и даже 85°¹⁸). Предложено совмещать конденсацию с алкилированием^{29, 30}.



Проведение реакции в атмосфере азота повышает выход³¹.

В 1907 г. Михаэлис и Шенк³² осуществили конденсацию рядаmono- и двузамещенных малоновых кислот с монозамещенными гидразинами в присутствии треххлористого фосфора. В следующей работе³³ они описали получение этим же путем 1,4-двузамещенных и 1,2,4,4-тетразамещенных пиразолидин-3,5-дионов; этот метод был подтвержден в 1942 г.³⁴ В настоящее время данный метод используется сравнительно редко. Описано получение 1,4-дифенил-3,5-диоксопиразолидина, а также 1,4-дифенил-2-алкил-3,5-диоксопиразолидинов^{35, 36}. Значительно чаще используются хлорангидриды замещенных малоновых кислот. Впервые об использовании хлорангидрида малоновой кислоты как весьма активного продукта для образования пиразолидин-3,5-дионов сообщил Ротенбург⁷. Через два года было описано получение 1-толилпиразолидин-3,5-диона из малонилхлорида и *p*-толилгидразина⁶ с низким выходом. Этим же путем из гидразина и диэтилмалонилхлорида был синтезирован 4,4-диэтилпиразолидин-3,5-дион³⁷. Более детально метод был изучен Кауфманом³⁸, использовавшим в данной реакции диметиланилин в качестве агента, связывающего кислоту и получившим с выходом до 60% ряд 1,2,4,4-тетразамещенных пиразолидин-3,5-дионов.

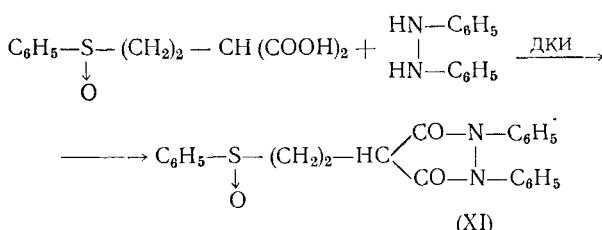
Тсумаки³⁹ этим же путем, но без применения конденсирующих средств, получил впервые 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион (X) с выходом 30%.

В последние годы этот метод неоднократно использовался для получения различных пиразолидин-3,5-дионов. Обычно реакцию проводят при низкой температуре (0°) в среде инертного по отношению к хлорангидриду растворителя (бензол, эфир) в присутствии третичных органических оснований (пиридин, диметилапилин)^{15, 40, 41}. Соблюдая мягкие условия конденсации, этим путем удалось получить тетразамещенные пиразолидин-3,5-дионы, содержащие при C₄ бром^{42—44}, а также ацетильное производное *p*-оксифенилбутадиона^{45, 46}. Хорошие выходы (80—90%) были получены Линнелем и другими⁴⁷ при синтезе 4-моноалкил-1,2-диарил-3,5-диоксопиразолидинов, содержащих в пара- положении фенильных ядер такие заместители как —NO₂, —NHCOCH₃, —CO₂H, —OCOCH₃ и другие, нагреванием гидразосоединений с небольшим избытком хлорангидрида в бензоле в течение 3 часов при 70—80° и последующей отгонкой бензола и избытка хлорангидрида. Более низкие вы-

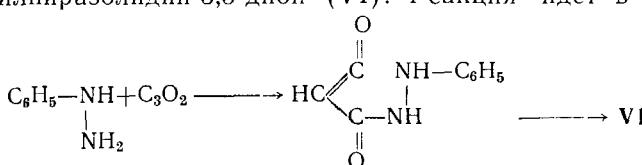
ходы (50—70%) наблюдались при проведении реакции в присутствии уксусного ангидрида (как растворителя) в атмосфере азота. Описано также получение 4-бутил-1-фенилпиразолидин-3,5-диона, исходя из дихлорангидрида бутилмалоновой кислоты и фенилгидразина⁴⁸.

Описываемый метод широко использован для синтеза большого числа N-замещенных пиразолидин-3,5-дионов^{49—52}. Для получения бутадиона описано применение ангидрида бутилмалоновой кислоты, который конденсируют с гидразобензолом в присутствии пиридина или триэтиламина в среде эфира или хлорсодержащих углеводородов; выход бутадиона достигает 93%⁵³.

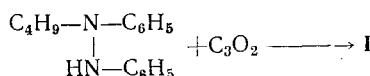
Весьма интересно для получения пиразолидин-3,5-дионов с оптически активными заместителями применение дициклогексилкарбодиимида (ДКИ). Этим способом Пфистер³⁶ получил две оптически активные формы сульфоокиси 4-(β-фенилтиоэтил)-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона (XI):



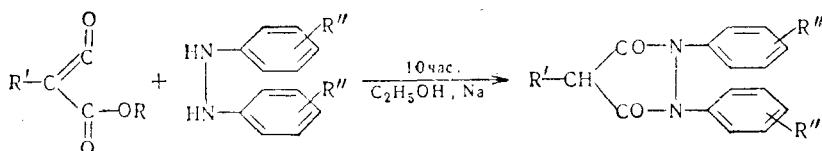
В 1924 г. Ван Альфен⁵⁴ показал, что при взаимодействии эквивалентных количеств недоокиси углерода с фенилгидразином в эфире образуется 1-фенилпиразолидин-3,5-дион (VI). Реакция идет в две стадии:



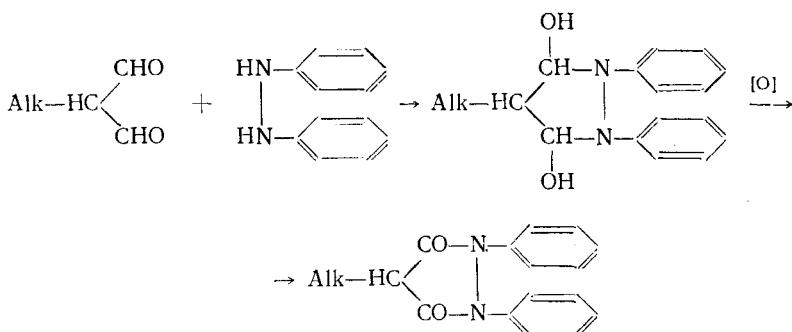
Избыток фенилгидразина приводит к образованию побочных продуктов. Таким же путем Тсумаки³⁹ был получен 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион (X). В патентах^{55, 56} описывается получение пиразолидин-3,5-дионов с использованием недоокиси углерода и гидразина, его алкильных, циклоалкильных, арильных, аралкильных производных при проведении реакции при —2° в безводном инертном растворителе (ксилоле). Из тризамещенных гидразинов пригодны лишь те, у которых имеется не менее одного радикала, являющегося алкилом с числом углеродных атомов не более четырех. Бутадион, например, по этому методу получается с выходом 85%:



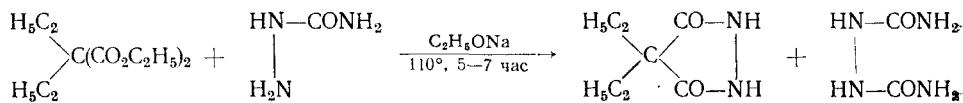
При использовании производных кетенов необходимо нагревание до 110° и присутствие металлического натрия⁵⁷.



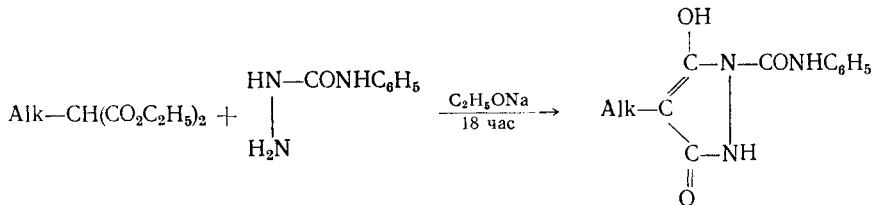
Для синтеза пиразолидин-3,5-дионов может быть использован также малонилдиальдегид⁵⁶:



В описываемых реакциях используются многочисленные гидразосоединения: гидразин, моно- и двузамещенные алкил-, арил-, аралкил-, пиридил, циклоалкил, нафтил- и другие гидразины. Докс показал¹¹, что при взаимодействии двузамещенных малоновых эфиров с семикарбазидом в качестве побочного продукта образуется гидразодикарбонимид:

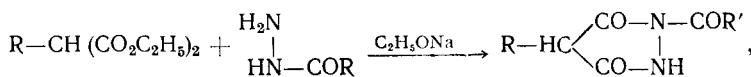


Иначе протекает взаимодействиеmonoалкилмалоновых эфиров с 4-фенилсемикарбазидом⁵⁸:



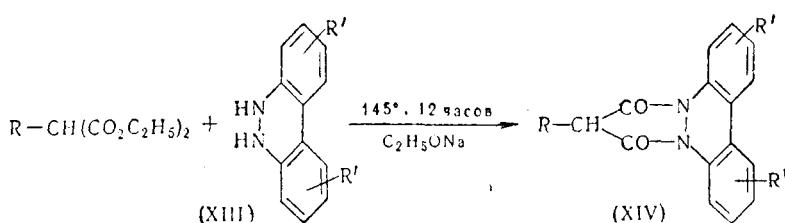
Семикарбазиды, а также тиосемикарбазиды и дикарбетоксигидразин, взаимодействуя с дихлорангидридом малоновой кислоты и ее замещенными также образуют с хорошими выходами пиразолидин-3,5-дионы⁵⁹⁻⁶¹.

С удовлетворительными выходами протекает также конденсация гидразидов ряда ароматических и гетероциклических кислот с monoалкилмалоновыми эфирами в присутствии алкоголята натрия⁶²:



где $R=\text{H}, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9$; $\text{R}'=$

Во многих патентах⁶³⁻⁶⁷ описывается получение производных N,N' -малонилдигидробенз-(с)-циннолина (XIV) получаемых обычными методами из 5,6-дигидробенз-(с)-циннолина (XIII):



Использование N-моно- и N,N-дикарбонилированных производных гидразобензола приводит к повышению выходов⁶⁸.

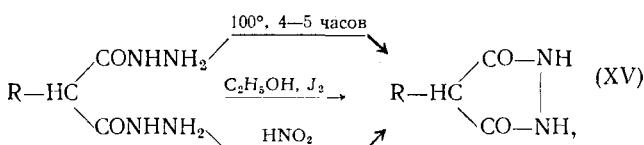
Весьма перспективно, по-видимому, использование азосоединений⁶⁹⁻⁷¹. Так, из металлоорганических соединений азобензола и дихлорангидрида бутилмалоновой кислоты получен бутадион с выходом 90%.

Весьма разнообразны замещенные малоновые кислоты (или ее эфира), используемые в реакциях этого типа. В реакции вводили многочисленные алкилмалоновые эфиры⁷² с числом углеродных атомов в цепи до 18, прямые и разветвленные, аралкильные, алкенильные, а также замещенные бициклическими^{73,74} и гетероциклическими радикалами^{75,76}. Используются многочисленные замещенные, содержащие в боковой цепи атом серы, кислорода или азота^{9,75,77-79}, сложноэфирную группу⁸⁰, защищенную гидроксильную группу⁸¹ и др.

Интересно отметить влияние заместителей в молекуле монозамещенных алкилмалоновых эфиров на конденсацию их с o-, m- и p-хлорфенилгидразинами. Последняя, по данным Ганьона⁸² протекает лишь в случае, если число углеродных атомов заместителя более трех. Для конденсации незамещенного или метил-, этил-, пропилмалонового эфира требуется сплавление их с гидразинами при 165° и нагревание до полной отгонки спирта.

2. Образование связи N...N. Получение пиразолидин-3,5-дионов из дигидразидов и дианилидов

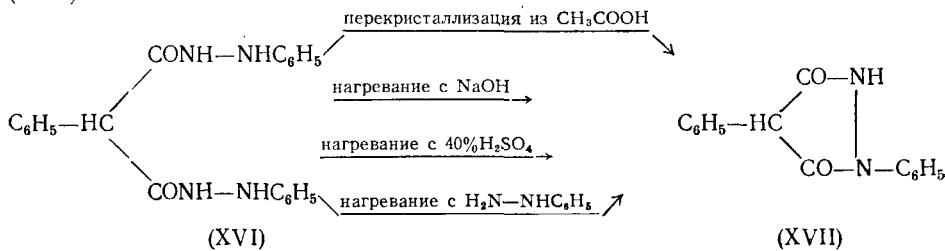
В 1916 г. Курциус⁸³ описал превращение некоторых 4-монозамещенных малонилгидразидов в 4-монозамещенные пиразолидин-3,5-дионы (XXIII):



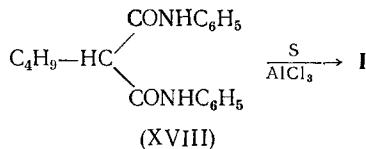
где R = C₆H₅CH₂ —; CH₃ — C₆H₄ — CH₂ —

В последующих исследованиях Курциус⁸⁴ отметил образование аналогичных соединений как побочных продуктов.

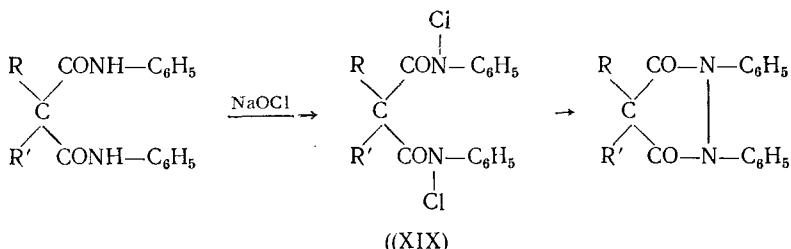
Других путей получения соединений типа XV в литературе не описано. Подобно же ведет себя и бисфенилгидразид фенилмалоновой кислоты (XVI):



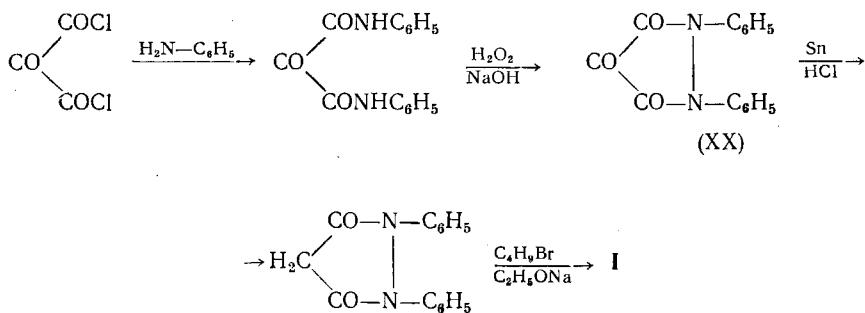
В нескольких оригинальных методах получения пиразолидин-3,5-дионов исходными веществами служат диамиды. Согласно одному из патентов⁸⁵, дианилид бутилмалоновой кислоты (XVIII) при обработке в сухом бензоле серой и хлористым алюминием образует бутадион (I):



В другом патенте описано взаимодействие дианилида двузамещенной малоновой кислоты с гипохлоритом или хлорамином, с последующей циклизацией промежуточного N,N'-дихлорпроизводного (XIX) при катализитическом дегалоидировании⁸⁶:

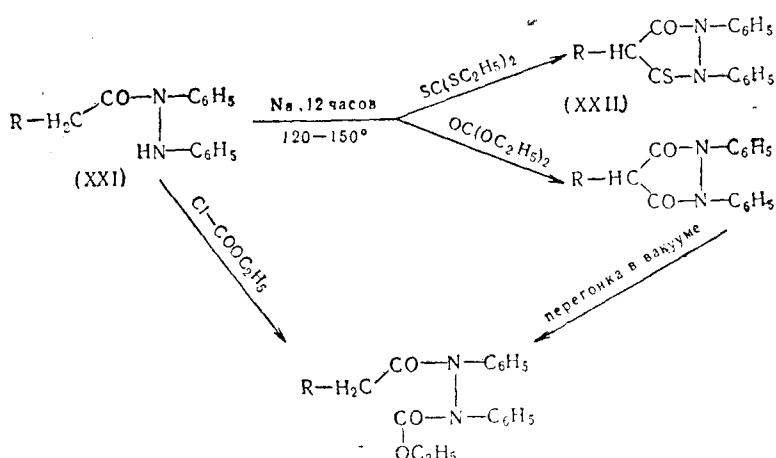


Бутадион также получается через 3,4,5-триоксо-1,2-дифенилпиразолидин (XX) по следующей схеме⁸⁷:



3. Образование связи C...C...N. Получение пиразолидин-3,5-дионов из фенилгидразидов одноосновных карбоновых кислот

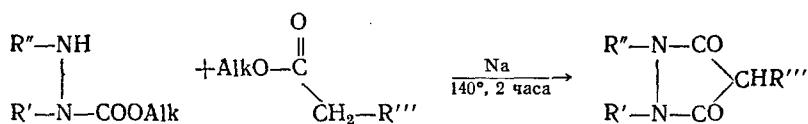
В 1957 г. Хальман⁸⁸⁻⁹¹ сообщил, что из N,N'-дифенилгидразидов карбоновых кислот (XXI), которые легко и с хорошим выходом получаются из гидразобензола и хлорангидридов кислот, при конденсации с диэтиловым эфиром угольной кислоты или хлоругольным эфиром в присутствии щелочных агентов образуются пиразолидин-3,5-дионы. При использовании диэтилового эфира тритиоугольной кислоты образуются 1,2-дифенил-5-тиопиразолидоны-3 (XXII):



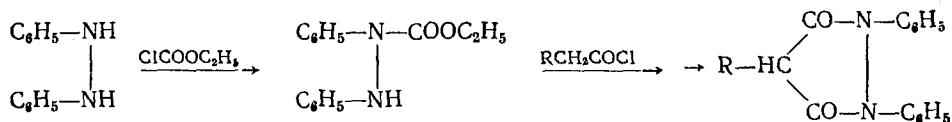
Аналогичные методы описываются в ряде патентов ⁹².

4. Образование связей С...С и С...N. Получение пиразолидин-3,5-дионов конденсацией N-карбоксигидразинов с эфирами жирных кислот

Метод описан в венгерском патенте ⁹³:

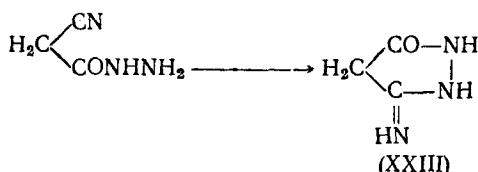


По этой же схеме протекает синтез, описанный в упомянутой выше работе ⁸⁸:

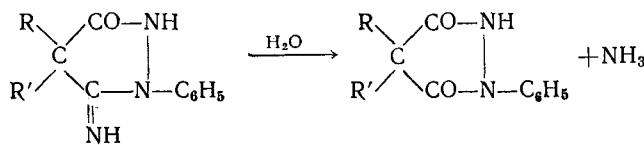


5. Получение пиразолидин-3,5-дионов из 3-иминопиразолидонов-5

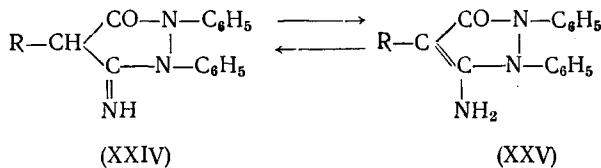
3-Иминопиразолидоны-5 впервые были синтезированы из циануксусного эфира и фенилгидразина в присутствии натрия ¹⁰. Незамещенный 3-иминопиразолидон-5 (ХХIII) получен обработкой цианацетилгидразина 40%-ным раствором едкого натра ⁹⁴:



Синтезы этих соединений, изучение их строения, таутомерии и превращения в пиразолидин-3,5-дионы описаны в ряде работ ⁹⁵⁻¹⁰⁴. Превращение в пиразолидин-3,5-дионы происходит при гидролизе 3-иминопиразолидонов-5 щелочами или кислотами:



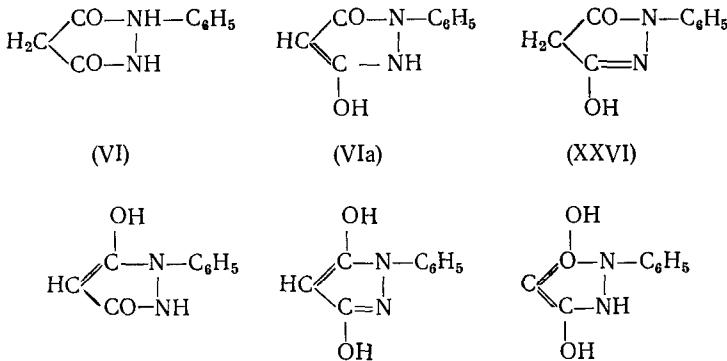
Рядом авторов, например Стензлем¹³, было показано наличие таутомерии между 3-иминопиразолидонами-5 и 3-амино-5-пиразолонами (XXV):



Изучение гидролиза 3-иминопиразолидонов-5¹³ показало, что соединение типа **XXIV** в отличие от 4,4-дизамещенных и 4-незамещенных, гидролизуются лишь с трудом, что можно объяснить устойчивостью их таутомерной формы **XXV**.

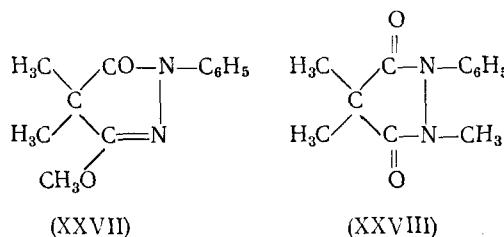
III. ТАУТОМЕРИЯ В РЯДУ ПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНОВ

Структура пиразолидин-3,5-дионов допускает возможность существования ряда таутомерных форм. Уже первое полученное соединение этого ряда 1-фенилпиразолидин-3,5-дион (**VI**) заставило авторов^{2, 105} подумать, какую из возможных структур приписать ему:



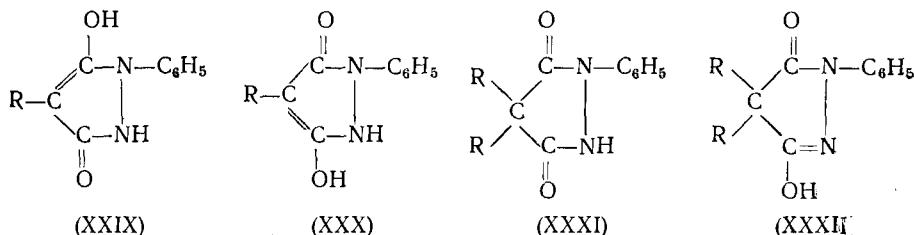
Легкость, с которой это вещество вступало в реакции с альдегидами и кетонами, дала основание предположить наличие в его молекуле метиленовой группы. Поэтому для него была принята формула (**XXVI**). Для подтверждения ее была изучена реакция соединения **XVI** с хлорокисью фосфора и иодистым метилом, причем продукту метилирования было приписано строение О-метилового эфира (**XXVII**).

Однако позже при конденсации N-метил-N'-фенилгидразинацетата с диметилмалоновой кислотой было получено вещество, идентичное метилированному продукту (**XXVII**). Эти данные³³ явились доказательством того, что исходный **VI** и продукт его метилирования являются 3,5-дикето-соединениями (**VI** и **XXVII**):



Таким образом, уже в первый период изучения пиразолидин-3,5-дионов были получены подтверждения существования дикетоформы, а факт образования пиразолидин-3,5-дионами солей лишь с одним эквивалентом металлов и окраска с FeCl_3 указывали на существование и енольных форм⁷.

Применение ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии позволило глубже изучить таутомерию пиразолидин-3,5-дионов. Ганьон и со-трудники¹⁰⁶ на основании изучения УФ-спектров 1,4-двузамещенных пиразолидин-3,5-дионов установили наличие двух таутомерных форм (**XXIX** и **XXX**):



Изучая УФ-спектры 1,4,4-тризамещенных пиразолидин-3,5-дионов и их химические свойства, эти же авторы пришли к выводу, что в нейтральном и кислом растворах им соответствует дикетоформа (XXXI), а в щелочном — лактимная (XXXII). Полученные данные были подтверждены последующими исследованиями^{58, 82}. Было также показано, что *o*-, *m*- и *p*-хлорзамещенные 1-фенил-4-монозамещенных пиразолидин-3,5-дионов имеют одинаковые УФ-спектры.

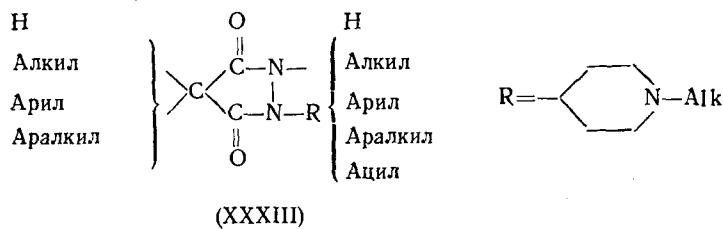
В результате обширных исследований, начатых в 1947 г.⁹⁶⁻¹⁰², была установлена зависимость между положением двойной связи в таутомерных формах 4-монозамещенных пирацолидин-3,5-дионов и длинами волн, а также интенсивностью полос поглощения.

УФ-спектры 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионов оказались сходными с таковыми N-монозамещенных соединений¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

Изучение ИК-спектров 4-моно- и 4,4-диалкил-1-фенилипиролидин-3,5-дионов⁸² также подтвердило существование нескольких таутомерных форм. Было найдено^{107, 109–111}, что для пиролидин-3,5-дионов весьма характерна полоса при 7,7 μ , которая в совокупности с полосами вблизи 5,7 и 5,8 μ , характеризующими их карбонильные группы, свидетельствует о наличии пиролидин-3,5-дионового цикла. Сходные данные получили Хаммонд и другие¹⁰⁹ для 4-алкокси-1,2-дифенилипиролидин-3,5-дионов; они же выделили обе таутомерные формы этих веществ.

Изучив большое количество 4-монозамещенных 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона, Гирод¹⁰⁷ пришел к выводу, что большинство этих соединений в кристаллическом виде и в растворе находятся в дикетоформе. Некоторые из этих соединений частично енолизованы в растворе, а такое соединение, как 4-(фенилтиоэтил)-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион находится в состоянии енола даже в кристаллическом виде.

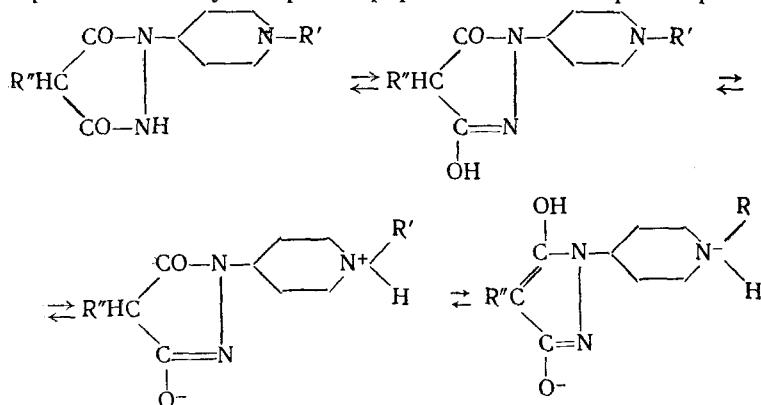
Представления о таутомерных соотношениях в ряду пиразолидин-3,5-дионов были расширены и углублены изучением соединений типа XXXIII^{49, 50, 112-117}:



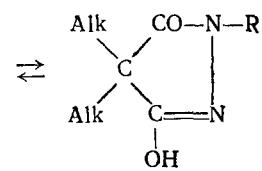
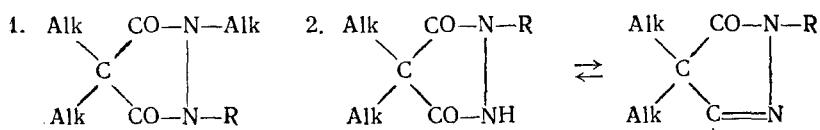
(XXXIII)

Соотношения таутомерных форм в ряду этих соединений усложняются.

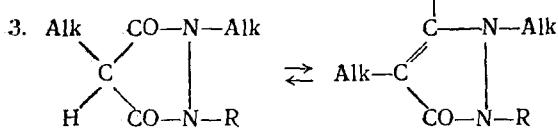
Пиразолидин-3,5-дионы — кислые соединения, особенно их 4-монозамещенные^{106, 107}. Так, значение рК для бутадиона соответствует кислотности алифатических карбоновых кислот. Поэтому наличие в молекуле атома азота основного характера и кислого енольного или иминольного гидроксила приводит к образованию биполярных ионов. По этой же причине становится возможным образование иминольноенольных, т. е. диоксипиразольных таутомерных форм в щелочных растворах:



Изучение пиразолидин-3,5-дионов типа XXXIII позволило выделить четыре группы соединений*:



(6)

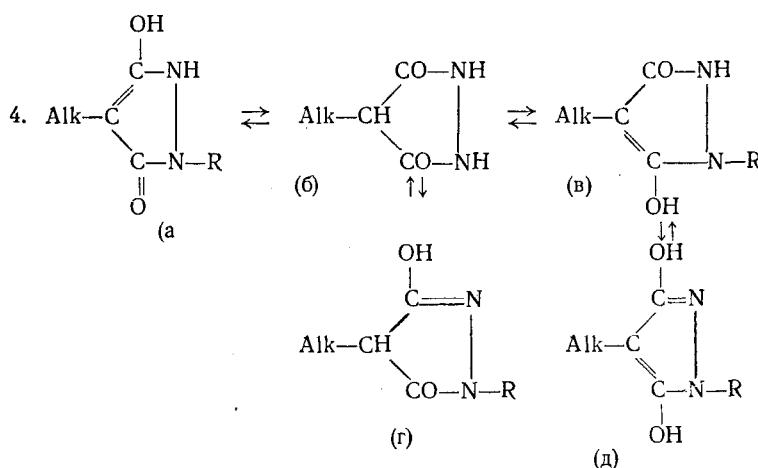


(a)

(б)

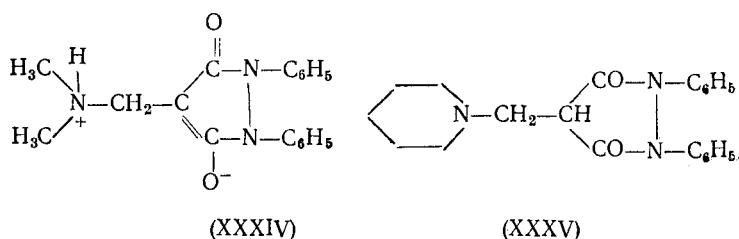
(в)

* Без указания биполярных ионов, в виде которых существуют эти таутомерные формы.



Авторами было найдено, что соединения группы 1 в водных растворах и в твердом состоянии находятся в дикетоформе. Соединения группы 2 находятся в водных растворах в виде иминола (2, б). В хлороформном растворе присутствуют обе формы (2, а и 2, б), а в твердом состоянии — лишь иминол (2, б). Соединения группы 3 в кислых растворах и в слабополярных растворителях находятся в дикетоформе (3, а), а в нейтральном водном и щелочном — в енольной форме (3, б и 3, в). Группа 4 соединений в полярных растворителях более склонна к образованию иминола (4, г) и иминолоенола (4, д), стабилизируемого основным заместителем R, нежели к образованию енолов (4, а и 4, в), а в слабополярных растворителях (хлороформе) находится в виде двух форм (4, а и 4, г).

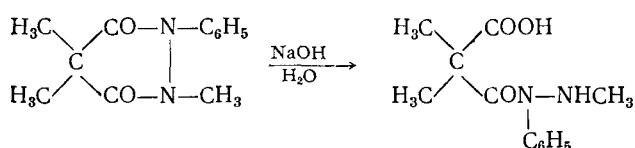
Аналогичные таутомерные соотношения характерны для 4-амино-, 4-алкиламино- и 4-аминоалкилпиразолидин-3,5-дионов¹⁰⁹. Этим же обусловлены некоторые особенности их химических свойств; например, соединение (XXXIV) не образует щелочных солей, хотя снижение основности атома азота в боковой цепи, например в соединении (XXXV) позволяет получить такую соль¹¹⁰. Для всех этих соединений характерны высокие температуры плавления:



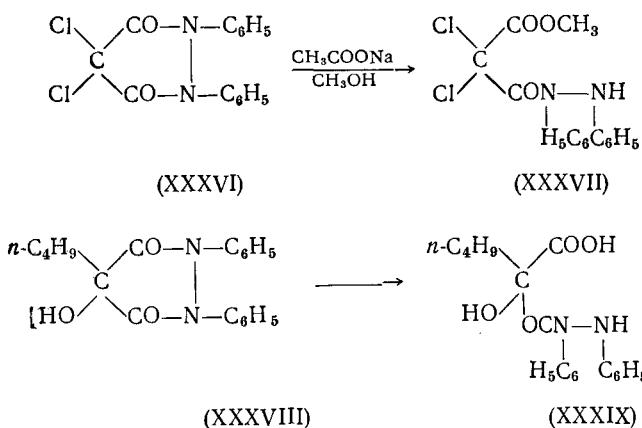
1,2,4,4-Тетразамещенные пиразолидин-3,5-дионы с азотсодержащими заместителями уже не обладают этими свойствами вследствие отсутствия у них атома водорода при C₄ или N, обуславливающего возможность енолизации или образования иминола. Поэтому они образуют прочные соли даже со щавелевой кислотой¹¹⁸.

IV. УСТОЙЧИВОСТЬ ПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНОВОГО ЦИКЛА

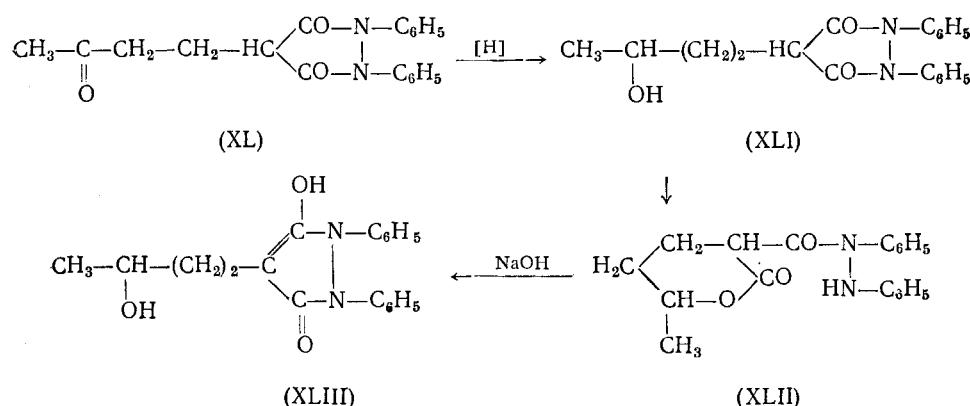
Отношение к кислотам и щелочам. Незамещенный пиразолидин-3,5-дион (III) неустойчив и разлагается при кипячении с сильными минеральными кислотами и щелочами, выделяя гидразин⁷. Замещение атомов водорода при C₄ и N стабилизует цикл: моно-, ди- и тризамещенные пиразолидин-3,5-дионы значительно более устойчивы к кислотам и щелочам^{10, 12, 45, 105}, что, очевидно, связано с большей стабильностью енольных и иминольных форм. Однако при длительном кипячении пиразолидин-3,5-дионов с безводными спиртами, в присутствии безводных кислот, происходит разрыв связи C—N¹¹⁹. 1,2,4,4-Тетразамещенные менее стабильны и разрушаются при кипячении со щелочами также с разрывом связи C—N^{5, 10, 33}.



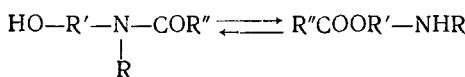
Особенно чувствительны к щелочным агентам тетразамещенные пиразолидин-3,5-дионы с электроотрицательными заместителями при C₄, такими, как Cl и OH. Так, 4,4-дихлор-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион (XXXVI) легко расщепляется при 20° уже при действии ацетата натрия¹²⁰.



Так же неустойчив и 4-оксибутадион (XXXVIII), расщепляющийся на холду при взаимодействии с разбавленным раствором едкого натра^{121, 122}; кишечение продукта расщепления (XXXIX) с водой вновь приводит к замыканию цикла^{123, 124}. В последние годы изучено также расщепление пиразолидин-3,5-дионового цикла при взаимодействии с гидразинами и аминами. И в этом случае разрывается связь C—N¹²⁵. При изучении продуктов восстановления 4-(γ -кетобутил)-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона (XL)^{107, 126} было выделено два вещества, изучение УФ- и ИК-спектров которых, а также величин рK, позволило установить, что одно из них является 4-(γ -оксибутил)-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионом (XLI), а второе — N,N'-дифенилгидразидом δ -лактона δ -окси- α -карбоксикарбоновой кислоты (XLII):

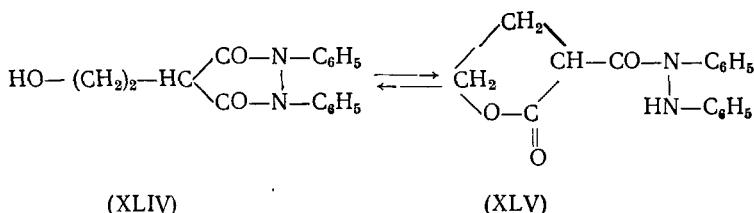


Подобные превращения, являющиеся частным случаем превращения оксиалкиламинов в аминоалкилэфиры:

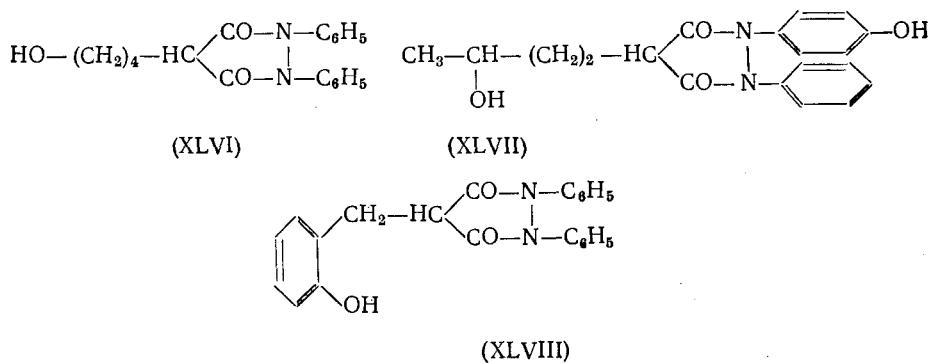


были описаны в литературе и ранее¹²⁷:

Превращение промежуточного окси-соединения (XL) в лактон (XLII) происходит при обработке разведенными кислотами или при кристаллизации, а превращение лактона (XLII) — в таутомерное окси-соединение (XLIII) — при обработке лактона щелочью; аналогично ведет себя и β -оксиэтильное производное (XLIV), дающее γ -лактон (XLV):



Соединения с более удаленной от C_4 гидроксильной группой в боковой цепи (XLVI), а также соединения, содержащие в молекуле фенольный гидроксил (XLVII) или ортоокси-группу в бензильном радикале (XLVIII) не образуют лактонов:

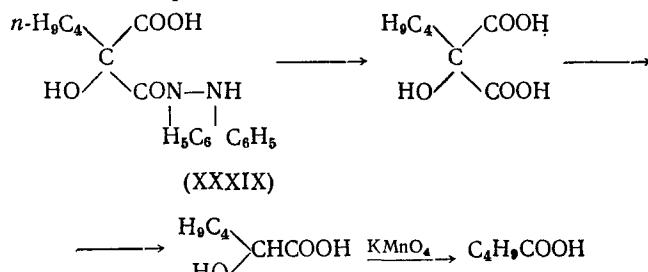


Отношение к окислителям. Пиразолидин-3,5-дион (III) является сильным восстановителем; например, уже на холода он восстанавливает

аммиачный раствор окиси серебра⁷. Введение заместителей уменьшает восстанавливающую способность. Так, 1-фенилпиразолидин-3,5-дион (VI) восстанавливает жидкость Фелинга лишь при нагревании¹⁰⁵, а 1,2,4,4-тетразамещенные — уже только при кипячении³⁸. Очевидно, что вначале идет расщепление цикла с освобождением гидразина, а уже затем — восстановление.

При более мягком окислении пиразолидин-3,5-дионовый цикл не разрушается, а окисляется при C₄^{49, 121–124, 128–130}.

Первое наиболее тщательное и глубокое исследование окисления 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионов было проведено на примере бутадиона (I) Соколовой и Магидсоном^{121, 122}. Они показали, что побочным продуктом при синтезе I является 4-оксибутадион (XXXVIII). Было найдено, что переносчиком кислорода при окислении бутадиона служит гидразобензол, в присутствии которого I окисляется с выходом до 9%. 4-Оксибутадион расщепляется, образуя монодифенилгидразид бутилтарtronовой кислоты (XXXIX), более глубокое разрушение которого также прослежено авторами:



Вейбелю и другим¹²⁸ при воспроизведении данных опытов не удалось выделить 4-оксибутадион, однако был выделен азобензол и гидразид XXXIX; авторы подтвердили, что гидразобензол является переносчиком кислорода и что окисление бутадиона (I) протекает по схеме:

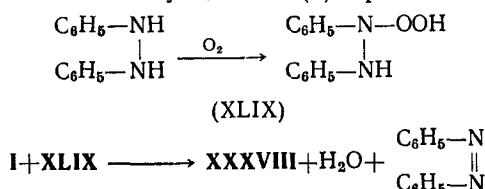
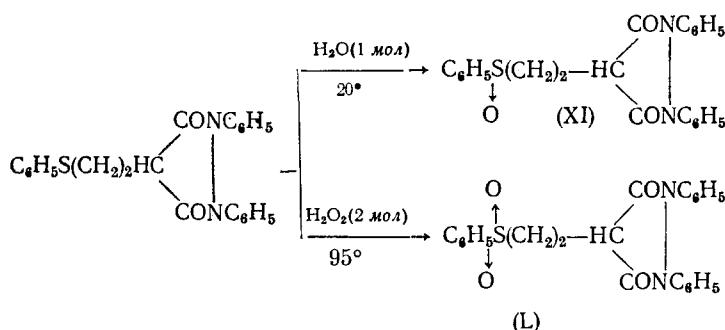
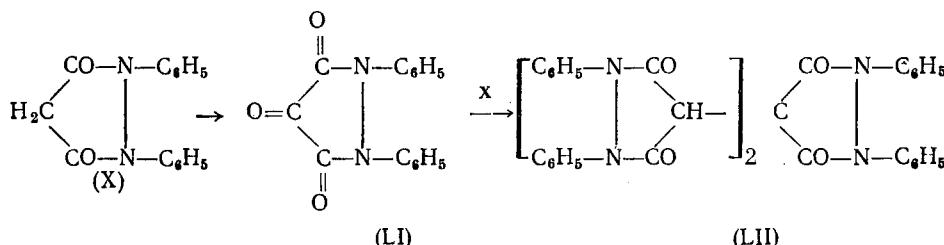


Схема окисления бутадиона^{121, 122} подтверждена и другими авторами^{123, 124, 129, 130}.

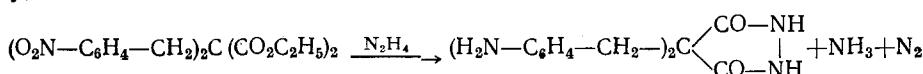
Чрезвычайная легкость окисления у C₄ характерна и для других пиразолидин-3,5-дионов¹²⁴; например, пропускание кислорода в их слабо кипящие спиртовые растворы приводит к получению до 30% 4-оксисоединений; 1,4-дифенил- и 1,2,4-трифенилпиразолидин-3,5-дион в этих условиях не окислялись. При окислении в растворе метанола, в присутствии триэтиламина, Вейбелю и другим¹²⁷ удалось получить 4-оксипроизводные 4-алкил-1-фенил- и 4,1-дифенилпиразолидин-3,5-дионов с выходами 50—75%. Авторы нашли, что окисление пиразолидин-3,5-дионов происходит значительно быстрее, чем окисление соответствующих 5-пиразолонов. С увеличением длины алкильной цепи у C₄ скорость окисления уменьшается, а такое соединение, как 4-тритил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион вообще не окисляется, что, по-видимому, связано с пространственными затруднениями. Показано, что можно окислить атом серы, находящийся в боковой цепи, не окисляя C₄³⁶.



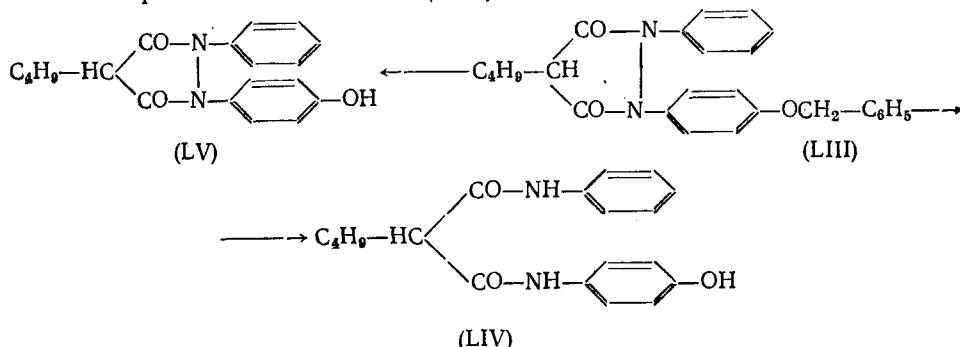
Недавно изучено окисление 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона (X) окисью селена в кипящем диоксане¹³¹; при этом был выделен продукт конденсации окисленного соединения (L) с исходным:



Отношение к восстановителям. К обычным восстановителям пиразолидин-3,5-дионовый цикл устойчив: он не изменяется при действии цинковой пыли в присутствии хлористого аммония⁴⁷, а также при действии водорода в присутствии катализаторов (Pd/C, скелетный Ni и др.) при обычной и повышенной (до 80°) температуре, а также при давлении до 20 atm¹³²⁻¹³⁷. Более того, пиразолидин-3,5-дионовый цикл образуется в условиях, при которых идет восстановление нитро-группы в амино-группу, по схеме¹³⁸:



Однако замечено⁴⁵, что идущее при низких температурах без расщепления цикла удаление бензильного остатка от соединения (LIII) при повышенных температурах приводит к расщеплению цикла по связи N—N с образованием диамида (LIV):



Аналогичное явление наблюдал Денс¹³⁹ при восстановительном алкилировании пиразолидин-3,5-дионов.

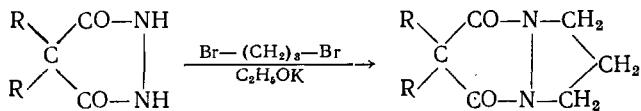
V. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО И НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Наиболее характерными для неполностью замещенных пиразолидин-3,5-дионов являются реакции электрофильного замещения атомов водорода при C₄ и в меньшей степени — при атомах азота. В зависимости от характера электрофильного агента, количества и особенностей уже имеющихся заместителей происходит C- или N-замещение или же образуются полностью замещенные пиразолидин-3,5-дионы.

Алкилирование пиразолидин-3,5-дионов — одна из наиболее изученных и часто применяемых реакций, используемых для получения C₄ и N-алкильных производных. При алкилировании моно-, ди- и тризамещенных пиразолидин-3,5-дионов, в зависимости от условий, образуются как частично, так и полностью замещенные производные^{3, 5, 10, 17, 33, 134, 140–142}. При этом, как нашли Бюхи и сотрудники¹⁶, вначале происходит C₄-алкилирование, а затем N-алкилирование, что указывает на большую подвижность атома водорода при C₄, чем при атоме азота. Описано использование различных алкилирующих агентов: диалкилсульфатов¹⁰, галоидных алкилов^{3, 5, 16, 33, 143–146}, замещенных галоидных алкилов^{147, 148}, α-галоидкарбоновых кислот¹⁴⁹, третичных спиртов¹⁸⁸, простых эфиров¹⁵⁰ и диазометана^{109, 151, 152}.

Алкилирование проводят при комнатной или слегка повышенной температуре^{3, 5, 16}, иногда — при кипячении с избытком галоидного алкила¹⁵³. Применение катализаторов (BF₃, AlCl₃, ZnCl₂, FeCl₃) значительно облегчает алкилирование^{150, 154}.

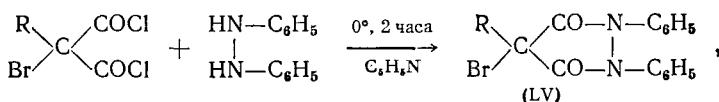
При N,N'-алкилировании N,N'-незамещенных пиразолидин-3,5-дионов 1,3-дигалогенпропаном (и 1,4-дигалогенбутаном) получены бициклические системы, включающие пиразолидин-3,5-дионовый цикл¹⁵⁵:



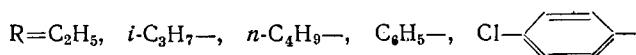
Галоидирование и роданирование — наиболее легко протекающие реакции электрофильного замещения при C₄. При использовании соответствующих количеств галоида или родана из 4-незамещенных пиразолидин-3,5-дионов могут быть легко получены как 4-моно-, так и 4,4-дигалоид (родан) -замещенные^{3, 6, 108, 156}.

Присутствие при C₄ одного алкильного или фенильного радикала не уменьшает подвижности второго водородного атома: эти соединения также легко образуют 4-хлор и 4-бромзамещенные как на холода, так и при легком нагревании в хлорированных углеводородах^{3, 120, 157, 158}. Описано также получение 4-иодбутадиона при взаимодействии с JCl или раствором иода^{159, 160} и 4-иодметилбутадиона при кипячении с иодистым метиленом в щелочном растворе¹¹⁸.

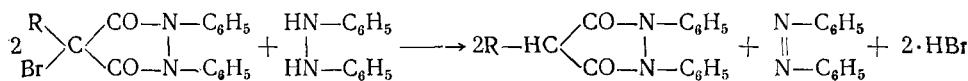
Соединения этого же типа (LV) с удовлетворительными выходами получены непосредственно при конденсации дихлорангидридов 4-алкил-4-броммалоновой кислоты с гидразобензолом⁴⁴:



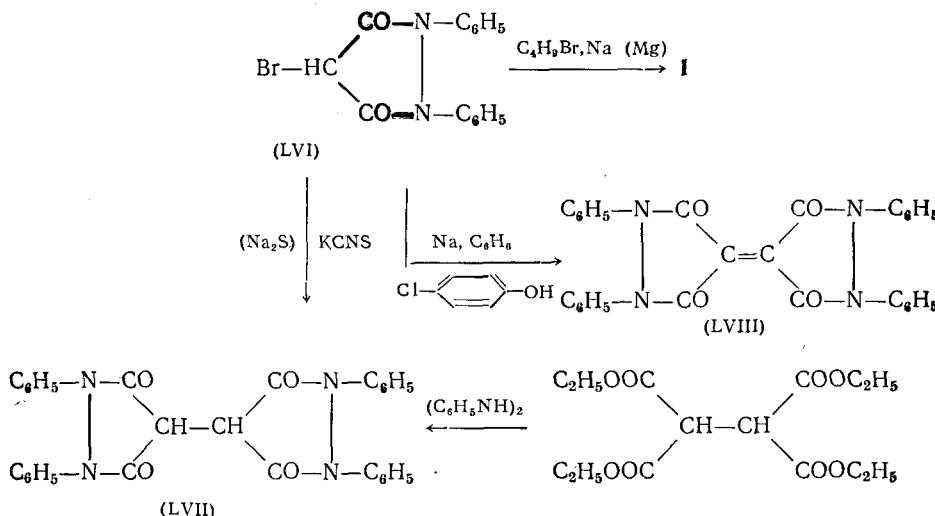
где



Соединения типа **LV** легко дегалоидируются при нагревании с гидразобензолом. Именно по этой причине Мукерджи⁴² не удалось вначале получить это соединение при использовании избытка гидразобензола:

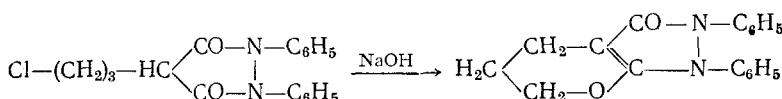


Высокая подвижность брома используется для получения различных производных **X**^{14,161}:



В то же время соединение **VI** при взаимодействии с роданистым калием, сульфидом натрия или диэтилтиофосфатом триэтиламмония образует не продукты замещения, а 4,4-бис(1,2-дифенил-3,5-диоксопиразолидин) (**VII**), строение которого доказано встречным синтезом^{3, 162}. Отщепление брома от **VI** происходит и при обработке его пиридином³, ¹⁶². При кипячении **VI** в бензole в присутствии металлического натрия и *p*-хлорфенола образуется продукт, обесцвечивающий растворы брома и перманганата калия, с предположительной структурой (**VIII**)¹⁶³.

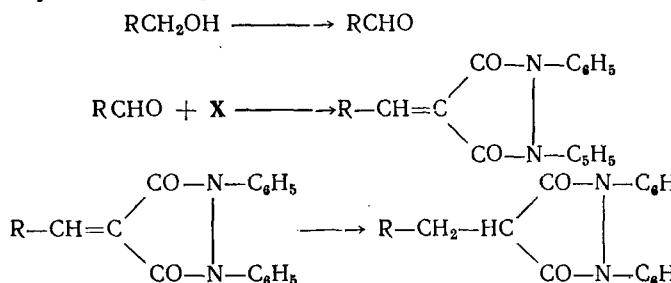
Введение атома галоида в γ -положение алкильной цепи при C_4 приводит к соединениям, которые в щелочной среде отщепляют атом галоида с образованием бициклических соединений¹⁶⁴:



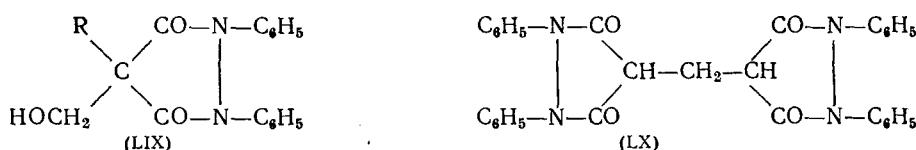
С альдегидами и кетонами 4-незамещенные пиразолидин-3,5-дионы легко образуют 4-бензилиденовые, 4-изопропилиденовые и т. п. производные^{6, 7, 39, 105, 140, 165}, которые представляют собой хорошо кристаллизующиеся и окрашенные в красный цвет вещества. Они получаются при кипячении пиразолидин-3,5-дионов с избытком альдегида или кетона; иногда в качестве катализатора используется ZnCl_2 ¹⁴⁰. В последние годы описываемые ненасыщенные производные часто используют как промежуточные продукты, восстановлением которых (чаще всего катализи-

ским) получают 4-монозамещенные пиразолидин-3,5-дионы^{140, 143, 166–168}. Последние могут также быть получены алкилированием спиртами в присутствии катализаторов с отгонкой образующейся в реакции воды^{169, 170}.

Реакция протекает в три стадии¹⁷¹:

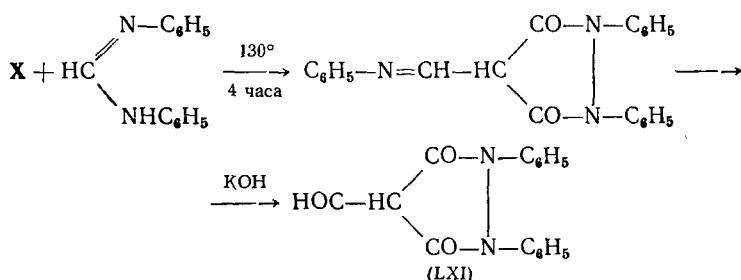


Изучено расщепление продуктов конденсации щелочами^{39, 165} и исследована зависимость между строением и цветом этих соединений¹⁷². 4-Монозамещенные 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионы образуют с формальдегидом 4-метиольные производные (LIX)^{118, 173, 174}.

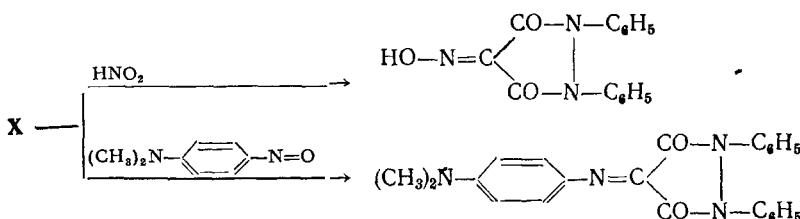


При введении в реакцию с одним молем формальдегида двух молей X образуется не ожидаемый метиленбис-(1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион) (LX), а вещество, близкое по составу, но с другой температурой плавления^{3, 162}, по-видимому, являющееся полимером.

Описан также пиразолидин-3,5-дион, содержащий альдегидную группу у C₄ (LXI), получаемый по схеме¹⁷⁵:

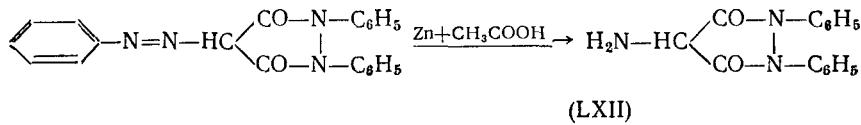


Нитрозо- и *изонитрозопроизводные* пиразолидин-3,5-дионов легко образуются при взаимодействии с нитрозодиметиланилином^{162, 176} или с нитритом натрия в кислом растворе^{7, 13, 105}. Например:



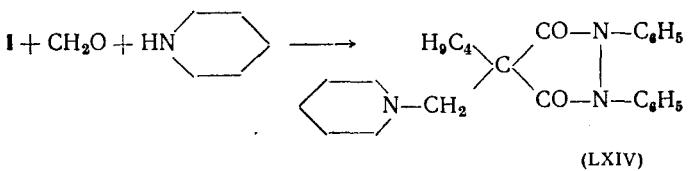
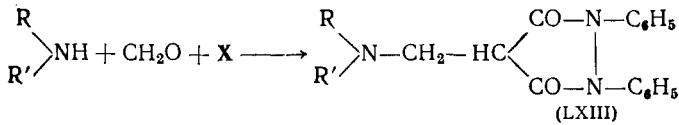
Эти соединения могут быть восстановлены в 4-аминопроизводные сульфидом аммония^{10, 13} или цинковой пылью в уксусной кислоте¹⁰⁸.

С солями диазония 4-незамещенные и 4-монозамещенные пиразолидин-3,5-дионы дают с хорошими выходами окрашенные азосоединения, устойчивые к действию кислот и щелочей в мягких условиях^{3, 7, 33, 82, 105, 109}. Эти соединения также могут служить исходными для синтеза 4-аминопиразолидин-3,5-дионов¹⁰⁹ (LXII):



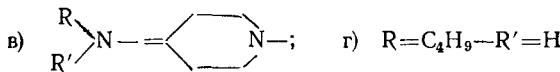
Соединение (LXII) дает изопропилиденовое и ацетильное производные¹⁰⁹.

В реакцию Манниха вступают как 4-незамещенные (LXIII), так и 4-монозамещенные (LXIV) пиразолидин-3,5-дионы^{110, 118, 177}.

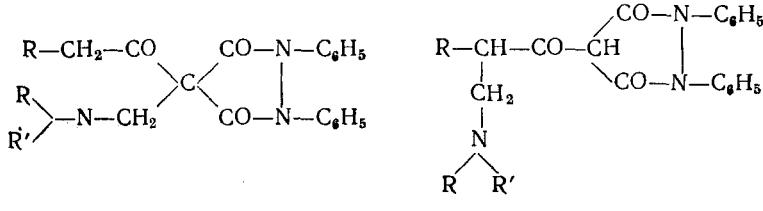


.где

- a) $R=R'=CH_3$; b) $R=CH_3$, $R'=H$;

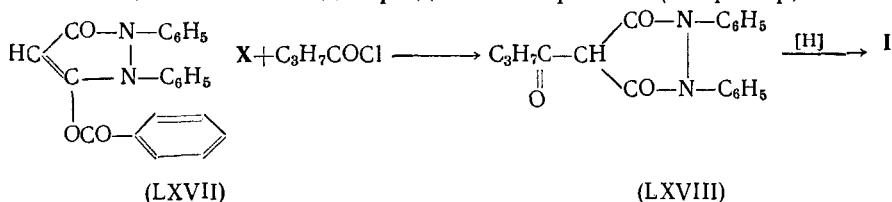


При использовании в реакции Манниха 4-ацильного производного получается не 4,4-дизамещенное (LXV), а соединения типа (LXVI)¹⁷⁷:



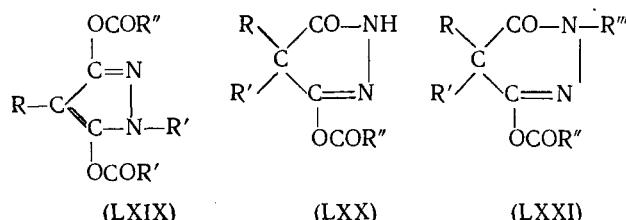
Ацилирование пиразолидин-3,5-дионов — одна из наиболее изученных в данном ряду реакций. В отличие от других реакций электрофильного замещения, при ацилировании 4-незамещенных пиразолидин-3,5-дионов не образуется 4,4-дизамещенных, а лишь 4-моноацильные соединения. Первоначально считалось¹⁰⁸, что эти соединения являются не C_4 -ацильными производными (например, L—XVII), однако вскоре

было показано^{110, 152}, что при восстановлении их образуются С₄-алкилзамещенные, чем было подтверждено их строение (например, LXVIII):

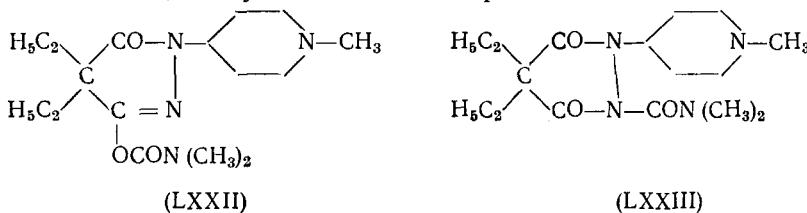


С этими данными согласуются результаты изучения ИК-спектров ацилированных соединений¹⁵².

Ацилирование N-незамещенных пиразолидин-3,5-дионов по атому азота не происходит. При ацилировании 1,4-двузамещенных соединений получается ди-O-ацильное производное (LXIX), а при ацилировании 4,4-ди- и 4,4,1-тризамещенных — соединения типа (LXX) и (LXXI) 10, 12, 33, 49.

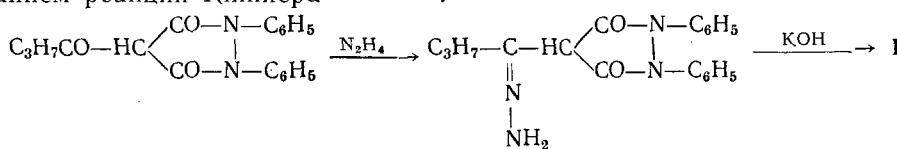


Строение этих соединений как О-ацильных было подтверждено изучением их ИК-спектров, а также встречным синтезом. Например, продукт ацилирования, **LXXXII** отличается по своим свойствам от **LXXXIII**, полученного из N,N'-двузамещенного гидразина⁴⁹:

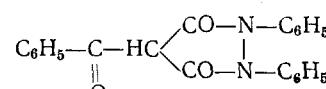
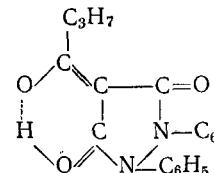
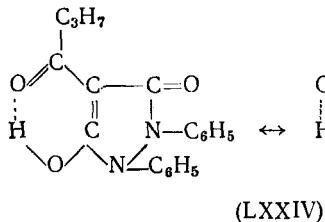


При ацилировании 4-замещенных 1,2-дифенил-3,5-диоксопиразолидинов, например I, образуются О-ацильные производные, строение которых доказано ИК-спектрами и легкостью щелочного гидролиза при кипячении с водноспиртовым раствором едкого калия¹⁵². В обширной литературе, особенно в патентной, описано много 4-ацильных производных пиразолидин-3,5-дионов^{174, 178–185}. Ацилирование обычно проводится кипячением пиразолидин-3,5-дионов с избытком хлорангидрида или ангидрида кислоты¹², иногда в присутствии ацетата натрия¹⁰, по Шоттен—Бауману³³, а также по Фриделю — Крафтсу¹⁷⁷.

4-Ациальные производные применяются как промежуточные продукты при синтезе 4-алкил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионов с использованием реакции Кижнера^{135, 186, 187}:

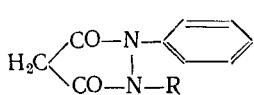


Описано также восстановление литийалюминийгидридом¹⁷⁷. При изучении ИК-спектров 4-ацил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионов было найдено¹¹⁰, что у многих из них ярко выражена водородная связь (LXXIV), однако 4-бензоильное производное находится в трикетоформе (LXXV)¹¹¹:

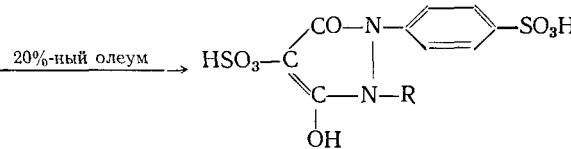


(LXXV)

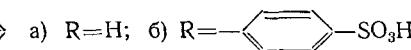
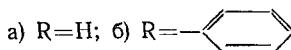
Сульфирование пиразолидин-3,5-дионов, не считая разведочных данных^{3, 189}, в литературе не описано. Лишь недавно¹⁹⁰ начато исследование сульфирования 20%-ным олеумом различных типов пиразолидин-3,5-дионов. Как и при ацилировании, при сульфировании 4-незамещенных соединений лишь один атом водорода у C₄ замещается на сульфогруппу:



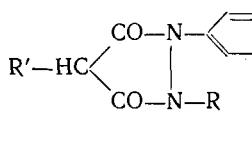
(LXXVI)



(LXXVII)

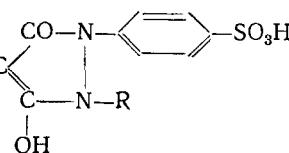


Сульфогруппа, находящаяся при C₄, отличается от сульфогрупп ароматических сульфокислот тем, что при действии азотистой кислоты в присутствии BaCl₂ (например, на LXXVII а, б) она отщепляется с количественным образованием BaSO₄. 4-Монозамещенные пиразолидин-3,5-дионы (LXXVIII, а, б, в, г) не сульфируются при C₄; замещается лишь атом водорода в фенильных радикалах. При этом, как доказано хроматографированием на бумаге гидролизатов сульфокислот, сульфогруппа вступает только в пара-положение:



(LXXVIII)

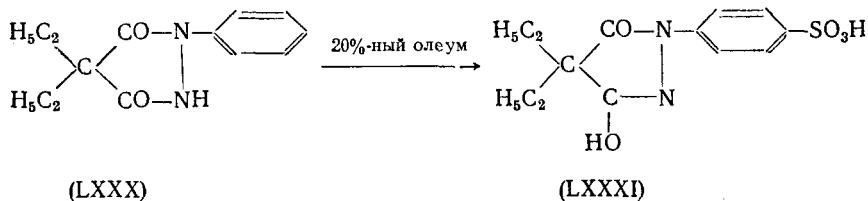
- | | |
|-------|---|
| R | R' |
| a) H | <i>n</i> -C ₄ H ₉ — |
| б) H | —— |
| в) —— | <i>n</i> -C ₄ H ₉ — |
| г) —— | —(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ |



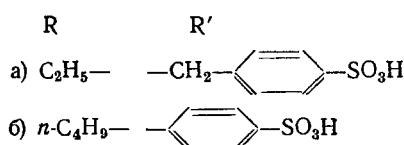
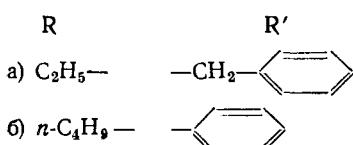
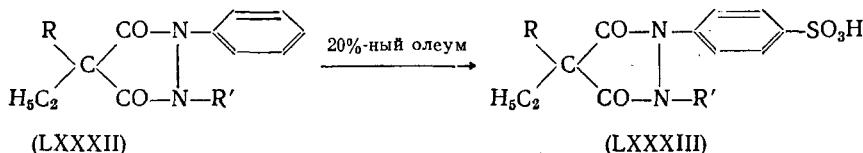
(LXXIX)

- | | |
|------------------------|---|
| R | R' |
| a) H | <i>n</i> -C ₄ H ₉ — |
| б) H | ——SO ₃ H |
| в) ——SO ₃ H | <i>n</i> -C ₄ H ₉ — |
| г) ——SO ₃ H | —(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ |

Аналогично ведет себя и 4,4,1-тризамещенное (LXXX):



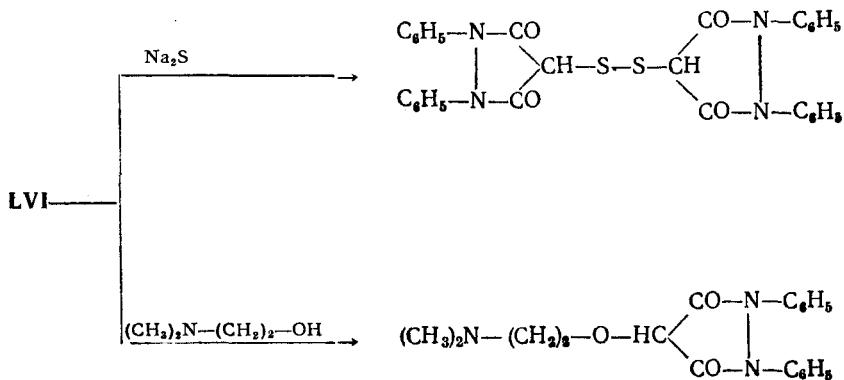
а также и 4,4,1,2-тетразамещенные пиразолидин-3,5-дионы (LXXXII а,б):



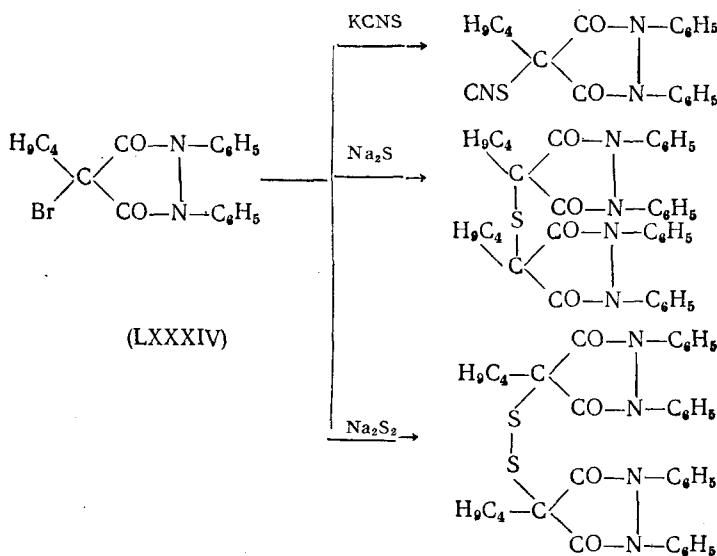
Введение сульфо-группы в цикл или в фенильный радикал значительно повышает кислотность енольного, а также иминоенольного гидроксила: во всех сульфокислотах они являются солеобразующими. Особенно сказывается введение сульфо-группы в фенильный радикал при C_4 (LXXIX, б). Если исходное соединение в спиртовом растворе (LXXVIII, б) дает с раствором $FeCl_3$ лишь слабо-зеленое окрашивание, то водный раствор сульфокислоты (LXXIX, б) дает интенсивно-синюю окраску.

Нитрование пиразолидин-3,5-дионов почти не изучено. Нитрование соединения **X** избытком нитрующей смеси при 0° приводит к тетранитропроизводному¹⁰⁸, а нитрование меньшим количеством нитрующей смеси — к мононитропроизводному^{3, 189}. Хотя принято, что нитро-группа в данном случае находится при C₄, предположение это нуждается в доказательстве.

Реакции нуклеофильного замещения в ряду производных пиразолидин-3,5-дионов также мало изучены. Описано замещение брома в 4-бром-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионе (LVI)^{108, 163}.



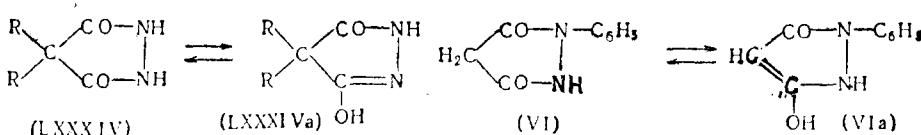
а также в 4-бром-4-*n*-бутил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионе (LXXXIV)^{3,156,163}.



VI. О ХАРАКТЕРЕ ПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНОВОГО ЦИКЛА

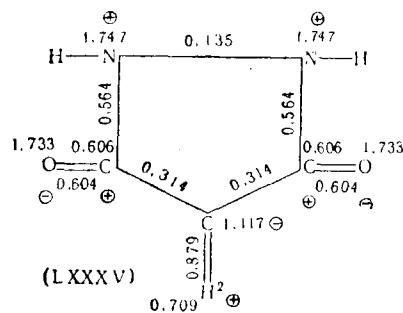
По данному вопросу в литературе имеются различные взгляды. Одни считают, что пиразолидин-3,5-дионовый цикл близок к ароматическим аминам^{3, 189}, большинство авторов не рассматривают взаимодействие гидразиновой части молекулы с β -дикарбонильной.

Специально вопрос о характере пиразолидин-3,5-дионового цикла изучал Арндт¹⁹¹. Сравнивая химические свойства различных гетероциклических соединений, содержащих два атома азота, он пришел к выводу, что соединения типа 4,4-диэтилпиразолидин-3,5-диона (LXXXIV) не способны к ароматизации, напротив — соединения типа 1-фенилпиразолидин-3,5-дионы (VI) — способны, поскольку енольные формы (VI, a) обладают секстетом π -электронов:



Как видно из приведенного выше обзора химических свойств и методов получения, пиразолидин-3,5-дионы действительно обнаруживают ряд признаков, характерных для ароматических систем, а именно: система пиразолидин-3,5-диона довольно стабильна, особенно к восстановлению, атом водорода при C_4 легко замещается в многочисленных реакциях электрофильного замещения и, наконец, 4-незамещенные и 4-монозамещенные 3,5-диоксипиразолидины проявляют при сульфировании сходство с фенолами. Но ни одно из этих свойств не может служить строгим критерием ароматичности¹⁹², ибо этими свойствами могут обладать и неароматические соединения, что особенно наглядно показано в последнее время серией работ над циклическими β -дикетонами¹⁹³. Однако имеются данные, согласующиеся с предположением об ароматическом характере пиразолидин-3,5-дионового цикла. Так, в работе Бенайон и

Шальве¹⁹⁴ приводится молекулярная диаграмма пиразолидин-3,5-диона, полученная методом молекулярных орбит (LXXXV). Как видно из диаграммы индексов π -связей, связи в пиразолидин-3,5-дионовом цикле в значительной мере выравнены, в нем нет ни «чисто» двойных, ни простых связей, что характерно для небензоидных ароматических систем¹⁹².



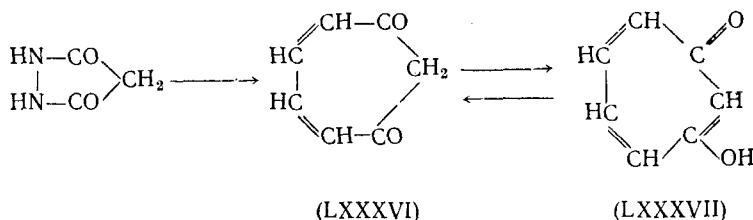
Имеются и другие данные в пользу ароматического характера пиразолидин-3,5-дионов, в частности наблюдения о влиянии заместителей в пара-положении фенильных колец 4-*n*-бутил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона (I) на величину рК_a этих соединений (см. таблицу)^{195, 196}.

ТАБЛИЦА
Зависимость рК_a производных бутадиона от заместителей в па-
ра-положении фенильного радикала

Формула вещества	pK _a
	4,9
	4,7
	4,5
	3,2
	2,7

Как видно из таблицы, электронодонорные заместители ($-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$) уменьшают степень диссоциации енольного гидроксила, а электроноакцепторные заместители ($-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$) — увеличивают. Эта зависимость может быть обусловлена именно ароматическим характером гетероцикла, создающего возможность передачи влияния заместителей из отдаленного пара-положения фенильного кольца на енольный гидроксил гетероцикла через атом азота и углерода.

Если заменить в пиразолидин-3,5-дионовом цикле два атома азота двумя равноценными группами $-\text{CH}=\text{CH}-$, то это приводит к системе (LXXXVI), енольная форма которой (LXXXVII) очень напоминает трополон:



В связи с этим, интересно отметить, что азулены, содержащие семичленный цикл, который, как нам кажется, является родственным пиразолидин-3,5-диону, так же, как и последние, обладает противовоспалительной активностью¹⁹⁷.

Таким образом, имеющийся материал позволяет, как будто, предположить, что пиразолидин-3,5-дионы также относятся к классу небензоидных ароматических систем, обладающих вместе с тем типичными свойствами соединений с активной метиленовой группой.

VII. ПРИМЕНЕНИЕ ПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНОВ

Пиразолидин-3,5-дионы получили весьма широкое применение в медицине. Кроме бутадиона (I), который широко применяется при лечении ревматических и воспалительных заболеваний^{198–200} в медицине используются 1,4-дифенилпиразолидин-3,5-дион (LXXVIII, б), 4-*p*-бутил-1-фенил-2-*p*-оксифенилпиразолидин-3,5-дион (LV) и 4-(β -фенилсульфилиэтил)-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион (XI). Помимо большого числа работ, посвященных углубленному изучению биологических свойств бутадиона, имеется ряд сообщений о фармакологических свойствах других представителей этой группы^{201–207}. Однако в целом фармакологических испытаний проведено сравнительно недостаточно. Кроме того, при проверке противовоспалительной активности — наиболее ценного свойства пиразолидин-3,5-дионов — разными авторами использованы разные методики. Вследствие этого, приводимые разными авторами данные об одном и том же соединении не всегда совпадают. Вопрос о зависимости между строением и физиологической активностью в ряду этих соединений окончательно не выяснен, хотя имеющиеся данные позволяют сделать некоторые выводы:

1. Пиразолидин-3,5-дионовый цикл обладает специфическим противовоспалительным действием, ибо замена атомов азота в цикле на углерод приводит к неактивным соединениям²⁰¹.

2. Замещение атома кислорода карбонильной группы на атом серы не ухудшает противовоспалительных и жаропонижающих свойств пиразолидин-3,5-дионов²⁰⁴.

3. Для соединений типа бутадиона введение заместителей в фенильное кольцо, например карбоксильной группы, заметно снижает их токсичность²⁰¹.

Еще более заметно снижается токсичность при введении в это же положение сульфо-группы^{190, 208}. Полученные соединения (LXXIX, а, в, г; LXXXI) практически нетоксичны в эксперименте на животных.

4. В ряду 1-фенил- и 1,2-дифенил-4-моноалкилпиразолидин-3,5-дионов наиболее активны 4-*n*-бутильные производные.

Вместе с тем синтезирован ряд соединений с другими заместителями при С₄, которые не уступают, а иногда и превосходят бутадион по противовоспалительной активности, будучи в то же время менее токсичными, например 4-(γ -оксибутильное)²⁰⁹, 4-(γ -оксобутильное)²¹⁰, 4-диэтиламиноэтильное²⁰⁶ замещенные 1,2-дифенил-3,5-диоксопиразолидина.

Очень интересна зависимость между рКА и уриколитической активностью, найденная в ряду 4-монозамещенных 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионов^{195, 196}, которая может оказаться полезной при поисках новых уриколитиков.

Для пиразолидин-3,5-дионов разработаны методы качественного и количественного анализа. Имеющиеся в литературе данные о характерных цветных реакциях пиразолидин-3,5-дионов относятся главным образом к соединениям, применяемым в медицине^{211–215}. Для анализа часто используется хроматографирование на бумаге. Первоначально для проявления применялись водонасыщенные системы, содержащие бутанол или бензол^{216, 217}, однако использование в качестве неподвижной фазы воды, в которой бутадион растворим всего 1:11 000²¹¹, не дало удовлетворительных результатов, поскольку величины R_f в этих случаях приближаются к 1. Вскоре были разработаны методы хроматографирования пиразолидин-3,5-дионов на бумаге, пропитанной неводной фазой, например 50%-ным раствором формамида в ацетоне и 2,5%-ным раствором вазелина в эфире²¹⁸, тартратным буфером²¹⁹. Полезным оказалось применение этого метода в заводской лаборатории^{220, 221}.

Количественное определение включает весовые^{220, 222}, объемные^{159, 211, 212, 223, 224}, спектрофотометрические^{188, 218, 225, 226} методы и микропределение азота²¹¹.

В последние годы было обнаружено, что помимо спектра действия, ценного для лечения ревматических и воспалительных заболеваний, пиразолидин-3,5-дионы обладают и другими интересными свойствами, в частности избирательным инсектицидным действием^{227–230}; а 4,4-дихлорзамещенные — гипогликемическим действием¹²⁰. Пиразолидин-3,5-дионы находят применение в качестве солюбилизирующих средств^{59, 231, 232} для растворения водонерастворимых лекарственных препаратов. Эта группа соединений используется также в цветной фотографии^{233–236} и в качестве антиоксидантов²³⁷.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. Wilhelm, Schweiz. Mediz. Wschr., **79**, 577 (1949).
2. R. Burmeister, A. Michaelis, Ber., **24**, 1800 (1891).
3. Дэн Жунь-сян, Кандидатская диссертация, ЛХФИ, Ленинград, 1957.
4. Т. Джейкобс, Гетероциклические соединения, ИЛ, 1961, т. V, 108.
5. A. Michaelis, H. Röhter, Ber., **31**, 3003 (1898).
6. Th. Asher, Ber., **30**, 1018 (1897).
7. R. V. Rothenburg J. Prakt. Chem., **51**, 43 (1895).
8. C. Bülow и другие, Ber., **42**, 4785 (1909).
9. Англ. пат. 839057 (1960); C. A. **55**, 570 (1961).
10. M. Copland, A. Zart, Ber., **39**, 2282 (1906).
11. A. W. Dox. J. Am. Chem. Soc., **54**, 3674 (1932).

12. H. Ruhkopf, Ber., **73B**, 820 (1940).
13. H. Stenzi и сотр., Helv. Chim. Acta, **33**, 1183 (1950).
14. H. Stenzi, Пат. ФРГ 814150 (1951); С. А., **46**, 896 (1952).
15. Швейц. пат. 267222 (1950); С. А., **45**, 4269 (1951).
16. J. Büchi, J. Ammann, R. Lieberherr, E. Eichenberger, Helv. Chim. Acta, **36**, 75 (1953).
17. А. М. Халецкий, В. Г. Песин, Дэн Жунь-сян, ЖХОХ, **28**, 2355 (1958).
18. E. Casteens, Пат. ГДР, 11034 (1956); С. А., **53**, 3244 (1959).
19. J. R. Meester, Исп. пат. 212764 (1954); С. А., **50**, 8743 (1956).
20. Швейц. пат. 308145 (1955); С. А., **51**, 7429 (1957).
21. Изд. пат. 10408 (1958); С. А., **52**, 10208 (1958).
22. A. Banchetti, Gazz. chim. ital., **89**, 710 (1959).
23. I. Selmiciu, E. R. Lippu, Рум. пат. 40860 (1958); РЖХим., **1960**, 93532.
24. J. M. Quintilla, A. E. Subigapa, Исп. пат., 214740 (1954); С. А., **49**, 11021 (1955).
25. P. Lenkowski, W. Pawelec, Польск. пат. 36671 (1955); РЖХим., **1959**, 39769.
26. P. Lenkowski, W. Pawelec, Польск. пат. 36672 (1955); РЖХим., **1959**, 75854.
27. J. A. Iglesias, Исп. пат., 242849 (1958); С. А., **54**, 12160 (1960).
28. Н. Н. Дыханов, А. Я. Федоренко, Н. Г. Прейн, Мед. пром. СССР, **1958**, № 2, 21.
29. K. Fučík, S. Kořistek, Чехосл. пат. 85634 (1956); РЖХим., **1959**, 54585.
30. Англ. пат. 749153 (1956); С. А., **51**, 2873 (1957).
31. Австр. пат. 192405 (1957); С. А., **52**, 2084 (1958).
32. A. Michaelis, K. Schenk, Ber., **40**, 3568 (1907).
33. A. Michaelis, K. Schenk, Ber., **41**, 3865 (1908).
34. D. Biquard, P. Grammaticakis, Bull. soc. chim., **9**, 675 (1942).
35. H. Kraft, Пат. ФРГ, 927991 (1955); РЖХим., **1957**, 5925.
36. R. Pfister, F. Häfliger, Helv. Chim. Acta, **44**, 232 (1961).
37. A. Einhorn, R. Feibelman, Lieb. Ann., **359**, 186 (1908).
38. H. P. Kaufmann, Ztschr. angew. Chem., **40**, 69 (1927).
39. T. Tsumaki, Bull. Chem. Soc. Japan, **6**, 1 (1931); С. А., **25**, 2145 (1931).
40. Швейц. пат. 293925 (1954); С. А., **51**, 3669 (1957).
41. R. Budzarek и сотр., J. Chem. Soc., **1955**, 3158.
42. S. L. Mukherjee и сотр., J. Indian. Chem. Soc., **30**, 841 (1953).
43. S. L. Mukherjee, Инд. пат. 49798 (1955); С. А., **50**, 5765 (1956).
44. S. L. Mukherjee и сотр., J. Indian. Chem. Soc., **31**, 835 (1954).
45. R. Pfister, F. Häfliger, Helv. Chim. Acta, **40**, 395 (1957).
46. F. Häfliger, R. Pfister, Пат. ФРГ, 1039063 (1958); С. А., **55**, 3616 (1961).
47. W. H. Linneel, M. Khalifa, J. Org. Chem., **1959**, 1315.
48. P. V. Gabaldon, Исп. пат. 240642 (1958); С. А., **54**, 21134 (1960).
49. A. Ebööther и сотр., Helv. Chim. Acta, **42**, 2013 (1953).
50. E. Jucker, Ang. Chem., **71**, 321 (1959).
51. E. Jucker, A. Vogel, E. Rissi, Швейц. пат., 348706 (1960); РЖХим., **1961**, 19Л173.
52. E. Jucker, A. Vogel, E. Rissi, Швейц. пат., 348707 (1960); РЖХим., **1961**, 20Л149.
53. K. Aabildgaard, Англ. пат. 762713 (1956); С. А., **51**, 11391 (1957).
54. J. van Alphen, Rec. trav. chim., Pays-Bas, **43**, 823 (1924).
55. J. M. Quintilla, Исп. пат. 211285 (1953); С. А., **49**, 14812 (1955).
56. V. Segers, Бельг. пат. 508085 (1952); С. А., **52**, 9218 (1958).
57. Такаянаги, Фудзини, Японск. пат. 3226 (1955); РЖХим., **1958**, 32557.
58. P. E. Gagnon, J. L. Boivin, M. Tremblay, Canad. J. Chem., **31**, 673 (1953).
59. K. Wagner, E. Müller, O. Bauer, W. Grab, Пат. ФРГ 1014115 (1958); РЖХим., **1959**, 58162.
60. Ам. пат. 2790807 (1957); С. А., **51**, 15591 (1957).
61. Ам. пат. 2790808 (1957); С. А., **1958**, 13056.
62. R. Quelet, P. Vapseres, Франц. пат. 1211326 (1960); РЖХим., **1961**, 7Л339.
63. Англ. пат. 767163 (1955); С. А., **1960**, 3316.
64. M. Matter, Швейц. пат. 326360 (1958); РЖХим., **1961**, 8Л394.
65. Швейц. пат. 331374 (1958); С. А., **1959**, 7567.
66. Швейц. пат. 331699 (1958); Там же.
67. F. Häfliger, R. Pfister, Швейц. пат. 336076 (1959); РЖХим., **1961**, 8Л395.
68. J. A. Iglesias, Исп. пат. 240100 (1958); С. А., **53**, 20093 (1959).
69. Изд. пат. 9097 (1956); С. А., **52**, 16373 (1958).
70. O. Wiedemann, Чехосл. пат. 92016 (1959); РЖХим., **1961**, 6Л205.
71. Швейц. пат. 336831 (1959); С. А., **54**, 17422 (1960).
72. Голл. пат. 80361 (1956); С. А., **51**, 2873 (1957).

73. A. Kottler, H. Scheffler, Швейц. пат. 325459 (1957); С., 1958, 13583.
74. H. Scheffler, H. Teufel, Швейц. пат. 344065 (1960); РЖХим., 1961, 9Л372.
75. R. Pfister, F. Häfliger, Швейц. пат. 327920 (1958); РЖХим., 1960, 66512.
76. F. Häfliger, R. Pfister, Швейц. пат. 340235 (1959); РЖХим., 1961, 14Л358.
77. Швейц. пат. 299099 (1954); С. А., 50, 8743 (1956).
78. Пат. ФРГ 903578 (1954); С., 1955, 5851.
79. Ам. пат. 270071 (1955); С. А., 50, 410 (1956).
80. F. Häfliger, L. Müslin, Швейц. пат. 350299 (1961); РЖХим., 1961, 20Л273.
81. R. Dennis, R. Häfliger, S. Goodwin, Helv. Chim. Acta, 40, 402 (1957).
82. P. E. Gagnon и сотр., Can. J. Chem., 32, 823 (1954).
83. Th. Curtius, O. E. Mott, W. Sieber, J. pract. Chem., 94, 273 (1916).
84. Th. Curtius, B. Jeremias, Там же, 112, 88 (1926).
85. Исп. пат. 211291 (1954); С. А., 49, 8333 (1955).
86. E. V. Massot, Исп. пат. 225801 (1956); С. А., 50, 16872 (1956).
87. J. M. Calzada Badia, Исп. пат. 219066 (1955); С. А., 50, 9449 (1956).
88. G. Hallman, J. Ringhardtz, U. Fischer, Ber., 90, 573 (1957).
89. G. Hallman, Швейц. пат. 341162 (1959); РЖХим., 1956, 4Л267.
90. Пат. ФРГ 972261 (1959); С., 1960, 3700.
91. Англ. пат. 825058 (1959); С. А., 54, 9958 (1960).
92. Швейц. пат. 355152 (1961); РЖХим., 1962, 8Л275.
93. Венг. пат. 145483 (1959); РЖХим., 1961, 5Л353.
94. B. Негер, S. Fajersztejn, Bull. soc. chim., [5], 4, 854 (1937).
95. A. Weissberger, H. D. Porter, J. Am. Chem. Soc., 64, 2133 (1942).
96. P. E. Gagnon, и сотр. Can. J. Res., B25, 28 (1947).
97. P. E. Gagnon, J. L. Boivin, R. N. Jones, Там же, 27B, 190 (1949).
98. P. E. Gagnon и сотр., Там же, 29, 182 (1951).
99. P. E. Gagnon и сотр., Там же, 29, 328 (1951).
100. P. E. Gagnon и сотр., Там же, 29, 843 (1951).
101. P. E. Gagnon и сотр., Там же, 30, 52 (1952).
102. P. E. Gagnon и сотр., Там же, 30, 904 (1952).
103. M. A. McGee и сотр., J. Chem. Soc., 1960, 1989.
104. M. A. McGee и сотр., Там же, 1960, 2536.
105. A. Michaelis, R. Bürgelester, Ber., 25, 1502 (1892).
106. P. E. Gagnon, J. L. Boivin, P. A. Boivin, Can. J. Research, 28B, 720 (1950).
107. E. Girod, R. Delley, F. Häfliger, Helv. Chim. Acta, 40, 408 (1957).
108. C. Musante, L. Fabbri; Gazz. chim. ital., 84, 595 (1954).
109. K. M. Hammond и сотр., J. Chem. Soc., 1957, 1062.
110. W. Logemann, F. Lauria, V. Zamboni, Ber., 88, 1353 (1955).
111. W. Logemann, F. Lauria, V. Zamboni, Ber., 89, 620 (1956).
112. Австр. пат. 200142 (1958); С., 1960, 6242.
113. Швейц. пат. 347194 (1960); РЖХим., 1961, 11Л339.
114. Швейц. пат. 347195 (1960); РЖХим., 1961, 7Л341.
115. Швейц. пат. 348706 (1960); РЖХим., 1961, 19Л173.
116. Швейц. пат. 348707 (1960); РЖХим., 1961, 20Л149.
117. Швейц. пат. 351608 (1961); РЖХим., 1962, 1Л278.
118. H. Bräuniger, B. Stens, Pharmaz. Zentralhalle, 98, 196 (1959).
119. E. Stieglitz, E. Günther, Пат. ФРГ 1085534 (1960); С., 1961, 4093.
120. A. Neumanns, H. Liebig, Пат. ФРГ 1075628 (1960); РЖХим., 1961, 23Л258.
121. В. Н. Соколова, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, 26, 604 (1956).
122. О. Ю. Магидсон, В. Н. Соколова, Бутадион, вып. VIII, Медгиз, 1958, стр. 5.
123. O. Efimovsky, J. rech. Centre nat. rech. scient., 10, 147 (1959).
124. G. Adembri, M. Ghelardoni, Gazz. chim. ital., 89, 700 (1959).
125. A. Mustafa, M. Kira, Shawky Nakhl, J. Org. Chem., 26, 3389 (1961).
126. R. Dennis, Швейц. пат. 337852 (1959); С., 1961, 3086.
127. E. Wallon, B. B. Green, J. Chem. Soc., 1945, 315.
128. S. Veibel, S. Linholter, P. Sorensen, Acta Chem. Scand., 12, 1359 (1958).
129. G. Franchi, Atti Accad. fisiocrit. Siene. Ser. med. fis., 4, 644 (1957).
130. P. N. Gilardi, G. P. Tosolini, Gazz. chim. ital., 89, 1373 (1959).
131. C. Cardiani, A. Mantegani, Там же, 90, 1746 (1960).
132. F. Häfliger, R. Pfister, Швейц. пат. 317695 (1957); РЖХим., 1960, 27814.
133. F. Häfliger, R. Pfister, Швейц. пат. 320670 (1957); С. А., 52, 445 (1958).
134. E. E. Schulte, J. Witt, Arch. Pharmazie, 63/291, 404 (1958).
135. J. Čtvrtník, O. Němeček, J. Mayer, Чехосл. пат. 85813 (1956); РЖХим., 1959, 54584.
136. J. Čtvrtník, O. Němeček, J. Mayer, Чехосл. пат. 85945 (1956); С. А., 52, 2927 (1958).
137. J. Čtvrtník, J. Mayer, O. Němeček, Чехосл. пат. 85990 (1956); РЖХим., 1961, 3Л121.

138. Th. Curtius, J. Prakt. Chem., **125**, 211 (1930).
139. R. Denss, Experientia, **15**, 95 (1959).
140. G. Cardianpi и сотр., Farmaco Ed. Scient., **11**, 336 (1956).
141. F. Häfliger, L. Müsli, Швейц. пат. 350298 (1961); РЖХим., **1961**, 21Л248.
142. Швейц. пат. 355151 (1961); РЖХим., **1962**, 7Л322.
143. Англ. пат. 646597 (1950); C. A., **45**, 7602 (1951).
144. Швейц. пат. 266236 (1950); C. A., **44**, 9484 (1950).
145. Швейц. пат. 269087 (1950); C. A., **45**, 4746 (1951).
146. Швейц. пат. 269088 (1950); C. A., **45**, 4746 (1951).
147. Ам. пат. 2700670 (1955); C. A., **50**, 410 (1956).
148. O. Němecák, J. Ctvrtník, J. Maugel, Чехосл. пат. 85811 (1956); РЖХим., **1958**, 75009.
149. L. Michelson, Ам. пат. 2864824 (1958); C. A., **53**, 8165 (1959).
150. A. Heymons, H. Liebig, Пат. ФРГ 1020979 (1957); C., **1958**, 12189.
151. L. Саррапо, Ber., **92**, 2674 (1959).
152. C. Musante, L. Fabbrini, Gazz. chim. ital., **87**, 181 (1957).
153. S. Chrzczonekowicz, A. Zweierzak, O. Achmatowicz, Zeszyty Nauk Politech. Lodz, № 2, Chem. № 1, 97 (1954).
154. A. Heymons, M. Liebig, Пат. ФРГ 1020980 (1957); C., **1958**, 12189.
155. J. Büchi, W. Vetsch, R. Fabiani, Helv. Chim. Acta, **45**, 37 (1962).
156. В. Г. Песин, А. М. Халецкий, Дэн Жунь-сян, ЖОХ, **28**, 2816 (1958).
157. G. Franchi, Farmaco, Ed. scient., **10**, 628 (1955).
158. S. L. Mukherjee, Инд. пат. 50925 (1955); C. A., **50**, 5765 (1956).
159. Ц. Г. Шах, Ф. Ю. Каган, Фармацевтический журн., **1959**, № 5, 16.
160. L. Sonti, Farmaco, Ed. Pr., **5**, 240 (1960).
161. Исп. пат. 216773 (1954); C. A., **50**, 6519 (1956).
162. В. Г. Песин, А. М. Халецкий, Дэн Жунь-сян, ЖОХ, **28**, 3274 (1958).
163. В. Г. Песин, А. М. Халецкий, Дэн Жунь-сян, ЖОХ, **28**, 3030 (1958).
164. K. Michel, M. Matter, Helv. Chim. Acta, **44**, 1025 (1961).
165. T. Tsumaki, Bull. Chem. Soc. Japan, **7**, 45 (1932).
166. Швейц. пат. 266277, 269980, 269981, 269982 (1950); 308145 (1955); C. A., **44**, 9484 (1950); **46**, 539 (1952); **51**, 7429 (1957).
167. Ам. пат. 2562830 (1951); C. A., **47**, 1191 (1953).
168. A. Mustafa, M. Kiga, M. El-Essawi, J. Org. Chem., **25**, 34 (1960).
169. R. Denss, Швейц. пат. 336398 (1959); C. A., **55**, 3616 (1961).
170. Англ. пат. 806759 (1956); C. A., **53**, 16155 (1959).
171. E. Werkert, N. V. Bringi, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5575 (1958).
172. S. Imanishi, J. Chem. Phys., **18**, 1307 (1950).
173. G. Franchi, Farmaco, Ed. Scient., **11**, 819 (1956).
174. R. Ruggieri, Giorn. med. militare, **107**, 4 (1957); C. A., **53**, 21792 (1959).
175. M. Ridì, S. Checchi, Ann. chim. (Rome), **43**, 816 (1953).
176. T. Tsumaki, S. Hattori, J. Chem. Soc. Japan, **62**, 1022 (1941); C. A., **41**, 3095 (1947).
177. F. Lauria, V. Zamboni, Gazz. chim. ital., **87**, 27 (1957).
178. E. R. Pinson, Ам. пат. 2905694 (1959); РЖХим., **1961**, 5Л356.
179. Австр. пат. 190512 (1957); C., **1958**, 10733.
180. Англ. пат. 778128 (1957); C. A., **52**, 1271 (1958).
181. Англ. пат. 779507 (1957); C. A., **51**, 18008 (1957).
182. Ам. пат. 2808411 (1956); C., **1959**, 1216.
183. Австр. пат. 191891 (1957); C., **1958**, 11610.
184. R. Denss, F. Häfliger, Пат. ГДР 14818 (1958); РЖХим., **1960**, 39818.
185. Швейц. пат. 334844 (1959); РЖХим., **1961**, 9Л373.
186. R. Denss, F. Häfliger, Швейц. пат. 336073 (1959), РЖХим., **1960**, 48995.
187. Англ. пат. 812449 (1959); C. A., **53**, 18059 (1959).
188. J. J. Wignt и сотр., J. Pharmacol. Exptl. Therap., **109**, 346 (1953).
189. A. M. Халецкий, В. Г. Песин, Дэн Жунь-сян, ЖОХ, **28**, 3027 (1958).
190. А. М. Халецкий, Б. Л. Молдавер, 1-й Всероссийский съезд фармацевтов (тезисы докладов), Москва, 1962, стр. 122.
191. F. Agardt, L. Loewe, L. Ergençer, Rev. faculté sci. univ. Istanbul, **13A**, 103 (1948).
192. М. Е. Вольгин, Усп. химии, **39**, 298 (1960).
193. Циклические β-дикетоны, под ред. Г. Ванага, Изд. АН Латв. ССР, Рига, 1961.
194. S. Besnainou, O. Chalvet, Rev. fac. cienc., Univ. Lisboa, 2a Ser., **B**, **4**, 181 (1955).
195. J. J. Wignt и сотр., Nature, **182**, 1162 (1958).
196. J. J. Wignt и сотр., Ann. N. Y. Acad. Sci., **86**, № 1 (1960).
197. M. Negeweg, Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Berlin, 1959.
198. H. K. V. Rechenberg, Phenylbutazon, Stuttgart, 1957.

199. Н. Д. Беклемишев, Сов. мед., 1960, № 3, стр. 18.
200. R. Behre, Arzneimittel — Forsch., 8, 520 (1958).
201. M. Bavin и сотр., J. Pharm. and Pharmacol., 7, 1022 (1955).
202. I. Selmiciu, E. R. Lupu, Rev. chim. (Bucharest), 6, 133 (1955).
203. H. Haas, H. Kraft, Arzneimittel — Forsch., 4, 249 (1954).
204. W. Schoetensack, Arch. exptl. Pathol. Pharmakol., 223, 365 (1958).
205. E. Adamí и сотр., Farmaco (Pavia), Ed. sci., 12, 521 (1957).
206. Т. А. Мельникова, Н. М. Костыгов, Труды ЛХФИ, выпуск XIII, Ленинград, 1961, стр. 220.
207. G. Wilhelm, Arzneimittel-Forsch., 10, 129 (1960).
208. Б. Л. Молдавер, А. М. Халецкий, Труды ЛХФИ, выпуск XVI, Синтез и исследование органических соединений, Ленинград, 1962, стр. 106.
209. J. J. Burgs и сотр., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 113, 481 (1955).
210. Z. Ногáкова и сотр., Arzneimittel-Forsch., 8, 229 (1958).
211. J. G. Vreughelmans и сотр., J. Pharm. Belg., 11, 309 (1956).
212. А. Н. Носкова, Т. А. Старостина, Бугадион, сборник «Химия и медицина», выпуск 8, Медгиз, 1958, стр. 9.
213. K. Imaoka, H. Ogura, Kyoritsu Yakka Daigaku Kenkyû Nempô, 4, 1 (1958); C. A., 53, 14418 (1959).
214. M. Sahli, H. Ziegler, Arch. pharm. of chemi, 68, 186 (1961).
215. R. Vasiliev, V. Scînteie, I. Chialda, Rev. chim. (R. P. R.) 11, 715 (1960).
216. W. Dihlmann, Naturwiss., 40, 510 (1953).
217. T. Itai, S. Kamiya, Yakuraigaku, 17, 180 (1957); C. A., 52, 11356 (1958).
218. M. Deffler, A. Issidorides-Deffler, Chim. anal., 40, 460 (1958).
219. A. Issidorides-Deffler, M. Deffler, Chim. Chronika, 23A, 266 (1958).
220. J. Čtvrtník и сотр. Czeskoslov. farm., 7, 303 (1958).
221. M. Kopřík, F. Kupřík, M. Liska, Там же, 9, 239 (1960).
222. G. Franchi, Farmaco, Ed. scient., 12, 650 (1957).
223. B. Kalvoda, J. Zýka, Chem. Listy, 46, 57 (1952).
224. F. Jančík и сотр., Czechoslov. farm., 6, 105 (1957).
225. S. Bruno, G. Luponi, Farmaco (Pavia), Ed. sci., 11, 462 (1956).
226. Pareira Foriaz, An. azevedos, 7, 128 (1955).
227. H. Mooser, Ang. Chem., 68, 717 (1956).
228. H. Mooser, Experimentia, 12, 352 (1956).
229. H. Mooser, F. Weyer, Schweiz. med. Wochschr., 87, 424 (1957).
230. В. П. Осипян, В. Г. Кацдан, Н. Д. Дунаева, ЖМЭИ, 1960, № 7, стр. 18.
231. Пат. ФРГ 1049385 (1959); РЖХим., 1960, 62568.
232. Пат. ФРГ 1052064 (1959); C. A., 55, 6791 (1961).
233. Y. D. Kendall, D. Y. Fry, Англ. пат. 577260 (1946); C. A., 42, 5362 (1948).
234. H. D. Porter, A. Weissberger, W. A. Gregory, Ам. пат. 2439098 (1948); C. A., 42, 4081 (1948).
235. Hisanao Zenno, J. Soc. Sci. Phot. Japan, 15, 99 (1953); C. A., 48, 11063 (1954).
236. Hisanao Zenno, J. Soc. Sci. Phot. Japan., 19, 84 (1956); C. A., 51, 8757 (1957).
237. G. R. Lappid, C. E. Tholstrup, Ам. пат. 2801254 (1957); C. A., 51, 17205 (1957).

Ленинградский
химико-фармацевтический институт