

УДК 547.234:615.7

## МОНОАЛКИЛГИДРАЗИНЫ

А. Н. Кост и Р. С. Сагитуллин

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	361
II. Методы получения . . . . .	362
1. Прямое и косвенное замещение атомов водорода в гидразине . . . . .	362
2. Синтез с образованием связи N—N . . . . .	373
3. Прочие методы . . . . .	376
III. Свойства моноалкилгидразинов . . . . .	377
IV. О биологических свойствах алкил- и аралкил-гидразинов . . . . .	387

## I. ВВЕДЕНИЕ

Алкилгидразины, будучи близкими аналогами алифатических аминов, известны достаточно давно, но изучение их фактически начато лишь в последние годы, когда были открыты интересные особенности химического и биохимического поведения этих реакционноспособных веществ.

Оказалось, что алкил- и, особенно, аралкилгидразины обладают способностью ингибировать фермент моноаминооксидазу. Это позволило найти эффективные нейростимуляторы, широко используемые в современной психиатрии. Введение в организм животного или человека таких соединений как фенилизопропилгидразин повышает содержание серотонина в нервной ткани<sup>1-3</sup>. В связи с этим в разных лабораториях мира идет интенсивный поиск новых лекарственных препаратов, содержащих аралкилгидразинную группу, с целью синтеза серотониноподобных веществ или антагонистов серотонина<sup>4,5</sup>, а также вероятных антимабо-литов пуриновых оснований<sup>6</sup>.

Недавно среди алкоксиаралкилгидразинов были найдены эффективные стимуляторы матки, по своему действию подобные окситоцину<sup>7-9</sup>. Производные алкилгидразинов нашли практическое применение и в синтезе других лекарственных средств. Особо следует упомянуть об инсектицидах системного действия. Полученные на основе алкилгидразинов, они похожи по действию на фосфорорганические яды, но обладают меньшей токсичностью для теплокровных.

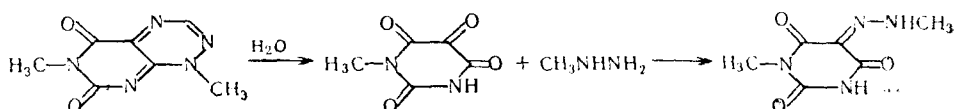
Несмотря на большое количество работ, посвященных моноалкилгидразинам, до настоящего времени не было обзора литературы по этой важной области. Имеющиеся обзорные статьи и монографии по химии соединений гидразина<sup>10-14</sup> касаются преимущественно химии гидразингидрата и отчасти фенилгидразина, но содержат лишь отрывочные данные об алкилгидразинах.

В нашем обзоре под общим названием «моноалкилгидразины» объединяются однозамещенные производные гидразина, содержащие чисто алифатические и замещенные алифатические, аралкильные и замещенные аралкильные, а также аlicиклические и гидрированные гетероцикличе-

ские радикалы. Арилгидразины, т. е. соединения типа фенилгидразина, которые широко изучены и специфичны по методам получения и свойствам, мы здесь не затрагиваем. Опубликован обзор о солях гидразиния<sup>15</sup>.

## II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

В природе алкилгидразины не обнаружены, однако метилгидразин был выделен из продуктов гидролиза антибиотика токсифлавина, вырабатываемого бактериями *Pseudomonas sosovenepans*<sup>16-17</sup>. При действии минеральных кислот молекула токсифлавина быстро расщепляется, давая сначала N-метилаллоксан и метилгидразин, а затем «токсифлавин В», представляющий собой метилгидразон N-метилаллоксана.

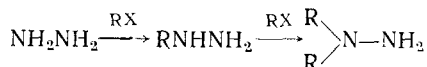


Методы синтеза моноалкилгидразинов можно разделить на две большие группы. К первой относятся методы, в которых исходным веществом является сам гидразин. Ко второй группе могут быть отнесены методы, по которым гидразинная группировка синтезируется из соединений, не содержащих N—N-связей.

### 1. Прямое и косвенное замещение атомов водорода в гидразине

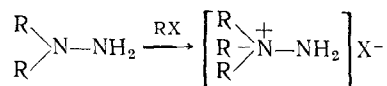
**Алкилирование гидразина.** После открытия Э. Фишером легко доступного фенилгидразина, интерес исследователей был направлен преимущественно в сторону ароматических представлений этого класса соединений. С другой стороны, для приготовления большинства алкилгидразинов были известны только сложные, недостаточно препаративные методы.

Вестфаль<sup>18, 19</sup> исследовал взаимодействие гидразина с галоидными алкилами, но основное внимание уделил не моноалкилгидразинам, а продуктам их дальнейшего алкилирования. Дело в том, что при алкилировании гидразина сначала получается моноалкилгидразин, который легко алкилируется дальше с образованием несимметричного диалкилгидразина<sup>20, 21</sup>. Симметричные диалкилгидразины при этом обычно не образуются.



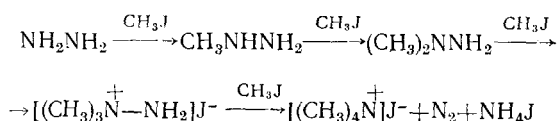
В случае фенилгидразина, напротив имеет место также и симметричное алкилирование (т. е. образование 1-фенил-2-алкилгидразинов), так как один из атомов азота благодаря влиянию фенильного остатка алкилируется труднее.

Несимметричные диалкилгидразины при дальнейшем алкилировании присоединяют новый алкильный остаток к уже замещенному атому азота, образуя четвертичную соль гидразиния:

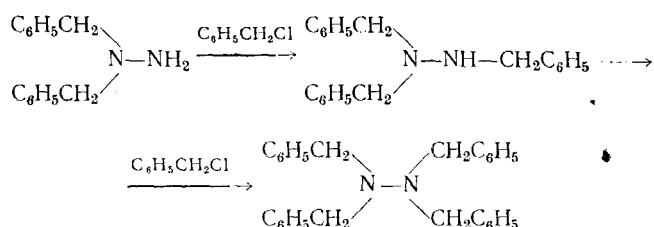


Реакционноспособные алкилирующие агенты (например, иодистые алкилы) при действии на гидразин дают непосредственно и почти исклю-

чительно такие четвертичные соли<sup>22</sup>. После образования соли гидразиния реакция останавливается, и вторая амино-группа остается незамещенной. Это впервые установили Гарриес и Хага<sup>20</sup> при метилировании гидразина иодистым метилом в присутствии избытка едкого кали. Были выделены метилгидразин, диметилгидразин и иодистый триметилгидразин и, как конечный продукт реакции, иодистый триметилгидразиний. Попытка дальнейшего метилирования этой четвертичной соли при 130° дала только иодистый тетраметиламмоний; следовательно, молекула гидразина при этом расщепляется с разрывом связи азот — азот:

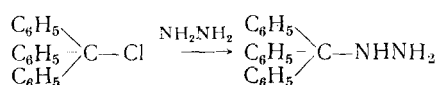


В отдельных случаях при прямом алкилировании может быть получен триалкилгидразин. Так, Францен и Крафт<sup>23, 24</sup> длительной обработкой гидразингидрата хлористым бензилом получили трибензилгидразин, из которого позднее Виланд и Шамберг<sup>25</sup> действием бромистого бензила синтезировали тетрабензилгидразин:



Этот результат объясняется прежде всего тем, что вступление третьего бензильного радикала к уже замещенному атому азота с образованием четвертичной соли пространственно затруднено.

Влияние пространственных затруднений на повышение выхода моноалкилгидразина особенно сказывается при взаимодействии гидразина с трифенилхлорметаном<sup>26, 27</sup>. Выход трифенилметилгидразина в этом случае составляет 87%, и дальнейшее алкилирование практически не идет:



Используя подобные благоприятные стерические факторы, Клагес<sup>17, 18</sup> синтезировал триизопропилгидразин, а из 1,2-диметилгидразина с изопропилбромидом получил 1,2-диметил-1,2-диизопропилгидразин. В качестве побочного процесса при взаимодействии гидразина с трет.-галогенидами идет элиминирование галоида с образованием углеводорода<sup>27</sup>.

Таким образом, при прямом алкилировании гидразина обычно получают моно- и несимметричные диалкилгидразины и, как последняя ступень, соли гидразиния, которые с алкилирующими агентами не реагируют (или же распадаются с разрывом N—N-связи). Практически при алкилировании гидразина эквивалентным количеством галоидного алкила образуется смесь этих соединений, причем моноалкилгидразины получают лишь в небольшом количестве<sup>18, 23, 24, 28–30</sup>. При обработке гидразина высшими 1-хлорпарафинами (выше C<sub>8</sub>) четвертичные соли практически не образуются, а для алкилхлоридов с числом углеродных атомов больше 12 основными продуктами реакции оказались моно- и несимметричные диалкилгидразины<sup>18, 19</sup>.

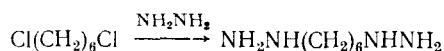
Изложенное делает понятным установившееся в литературе мнение, что прямое алкилирование гидразина не может служить для препаративного приготовления моноалкилгидразинов<sup>13, 15, 30, 31</sup>. Впрочем, в литературе есть и другие данные об этой реакции.

Так, Габриэль<sup>32</sup> разработал методику получения алкилгидразина из гидразингидрата и хлористого аллила с выходом 34%. Воточек и Лемигер<sup>33</sup> сообщили о синтезе β-фенилэтилгидразина из гидразингидрата и β-фенилэтилхлорида с выходом 41%. Вестфаль<sup>18</sup> получил гексил-, октил-, додецил- и цетилгидразины из гидразингидрата и соответствующих хлоридов с выходами 26, 26, 47, 62% соответственно. Имеются также патентные данные о синтезе бутил- и октилгидразина в виде сульфатов из гидразинсульфата и соответствующих галогенидов<sup>34</sup>. Имеется упоминание<sup>1</sup> о том, что аралкилирование гидразина вторичными галогенидами осуществляется с выходами, составляющими 35—45%, но реакция осложняется отщеплением галоидоводорода с образованием двойной углерод — углеродной связи.

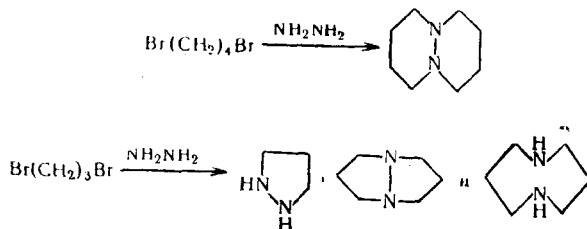
Медленное прибавление алкилгалогенида к 10-кратному избытку гидразингидрата при энергичном перемешивании реакционной смеси значительно снижает полиалкилирование<sup>35</sup>. Следует, однако, учесть, что полное извлечение образующегося моноалкилгидразина из реакционной смеси достигается иногда только при длительной экстракции в приборе непрерывного действия. По-видимому, здесь, кроме обычного распределения алкилгидразина между растворителем и гидразингидратом, имеет место равновесие между солью алкилгидразина и самого гидразина, препятствующее быстрому извлечению алкилгидразина. В некоторых случаях избыток гидразина можно значительно уменьшить. Так, изопропилгидразин был получен с выходом 68% при взаимодействии бромистого изопропила с 4-кратным избытком гидразингидрата. Это, по-видимому, можно объяснить стерическими затруднениями, препятствующими образованию диизопропилгидразина. Правда, здесь, в силу меньшей активности галогенида, реакционную смесь необходимо нагревать. В некоторых случаях (бутил- и нонилгидразин) оказывается неизбежным применение спирта как растворителя, так как без него получается только диалкилгидразин<sup>36</sup>. Эту методику Кост и Сагитуллин предложили для синтеза алкил-<sup>36-38</sup> и аралкилгидразинов<sup>8, 39, 40</sup>.

Аналогичные наблюдения о возможности прямого синтеза алкилгидразинов недавно сделал Биль с сотрудниками<sup>1, 41</sup>. (см. также<sup>42, 43</sup>).

Дрейфус<sup>44, 45</sup> взял патенты на получение дигидразинов из гидразингидрата и дигалогенидов, в которых атомы галогена связаны с двумя различными метиленовыми группами.

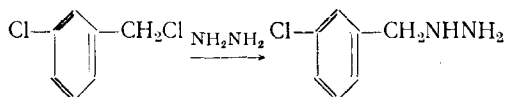


Позже было показано, что реакция гидразина с подобными дигалогенидами может привести и к гетероциклическим соединениям. Так, из 1,4-дибромбутана и гидразингидрата был получен 10-азахинолидин<sup>46</sup>, а из 1,3-дибромпропана — пиразолидин, 1,2-триметиленпиразолидин и бис-триметилендиимин<sup>47</sup>:

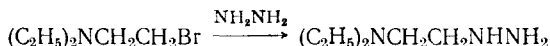


Образование последнего можно объяснить восстанавливающим действием диимида  $\text{HN}=\text{NH}$ .

Если галоид связан с ароматическим ядром, то обычно он не затрагивается. Так, при взаимодействии гидразина с *m*-хлорбензилхлоридом образуется *m*-хлорбензилгидразин<sup>48</sup>.

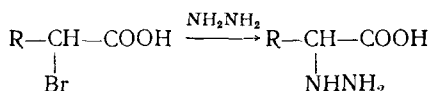


Без осложнений осуществлен синтез моноалкилгидразинов из гидразина и галоидопроизводных, содержащих гидроксильную или замещенную амино-группу, например диэтиламино-группу<sup>41, 49, 50</sup>.

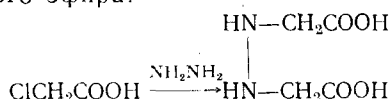


Однако при взаимодействии тетраметилхлоргидрина с гидразином в присутствии щелочи при  $95-100^\circ$  был получен только тетрагидрофуран, тогда как при  $30^\circ$  без добавления щелочей образуется 4-гидразинбутанол<sup>51</sup>.

$\alpha$ -Галоидокислоты реагируют с гидразином с образованием  $\alpha$ -гидразинокислот, являющихся гидразиновыми аналогами  $\alpha$ -аминокислот<sup>52-54</sup>. Для их выделения разработано использование ионообменных смол<sup>55</sup>.



Хлоруксусная кислота и гидразин дают главным образом гидразиндиуксусную кислоту<sup>56-58</sup>, которая служит промежуточным звеном в синтезе азодикарбонового эфира:

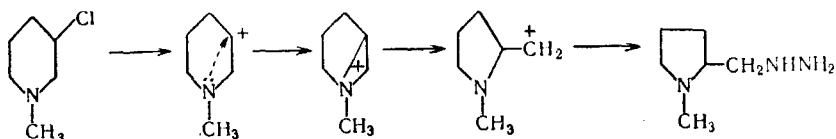


Взаимодействие гидразина с такого рода галоидопроизводными осложняется побочными процессами. Так, у эфиров  $\alpha$ -бромацетоксусной<sup>59</sup> и бензил- $\alpha$ -бромуксусной кислот<sup>60</sup>, бромдикетонов<sup>61, 62</sup>,  $\beta$ -галоид- $\alpha$ -нитропроизводных алифатических кислот<sup>62</sup> и хлорнитрометана<sup>63</sup> при обработке гидразингидратом галоид замещается на водород.

$\alpha$ -Галоидкетоны с гидразином образуют смесь различных соединений, в том числе пиазины<sup>64</sup>.

Иногда реакция гидразина с галоидопроизводными сопровождается перегруппировкой. Так, при взаимодействии 1-метил-3-хлорпиперидина с гидразином происходит сужение пиперидинового цикла, приводящее к 1-метил-2-гидразинметилпирролидину<sup>41</sup>. Строение последнего было доказано восстановлением в соответствующий амин, полученный другим способом, а также синтезом заведомого 1-метил-3-гидразинопиперидина.

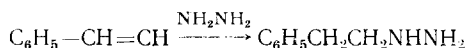
По-видимому, образующийся вначале карбкатион стабилизируется за счет свободной пары электронов атома азота, после чего раскрытие трехзвенного цикла приводит к перегруппировке Демьянова:



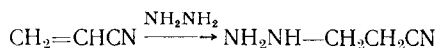
В некоторых случаях для алкилирования гидразина вместо алкилгалогенидов применяют эфиры минеральных кислот. Описано получение

этилгидразина (с выходом 32%) при действии диэтилсульфата на щелочной спиртовой раствор гидразина<sup>65</sup>, а пропилгидразин был получен взаимодействием гидразингидрата с пропилсерноокислым калием<sup>66, 67</sup>. Реакция гидразина с эфирами азотной кислоты<sup>68, 69</sup> протекает значительно сложнее. Первичные алифатические нитраты (этил, бутил, изоамил) при достаточно большой концентрации гидразина подвергаются главным образом восстановлению с образованием  $N_2$ ,  $N_2O$ ,  $NH_3$ ,  $NO_2^-$ ,  $NO_3^-$ , а также алкилированных гидразинов, спирта и следов альдегида. В случае бензилнитрата удалось выделить бензилгидразин (в виде нитрата), ди-, три- и тетрабензилгидразины, а также бензальдигидразин. Для препаративного получения моноалкилгидразинов реакция непригодна.

Наконец, гидразин способен присоединяться к активированной двойной связи. Так, гидразин присоединяется к  $\beta$ -нитростиролу и к самому стиролу с образованием соответствующего фенилэтилгидразина<sup>70, 71</sup>:



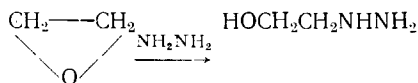
Нитрилы ненасыщенных алифатических кислот (акриловой, кротоновой, коричной), а также их эфиры или амиды способны присоединять молекулу гидразина, образуя при этом монозамещенные гидразины<sup>72-78</sup>. Например, реакция гидразина с акрилонитрилом (цианэтилирование) приводит к 2-цианэтилгидразину с выходом до 90%<sup>74</sup>.



При избытке акрилонитрила вторая его молекула присоединяется как по  $NH$ -, так и по  $NH_2$ -группе<sup>79</sup>. В присутствии алкоголята натрия одновременно с цианэтилированием происходит вторичный процесс циклизации с образованием 3-аминопиразолина<sup>78</sup>.

Следует, однако, отметить, что диметилфумарат при нагревании не присоединяет гидразин, а превращается в дигидразид фумаровой кислоты<sup>80</sup>. Несопряженная двойная связь непредельных кислот с хорошим выходом восстанавливается при нагревании с гидразингидратом<sup>81-85</sup>. Изучено действие гидразина на фторолефины<sup>85</sup>.

Гладко идет присоединение гидразина к окиси этилена и ее гомологам: при этом разрывается окисное кольцо и получаются 2-оксиэтилгидразины<sup>32, 51, 86-92</sup>:



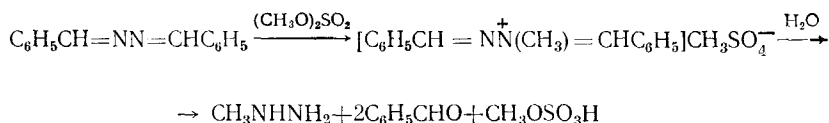
На основе таких оксиэтилгидразинов был синтезирован ряд гидразидов<sup>93</sup> и семикарбазонов<sup>51</sup> с целью поиска антибактериальных средств. С окисями ацетиленового ряда гидразин образует N-аминопирролы<sup>90</sup>. Описано взаимодействие гидразина с эфирами глиcidных кислот<sup>94</sup>.

*Алкилирование производных гидразина.* Ввиду описанных выше трудностей при прямом алкилировании гидразина, исследователи уже давно вели поиск различных косвенных путей для проведения этого алкилирования, в том числе способов временной защиты амино-группы.

Типичным примером такого алкилирования является метод, предложенный Тиле в 1910 г.<sup>30</sup> для получения метилгидразина\*. Метод основан на том, что бензальазин взаимодействием с диметилсульфатом переводят

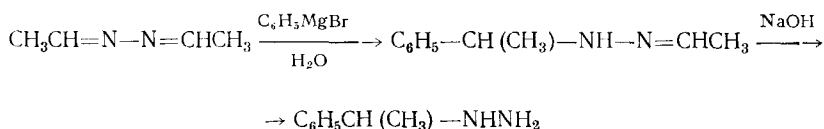
\* По мнению Вейганда<sup>95</sup>, в химии алкилгидразинов существует только один препаративный метод — это получение метилгидразина по Тиле.

в четвертичную соль гидразиния, которая водой разлагается на моль метилгидразина и два моля альдегида. Метилгидразин выделяют в виде сульфата, выход которого составляет 51—54%<sup>12, 30, 95, 96</sup>:



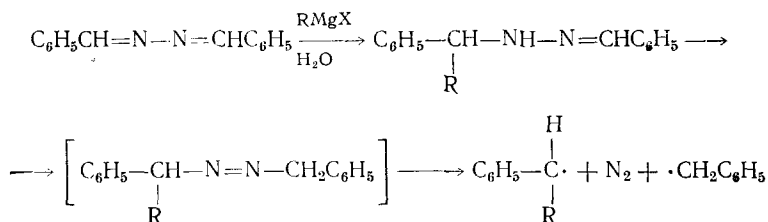
Этот удобный метод весьма ограничен, так как уже с диэтилсульфатом, а тем более с высшими диалкилсульфатами, реакция не идет. С небольшим выходом этилгидразин может быть получен, если алкилировать бензальазин иодистым этилом. Об этом упоминает Тиле<sup>30</sup> без указания деталей опыта. Азины алифатических альдегидов<sup>97</sup> и кетонов<sup>98</sup> при действии галоидных алкилов претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием 1-алкилпиразолинов.

Будучи производными карбонильных соединений, азины обладают способностью присоединять магнийорганические соединения, подобно альдегидам и кетонам. При присоединении одной молекулы фенилмагниибромида к ацетальдазину и последующей обработке водой с выходом 30% образуется гидразон, гидролиз которого дает 1-фенилэтилгидразин<sup>99</sup>:

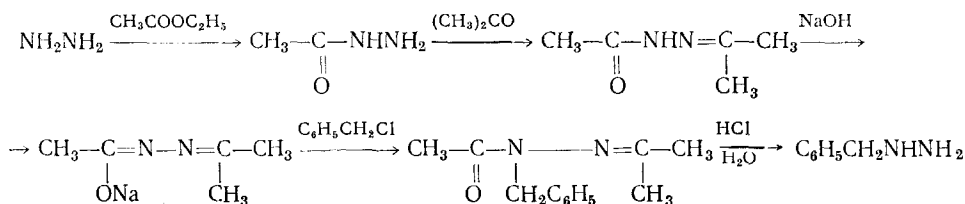


Аналогично, из бензилмагнийхлорида был получен β-фенилизопропилгидразин<sup>100, 101</sup>, а из азина ацетона и метилмагнийбромида — трет.-бутилгидразин<sup>102</sup>.

Бензальазин с магнийорганическими соединениями реагирует более сложно, образуя, помимо аралкилгидразонов, еще и углеводороды, что можно объяснить частичным азораспадом, обусловленным сдвигом двойной связи в положение  $\text{N}=\text{N}$ <sup>103</sup>:



Грандберг и Кост<sup>104</sup> разработали метод синтеза бензилгидразина путем бензилирования натрийенолята ацетилгидразона ацетона. После гидролиза продукта реакции соляной кислотой с выходом 76% был получен бензилгидразин:





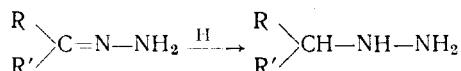


синтезировать алкилгидразины) были получены азины. Например, взаимодействие бромистого этила с бензальгидразоном приводит к бензальазину<sup>115</sup>:

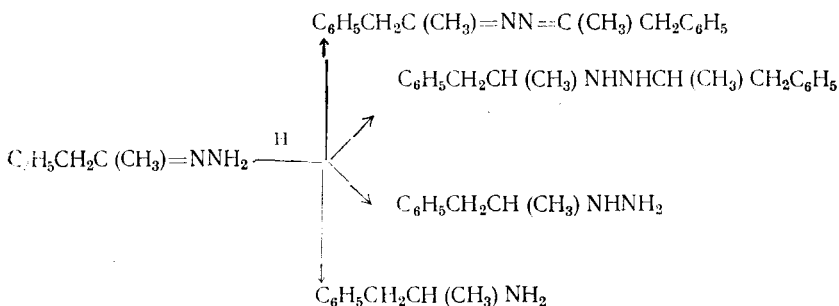


Правда, иногда, например, в случае гидразона ацетона, такое алкилирование провести удается<sup>116</sup>.

*Восстановление производных гидразина.* Были испробованы многие производные гидразина, имеющие двойную связь углерод — азот, которые после восстановления превращаются в алкилгидразины. Так, гидразоны при восстановлении непосредственно превращаются в моноалкилгидразины.

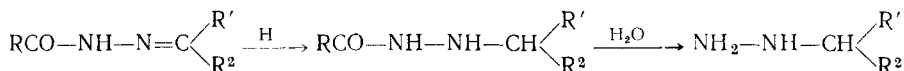


В качестве восстановителей были использованы натрий в спирте<sup>117, 118</sup>, амальгама натрия<sup>53, 119–122</sup>, алюмогидрид лития<sup>123–125</sup>. Применяется также и каталитическое гидрирование<sup>126–129</sup>. Связь N—N чувствительна к гидрированию, поэтому в последнем случае особенно важен выбор условий реакции для успешного получения алкилгидразинов. Например, при гидрировании гидразона метилбензилкетона, в зависимости от условий, могут быть получены четыре вещества: азин метилбензилкетона, симм.-ди-(фенилизопропил)-гидразин, фенилизопропилгидразин или фенилизопропиламин<sup>1</sup>.



В качестве катализатора обычно употребляются окись платины или платина на носителе. Никель Ренея неудобен, так как расщепляет N—N-связь<sup>130</sup>. Следует еще раз подчеркнуть, что гидрирование гидразонов может привести к алкилгидразинам только при очень тонком выборе условий. Обычно идет разрыв N—N-связи с образованием первичных (и частично вторичных) аминов.

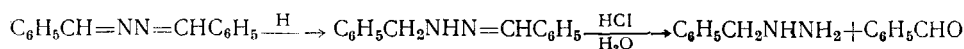
Поэтому предпочитают восстанавливать не гидразоны, а ацилгидразоны, так как в них N—N-связь несколько более устойчива. Получающиеся ацильные производные могут быть затем гидролизованы до свободных моноалкилгидразинов:



Наиболее часто используют гидрирование восстановления ацилгидразонов, над платиновым катализатором (окись платины или платина на носителе)<sup>2, 126, 131–145</sup>. Можно вести гидрирование ацилгидразонов и над никелем Ренея<sup>116</sup>. В некоторых работах в качестве восстановителя применяли алюмогидрид лития<sup>116, 146, 147</sup>. Правда, тогда, в зависимости от природы исходного ацилгидразона и условий реакции, восстано-

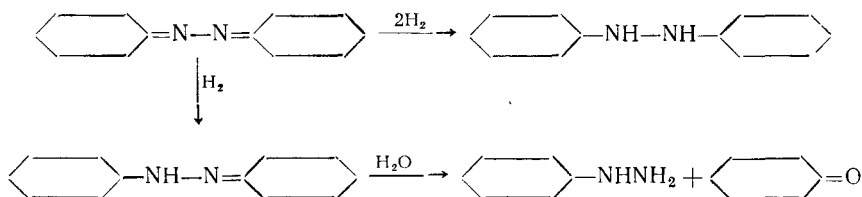
ние может пройти дальше с образованием соответствующего 1,2-диалкилгидразина за счет восстановления карбонильной группы<sup>147, 148</sup>. Тем не менее, можно добиться преимущественного образования 1-ацил-2-алкилгидразинов, так как карбонильная группа восстанавливается труднее<sup>149, 150</sup>.

Для получения моноалкилгидразинов путем восстановления могут быть использованы в качестве исходных веществ альд- и кетазины<sup>30, 117, 151–156</sup>, хотя двойная связь  $C=N$  в азинах довольно инертна к восстановлению<sup>157, 158</sup>. Так, в 1900 г. Курциус<sup>159</sup> показал, что при восстановлении бензальазина и его гомологов в щелочных средах (амальгамой натрия) происходит присоединение одной, а затем и второй молекулы водорода. В кислых же средах (цинковая пыль в смеси уксусной и соляной кислот) идет разрыв связи  $N-N$  с образованием моно- и дибензиламина. Моноалкилгидразины получают гидролизом продуктов первой стадии восстановления (амальгамой натрия), т. е. гидролизом алкилгидразонов. При этом образуется алкилгидразин и карбонильное соединение. Таким путем Воль<sup>160</sup> и Курциус<sup>159, 161</sup> синтезировали бензилгидразин из бензальазина.



Восстановлением соответствующих азинов были получены также бензилгидразины с заместителями в бензольном ядре, например 4-метил-, 2,4-диметил- и 2,4,5-триметилбензилгидразин<sup>159, 162</sup>.

Этот процесс лишь ограниченно может быть распространен на чисто алифатический ряд, так как алифатические азины значительно устойчивее к восстановлению, что подтверждается работами Тиле<sup>30</sup>, которому не удалось восстановить азин ацетона электролитически, хотя бензальазин в этих условиях восстанавливается до симм.-дибензилгидразина. Впрочем, при восстановлении натрием в спирте Кижнер<sup>117</sup> превратил азин циклогексанона в смесь циклогексилгидразина и симм.-дициклогексилгидразина (Кижнер предполагал, что он получил несимм. дициклогексилгидразин; строение вещества было доказано позже<sup>163</sup>).



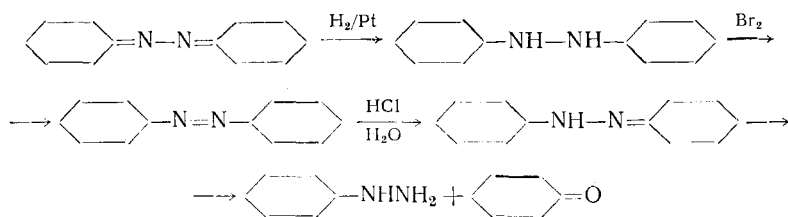
Аналогично реагирует азин 3-метилциклогексанона<sup>164</sup>.

Изучению гидрирования азинов над платиной посвящен ряд работ Тайпале<sup>152, 165–169</sup>. Реакция в этом случае протекает при нормальной температуре и небольшом избыточном давлении водорода. Если нужно, процесс может быть остановлен после гидрирования лишь одной двойной связи; в этом случае получают алкилгидразоны соответствующих альдегидов или кетонов, гидролизом которых можно получить алкилгидразины, как это было показано выше на примере бензальазина. Метод этот, однако, не был доведен до стадии препаративно удобного.

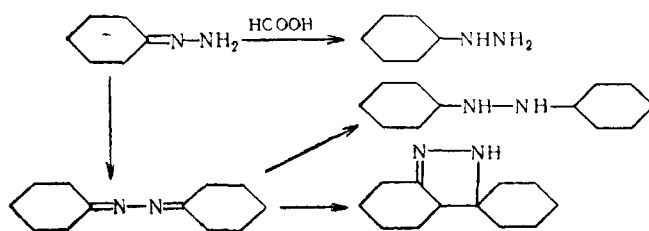
Восстановлением азинов при помощи алюмогидрида лития были получены преимущественно симм.-диалкилгидразины<sup>155, 170, 171</sup>.

Следует добавить, что симм.-диалкилгидразины можно превратить в моноалкилгидразины, если окислить их до соответствующего азосоединения и затем гидролизовать разбавленной минеральной кислотой.

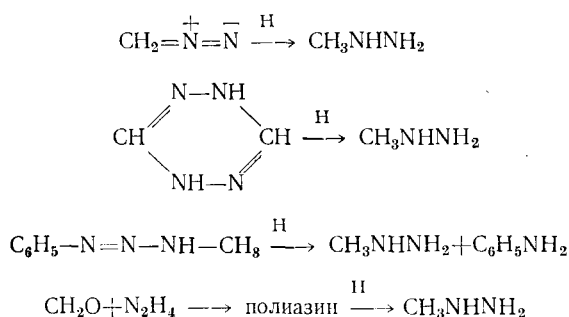
При этом азосоединение вначале изомеризуется в алкилгидразон, а затем гидролизуется. Этим способом Харкинс и Лохте<sup>163</sup> синтезировали циклогексилгидразин из дициклогексилгидразина (полученного каталитическим гидрированием азина циклогексанона над коллоидной платиной):



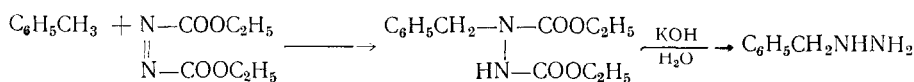
Циклогексилгидразин с выходом 31% был получен также восстановлением гидронона циклогексанона безводной муравьиной кислотой. При этом получают также 3,4-тетраметил-5-5-пентаметилпиразолин и дициклогексилгидразин с промежуточным образованием азина циклогексанона<sup>172</sup>:



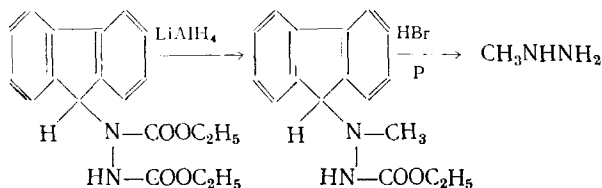
Наконец, описаны отдельные реакции восстановления, при которых получается метилгидразин. Это — восстановление диазометана амальгамой натрия<sup>173</sup>, дигидротетразина цинком и уксусной кислотой<sup>174</sup>, метилфенилтриазена<sup>175</sup> и полимерного азина формальдегида амальгамой натрия<sup>176</sup>.



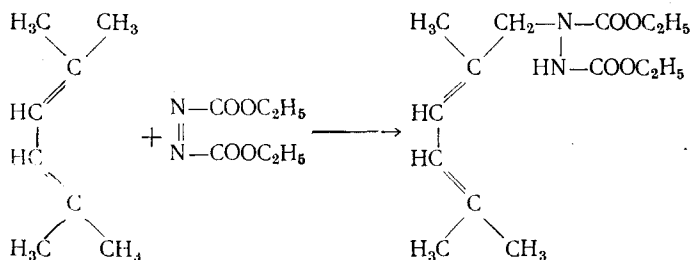
*Синтезы с азодикарбоновым эфиром.* Азодикарбоновый эфир присоединяет различные ароматические углеводороды, содержащие жирные радикалы, с образованием диэтиловых эфиров аралкил- $\alpha$ -гидразин-N, N'-дикарбоновых кислот<sup>150</sup>. При нагревании аддуктов с раствором едкого кали в метаноле получают аралкилгидразины с выходом до 56% (считая на аддукт, который, в свою очередь, образуется с выходом от 3 до 43%, в зависимости от условий опыта):



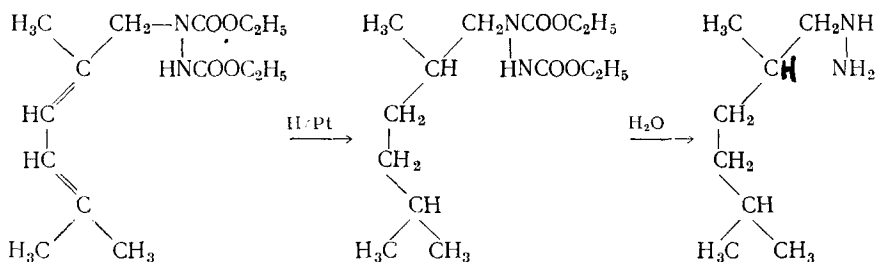
Интересно отметить, что при восстановлении алиомогидридом лития аддукты азодикарбонового эфира и ароматических углеводородов превращаются в этиловые эфиры N-аралкил-N-метилгидразин-N'-карбоновых кислот, которые при нагревании с бромистоводородной кислотой и красным фосфором расщепляются с образованием метилгидразина, что было показано на аддукте флуорена<sup>150</sup>:



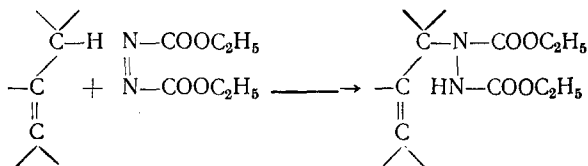
Подобно ароматическим углеводородам реагируют с азодикарбоновым эфиром и гем-диалкилбутadiены, например, 2,5-диметилгексадиен-2,4, который дает соответствующий аддукт с выходом 70—75%<sup>177</sup>.



Ранее этим продуктам присоединения приписывали строение 1,2-дикарб-этокси- $\Delta^4$ -тетрагидропиридинов<sup>178, 179</sup>, так как считали, что реакция протекает по обычной схеме диенового синтеза. Однако, как показали Левина, Шабаров и Кузьмин<sup>177</sup>, это взаимодействие протекает как реакция замещающего присоединения. Двойные связи в аддукте могут быть прогидрированы на холоду над платиновым катализатором и тогда после гидролиза получается алкилгидразин<sup>177</sup>.



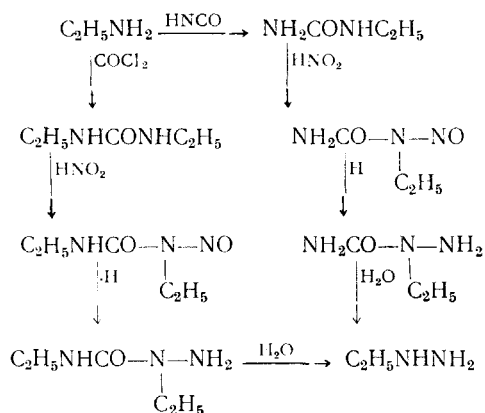
Азодикарбоновый эфир реагирует не только с диенами, но и с моноолефинами, содержащими по крайней мере один атом водорода при  $\alpha$ -углеродном атоме<sup>180-183</sup>, что также может быть использовано для получения соответствующих алкилгидразонов.



## 2. Синтез с образованием связи N — N

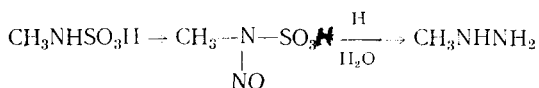
*Нитрозирование amino-группы с последующим восстановлением.* Первые сведения о моноалкилгидразинах опубликовал Фишер<sup>184</sup> еще в 1876 г., найдя путь к их синтезу из первичных аминов через производные мочевины.

Дело в том, что взаимодействие азотистой кислоты с первичными аминами, которое послужило путем синтеза арилгидразинов оказалось невозможным для алифатических аминов из-за быстро протекающего дезаминирования. Чтобы избежать этого, алкиламины взаимодействием с циановой кислотой или фосгеном превращают в моно- или диалкилмочевины, которые уже нитрозируют азотистой кислотой. Нитрозо-группа при осторожном восстановлении (цинком и уксусной кислотой) превращается в гидразинную. После кислотного гидролиза образуются алкилгидразин, углекислота и алкамин<sup>185, 186</sup>.



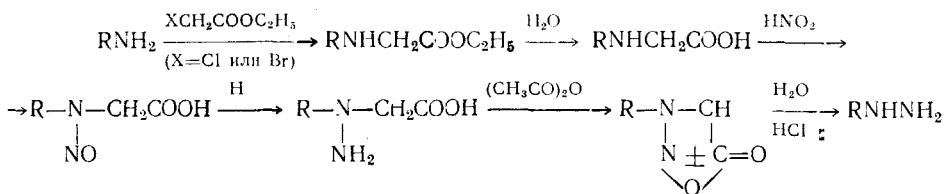
Этот классический метод долгое время был единственным, который мог приниматься во внимание при приготовлении алкилгидразинов, и применялся как для синтеза простейших гидразинов (метил- и этилгидразина<sup>184, 187</sup>), так и в более сложных случаях, например для получения 1,6-дигидразиноксана<sup>44</sup>. Существенным недостатком метода является его многостадийность и связанный с этим низкий общий выход моноалкилгидразина.

В качестве другого способа защиты amino-группы перед нитрозированием было использовано введение сульфо-группы. Так, из метилсульфамовой кислоты путем нитрозирования и последующего восстановления был получен метилгидразин<sup>188</sup>.

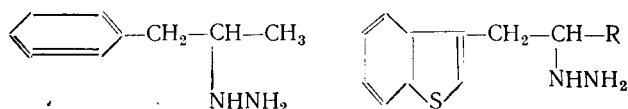


В этих же целях были применены алкилуретаны<sup>189</sup>.

Наконец, за последние годы алкилгидразины были получены при кислотном гидролизе сиднозов, которые также синтезируют из первичных аминов<sup>190—195</sup>.



Применявшийся вначале лишь в отдельных случаях, этот метод впоследствии был существенно расширен и в настоящее время может считаться довольно общим методом синтеза моноалкилгидразинов<sup>3, 196–199</sup>. Этим способом, в частности, был синтезирован фенилпропилгидразин\*, обладающий тормозящим действием на моноаминоксидазу и применяемый для лечения психических расстройств<sup>3, 198</sup>, и ряд β-тианафенилэтилгидразинов, обладающих гипотензивным, анальгетическим и седативным действием<sup>197</sup>.



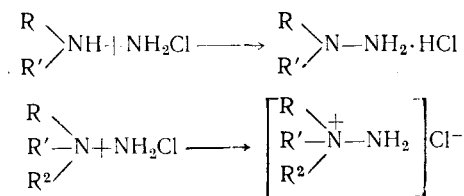
Описано также восстановление сравнительно стабильных нитрилов для получения метил- и этилгидразинов<sup>200</sup>.

**Взаимодействие аминов с хлорамин.** Сравнительно прост и весьма перспективен разработанный в последние годы метод синтеза алкилгидразинов, основанный на взаимодействии хлорамина с первичными аминами<sup>201–206</sup>.



Метод является модификацией известного синтеза гидразина по Рашигу<sup>207, 208</sup> из хлорамина (гипохлорит и аммиак в присутствии водной щелочи) с избытком аммиака.

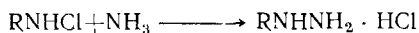
Первое сообщение о применении синтеза Рашига для получения моноалкилгидразинов появилось в 1954 г.<sup>201</sup>, причем было установлено, что условия получения метилгидразина во многом сходны с условиями, найденными для синтеза самого гидразина (требуются добавки желатины, являющейся дезактиватором тяжелых металлов; нужно поддерживать постоянную основность и др.). Максимальный выход метилгидразина составил 64%. Однако были найдены и существенные различия. Во-первых, молярное отношение амина к хлорамину для достижения максимального выхода алкилгидразина значительно меньше, чем молярное отношение аммиака к хлорамину и, во-вторых, температура, требуемая для получения хороших выходов алкилгидразинов, значительно ниже, чем требуется для гидразина. Например, при проведении реакции метиламина с хлораминном значительные количества метилгидразина образуются даже при 0° и при молярном отношении  $\text{CH}_3\text{NH}_2 : \text{NH}_2\text{Cl} = 5$  (при комнатной же температуре процесс заканчивается за 20 минут), а для получения удовлетворительных выходов гидразина требуется молярное отношение  $\text{NH}_3 : \text{NH}_2\text{Cl} = 20$  и нагревание смеси амин — хлорамин при 60°. Впоследствии описанный способ был распространен на вторичные и третичные амины и позволил получить соответственно несимм. диалкилгидразины<sup>202–205, 209</sup> и трехзамещенные соли гидразиния<sup>210–218</sup>.



\* Получен также восстановлением гидразона метилбензилкетона<sup>1</sup>.

Полезным усовершенствованием рассматриваемого способа получения алкилгидразинов является проведение реакции в присутствии трет.-амина, который берут в количестве, эквивалентном количеству свободных ионов гидразиния, образующихся при действии хлорамина на первичный (или вторичный) амин<sup>205</sup>. Например, применение триэтиламина при получении метилгидразина позволило повысить выход последнего с 55 до 75% (считая на хлорамин).

Имеется также патентное указание о получении алкилгидразинов способом, в некотором смысле противоположном рассмотренному. А именно, амины вначале переводят в замещенные хлорамины, которые затем взаимодействуя с аммиаком, образуют алкилгидразины<sup>219</sup>:



Таким образом, данная реакция является аммонолизом хлорамина.

*Взаимодействие аминов с О-гидроксиламиносульфокислотой.* Гораздо раньше, чем синтез Рашига был распространен на амины, в Германии в 1925 г. получили несколько алкилгидразинов аналогичным путем, только вместо хлорамина использовали более сложное соединение, а именно О-гидроксиламиносульфокислоту, являющуюся аналогом хлорамина<sup>220,221</sup>.

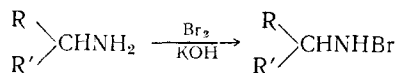


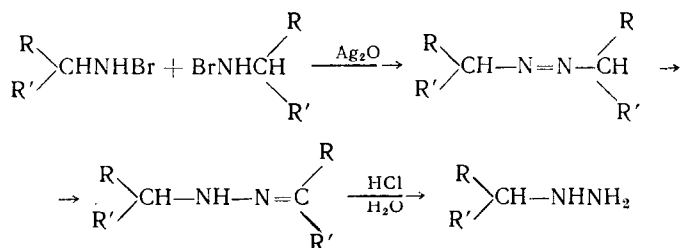
Вторичные амины в этих условиях дают несимм.-диалкилгидразины, а реакция с трет.-аминами приводит к четвертичным солям 1,1,1-триалкилгидразиния<sup>222</sup>, т. е. аналогия с синтезом Рашига сохраняется и в этих случаях. Этот метод долго не привлекал внимания органиков, и только в 1949 г. появилась вторая публикация, где был использован этот же метод для получения ряда алкилгидразинов<sup>223</sup>.

В последнее время реакцию изучили более детально Гёзл и Мейвзен<sup>223,224</sup>. Было найдено, что лучшие выходы (до 65%) как моно-, так и диалкилгидразинов получаются в присутствии едкого калия, при повышенной температуре и при молярном соотношении амин:  $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H} : \text{KOH} = 2 : 1 : 2$ . Дальнейшее увеличение количества амина повышает выход гидразинов лишь незначительно. При синтезе моноалкилгидразинов отрицательным образом сказывается присутствие ионов меди. Авторы считают, что получение гидразинов из аминов и О-гидроксиламиносульфоновой кислоты следует рассматривать как реакцию замещения, протекающую аналогично алкилированию, например метилированию диметилсульфатом.

Сама О-гидроксиламиносульфокислота в больших количествах не производится, что несколько затрудняет широкое использование метода. Она может быть получена из сульфата гидроксиламина с хлорсульфоновой кислотой или олеумом<sup>220,225</sup>.

*Действие окиси серебра на бромамины.* Интересный метод синтеза монозамещенных гидразинов предложил Кижнер<sup>118, 226-230</sup>. Исходными веществами служили первичные амины с вторичным положением амин-группы, из которых действием брома и щелочи получали соответствующие бромамины. При действии окиси серебра на бромамин получается азосоединение, тотчас изомеризующееся в гидразон, гидролизом которого соляной кислотой выделяется алкилгидразин:

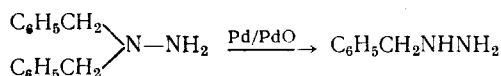




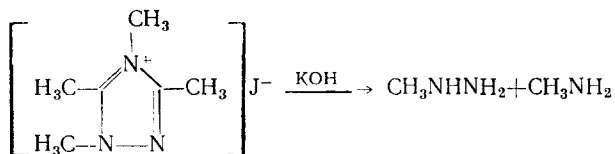
Метод был использован автором для получения гидразинов из 2-аминогексана, 4-аминогептана, 2-аминооктана, 3-метиламиноцикло-гексана и *l*-ментиламина. Однако метод этот довольно сложен и не может быть распространен на простейшие радикалы, так как амины с первичным положением аминогруппы при действии брома окисляются до соответствующих нитрилов.

### 3. Прочие методы

Мы уже упоминали, что симметричные диалкилгидразины могут быть превращены в моноалкилгидразины путем окисления в азосоединения с последующим гидролизом<sup>147</sup>. В литературе описано получение бензилгидразина из несимм.-дибензилгидразина при каталитическом разложении последнего над палладиевым катализатором<sup>231</sup>.

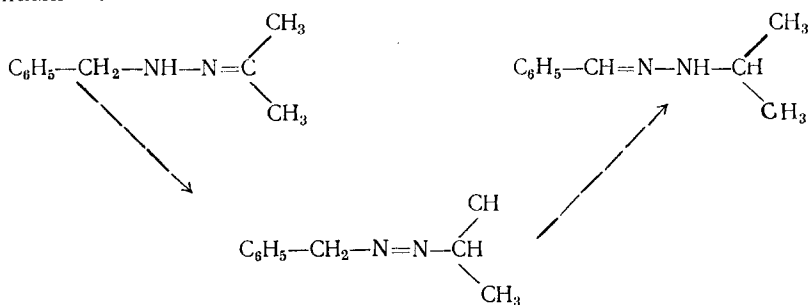


Метилгидразин получается при нагревании иодметилата 1,3,5-три-метил-1,2,4-триазола в 50%-ном растворе едкого кали<sup>232,233</sup>, при этом одновременно выделяется метиламин:

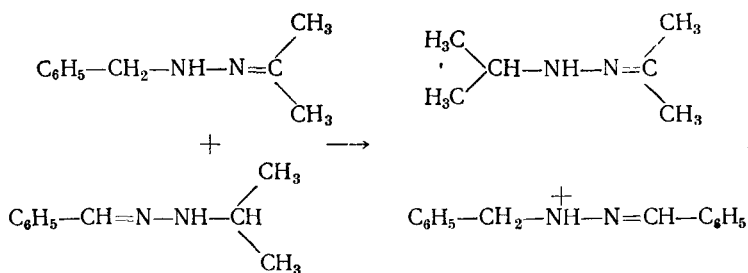


Кроме того, есть указание, что метилгидразин образуется как побочный продукт при получении диазометана из гидразина и хлоро-форма<sup>234</sup>.

При нагревании бензилгидразона ацетона с хлористым водородом до 200° образуется изопропилгидразон ацетона (наряду с углеводо-родами, пиразольными и пиразолиновыми основаниями). По-видимому, вначале происходит смещение двойной связи в сопряженное положе-ние (промежуточно образующееся азосоединение, распадаясь, дает начало углеводородам), а затем обменная реакция между двумя гид-разинами<sup>235</sup>.

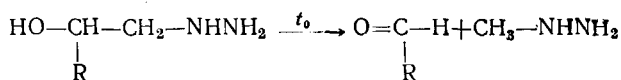




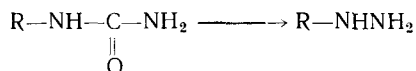


Образующийся при этом бензилгидразон бензальдегида в условиях реакции неустойчив.

Некоторые β-оксиптилгидразины при нагревании до 200—215° отщепляют молекулу метилгидразина<sup>236</sup>. Выходы достигают 30%:



Подобно синтезу аминов по Гофману замещенные мочевины под действием гипохлоритов, по-видимому, могут быть превращены в соответствующие гидразины.



Эта мысль была высказана Шестаковым еще в 1903 г.<sup>237</sup>, но экспериментального подтверждения в дальнейшем не получила.

### III. СВОЙСТВА МОНОАЛКИЛГИДРАЗИНОВ

Из всего многочисленного класса моноалкил- и моноаралкилгидразинов наиболее хорошо исследованы свойства двух простейших представителей, а именно метил- и бензилгидразинов.

Низшие моноалкилгидразины представляют собой бесцветные, очень гигроскопичные, подвижные жидкости с характерным неприятным запахом, растворимые в воде, спирте и эфире, неустойчивые на воздухе. С водой они смешиваются с сильным разогреванием и так же, как и сам гидразин, лишь с трудом могут быть освобождены от нее. Температуры кипения двух первых членов гомологического ряда (метил- и этилгидразина) лежат ниже, чем у самого гидразина. Как и гидразин, они являются сильными основаниями, однако количественная оценка величины основности алкилгидразинов не производилась. Только в последнее время были определены потенциметрическим титрованием константы диссоциации нескольких простейших гидразинов и среди них метил- и этилгидразинов<sup>238</sup>.

Аналогичными свойствами обладают и простейшие аралкилгидразины (бензилгидразин, β-фенилэтилгидразин)<sup>33,160</sup>.

Свободные основания высших алкилгидразинов вполне устойчивы. Начиная с C<sub>12</sub> они твердые при комнатной температуре. Как сильные основания они поглощают углекислый газ, образуя карбонаты<sup>18</sup>.

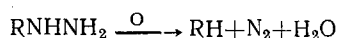
С кислотами алкилгидразины могут давать два ряда солей — кислые и нейтральные. Кислые соли получают при взаимодействии оснований с избытком кислоты, а нейтральные — из кислых при растворении в воде и выпаривании. Хорошо кристаллизуются обычно кислые сульфаты, оксалаты и пикраты. Гидрохлориды низших моноалкилгидразинов весьма гигроскопичны и не имеют четких температур плавления. Что касается аралкилгидразинов, то их хлоргидраты получают без больших трудностей в кристаллическом виде.

Для получения свободных оснований из солей применяют неоднократно перегонку их с концентрированной и твердой щелочью или же с окисью бария<sup>11,160,185,187</sup>. Есть еще одно указание о возможности выделить основание из сульфата метилгидразина действием жидкого аммиака<sup>239</sup>.

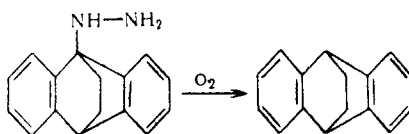
Алкилгидразины являются весьма агрессивными веществами, которые сильно разъедают кожу, каучук, корковые пробки и даже частично стекло<sup>187</sup>. Опубликованы данные об ИК-спектре метилгидразина<sup>240</sup>.

Низшие алкилгидразины весьма токсичны. Так, метилгидразин в виде свободного основания даже при концентрации 0,1 промилль убивает низшие формы животных, бактерии и грибки<sup>241</sup>.

**Окисление и восстановление.** Алкилгидразины легко окисляются, как и сам гидразин, и тотчас восстанавливают реактив Фелинга и аммиачный раствор окиси серебра; при этом выделяется азот и образуется соответствующий углеводород<sup>11,185,187</sup>:

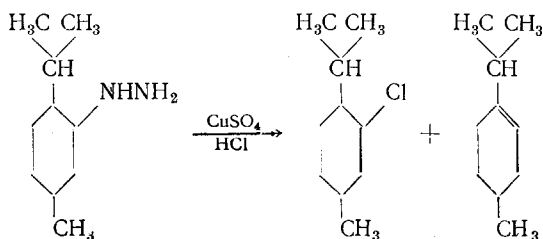


Иногда окисление кислородом воздуха проходит настолько легко, что свободное основание из соли вообще не может быть выделено, как это было показано на примере 9-гидразино-9,10-дигидро-9,10-этанокантена<sup>195</sup>.

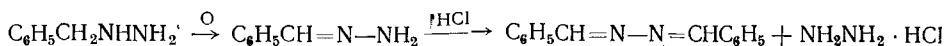


Окислительный распад такого рода аралкилгидразинов носит свободно-радикальный характер<sup>242</sup>.

Окисление алкил- и циклоалкилгидразинов происходит особенно гладко при применении феррицианида калия<sup>118</sup>. Попытка провести автоокисление метилгидразина при помощи сульфата меди в солянокислой среде привела к смеси ментена и метилхлорида<sup>243</sup>.



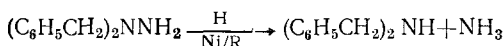
Воль и Эстерлин<sup>160</sup>, окислявшие бензилгидразин хлорным железом в кислой среде, получили бензальазин и соль гидразина. Первоначальный процесс, по-видимому, состоит в образовании гидразона бензальдегида, который затем диспропорционируется:



9-Гидразино-9-фенилфлуорен при окислении также был превращен в соответствующее азосоединение<sup>27</sup>.

Окисление моноалкилгидразинов было использовано для их количественного определения<sup>244,245</sup>.

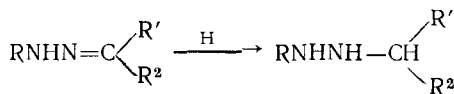
аминов<sup>1</sup>



ветствующие алкилгидразоны 12, 20, 33, 60, 115, 159, 160, 194, 234, 247—250

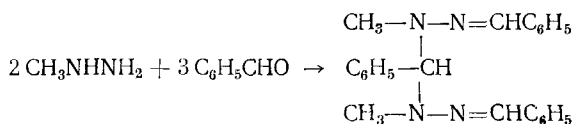


Алкилгидразоны могут быть использованы для синтеза симм.-ди-алкилгидразонов путем восстановления <sup>252-256</sup>.

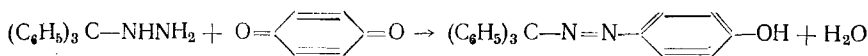


Попытки применить алкил- или аралкилгидразины для идентификации карбонильных соединений делал еще Фишер, однако большинство получающихся гидразонов оказались жидкими или плохо кристаллизующимися веществами.

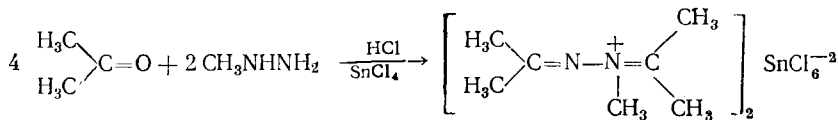
Иногда взаимодействие алкилгидразина с карбонильной группой протекает необычно. Так, метилгидразин, дающий с эквимолекулярным количеством бензальдегида гидразон нормального строения, с избытком бензальдегида образует трибензальметилгидразин<sup>20</sup>.



Трифенилметилгидразин с *p*-бензохиноном образует не гидразон, а *p*-оксифенилазотрифенилметан <sup>26</sup>.

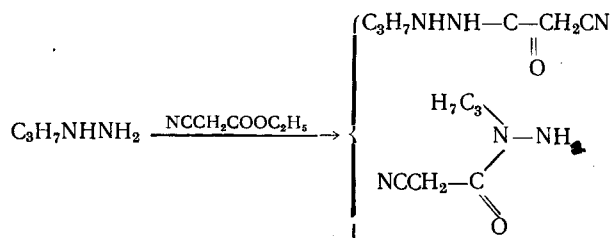


Метилгидразин со многими альдегидами и кетонами в присутствии соляной кислоты и четыреххлористого олова дает кристаллические гексахлорстаннаты N-метилкетазиния и -альдазиния<sup>257, 258</sup>.



Ацилирование алкилгидразинов идет по NH- или по NH<sub>2</sub>-группе в зависимости от реагента и условий реакции. С мягкими ацилирующими агентами, например со сложными эфирами кислот, алкилгидразины образуют моноацильные производные по NH<sub>2</sub>-группе<sup>125, 259-262</sup>.

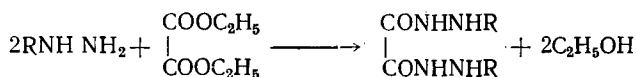
При взаимодействии пропилгидразина с этиловым эфиром циануксусной кислоты в зависимости от температуры опыта получается как симметричный (при охлаждении), так и несимметричный (при нагревании) цианацетилпропилгидразин<sup>259</sup>.



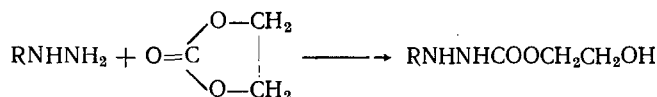
Алкилгидразины, ацилированные изоникотиновой кислотой, обладают антитуберкулезной активностью<sup>132, 133, 262-264</sup> (см. стр. 387).

Аналогичные производные никотиновой кислоты обладают антидепрессивным действием<sup>265</sup>.

Взаимодействие алкилгидразинов с эфирами двухосновных кислот протекает как обычно и, например, в случае со щавелевым эфиром приводит к оксалилалкилгидразинам<sup>33, 185, 187</sup>, причем ацилируется NH<sub>2</sub>-группа:

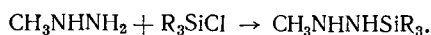


При взаимодействии эквимолекулярных количеств карбоната этиленгликоля с алкилгидразинами образуются β-оксиэтиловые эфиры замещенных гидразинкарбоновых кислот<sup>266</sup>.

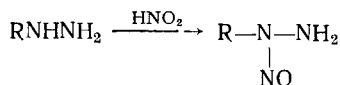


Об ацилировании по NH-группе см. ниже.

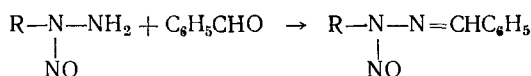
**Реакции по NH-группе.** Алкилирование алкилгидразинов галоидными алкилами, как уже упоминалось (см. стр. 362), происходит по замещенному атому азота, если этому не препятствуют стерические факторы, причем последовательно образуются несимм.-диалкилгидразины и соли триалкилгидразиния<sup>13, 18-20</sup>. В случае галоидопроизводных с объемистыми радикалами получают симм.-диалкилгидразины<sup>267-269</sup>. С триалкилсилилхлоридом алкилгидразины также реагируют за счет NH<sub>2</sub>-группы<sup>270</sup>.



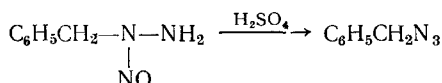
При действии на алкилгидразины азотистой кислоты образуются их нитрозопроизводные<sup>11, 30, 119, 160, 194, 271</sup>:



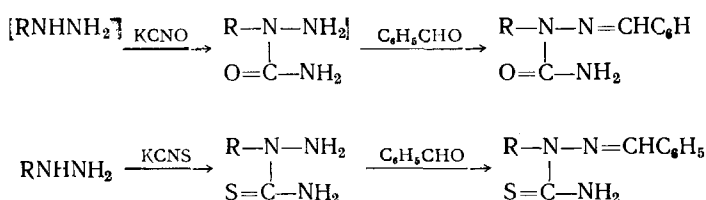
Нитрозоалкилгидразины — бесцветные, кристаллические, относительно устойчивые вещества, дающие характерное фиолетовое окрашивание с хлорным железом. Положение нитрозо-группы устанавливается тем, что они дают гидразоны с альдегидами, следовательно, содержат свободную амино-группу<sup>11, 119</sup>.



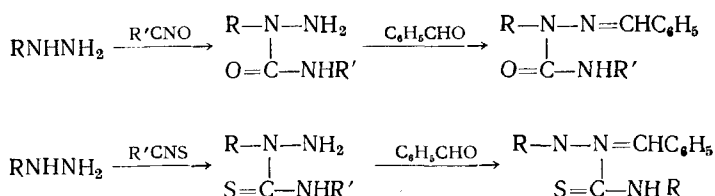
Нитрозобензилгидразин с разбавленной серной кислотой превращается в бензилазид<sup>119</sup>:



При действии на соли алкилгидразинов циановокислого или роданистого калия образуются алкилсемикарбазиды или алкилтиосемикарбазиды, которые с альдегидами и кетонами дают соответствующие алкилсемикарбазоны<sup>32, 185, 187, 223, 272, 273</sup>.

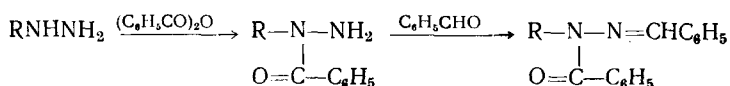


Аналогичные превращения имеют место при взаимодействии алкилгидразинов с эфирами изоциановой и изотиоциановой кислот<sup>32, 185, 187, 272—279</sup>:



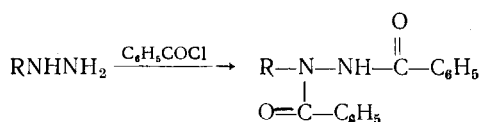
Эти реакции легко протекают при комнатной температуре и нет поэтому необходимости для их ускорения прибегать к нагреванию<sup>33</sup>.

Ацилирование алкилгидразинов рассчитанным количеством ангидридов кислот приводит к моноацильным производным, в которых ацильный остаток присоединяется к вторичному атому азота, что опять-таки может быть доказано образованием гидразонов с бензальдегидом<sup>78, 273</sup>.



Иногда такое ацилирование можно провести и при действии сложных эфиров и даже самих кислот<sup>259—261</sup>.

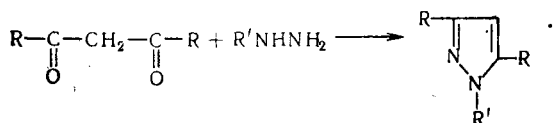
Если ацилирование проводить более жестко, например галоидангидридами кислот по Шоттен — Бауману или нагревать с избытком ангидрида кислоты, то реакция может идти и дальше, захватывая  $\text{NH}_2$ -группу и приводя, таким образом, к диацильным производным<sup>33, 67, 139, 159</sup>:



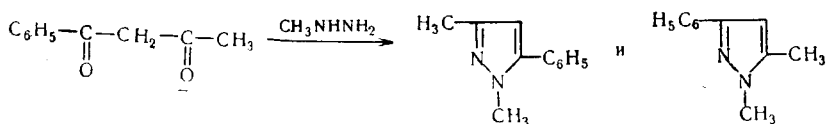
Последняя реакция применяется для идентификации алкилгидразинов.

**Реакции с участием обоих атомов азота.** Реакции, в которых участвуют оба атома азота алкилгидразина, обычно приводят к гетероциклическим соединениям. Они протекают так же, как и с самим гидразином, только получаются при этом соответствующие N-алкилзамещенные.

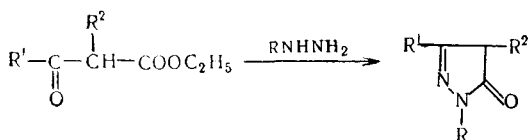
При взаимодействии алкилгидразинов с 1,3-дифункциональными соединениями образуются производные пиразола. Из 1,3-дикетонов или соответствующих ацеталей получают 1-алкилпиразолы<sup>280–290</sup>.



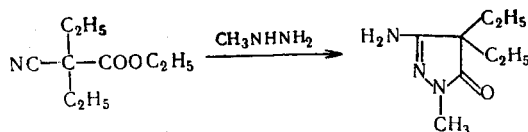
Реакция несимм.-дикетонов с алкилгидразинами приводит к двум изомерным пиразолам. Так, бензоилацетон при реакции с метилгидразином дает 1,3-диметил-5-фенилпиразол и 1,5-диметил-3-фенилпиразол в отношении 1 : 3<sup>209</sup>.



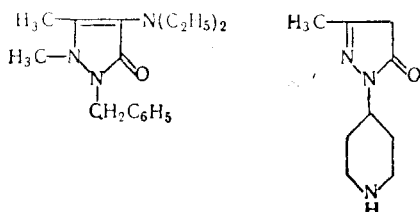
Аналогично, при взаимодействии ацетоуксусного эфира и его гомологов с алкилгидразинами получают 1-алкилпиразолон-5<sup>35, 75, 161, 281, 292–303</sup>.



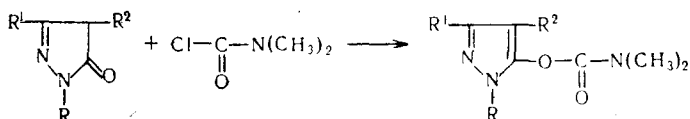
Метилгидразин с циануксусным или с этилциануксусным эфиром дает соответствующие аминопиразолон-5<sup>300, 304, 305</sup>:



Некоторые из этих пиразолонов, например, 1-бензил-2,3-диметил-4-диэтиламинопиразолон-5 или 1-(пиперидил-4)-3-метилпиразолон-5, обладают анальгетическим, жаропонижающим, спазмолитическим или антигистаминным действием<sup>296, 297, 303</sup>.



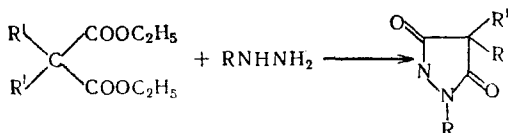
Полученные таким путем 1-алкилпиразолоны при взаимодействии с хлорангидридом диметилкарбаминовой кислоты превращаются в диметилкарбаты оксипиразолов, обладающие сильным антихолинэстеразным действием<sup>109, 303-308</sup>.



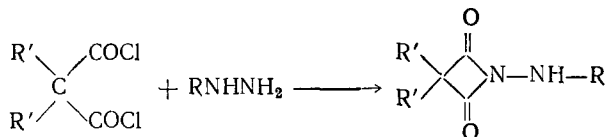
В частности соединение такого типа под названием «изолан» ( $R = \text{изо-}C_3H_7$ ,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ) используется как инсектицид системного действия для борьбы с сосущими насекомыми — вредителями растений<sup>307-309</sup>. Эффективен как афицид препарат «цидазол» ( $R = CH_2CH_2CN$ ,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ), менее токсичный для теплокровных, чем изолан<sup>109, 306</sup>.

Описаны также пиразолоновые красители, получаемые сочетанием 1-алкилпиразолонов с различными ароматическими диазосоединениями<sup>75, 295, 310, 311</sup>.

Замещенные малоновые эфиры с алкилгидразинами дают пиразолидиндионы<sup>312-315</sup>:

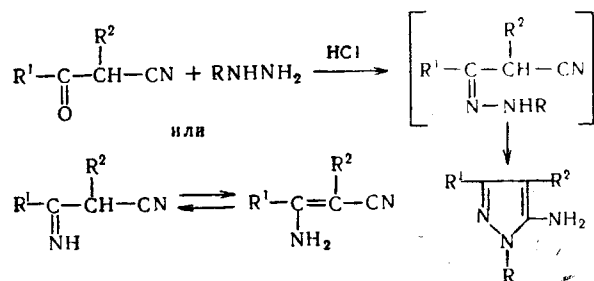


При этом побочно образуется азетидиндион-2,4<sup>312, 315</sup>, который может получиться и преимущественно, если на моноалкилгидразин действовать дизамещенным малонилхлоридом<sup>316</sup>:

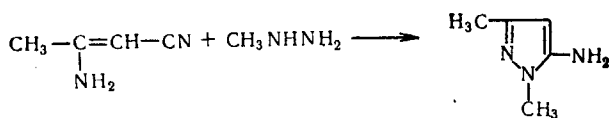


При взаимодействии алкилгидразинов с малононитрилом или его димером<sup>317</sup>, с этоксиметиленмалононитрилом и его гомологами<sup>317-319</sup>, с этоксиметиленциануксусным эфиром<sup>6, 318, 320</sup> образуются производные аминопиразола.

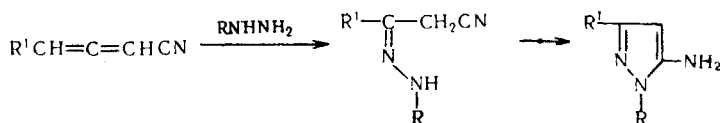
Наиболее удобным путем получения 5-аминопиразолов является реакция алкилгидразинов с  $\beta$ -кето- или  $\beta$ -аминонитрилами<sup>321, 322</sup>:



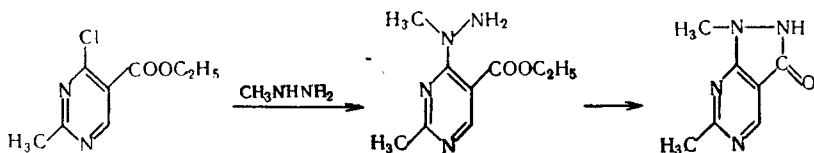
Так, например, из метилгидразина и димера ацетонитрила (нитрил  $\beta$ -аминокротоновой кислоты) получен 1,3-диметил-5-аминопиразол с выходом 97%<sup>290, 317</sup>.



Аминопиразолы образуются также при действии моноалкилгидразинов на 1-цианалкадиены-1,2 (цианаллены)<sup>323</sup>:



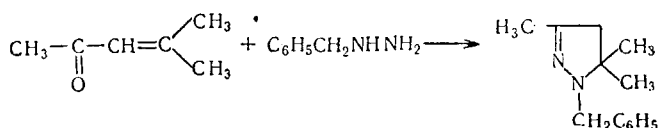
Конденсацией моноалкилгидразинов с более сложными цианидами могут быть получены конденсированные системы, содержащие ядро пиразола, например, пиразолопиримидины. Так, изопропилгидразин с 2-диметиламино-4-хлор-5-цианпиримидином образует 1-изопропил-3-амино-6-диметиламино-(3,4-*d*)-пиримидин<sup>6</sup>. Соответственно при действии метилгидразина на 2-метил-4-хлор-5-карбэтоксипиримидин образуется 1,6-диметилпиразолоно-(3,4-*d*)-пиримидин. При этом удалось выделить первичный продукт замещения галоида на гидразинную группу<sup>324</sup>:



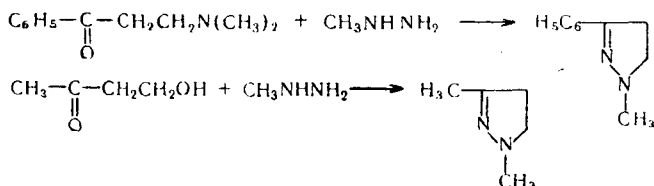
Ряд таких пиразолопиримидинов синтезирован в последнее время, так как среди них обнаружены вещества, обладающие противораковой активностью, а также стимулирующим действием на сердце<sup>6, 318, 320</sup>.

$\alpha$ ,  $\beta$ -Непредельные альдегиды и кетоны реагируют с моноалкилгидразинами с образованием 1-алкил- $\Delta^2$ -пиразолинов<sup>235, 282, 325-330</sup>. Например, окись мезитила, реагируя с бензилгидразином, дает 1-бензил-3,5,5-триметилпиразолин<sup>326</sup>.





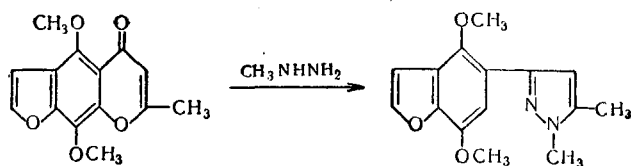
Пиразолины получают также при взаимодействии алкилгидразин с некоторыми amino- и оксикетонами. Так, из метилгидразина с β-диметиламинопропиофеноном<sup>331</sup> и метилгидразина с β-кетобутанолом<sup>282</sup> были получены соответствующие пиразолины:



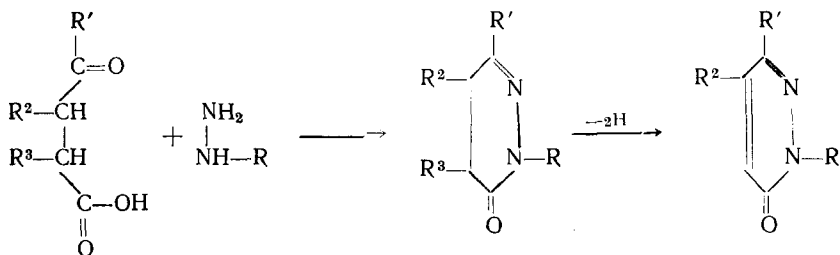
Из метил- и бензилгидразина и 1-диметиламинотетрагидро-2H-пиримидина образуются пиразолины, являющиеся замещенными производными гидрированных индазолов<sup>280</sup>:



Алкилгидразины, подобно самому гидразину и фенилгидразину, при взаимодействии с некоторыми гетероциклическими кетонами раскрывают гетероцикл с последующим образованием пиразольного кольца. Так, келлин при нагревании с метилгидразином превращается в пиразолокумарон за счет раскрытия γ-пиронового кольца<sup>332</sup>:

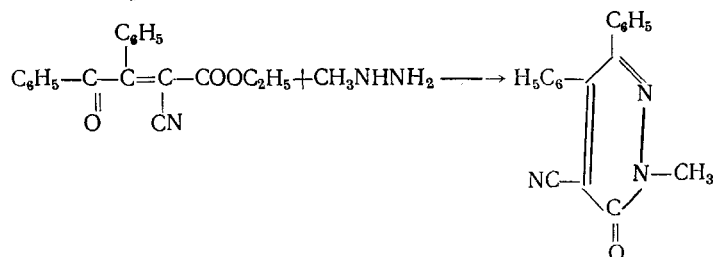


Конденсация γ-кетокислот или их реакционноспособных производных с моноалкилгидразинами дает 4,5-дигидропиридазоны-6, которые легко дегидрируются в соответствующие пиридазоны-6<sup>315, 333</sup>.

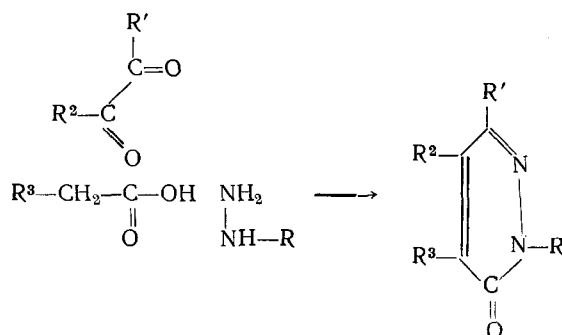


Пиридазон-6 можно синтезировать и без стадии дегидрирования, если исходить из соответствующей ненасыщенной кислоты. Например, из

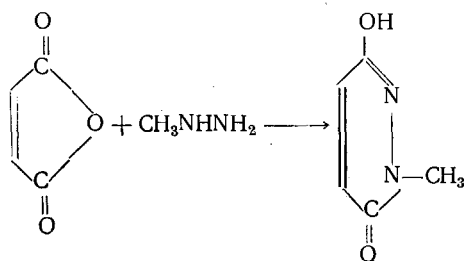
этилового эфира  $\beta$ ,  $\gamma$ -дифенил- $\alpha$ -циан- $\gamma$ -кетокротоновой кислоты и метил-гидразина был получен 1-метил-3,4-дифенил-5-цианпиридазон-6<sup>334</sup>:



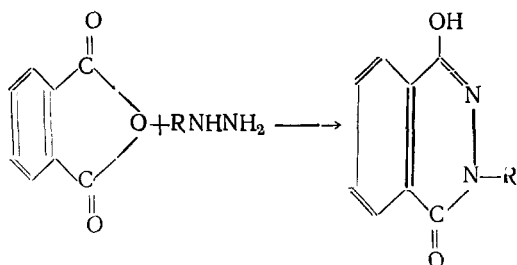
По методу Шмидта и Дрюэ<sup>335, 336</sup> в одну стадию конденсируют три компонента: моноалкилгидразин,  $\beta$ , $\gamma$ -дикарбонильные соединения или их реакционноспособные производные и кислоты с  $\alpha$ -метиленовой группой или их реакционноспособные функциональные производные:



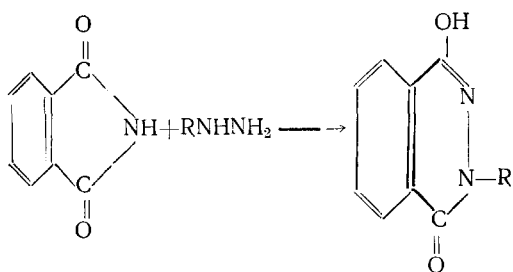
Оксипиридазоны могут быть получены при взаимодействии малеинового ангидрида с моноалкилгидразинами. Так, из метилгидразина с малеиновым ангидридом образуется 1-метил-3-оксипиридазон-6<sup>337</sup>:



Аналогично реагируют другие алкилгидразины<sup>338, 339</sup>. Из фталевого ангидрида и моноалкилгидразинов при совместном нагревании получают соответствующие оксифталазоны<sup>339-342</sup>:



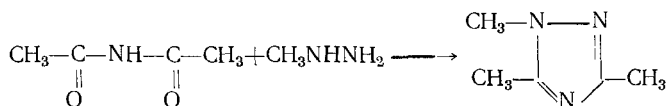
Так же реагирует и фталимид<sup>341, 343-347</sup>:



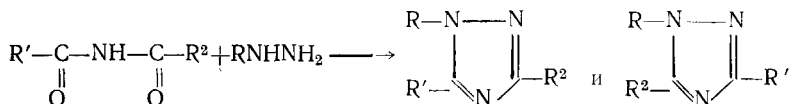
В этой области имеется довольно много публикаций, так как некоторые производные пиридазина, например, 1-метил-3,4-дифенил-5-цианпиридазон-6, обладают анальгетическим и жаропонижающим действием <sup>312, 313, 333, 334, 336</sup>.

1-Алкил-4,5-дихлорпиридазоны-3 запатентованы как бактерио- и фунгистатические вещества <sup>348</sup>.

Конденсация моноалкилгидразинов с диацетиламидами, являющаяся частным случаем реакции Эйнхорна — Бруннера, приводит к замещенным 1,2,4-триазиолам <sup>349–351</sup>. Например, из диацетиламина и метилгидразина получается 1,3,5-триметил-1,2,4-триазол <sup>350</sup>:



Если ацильные остатки в амиде неодинаковы, то реакция приводит к смеси двух изомерных триазолов <sup>349</sup>:



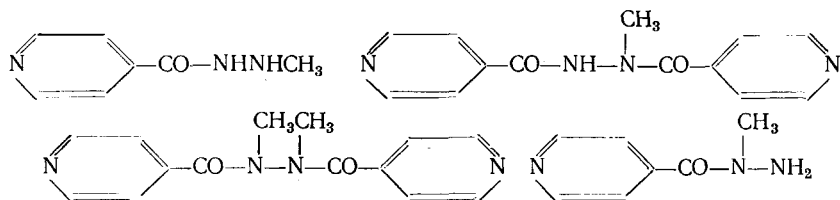
#### IV. О БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ АЛКИЛ- И АРАЛКИЛГИДРАЗИНОВ

Как уже упоминалось ранее, низшие моноалкилгидразины являются токсичными веществами <sup>241</sup>. Есть даже указание о том, что исследование было ограничено из-за токсичности алкилгидразинов <sup>352</sup>. Однако высшие алкилгидразины обладают гораздо меньшей токсичностью и часто ценными фармакологическими свойствами.

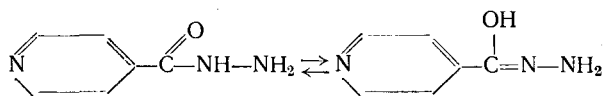
В связи с высокой противотуберкулезной активностью гидразида изоникотиновой кислоты были изучены многие его производные, а также гидразиды других кислот <sup>132–134, 262–264, 353</sup>. Так как алкилиденные и арилалкилиденные производные гидразида изоникотиновой кислоты обладают высокой противотуберкулезной активностью, было высказано предположение, что их активность обусловлена гидролизом их в организме по связи C=N с образованием гидразида изоникотиновой кислоты <sup>132</sup>. Для проверки этого был синтезирован ряд 1-алкил-2-изоникотиноилгидразинов общей формулы 4-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N—CONHNHR, где R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, циклогексил, 4-метилциклогексил, 3-метилциклогексил, сорбитил-1, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(CH<sub>3</sub>), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. У всех этих соединений обнаружена высокая противотуберкулезная активность *in vivo* <sup>132</sup>.

Аналогичные производные никотиновой кислоты обладают антидепрессивным действием <sup>265</sup>.

Интересно отметить, что противотуберкулезная активность производных гидразида изоникотиновой кислоты исчезает, если в гидразиновой группе заместить все атомы водорода. Так, моно- и диизоникотиноилметилгидразин обладают противотуберкулезной активностью, а у диизоникотиноильного производного симм.-диметилгидразина ее уже нет. Неактивен также несимм.-изоникотиноилметилгидразин<sup>262</sup> и изоникотиноильные производные различных пиразолинов<sup>354, 355</sup>.



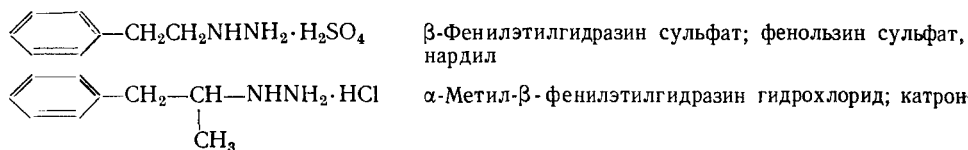
Таким образом, для существования противотуберкулезной активности, по-видимому, необходимо наличие водородного атома при амидном азоте. Этот факт подтверждает предположение о связи между антитуберкулезной активностью гидразида изоникотиновой кислоты и ее способностью переходить в псевдокислоту, которая может образовывать металл-лигандные комплексы<sup>262</sup>:



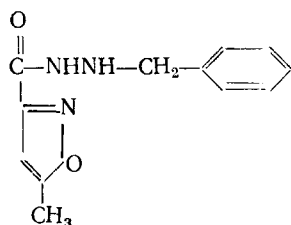
При лечении туберкулеза легких гидразидом изоникотиновой кислоты (изониазид)<sup>356</sup> было замечено, что пациенты не только прибавляли в весе, но преодолевали состояние депрессии и находились в хорошем настроении. В еще большей степени оказывает влияние на психику изоникотиноилизопропилгидразин (марсилид)\*. В связи с этим ведется интенсивное изучение психофармакологических свойств различных алкил-, аралкилгидразинов и их ацильных производных<sup>1-3, 49, 100, 123, 128, 129, 143, 145, 198, 253, 268, 357-368</sup>. Антидепрессивное действие этих соединений основывается на подавлении фермента моноаминоксидазы, что ведет к обогащению человеческого мозга серотином<sup>357</sup>.

Хорошими ингибиторами моноаминоксидазы оказались гидразины, содержащие 1-фенил-2-пропильный остаток<sup>1</sup>. Такие аралкилгидразины являются более сильными ингибиторами моноаминоксидазы, чем соответствующие амины, обладают более продолжительным действием и снижают кровяное давление<sup>1, 362</sup>. Замещение в фенильном ядре, его гидрирование, алкилирование или ацилирование у атомов азота либо замена фенила на гетероциклический радикал приводят к резкому падению ингибирующей активности.

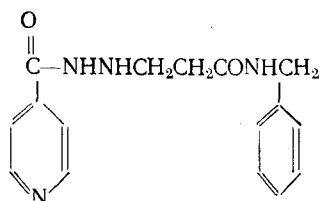
В настоящее время в разных странах производятся следующие ингибиторы моноаминоксидазы, являющиеся производными алкил- и аралкилгидразинов и применяемые для лечения психических заболеваний<sup>363</sup>:



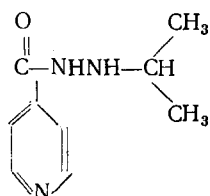
\* Марсилид больше уже не применяется в качестве противотуберкулезного средства<sup>356</sup>.



1-Бензил-2-(5 метил-3-изоксазолилкарбонил)-гидразин; изокарбоксазид, марплан.



N-Изоникотиноил-N'-[β-(бензилкарбоксамидо)-этил]-гидразин; ниаламид, ниамид.



Изоникотиноилизопропилгидразин; ипрониазид фосфат, марсилид

Для всех этих препаратов разработаны различные качественные цветные реакции<sup>363</sup>.

Среди аралкилгидразинов найдены вещества, стимулирующие деятельность гладкой мускулатуры матки подобно окситоцину<sup>7-9</sup>. Так, солянокислые соли бензилгидразина и 2,5-диметоксибензилгидразина вызывают увеличение длительности спонтанных маточных сокращений, не изменяя силы сокращений и тонуса. Разработанный авторами настоящей статьи препарат — солянокислый 3,4-диметоксибензилгидразин («Ветразин») уже в разведении 1 : 1 000 000 (в дозах 0,5—5 мг/кг) является сильным стимулятором родовой деятельности.

В последние годы многие алкил- и аралкилгидразины и их простейшие производные запатентованы в качестве веществ, обладающих гипотензивным, седативным, анальгетическим, местноанестезирующим, спазмолитическим, противоревматическим и антибластомным действием<sup>144</sup>. 162, 197, 206, 247, 249, 267.

Наконец, алкилгидразины находят широкое применение в качестве промежуточных веществ при синтезе более сложных лекарственных веществ<sup>6</sup>, 116, 219, 250, 296, 297, 303, 312, 313, 315, 318, 320, 333, 335, 336.

В настоящем обзоре мы не рассматривали химию ди-, три- и тетраалкилгидразинов. Некоторые методы синтеза этих веществ сходны с теми, которые применяются для получения моноалкилгидразинов, но наиболее важные специфичны для этих структур. Еще больше различия в химических реакциях моно- и полиалкилгидразинов. Литература по этим соединениям, особенно по диалкилгидразинам, довольно обширна и это не позволяет уложить ее в рамки данного обзора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. J. Biel, A. Drukker, T. Mitchell, E. Sprengeler, P. Nuhfer, A. Conway, H. Horita, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2805 (1959).
2. W. Martin, L. Swett, Ам. пат. 2928875 (1960); РЖХим., **1961**, 10Л332.
3. Т. П. Сычева, Н. Г. Нехлин, М. Н. Щукина, Мед. промышленность СССР, **1961**, № 12, 14.
4. G. Domschke, H. Furst, Ber., **93**, 2097 (1960).
5. E. Testa, A. Bonati, G. Pagani, Chimia, **15**, 314 (1961); РЖХим. **1961**, 24Ж137.

6. P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, J. Druey, *Helv. chim. Acta*, **42**, 763 (1959).
7. А. Н. Кудрин, Г. С. Короза, А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Материалы IX Всес. фармакол. конф., Свердловск, 1961 г., стр. 122.
8. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, М. А. Юровская, *ЖОХ*, **33**, 2011 (1963).
9. А. Н. Кудрин, А. Н. Кост, Г. С. Короза, Р. С. Сагитуллин, *Фармакология и токсикология*, **1963**, № 1, 75.
10. R. Stollé, *Verhandlungen d. Naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg* (2), **9**, 231-245; *C.*, **1907**, II, 680.
11. H. Willand, *Die Hydrazine*, Stuttgart, Enke, 1913.
12. N. W. Sidwick, *Organic Chemistry of Nitrogen*, Oxford Press, 1937.
13. Г. Д. Биркит, Г. А. Михалец, *Усп. химии*, **21**, 1472 (1952); G. D. Byrkit, G. A. Michalek, *Ind. Eng. Chem.*, **42**, 1862 (1950).
14. C. C. Clark, *Hydrazine*, Mathieson Chemical Corp. Baltimore, Md., 1953.
15. H. Sisler, G. Omietanski, B. Rudner, *Chem. Revs.*, **57**, 1021 (1957).
16. P. Damme, A. Johannes, H. Cox, W. Berends, *Rec. trav. chim. Pays-Bas*, **79**, 255 (1960).
17. D. Nugteren, W. Berends, Там же, **76**, 13 (1957).
18. O. Westphal, *Ber.*, **74B**, 759 (1941).
19. O. Westphal, *Ber.*, **74B**, 1365 (1941).
20. C. Harries, T. Haga, *Ber.*, **31**, 56 (1898).
21. M. Busch, B. Weiss, *Ber.*, **33**, 2703 (1900).
22. Th. Curtius, F. Wirsing, *J. prakt. Chem.*, (2), **50**, 554 (1894).
23. H. Franzen, F. Kraft, Там же, (2), **84**, 137 (1911).
24. H. Franzen, F. Kraft, *J. Chem. Soc.*, **100**, 817 (1911).
25. Wieland, E. Schamberg, *Ber.*, **53**, 1330 (1920).
26. S. Cohen, Wang Chi Hua, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5504 (1953).
27. L. Pink, Там же, **55**, 1711 (1933).
28. F. Klages, G. Nober, F. Kircher, M. Bock, *Angew. Chem.*, **54**, 90 (1941).
29. F. Klages, G. Nober, F. Kircher, M. Bock, *Lieb. Ann.*, **547**, 1 (1941).
30. J. Thiele, Там же, **376**, 239 (1910).
31. E. Fischer, Там же, **199**, 317 (1879).
32. S. Gabriel, *Ber.*, **47**, 3031 (1914).
33. E. Votoček, O. Lemiger, *Coll.*, **4**, 271 (1932).
34. Англ. пат. 695513 (195X); *РЖХим.*, **1955**, 53276.
35. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, *Вестн. МГУ, сер. хим.*, **1959**, № 1, 225.
36. Р. С. Сагитуллин, Канд. диссертация, МГУ, 1962.
37. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, *Авт. свид. СССР* 126117 (1959).
38. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **32**, 874 (1962).
39. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Сунь Юй-шань, *ЖОХ*, **30**, 3280 (1960).
40. А. Н. Кост, Сунь Юй-шань, *Сычуан дасюэ сюэбао (Цзышень кэсюэ)*, 1959, № 6, 47, 55.
41. J. Biel, W. Hoya, H. Leiser, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2527 (1959).
42. H. Wieland, H. Fressel, *Lieb. Ann.*, **392**, 133 (1912).
43. F. Mann, A. Prior, T. Willcox, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3830.
44. H. Dreyfus, *Ам. пат.* 2445518 (1948); *C. A.*, **42**, 8210 (1948).
45. H. Dreyfus, *Англ. пат.* 594453 (1947); *C. A.*, **42**, 3429 (1948).
46. M. Rink, S. Mehta, *Naturwiss.*, **45**, 313 (1958).
47. E. Buhle, A. Moore, F. Wiselogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 29 (1943).
48. H. König, R. Huisgen, *Ber.*, **92**, 429 (1959).
49. J. Biel, P. Nuhfer, A. Drukker, T. Mitchell, A. Conway, A. Horita, *J. Org. Chem.*, **26**, 3338 (1961).
50. H. Klös, H. Offe, *Пат. ФРГ* 1095841 (1961); *РЖХим.*, **1962**, 15Л64.
51. G. Gever, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1283 (1954).
52. H. Berger, *J. prakt. Chem.*, [2], **152**, 267 (1939).
53. A. Darapsky, Там же, [2], **96**, 251 (1917).
54. A. Darapsky, Там же, [2], **146**, 219 (1936).
55. A. Carmi, G. Pollak, H. Yellin, *J. Org. Chem.*, **25**, 44 (1960).
56. J. Bailey, W. Read, *J. Am. Chem. Soc.*, **36**, 1747 (1914).
57. Th. Curtius, L. Hussong, *J. prakt. Chem.*, [2], **83**, 249 (1911).
58. F. Minz, *Ам. пат.* 2240957 (1941); *C. A.*, **35**, 5328 (1941).
59. E. Hirst, A. Macbeth, D. Treil, *Proc. Roy. Irish. Acad.*, **37**, 47 (1925); *цит. по* <sup>13</sup>.
60. B. Howk, S. Elwain, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3372 (1933).
61. A. Macbeth, *J. Chem. Soc.*, **1923**, 1122.
62. A. Macbeth, D. Trail, Там же, **1925**, 892.
63. A. Macbeth, D. Pratt, Там же, **119**, 1356 (1921).
64. R. Stollé, J. Frenkel, F. Hanusch, F. Pollakoff, *J. prakt. Chem.*, **131**, 275 (1931).
65. R. Brown, R. Kearley, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2762 (1950).
66. R. Stollé, *Ber.*, **34**, 3268 (1901).
67. R. Stollé, A. Benrath, *J. prakt. Chem.*, [2], **70**, 280 (1904).

68. L. Kuhn, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1510 (1951).
69. R. Merrow, R. Van Dolah, Там же, **76**, 4522 (1954).
70. D. Worrull, Там же, **49**, 1598 (1927).
71. Th. Kauffmann, H. Henkler, Ch. Kosel, W. Schoeneck, D. Wolf, Angew. Chem., **72**, 752 (1960).
72. J. Deles, W. Polaczkowa, Roczn. chem., **32**, 1943 (1958); РЖХим., **1959**, 78497.
73. M. Freri, A. Solza, Atti acad. naz. Lincei, Classe sci. mat. e nat., **29**, 691 (1939); C., **1940**, I, 3103.
74. U. Hoffmann, B. Jacobi, Герм. пат. 598185 (1931); Friedl., **20**, 1, 343.
75. H. Piepenbrink, O. Bayer, S. Petersen, Пат. ФРГ 843449 (1952); C. A., **47**, 4092 (1953).
76. J. Deles, W. Polaczkowa, Roczn. chem., **35**, 843 (1961); РЖХим., **1962**, 6Ж240.
77. J. Deles, Roczn. chem., **35**, 861 (1961); РЖХим., **1962**, 6Ж239.
78. С. И. Суминов, А. Н. Кост, ЖОХ, **33**, 2208 (1963).
79. M. Mugno, M. Bornengo, Gazz. chim. ital., **86**, 451 (1956).
80. R. Radenhausen, J. prakt. Chem., **52**, 433 (1895).
81. F. Aylward, C. Narayana Rao, J. Appl. chem., **6**, 559 (1956).
82. F. Aylward, C. Narayana Rao, Там же, **7**, 134 (1957).
83. F. Aylward, M. Sawistowska, Chem. and Ind., **1961**, 404.
84. F. Aylward, M. Sawistowska, Там же, **1961**, 433.
85. R. Carboni, R. Lindsey, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5793 (1958).
86. А. К. Плисов, Укр. журн., **3** (1), 125 (1928).
87. Англ. пат. 559516 (1944); C. A., **39**, 5504 (1949).
88. G. Benoit, Bull. soc. chim., **6**, 708 (1939).
89. G. Benoit, Там же, **14**, 242 (1947).
90. Ф. Я. Первеев, В. Ершова, ЖОХ, **30**, 3554 (1960).
91. E. Barnett, Proc. Chem. Soc., **28**, 259 (1912).
92. G. Gever, C. O. Keefe, Ам. пат. 2660607 (1953); РЖХим., **1955**, 30007.
93. C. Ganssei, P. Rumpf, Helv. chim. Acta, **36**, 1423 (1953).
94. В. Ф. Мартынов, И. Б. Белов, ЖОХ, **31**, 1509 (1961).
95. К. Вейганд, Методы эксперимента в органической химии, II, М. ИЛ, 1952, стр. 259.
96. Синтезы органических препаратов, сб. 2, ИЛ, 1949, стр. 319.
97. А. Н. Кост, И. И. Грандберг, Г. А. Голубева, ЖОХ, **26**, 2604 (1956).
98. А. Н. Кост, Г. А. Голубева, И. И. Грандберг, ЖОХ, **26**, 1976 (1956).
99. C. Overberger, A. Di-Giulio, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6562 (1958).
100. Дат. пат. 88429 (1960); РЖХим., **1961**, 3Л205.
101. Дат. пат. 90847 (1961); РЖХим., **1962**, 10Л230.
102. F. Klages, G. Nober, F. Kircher, M. Bock, Lieb. Ann., **547**, 1 (1941).
103. M. Busch, M. Fleischmann, Ber., **43**, 740 (1910).
104. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, Вестн. МГУ, **1955**, № 12, 119.
105. K. Ronco, H. Erlenmeyer, Helv., chim. Acta **39**, 1045 (1956).
106. K. Ronco, B. Prijs, H. Erlenmeyer, Там же, **39**, 1253 (1956).
107. K. Ronco, B. Prijs, H. Erlenmeyer, Там же, **39**, 2088 (1956).
108. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, ЖОХ, **27**, 3338 (1957).
109. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, ЖОХ, **33**, 237 (1963).
110. P. Freer, S. Sherman, J. Am. Chem. Soc., **18**, 574 (1896).
111. W. Stuhmer, E. Elbrachter, Arch. Pharm., **285**, 161 (1952).
112. K. Auwers, G. Wegener, J. prakt. Chem., [2] **102**, 242 (1923).
113. R. Hinman, R. Landborg, J. Org. Chem., **24**, 724 (1959).
114. R. Hinman, M. Flores, Там же, **24**, 660 (1959).
115. T. Curtius, H. Franzen, Ber., **35**, 3234 (1902).
116. A. Ebnöther, E. Jucker, A. Lindernmann, E. Rissi, R. Steiner, R. Süess, A. Vogel, Helv. chim. Acta, **42**, 533, 1132 (1959).
117. Н. М. Кижнер, С. Белов, ЖРФХО, **43**, 577 (1911).
118. Н. М. Кижнер, ЖРФХО, **42**, 1198 (1910).
119. Th. Curtius, Ber., **33**, 2459 (1900).
120. A. Darapsky, J. prakt. Chem., [2] **146**, 268 (1936).
121. A. Darapsky, Там же, [2] **67**, 112, 164 (1903).
122. A. Darapsky, J. Chem. Soc., **84**, 367 (1903).
123. J. Biel, Ам. пат. 2927111 (1960); РЖХим., **1961**, 5Л381.
124. J. Biel, A. Drukker, T. Mitchell, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2204 (1960).
125. J. Tien, Ам. пат. 2900388 (1959); РЖХим., **1951**, 6Л169.
126. H. Lochte, W. Noyes, J. Bailey, J. Am. Chem. Soc., **44**, 2556 (1922).
127. J. Biel, A. Drukker, P. Shore, S. Spector, B. Brodie, Там же, **80**, 1519 (1958).
128. E. Schuman, M. Greig, R. Heinzelman, P. Seay, J. Med. and Pharmac. Chem., **3**, № 3, 567 (1961).
129. E. Schuman, Ам. пат. 2933532 (1960); РЖХим., **1961**, 17Л301.

130. C. Ainsworth, J. Am. Chem. Soc., 78, 1635 (1956).
131. M. Carrissimi, Farmaco Ed. scient., 13, 817 (1958).
132. H. Fox, J. Gibas, J. Org. Chem., 18, 994 (1953).
133. O. Isler, H. Gulmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni, A. Studer, Helv. chim. Acta, 38, 1046 (1955).
134. H. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F. Perry, J. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., 75, 1933 (1953).
135. Швейц. пат. 307629 (1955); С. А., 51, 5113 (1957).
136. Швейц. пат. 309769 (1955); С. А., 51, 5113 (1957).
137. Швейц. пат. 309770 (1955); С. А., 51, 5113 (1957).
138. Швейц. пат. 309771 (1955); С. А., 51, 5113 (1957).
139. H. Ramsperger, J. Am. Chem. Soc., 51, 918 (1929).
140. C. Garrick, G. Drake, H. Lochte, Там же, 58, 160 (1936).
141. D. DeSrevents, P. Strachan, M. Dughi, A. Halamandaris, J. Med. and Pharmac. Chem., 3, 533 (1961).
142. E. Testa, A. Bonati, G. Pagani, Chimia, 15, 314 (1961).
143. D. Drain, A. Salaman, Англ. пат. 865255 (1961); РЖХим., 1962, 4Л269.
144. W. Wheatley, H. Dickison, Ам. пат. 2999880 (1961); РЖХим., 1962, 18Л235.
145. С. А. Гиллер, Э. А. Бауманис, Г. П. Соколов, В. Я. Гринштейн, ДАН, 145, 440 (1962).
146. R. Hinman, J. Org. Chem., 22, 148 (1957).
147. R. Hinman, J. Am. Chem. Soc., 79, 414 (1957).
148. K. Kratzl, K. Berger, Monatsh., 89, 83 (1958).
149. R. Hinman, J. Am. Chem. Soc., 78, 1645 (1956).
150. R. Huisgen, F. Jakob, W. Siegel, A. Cadus, Lieb. Ann., 590, 1 (1954).
151. К. А. Тайпале, ЖРХО, 54, 638 (1922).
152. К. А. Тайпале, ЖРХО, 57, 487 (1925).
153. В. И. Егорова, ЖОХ, 6, 1404 (1936).
154. Н. Г. Угрюмов, ЖОХ, 110, 1985 (1940).
155. R. Renaud, L. Leitch, Canad. J. Chem., 32, 545 (1954); РЖХим., 1955, 45881.
156. А. Н. Кост, И. И. Грандберг, Усп. химии, 28, 921 (1959).
157. A. Darapsky, J. prakt. Chem., [2] 67, 125 (1903).
158. W. Noyes, H. Lochte, J. Bailey, J. Am. Chem. Soc., 43, 2603 (1921).
159. Th. Curtius, J. prakt. Chem. [2], 62, 83 (1900).
160. A. Wohl, C. Oesterlin, Ber., 33, 2736 (1900).
161. Th. Curtius, J. prakt. Chem., [2], 85, 37 (1912).
162. A. Spinks, E. Young, Англ. пат. 869575 (1961); РЖХим., 1962, 8Л314.
163. H. Harkins, H. Lochte, J. Am. Chem. Soc., 46, 450 (1924).
164. Н. М. Кижнер, ЖРФХО, 39, 1243 (1907).
165. К. А. Тайпале, Ber., 63, 243 (1930).
166. К. А. Тайпале, ЖОХ, 7, 1378 (1937).
167. К. А. Тайпале, ЖРХО, 56, 81 (1924).
168. К. А. Тайпале, ЖРХО, 54, 654 (1922).
169. К. А. Тайпале, П. В. Усачев, ЖРХО, 62, 1241 (1930).
170. S. Cohen, C. Wang, J. Am. Chem. Soc., 77, 2457 (1955).
171. S. Cohen, C. Wang, Там же, 77, 3628 (1955).
172. А. Н. Кост, И. И. Грандберг, ЖОХ, 25, 1719 (1955).
173. H. Dechman, Ber., 28, 859 (1895).
174. A. Hantzsch, O. Silberrad, Ber., 33, 84 (1900).
175. O. Dimroth, Ber., 38, 670 (1905).
176. G. Pulvermacher, Ber., 26, 2360 (1893).
177. Р. Я. Левина, Ю. С. Шабаров, М. Г. Кузьмин, ДАН, 131, 1080 (1960).
178. O. Diels, J. Blom, W. Koll, Lieb. Ann., 443, 242 (1925).
179. В. Р. Скварченко, М. Г. Кузьмин, Р. Я. Левина, Вестн. МГУ, 1957, № 3, 169.
180. O. Diels, K. Alder, Lieb. Ann., 450, 237 (1926).
181. N. Rabjohn, J. Am. Chem. Soc., 70, 1181 (1948).
182. T. Suzuki, R. Oda, Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., 30, 48 (1952); С. А., 47, 5357 (1953).
183. K. Alder, F. Puscher, A. Schmitz, Ber., 76, 27 (1943).
184. E. Fischer, Ber., 9, 111 (1876).
185. E. Fischer, Lieb. Ann., 199, 281 (1879).  
стр. 262.
186. К. Вейган, Методы эксперимента в органической химии, т. II, ИЛ, М., 1952.
187. G. Brüning, Lieb. Ann., 253, 5 (1889).
188. W. Traube, E. Brehmer, Ber., 52, 1284 (1919).
189. H. Backer, Rec. trav. chim. Pays-Bas, 31, 193 (1912).
190. В. Ф. Васильева, В. Г. Яшунский, Хим. наука и пром., 3, 282 (1958).
191. В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, Ю. Н. Шейнкер, ЖОХ, 29, 2714 (1959).
192. В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, ДАН, 130, 350 (1960).



193. J. Fugger, J. Tien, I. Hunsberger, J. Am. Chem. Soc., 77, 1843 (1955).
194. W. Baker, W. Ollis, V. Poole, J. Chem. Soc., 1949, 307.
195. M. Wilhelm, D. Curtin, Helv. chim. Acta, 40, 2129 (1957).
196. J. Tien, I. Hunsberger, Chem. a. Ind., 1955, 119.
197. W. Edgerton, Ам. пат., 29164995 (1959); РЖХим., 1961, 4Л272.
198. В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, ЖОХ, 30, 2754 (1960).
199. V. Shetty, J. Org. Chem., 26, 3002 (1961).
200. J. Thiele, C. Meyer, Ber., 29, 961 (1896).
201. L. Audrieth, L. Diamond, J. Am. Chem. Soc., 76, 4869 (1954).
202. L. Diamond, L. Audrieth, Там же, 77, 3131 (1955).
203. G. Omietanski, A. Kelmers, R. Schellman, H. Sisler, 78, 3874 (1956).
204. H. Sisler, A. Kelmers, Пат. ФРГ 964865 (1956); С., 1958, 558.
205. F. Hurley, Ам. пат. 2901511 (1959); РЖХим., 1961, 7Л180.
206. Швейц. пат. 350650 (1961); РЖХим., 1961, 21Л246.
207. F. Raschig, Ber., 40, 4587 (1907).
208. F. Raschig, Schwefel und Stickstoffstudien, Verlag Chemie, Leipzig — Berlin, 1924, стр. 61.
209. R. Rowe, L. Audrieth, J. Am. Chem. Soc., 78, 563 (1956).
210. G. Omietanski, H. Sisler, Там же, 78, 1211 (1956).
211. B. Rudner, Ам. пат. 2891060; РЖХим., 1961, 6Л199.
212. B. Rudner, Ам. пат. 2889366 (1959); РЖХим., 1960, 70480.
213. B. Rudner, Ам. пат. 2900384 (1959); РЖХим., 1960, 70651.
214. B. Rudner, M. Brooks, Ам. пат. 2906753 (1959); РЖХим., 1961, 12Л168.
215. B. Rudner, Ам. пат. 2909567 (1959); РЖХим., 1961, 15Л123.
216. B. Rudner, L. Young, M. Brooks, Ам. пат., 2929847 (1960); РЖХим., 1961, 17Л197.
217. G. Omietanski, Ам. пат. 2945884 (1960); РЖХим., 1961, 17Л1316.
218. G. Omietanski, Ам. пат. 2955108 (1960); РЖХим., 1961, 21Л162.
219. W. Barrett, P. Veltmann, Ам. пат. 2808439 (1957); РЖХим., 1959, 50549.
220. F. Sommer, O. Schultz, M. Nassau, Ztschr. anorg. und allgem. Chem. 147, 142 (1925).
221. F. Sommer, O. Schultz, Герм. пат. 338609 (1921); Friedl., 13, 203.
222. A. Meuwesen, R. Gösl, Angew. Chem., 69, 754 (1957).
223. G. Gever, K. Hayes, J. Org. Chem., 14, 813 (1949).
224. R. Gösl, A. Meuwesen, Ber., 92, 2521 (1959).
225. F. Sommer, H. Templin, Ber., 47, 1221 (1914).
226. Н. М. Кижнер, Амины и гидразины полиметиленового ряда, М., 1895 г.
227. Н. М. Кижнер, Исследования в области органической химии, Изд. АН СССР, М.—Л., 1937 г.
228. Н. М. Кижнер, J. prakt. Chem. [2] 52, 424 (1895).
229. Н. М. Кижнер, ЖРФХО, 31, 872 (1999).
230. Н. М. Кижнер, J. prakt. Chem. [2], 64, 113 (1901).
231. L. Birkofer, Ber., 75, 429 (1942).
232. G. Duffin, J. Kendall, H. Waddington, Chem. a. Ind., 1954, 1458.
233. G. Duffin, J. Kendall, H. Waddington, J. Chem. Soc., 1959, 3799.
234. H. Staudinger, O. Kupfer, Ber., 45, 501 (1912).
235. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, ЖОХ, 33, 237 (1963).
236. J. Howard, G. Gever, A. Neill, P. Wei, J. Org. Chem., 26, 1082 (1961).
237. П. Шестаков, Ztschr. angew. Chem., 16, 1061 (1903).
238. R. Hinman, J. Org. Chem., 23, 1587 (1958).
239. G. Watt, W. McBride, J. Am. Chem. Soc., 77, 2088 (1955).
240. D. Axford, G. Janz, K. Russel, J. Chem. Phys., 19, 705 (1951).
241. O. Loew, Beitrage zur chem. Physiol. und Pathol., 4, 247 (1904).
242. D. Curtin, T. Miller, J. Org. Chem., 25, 885 (1960).
243. N. Kijner, J. prakt. Chem., [2] 64, 126 (1901).
244. R. Stollé, Там же, [2] 66, 332 (1902).
245. E. Olson, Anal. Chem., 32, 1345 (1960).
246. R. Hinman, J. Rosene, J. Org. Chem., 21, 1539 (1956).
247. R. Wiley, G. Irick, Там же, 24, 1925 (1959).
248. D. Todd, J. Am. Chem. Soc., 71, 1353 (1949).
249. R. Braun, W. Mosher, Ам. пат. 2969371 (1961); РЖХим., 1962, 10Л262.
250. E. Jucker, E. Rissi, R. Süess, A. Vogel, E. Wolff, Швейц. пат. 354441 (1961); РЖХим., 1962, 10Л245.
251. H. McKennis, A. Yard, Analyt. Chem., 26, 1960 (1954).
252. D. Curtin, T. Miller, J. Org. Chem., 25, 885 (1960).
253. E. Jucker, E. Rissi, R. Süess, A. Vogel, E. Wolff, Швейц. пат. 351268 (1961); РЖХим., 1961, 18Л337.
254. Франц. пат. 93М (1961); РЖХим., 1962, 14Л326.
255. E. Jucker, E. Rissi, R. Süess, A. Vogel, E. Wolff, Швейц. пат. 356769 (1961); РЖХим., 1962, 11Л127.
256. R. Robinson, Ам. пат. 2947758 (1960); РЖХим., 1961, 21Л256.
257. M. Lamchen, W. Pugh, A. Stephen, J. Chem. Soc., 1954, 2429.

258. M. Lamchen, A. Stephen, Там же, 1955, 2044.
259. В. Гринштейнс, Э. Бауманис, Изв. АН ЛатвССР, 1960, № 2, 107.
260. T. Grassi, M. Viat, Gazz. chim. ital., 91, 1461 (1961).
261. F. Weygand, W. Steglich, Пат. ФРГ 1059914 (1959); РЖХим., 1961, 24Л91.
262. J. Cymerman-Craig, D. Willis, J. Chem. Soc., 1955, 4315.
263. M. Carissimi, Farmaco, Ed. scient., 13, 817 (1958); РЖХим., 1959, 45845.
264. Франц. пат. 1167618 (1958); РЖХим., 1961, 1Л170.
265. O. Straub, P. Zeller, Швейц. пат. 355144 (1961); РЖХим., 1962, 7Л315.
266. R. Delaby, Ch. Warolin, F. Brustlein, С. г., № 17, 1714 (1954); РЖХим., 1955, 507.
267. Швейц. пат. 347525 (1960); РЖХим., 1961, 14Л349.
268. T. Gardner, J. Lee, E. Wenis, Ам. пат. 2957882 (1960); РЖХим., 1961, 24Л346.
269. G. Marini-Bettolo, V. Landi, M. Jorio, F. Bovet-Nitti, O. Orsinger, Rend. Ist. super. sanita, 23, 1110 (1960); РЖХим., 1962, 6Ж197.
270. U. Wannagat, W. Liehr, Ztschr. anorg. und allgem. Chem., 299, № 5—6, 341 (1959).
271. Th. Curtius, A. Darapsky, J. prakt. Chem., [2] 63, 432 (1901).
272. M. Busch, E. Opfermann, H. Walther, Ber., 37, 2318 (1904).
273. A. Michaelis, E. Hadank, Ber., 41, 3286 (1908).
274. C. Vogelsang, Rec. trav. chim. Pays-Bas, 62, 5 (1943).
275. L. Bambas, Ам. пат. 2389127 (1945); С. А., 40, 992 (1946).
276. W. Markwald, Ber., 32, 1081 (1899).
277. W. Markwald, E. Sedlaczek, Ber., 29, 2920 (1806).
278. C. Pacilly, Rec. trav. chim. Pays-Bas, 55, 101 (1936).
279. J. Chanley, S. Kalichstein, E. Gindler, J. Am. Chem. Soc., 75, 5113 (1953).
280. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, Л. С. Ягужинский, ЖОХ, 29, 2537 (1959).
281. L. Knorr, Lieb. Ann., 279, 232 (1894).
282. K. Auwers, H. Broche, Ber., 55, 3880 (1922).
283. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, ЖОХ, 29, 1099 (1959).
284. W. Freeman, D. Pain, R. Slack, Англ. пат. 791688 (1958); РЖХим., 1959, 72339.
285. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, ЖОХ, 30, 203 (1960).
286. Гетероциклические соединения, т. V, ИЛ., М., 1961.
287. C. Alberti, G. Zerbi, Farmaco, Ed. scient., 16, 527 (1961).
288. Е. И. Падейская, И. И. Грандберг, Г. Н. Першин, А. Н. Кост, Л. Г. Овсенёва, Дин Вэй-пы, Вестн. МГУ, сер. хим., 1963, № 1, 69.
289. D. Burgess, J. Org. Chem., 21, 97 (1956).
290. И. И. Грандберг, Докт. диссертация, МГУ, 1962.
291. K. Auwers, H. Stuhlmann, Ber., 59, 1043 (1926).
292. В. П. Мамаев, ЖОХ, 29, 2747 (1959).
293. A. Ebnöther, E. Jucker, A. Lindemann, Helv., chim. Acta 42, 1201 (1959).
294. S. Veibel, K. Eggensen, S. Linholt, Acta chem. scand., 8, 768 (1954).
295. C. Smith, Ам. пат. 2903461 (1959); РЖХим., 1961, 6Л239.
296. G. Ehrhart, W. Krohs, Пат. ФРГ 1003215 (1957); С. А., 54, 7736 (1960).
297. G. Ehrhart, W. Krohs, Пат. ФРГ 1028125 (1958); РЖХим., 1959, 75853.
298. A. Ebnöther, A. Lindemann, Швейц. пат. 342578 (1960); РЖХим., 1961, 7Л338.
299. G. Stevens, A. Halamandaris, P. Wenk, L. Dorfman, J. Am. Chem. Soc. 81, 6292 (1959).
300. B. Graham, H. Porter, A. Weissberger, Там же, 71, 983 (1949).
301. E. Votoček, O. Wichterle, Coll., 1935, 271.
302. E. Votoček, F. Valentin, Coll., 1933, 84.
303. E. Jucker, A. Ebnöther, A. Lindemann, Швейц. пат. 342578 (1960); РЖХим., 1961, 7Л338.
304. J. Druey, P. Schmidt, Helv. chim. Acta, 37, 1828 (1954).
305. E. Taylor, J. Barton, J. Am. Chem. Soc., 81, 2448 (1959).
306. Е. В. Авдеева, Д. П. Жужиков, Е. Х. Золотарев, Р. С. Сагитуллин, Вестн. МГУ, сер. биол., 1961, № 6, 19.
307. Сб. Хим. средства защиты растений, № 1, ИЛ., 1956, стр. 44.
308. H. Gysin, Chimia, 8, 205 (1954); РЖХим., 1955, 26660.
309. G. Ferguson, C. Alexander, J. Agric. and Food Chem., 1, 888 (1953); РЖХим., 1955, 9911.
310. Швейц. пат. 289990, 291815 (1953); РЖХим., 1955, 15110.
311. G. Feniaik, A. Loria, W. Recknow, Ам. пат. 2865748 (1958); РЖХим., 1961, 5Л600.
312. A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, R. Steiner, R. Süess, A. Vogel, Helv., chim. Acta, 42, 2013 (1959).
313. J. Büchi, J. Ammann, R. Lieberherr, E. Eichenberger, Там же, 36, 75 (1953).
314. P. Gagnon, J. Boivin, R. MacDonald, L. Yaffe, Canad. J. Chem., 32, 823 (1954); РЖХим., 1956, 912.

315. E. Jucker, *Angew. Chem.*, **71**, 321 (1959).
316. A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, J. Rutschmann, E. Schreier, R. Steiner, R. Spess, A. Vogel, *Helv. chim. Acta*, **42**, 918 (1959).
317. E. Taylor, K. Hartke, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2456 (1959).
318. P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 349 (1959).
319. C. Cheng, R. Robins, *J. Org. Chem.*, **21**, 1240 (1956).
320. P. Schmidt, K. Eichenberger, J. Druey, *Helv. chim. Acta*, **41**, 1052 (1958).
321. E. Koike, H. Lide, M. Okawa, *J. Chem. Soc. Japan*, **57**, 56 (1954).
322. И. И. Грандберг, Дин Вэй-Пы, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **31**, 2311 (1961).
323. P. Kurtz, H. Gold, H. Disselnkötter, *Lieb. Ann.*, **624**, 1 (1959).
324. M. Hauser, E. Peters, H. Tiecelmann, *J. Org. Chem.*, **26**, 451 (1961).
325. А. Н. Кост, С. И. Суминов, В. В. Ершов, *ЖОХ*, **30**, 498 (1960).
326. А. Н. Кост, Г. А. Голубева, *ЖОХ*, **30**, 494 (1960).
327. Г. А. Голубева, Канд. диссертации, МГУ, М., 1962.
328. А. Н. Кост, Г. А. Голубева, А. П. Терентьев, *ДАН*, **129**, 1300 (1959).
329. Б. В. Иоффе, К. Н. Зеленин, *ДАН*, **144**, 1303 (1962).
330. Б. В. Иоффе, К. Н. Зеленин, *ЖОХ*, **32**, 1703 (1962).
331. R. Hinman, R. Elleason, R. Cambell, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3988 (1960).
332. C. Musante, Fatutta, *Farmaco, Ed. Scient.*, **9**, 328 (1954). *РЖХим.*, 14119. (1955).
333. E. Jucker, R. Suess, *Helv. chim. Acta*, **42**, 2506 (1959).
334. J. Druey, P. Schmidt, Швейц. пат. 331977 (1958); *РЖХим.*, **1961**, 7Л343.
335. P. Schmidt, J. Druey, *Helv. chim. Acta*, **37**, 134 (1954).
336. J. Druey, P. Schmidt, Швейц. пат. 320131 (1957); *РЖХим.*, **1960**, 74554.
337. K. Eichenberger, A. Staehelin, J. Druey, *Helv. chim. Acta*, **37**, 837 (1954).
338. А. Н. Кост, А. А. Шумакова, Е. И. Козлова, И. И. Грандберг, *Вестн. МГУ* **1959**, № 3, 205.
339. H. Feuer, R. Harmetz, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5877 (1958).
340. R. Wegler, *J. prakt. Chem.* [2], **148**, 135 (1937).
341. H. Drew, H. Hatt, F. Hobart, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 33.
342. C. Zellner, G. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1811 (1936).
343. F. Rowe, A. Peters, *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1331.
344. D. Radulescu, V. Georgescu, *Bull. soc. chim. France*, [4], **37**, 881 (1925).
345. J. Blanksma, H. Bakels, *Rec. trav. chim., Pays-Bas*, **58**, 497 (1939).
346. Th. Curtius, H. Foersterling, *J. prakt. chem.*, [2], **51**, 371 (1895).
347. J. Simpson, *Condensed Pyridazine and Pyrazine Rings*, N. Y., 1953, стр. 87—93.
348. D. Mowry, *Ам. пат.* 2628181 (1953); *РЖХим.*, **1953**, 5289.
349. M. Atkinson, J. Polya, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3418.
350. M. Atkinson, J. Polya, Там же, **1954**, 141.
351. M. Atkinson, J. Polya, Там же, **1954**, 3319.
352. O. Brady, G. McHugh, Там же, **1922**, 1648.
353. K. Miyatake, T. Yoshikawa, Япон. пат. 6734 (1956); *РЖХим.*, **1960**, 10488.
354. А. Н. Кост, Г. Н. Першин, В. В. Ершов, С. Н. Милованова, Э. Б. Евреинова, *Вестн. МГУ, сер. хим.*, **1959**, № 1, 211.
355. И. Я. Постовский, Н. Н. Верещагина, *ДАН*, **110**, 802 (1956).
356. G. Domagk, A. Offe, W. Siefen, *Naturwiss.*, **39**, 118 (1952).
357. R. Voigt, *Die Pharmazie*, **1962**, 317.
358. E. Occhialini, *Corriere farmac.*, **15**, № 9, 181 (1960); *РЖХим.*, **1961**, 5Л223.
359. H. Gutmann, O. Straub, P. Zeller, Швейц. пат. 355144 (1961); *РЖХим.*, **1962**, 7Л315.
360. Дат. пат. 91318 (1961); *РЖХим.*, **1962**, 10Л229.
361. G. Stevens, P. Strachan, M. Dughi, A. Halamandaris, *J. Med. and Pharmac. chem.*, **3**, 533 (1961); *РЖХим.*, **1962**, 7Ж274.
362. L. Gillespie, *Ann. of the N. Y. Acad. of Sci.*, **88**, № 4, 1011 (1960).
363. P. Rajeswaran, P. Kirk, *Bulletin on Narcotics*, 1961, July—Sept., стр. 14.

Химический факультет  
МГУ им. М. В. Ломоносова