

УДК 547.234 : 615.7

МОНОАЛКИЛГИДРАЗИНЫ

A. H. 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. Свойстваmonoалкилгидразинов	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 эффективныенейростимуляторы, широко используемые в современной психиатрии. Введение в организм животного или человека таких соединений как фенилизопропилгидразин повышает содержание серотонина в нервной ткани¹⁻³. В связи с этим в разных лабораториях мира идет интенсивный поиск новых лекарственных препаратов, содержащих аралкилгидразинную группу, с целью синтеза серотониноподобных веществ или антиагонистов серотонина^{4, 5}, а также вероятных антиметаболитов пуриновых оснований⁶.

Недавно среди аллоксиаралкилгидразинов были найдены эффективные стимуляторы матки, по своему действию подобные окситоцину⁷⁻⁹. 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 фосфорогранические яды, но обладают меньшей токсичностью для теплокровных.

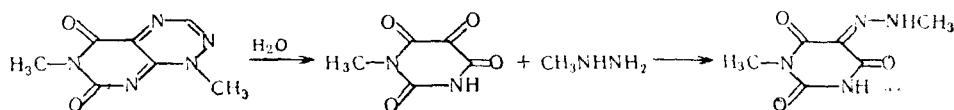
Несмотря на большое количество работ, посвященных monoалкилгидразинам, до настоящего времени не было обзора литературы по этой важной области. Имеющиеся обзорные статьи и монографии по химии соединений гидразина¹⁰⁻¹⁴ касаются преимущественно химии гидразиногидрата и отчасти фенилгидразина, но содержат 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 алициклические и гидрированные гетероцикличес-

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 гидразиния¹⁵.

II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

В природе алкилгидразины не обнаружены, однако метилгидразин был выделен из продуктов гидролиза антибиотика токсофлавина, вырабатываемого бактериями *Pseudomonas cocovenenans*¹⁶⁻¹⁷. При действии минеральных кислот молекула токсофлавина быстро расщепляется, давая сначала N-метилаллоксан и метилгидразин, а затем «токсофлавин В», представляющий собой метилгидразон N-метилаллоксана.

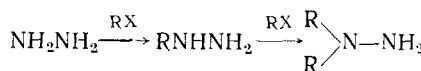


Методы синтезаmonoалкилгидразинов можно разделить на две большие группы. К первой относятся методы, в которых исходным веществом является сам гидразин. Ко второй группе могут быть отнесены методы, по которым гидразинная группировка синтезируется из соединений, не содержащих N—N-связей.

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^{18, 19} исследовал взаимодействие гидразина с галоидными алкилами, но основное внимание уделил не monoалкилгидразинам, а продуктам их дальнейшего алкилирования. Дело в том, что при алкилировании гидразина сначала получается monoалкилгидразин, который легко алкилируется дальше с образованием несимметричного диалкилгидразина^{20, 21}. Симметричные диалкилгидразины при этом обычно не образуются.



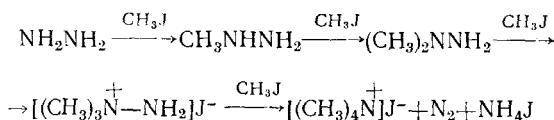
В случае фенилгидразина, напротив имеет место также и симметричное алкилирование (т. е. образование 1-фенил-2-алкилгидразинов), так как один из атомов азота благодаря влиянию фенильного остатка алкилируется труднее.

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

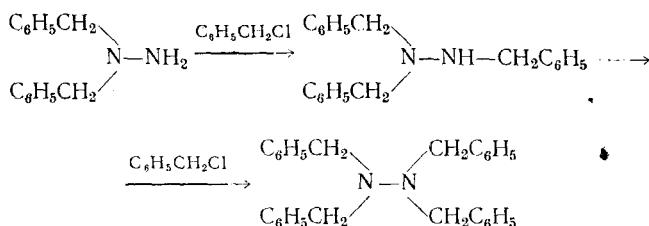


Реакционноспособные алкилирующие агенты (например, иодистые алкилы) при действии на гидразин дают непосредственно и почти исключительно четвертичные соли гидразиния.

чительно такие четвертичные соли²². После образования соли гидразина реакция останавливается, и вторая амино-группа остается незамещенной. Это впервые установили Гарриес и Хага²⁰ 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:



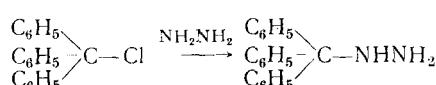
В отдельных случаях при прямом алкилировании может быть получен триалкилгидразин. Так, Францен и Крафт^{23, 24} длительной обработкой гидразингидрата хлористым бензилом получили трибензилгидразин, из которого позднее Виланд и Шамберг²⁵ действием бромистого бензола синтезировали тетрабензилгидразин:



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

внимательно изучалось.

Влияние пространственных затруднений на повышение выхода моноалкилгидразина особенно сказывается при взаимодействии гидразина с трифенилхлорметаном^{26, 27}. Выход трифенилметилгидразина в этом случае составляет 87%, и дальнейшее алкилирование практически не идет;



Используя подобные благоприятные стерические факторы, Клагес^{17, 18} синтезировал триизопропилгидразин, а из 1,2-диметилгидразина с изо-пропилбромидом получил 1,2-диметил-1,2-диизопропилгидразин. В качестве побочного процесса при взаимодействии гидразина с трет.-галогенилами идет элиминирование галоида с образованием углеводорода²⁷.

Таким образом, при прямом алкилировании гидразина обычно получаются моно- и несимметричные диалкилгидразины и, как последние 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 получаются лишь в небольшом количестве^{18, 23, 24, 28–30}. При обработке гидразина высшими 1-хлорпарафинами (выше C₈) четвертичные соли практически не образуются, а для алкилхлоридов с числом углеродных атомов больше 12 основными продуктами реакции оказались моно- и несимметричные диалкилгидразины^{18, 19}.

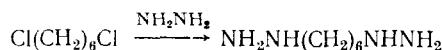
Изложенное делает понятным установившееся в литературе мнение, что прямое алкилирование гидразина не может служить для препаративного приготовленияmonoалкилгидразинов^{13, 15, 30, 31}. Впрочем, в литературе есть и другие данные об этой реакции.

Так, Габриэль³² разработал методику получения алкилгидразина из гидразингидрата и хлористого аллила с выходом 34%. Воточек и Лемигер³³ сообщили о синтезе β -фенилэтилгидразина из гидразингидрата и β -фенилэтилхлорида с выходом 41%. Вестфаль¹⁸ 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 галогенидов³⁴. Имеется упоминание¹ о том, что аралкилирование гидразина вторичными галогенидами осуществляется с выходами, составляющими 35—45%, но реакция осложняется отщеплением галоидводорода с образованием двойной углерод—углеродной связи.

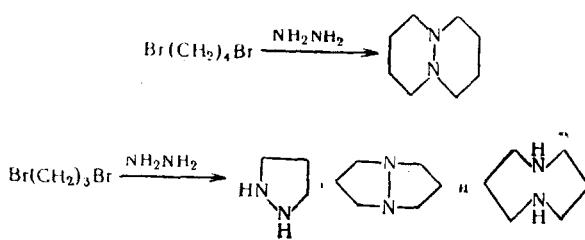
Медленное прибавление алкилгалогенида к 10-кратному избытку гидразингидрата при энергичном перемешивании реакционной смеси значительно снижает полиялкилирование³⁵. Следует, однако, учесть, что полное извлечение образующегосяmonoалкилгидразина из реакционной смеси достигается иногда только при длительной 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 дизопропилгидразина. 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 диалкилгидразин³⁶. Этую методику Кост и Сагитуллин предложили для синтеза алкил-³⁶⁻³⁸ и аралкилгидразинов^{8, 39, 40}.

Аналогичные наблюдения о возможности прямого синтеза алкилгидразинов недавно сделал Биль с сотрудниками^{1, 41}. (см. также^{42, 43}).

Дрейфус^{44, 45} взял патенты на получение дигидразинов из гидразин-гидрата и дигалогенидов, в которых атомы галогена связаны с двумя различными метиленовыми группами.

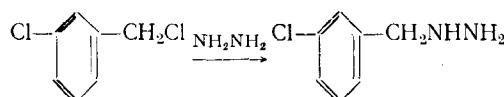


Позже было показано, что реакция гидразина с подобными дигалогенидами может привести и к гетероциклическим соединениям. Так, из 1,4-дибромбутана и гидразингидрата был получен 10-азахинолизидин⁴⁶, а из 1,3-дибромпропана — пиразолидин, 1,2-триметиленпиразолидин и бис-триметилендиимин⁴⁷:

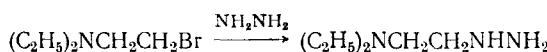


Образование последнего можно объяснить восстановливающим действием дииамида $\text{HN}=\text{NH}$.

Если галоид связан с ароматическим ядром, то обычно он не затрагивается. Так, при взаимодействии гидразина с *m*-хлорбензилхлоридом образуется *m*-хлорбензилгидразин⁴⁸.

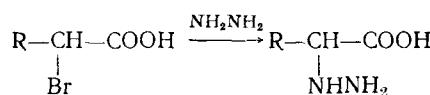


Без осложнений осуществлен синтезmonoалкилгидразинов из гидразина и галоидопроизводных, содержащих гидроксильную или замещенную амино-группу, например диэтиламино-группу^{41, 49, 50}.

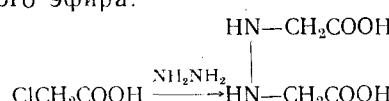


Однако при взаимодействии тетраметиленхлоргидрина с гидразином в присутствии щелочи при 95–100° был получен только тетрагидрофuran, тогда как при 30° без добавления щелочей образуется 4-гидразинон-бутанол⁵¹.

α -Галоидокислоты реагируют с гидразином с образованием α -гидразинокислот, являющихся гидразиновыми аналогами α -аминокислот^{52–54}. Для их выделения разработано использование ионообменных смол⁵⁵.



Хлоруксусная кислота и гидразин дают главным образом гидразиндиуксусную кислоту^{56–58}, которая служит промежуточным звеном в синтезе азодикарбонового эфира:

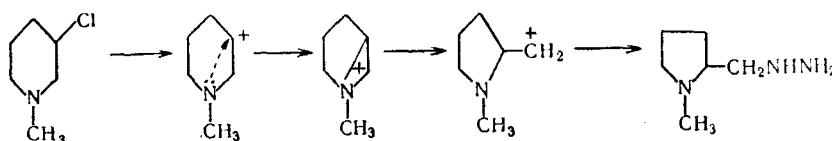


Взаимодействие гидразина с такого рода галоидопроизводными осложняется побочными процессами. Так, у эфиров α -бромуацетоуксусной⁵⁹ и бензоил- α -бромукусской кислот⁶⁰, бромдикетонов^{61, 62}, β -галоид- α -нитропроизводных алифатических кислот⁶² и хлорнитрометана⁶³ при обработке гидразингидратом галоид замещается на водород.

α -Галоидкетоны с гидразином образуют смесь различных соединений, в том числе пиразины⁶⁴.

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-гидразинометилпирролидину⁴¹. Строение последнего было доказано восстановлением в соответствующий амин, полученный другим способом, а также синтезом заведомого 1-метил-3-гидразинопиперидина.

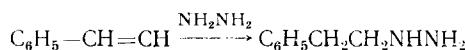
По-видимому, образующийся вначале карбкатион стабилизируется за счет свободной пары электронов атома азота, после чего раскрытие трехзвенного цикла приводит к перегруппировке Демьянова:



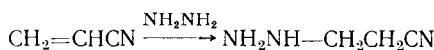
В некоторых случаях для алкилирования гидразина вместо алкилгалогенидов применяют эфиры минеральных кислот. Описано получение

этилгидразина (с выходом 32%) при действии диэтилсульфата на щелочной спиртовый раствор гидразина⁶⁵, а пропилгидразин был получен взаимодействием гидразингидрата с пропилсернокислым калием^{66, 67}. Реакция гидразина с эфирами азотной кислоты^{68, 69} протекает значительно сложнее. Первичные алифатические нитраты (этил, бутил, изоамил) при достаточно большой концентрации гидразина подвергаются главным образом восстановлению с образованием N₂, N₂O, NH₃, NO₂⁻, NO₃⁻, а также алкилированных гидразинов, спирта и следов альдегида. В случае бензилнитрата удалось выделить бензилгидразин (в виде нитрата), ди-, три- и тетрабензилгидразины, а также бензальдибензилгидразин. Для препаративного полученияmonoалкилгидразинов реакция непригодна.

Наконец, гидразин способен присоединяться к активированной двойной связи. Так, гидразин присоединяется к β-нитrostиролу и к самому стиролу с образованием соответствующего фенилэтилгидразина^{70, 71}:



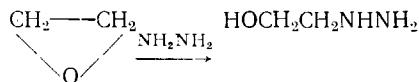
Нитрилы ненасыщенных алифатических кислот (акриловой, кротоновой, коричной), а также их эфиры или амиды способны присоединять молекулу гидразина, образуя при этом монозамещенные гидразины⁷²⁻⁷⁸. Например, реакция гидразина с акрилонитрилом (цианэтилирование) приводит к 2-цианэтилгидразину с выходом до 90%⁷⁴.



При избытке акрилонитрила вторая его молекула присоединяется как по NH⁻, так и по NH₂-группе⁷⁹. В присутствии алкоголята натрия одновременно с цианэтилированием происходит вторичный процесс циклизации с образованием 3-аминопиразолина⁷⁸.

Следует, однако, отметить, что диметилфумарат при нагревании не присоединяет гидразин, а превращается в дигидразид фумаровой кислоты⁸⁰. Несопряженная двойная связь непредельных кислот с хорошим выходом восстанавливается при нагревании с гидразингидратом⁸¹⁻⁸⁵. Изучено действие гидразина на фторолефины⁸⁵.

Гладко идет присоединение гидразина к окиси этилена и ее гомологам: при этом разрывается окисное кольцо и получаются 2-оксиэтилгидразины^{32, 51, 86-92}:



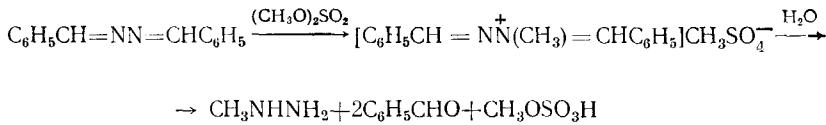
На основе таких оксиэтилгидразинов был синтезирован ряд гидразинов⁹³ и семикарбазонов⁵¹ с целью поиска антибактериальных средств. С окисями ацетиленового ряда гидразин образует N-аминопирролы⁹⁰. Описано взаимодействие гидразина с эфирами глицидных кислот⁹⁴.

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.³⁰ для получения метилгидразина*. Метод основан на том, что бензальбазин взаимодействием с диметилсульфатом переводят

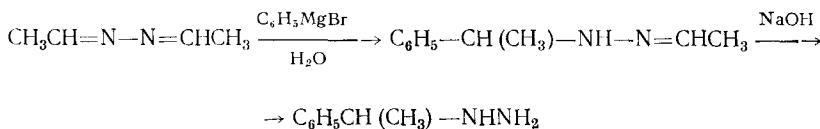
* По мнению Вейганда⁹⁵, в химии алкилгидразинов существует только один препаративный метод — это получение метилгидразина по Тиле.

в четвертичную соль гидразиния, которая водой разлагается на моль метилгидразина и два моля альдегида. Метилгидразин выделяют в виде сульфата, выход которого составляет 51—54 %.^{12, 30, 95, 96}



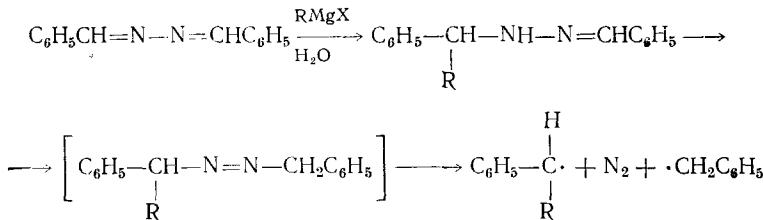
Этот удобный метод весьма ограничен, так как уже с диэтилсульфатом, а тем более с высшими диалкилсульфатами, реакция не идет. С небольшим выходом этилгидразин может быть получен, если алкилировать бензальазин иодистым этилом. Об этом упоминает Тилем³⁰ без указания деталей опыта. Азины алифатических альдегидов⁹⁷ и кетонов⁹⁸ 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 фенилмагнийбромида к ацетальдазину и последующей обработке водой с выходом 30 % образуется гидразон, гидролиз которого дает 1-фенилэтилгидразин.⁹⁹

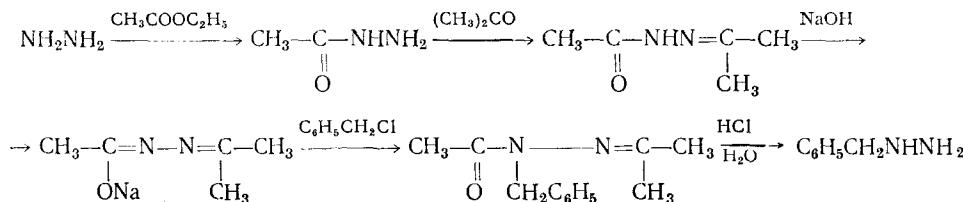


Аналогично, из бензилмагнийхlorида был получен β-фенилизопропилгидразин^{100, 101}, а из азина ацетона и метилмагнийбромида — трет.-бутилгидразин.¹⁰²

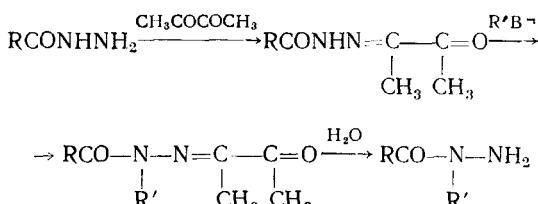
Бензальазин с магнийорганическими соединениями реагирует более сложно, образуя, помимо аралкилгидразонов, еще и углеводороды, что можно объяснить частичным азораспадом, обусловленным сдвигом двойной связи в положение N=N.¹⁰³



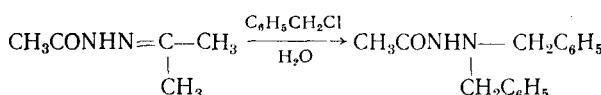
Грандберг и Кост¹⁰⁴ разработали метод синтеза бензилгидразина путем бензилирования натрийенолята ацетилгидразона ацетона. После гидролиза продукта реакции соляной кислотой с выходом 76 % был получен бензилгидразин:



Годом позднее Ронко и Эрленмейер¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ использовали аналогичную реакцию для получения 1-алкил-1-ацилгидразонов. В качестве карбонильного компонента они применили диацетил, а гидролиз проводили в очень мягких условиях, что позволяло сохранить ацильный остаток. Лучшие результаты были достигнуты при кипячении 1-ацил-1-алкилгидразона диацетила в водном спирте с семикарбазидом, который связывал отщепляющийся диацетил:



Подробное изучение реакции бензилгидразина с ацилгидразонами показало¹⁰⁸, что ацилгидразоны в виде натрийенолятов в безводной среде принимают бензильный радикал к тому же атому азота, у которого стоит ацильная группа, а в жестких условиях второй бензильный радикал присоединяется ко второму атому азота. В водных средах легко отщепляется молекула кетона, и образующийся ацилгидразин бензилируется уже не по амидной, а по аминной группе гидразина:



Выход ацил-асимм.-дибензилгидразина зависит от силы применяемого основания, которое связывает освобождающийся в процессе реакции хлористый водород. Если в присутствии пиридина 1-ацетил-2,2-дибензилгидразин был получен с выходом 14%, то в случае триэтиламина выход повысился до 50%.

Следует отметить, что при взаимодействии хлористого бензила с ацетилгидразином в водном растворе соды основным продуктом реакции оказался тетрабензилгидразин, т. е. в этих условиях отщепляется и ацетильная группа.

Простейшие алкилгалогениды не реагировали с натрийенолятом ацетилгидразона ацетона при их температурах кипения, а при проведении реакции в автоклаве при 150° образовывались неmonoалкилгидразины, а главным образом симметричные dialкилгидразины^{36, 109}.

Алкилирование самых ацилгидразинов в меньшей степени пригодно для получения monoалкилгидразинов, так как алкилирование происходит по неацилированному атому азота, причем замещаются оба водородных атома амино-группы¹¹⁰⁻¹¹³. Только при действии алкилгалогенида на натриевое производство ацилгидразина (образующегося при действии металлического натрия в бензоле) может быть получено и выделено ацильное производное monoалкилгидразина¹¹⁴:



Соответственно цианэтилирование ацилгидразинов идет по NH₂-группе, а в присутствии щелочных агентов также и по NH-группе⁷⁸.

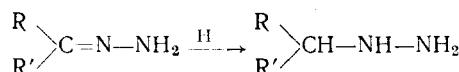
При попытках алкилировать неацилированные гидразоны галоидными алкилами (гидролизом продуктов алкилирования можно было бы

синтезировать алкилгидразины) были получены азины. Например, взаимодействие бромистого этила с бензальгидразоном приводит к бензальазину¹¹⁵:

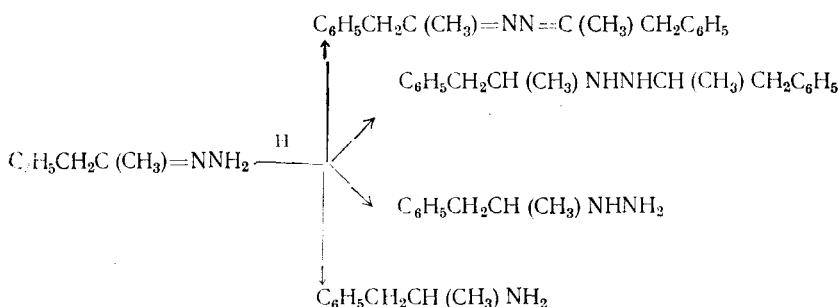


Правда, иногда, например, в случае гидразона ацетона, такое алкилирование привести удается¹¹⁶.

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.

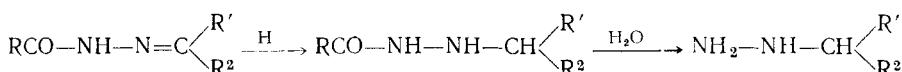


В качестве восстановителей были использованы натрий в спирте^{117, 118}, амальгама натрия^{53, 119-122}, алюмогидрид лития¹²³⁻¹²⁵. Применяется также и каталитическое гидрирование¹²⁶⁻¹²⁹. Связь N—N чувствительна к гидрированию, поэтому в последнем случае особенно важен выбор условий реакции для успешного получения алкилгидразинов. Например, при гидрировании гидразона метилбензилкетона, в зависимости от условий, могут быть получены четыре вещества: азин метилбензилкетона, симм.-ди-(фенилизопропил)-гидразин, фенилизопропилгидразин или фенилизопропиламин¹.



В качестве катализатора обычно употребляются окись платины или платина на носителе. Никель Ренея неудобен, так как расщепляет N—N-связь¹³⁰. 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.

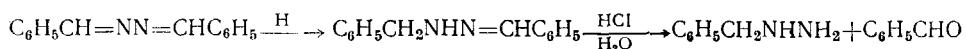
Поэтому предпочитают восстанавливать не гидразоны, а ацилгидразоны, так как в них N—N-связь несколько более устойчива. Получающиеся ацильные производные могут быть затем гидролизованы до свободных моноалкилгидразинов:



Наиболее часто используют гидрирование восстановления ацилгидразонов, над платиновым катализатором (окись платины или платина на носителе)^{2, 126, 131-145}. Можно вести гидрирование ацилгидразонов и над никелем Ренея¹¹⁶. В некоторых работах в качестве восстановителя применяли алюмогидрид лития^{116, 146, 147}. Правда, тогда, в зависимости от природы исходного ацилгидразона и условий реакции, восстановле-

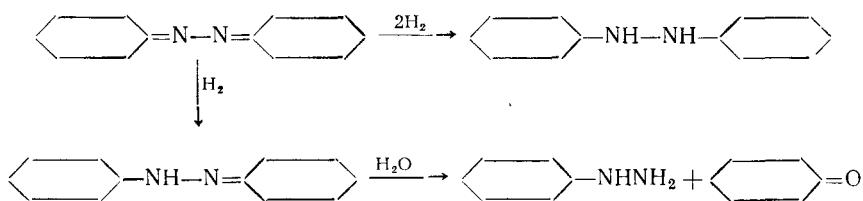
ние может пройти дальше с образованием соответствующего 1,2-диалкилгидразина за счет восстановления карбонильной группы^{147, 148}. Тем не менее, можно добиться преимущественного образования 1-ацил-2-алкилгидразинов, так как карбонильная группа восстанавливается труднее^{149, 150}.

Для получения моноалкилгидразинов путем восстановления могут быть использованы в качестве исходных веществ альд- и кетазины^{30, 117, 151-156}, хотя двойная связь C=N в азинах довольно инертна к восстановлению^{157, 158}. Так, в 1900 г. Курциус¹⁵⁹ 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 дibenзиламина. Моноалкилгидразины получаются гидролизом продуктов первой стадии восстановления (амальгамой натрия), т. е. гидролизом алкилгидразонов. При этом образуется алкилгидразин и карбонильное соединение. Таким путем Воль¹⁶⁰ и Курциус^{159, 161} 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^{159, 162}.

Этот процесс лишь ограниченно может быть распространен на чисто алифатический ряд, так как алифатические азины значительно устойчивее к восстановлению, что подтверждается работами Тиля³⁰, которому не удалось восстановить азин ацетона электролитически, хотя бензальазин в этих условиях восстанавливается до симм.-дibenзилгидразина. Впрочем, при восстановлении натрием в спирте Кижнер¹¹⁷ превратил азин циклогексанона в смесь циклогексилгидразина и симм.-дициклогексилгидразина (Кижнер предполагал, что он получил несимм. дициклогексилгидразин; строение вещества было доказано позже¹⁶³).



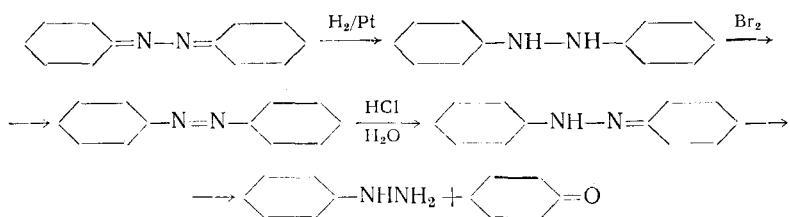
Аналогично реагирует азин 3-метилциклогексанона¹⁶⁴.

Изучению гидрирования азинов над платиной посвящен ряд работ Тайпале^{152, 165-169}. 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.

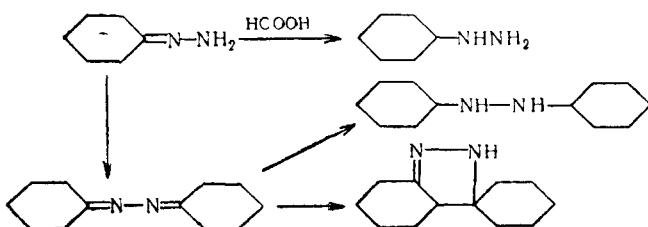
Восстановлением азинов при помощи алюмогидрида лития были получены преимущественно симм.-диалкилгидразины^{155, 170, 171}.

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

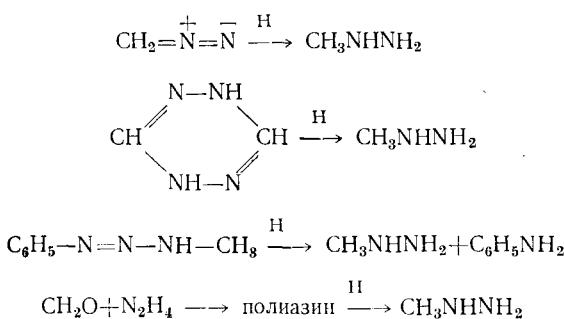
При этом азосоединение вначале изомеризуется в алкилгидразон, а затем гидролизуется. Этим способом Харкинс и Лохте¹⁶³ синтезировали циклогексилгидразин из дициклогексилгидразина (полученного катализитическим гидрированием азина циклогексанона над коллоидной платиной):



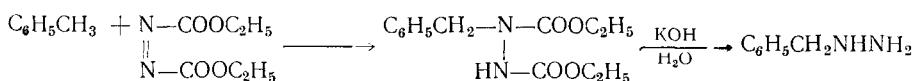
Циклогексилгидразин с выходом 31% был получен также восстановлением гидразона циклогексанона безводной муравьиной кислотой. При этом получаются также 3,4-тетраметилен-5-5-пентаметиленпиразолин и дициклогексилгидразин с промежуточным образованием азина циклогексанона¹⁷²:



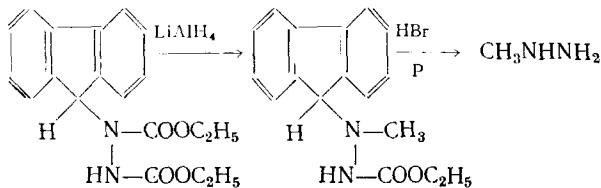
Наконец, описаны отдельные реакции восстановления, при которых получается метилгидразин. Это — восстановление диазометана амальгамой натрия¹⁷³, дигидротетразина цинком и уксусной кислотой¹⁷⁴, метилфенилтриазена¹⁷⁵ и полимерного азина формальдегида амальгамой натрия¹⁷⁶.



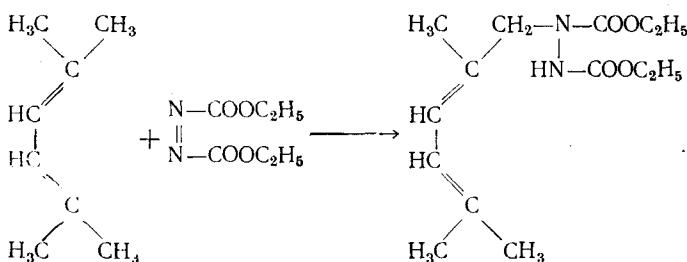
Синтезы с азодикарбоновым эфиром. Азодикарбоновый эфир присоединяет различные ароматические углеводороды, содержащие жирные радикалы, с образованием диэтиловых эфиров аралкил- α -гидразин-N, N'-дикарбоновых кислот¹⁵⁰. При нагревании аддуктов с раствором едкого кали в метаноле получаются аралкилгидразины с выходом до 56% (считая на аддукт, который, в свою очередь, образуется с выходом от 3 до 43%, в зависимости от условий опыта):



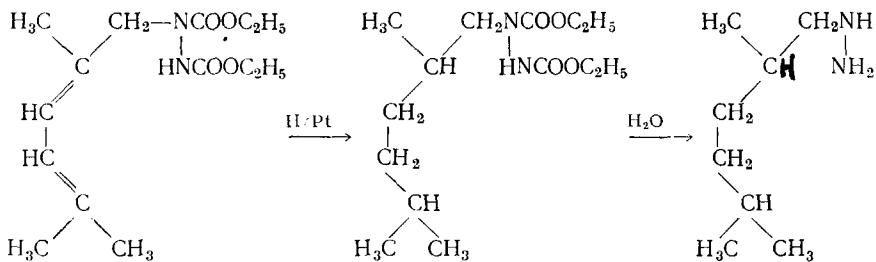
Интересно отметить, что при восстановлении алюмогидридом лития аддукты азодикарбонового эфира и ароматических углеводородов превращаются в этиловые эфиры N-аралкил-N-метилгидразин-N'-карбоновых кислот, которые при нагревании с бромистоводородной кислотой и красным фосфором расщепляются с образованием метилгидразина, что было показано на аддукте флуорена¹⁵⁰:



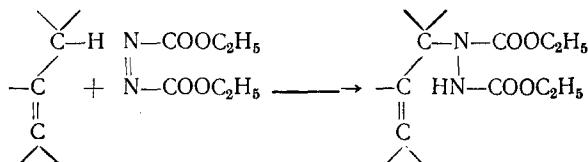
Подобно ароматическим углеводородам реагируют с азодикарбоновым эфиром и гем.-диалкилбутадиены, например, 2,5-диметилгексадиен-2,4, который дает соответствующий аддукт с выходом 70—75%¹⁷⁷.



Ранее этим продуктам присоединения приписывали строение 1,2-дикарбетокси- Δ^4 -тетрагидропиридинов^{178, 179}, так как считали, что реакция проходит по обычной схеме диенового синтеза. Однако, как показали Левина, Шабаров и Кузьмин¹⁷⁷, это взаимодействие протекает как реакция замещающего присоединения. Двойные связи в аддукте могут быть прогидрированы на холода над платиновым катализатором и тогда после гидролиза получается алкилгидразин¹⁷⁷.



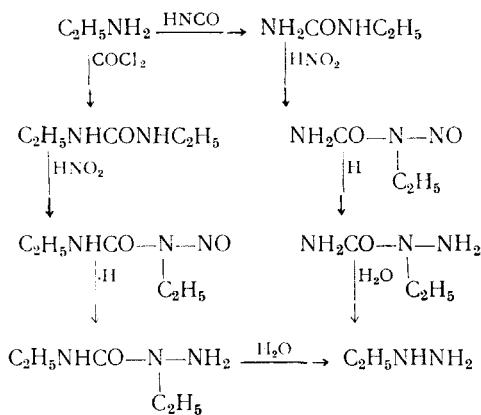
Азодикарбоновый эфир реагирует не только с диенами, но и с моноолефинами, содержащими по крайней мере один атом водорода при α -углеродном атоме^{180—183}, что также может быть использовано для получения соответствующих алкилгидразонов.



2. Синтез с образованием связи N—N

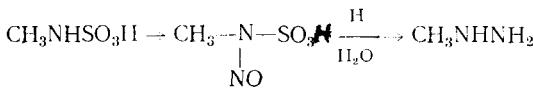
Нитрозирование амино-группы с последующим восстановлением. Первые сведения оmonoалкилгидразинах опубликовал Фишер¹⁸⁴ еще в 1876 г., найдя путь к их синтезу из первичных аминов через производные мочевины.

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. Нитрозогруппа при осторожном восстановлении (цинком и уксусной кислотой) превращается в гидразинную. После кислотного гидролиза образуются алкилгидразин, углекислота и алкиламин^{185, 186}.



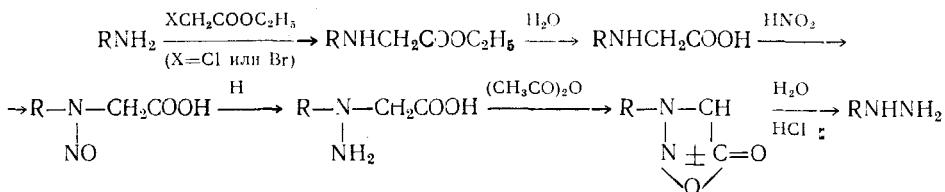
Этот классический метод долгое время был единственным, который мог приниматься во внимание при приготовлении алкилгидразинов, и применялся как для синтеза простейших гидразинов (метил- и этилгидразина^{184, 187}), так и в более сложных случаях, например для получения 1,6-дигидразиногексана⁴⁴. Существенным недостатком метода является его многостадийность и связанный с этим низкий общий выход monoалкилгидразина.

В качестве другого способа защиты амино-группы перед нитрозированием было использовано введение сульфо-группы. Так, из метилсульфамовой кислоты путем нитрозирования и последующего восстановления был получен метилгидразин¹⁸⁸.

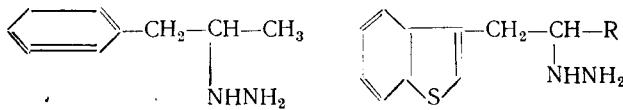


В этих же целях были применены алкилуретаны¹⁸⁹.

Наконец, за последние годы алкилгидразины были получены при кислотном гидролизе сидноноз, которые также синтезируют из первичных аминов^{190–195}:



Применявшийся вначале лишь в отдельных случаях, этот метод впоследствии был существенно расширен и в настоящее время может считаться довольно общим методом синтезаmonoалкилгидразинов^{3, 196-199}. Этим способом, в частности, был синтезирован фенилизопропилгидразин*, обладающий тормозящим действием на monoаминооксидазу и применяемый для лечения психических расстройств^{3, 198}, и ряд β-тианафтенилэтилгидразинов, обладающих гипотенсивным, анальгетическим и седативным действием¹⁹⁷.



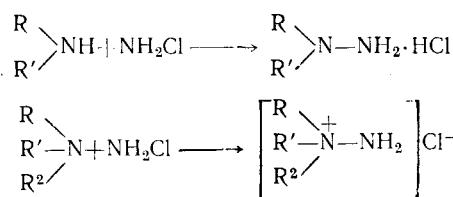
Описано также восстановление сравнительно стабильных нитраминов для получения метил- и этилгидразинов²⁰⁰.

Взаимодействие аминов с хлорамином. Сравнительно прост и весьма перспективен разработанный в последние годы метод синтеза алкилгидразинов, основанный на взаимодействии хлорамина с первичными аминами²⁰¹⁻²⁰⁶.



Метод является модификацией известного синтеза гидразина по Рашигу^{207, 208} из хлорамина (гилохлорит и аммиак в присутствии водной щелочи) с избытком аммиака.

Первое сообщение о применении синтеза Рашига для получения monoалкилгидразинов появилось в 1954 г.²⁰¹, 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 хлорамином значительные количества метилгидразина образуются даже при 0° и при молярном отношении CH₃NH₂ : NH₂Cl = 5 (при комнатной же температуре процесс заканчивается за 20 минут), а для получения удовлетворительных выходов гидразина требуется молярное отношение NH₃ : NH₂Cl = 20 и нагревание смеси амин — хлорамин при 60°. Впоследствии описанный способ был распространен на вторичные и третичные амины и позволил получить соответственно несимм. диалкилгидразины^{202-205, 209} и трехзамещенные соли гидразиния²¹⁰⁻²¹⁸.



* Получен также восстановлением гидразона метилбензилкетона¹.

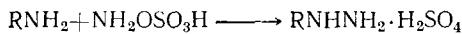
Полезным усовершенствованием рассматриваемого способа получения алкилгидразинов является проведение реакции в присутствии трет.-амина, который берут в количестве, эквивалентном количеству свободных ионов гидразиния, образующихся при действии хлорамина на первичный (или вторичный) амин²⁰⁵. Например, применение 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 алкилгидразины²¹⁹:



Таким образом, данная реакция является аммонолизом хлорамина.

Взаимодействие аминов с О-гидроксиламиносульфокислотой. Годаздо раньше, чем синтез Рашига был распространен на амины, в Германии в 1925 г. получили несколько алкилгидразинов аналогичными путем, только вместо хлорамина использовали более сложное соединение, а именно О-гидроксиламиносульфокислоту, являющуюся аналогом хлорамина^{220,221}.

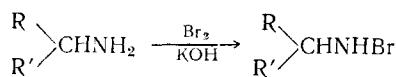


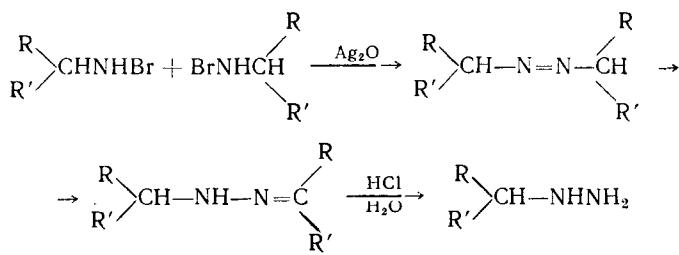
Вторичные амины в этих условиях дают несимм.-диалкилгидразины, а реакция с трет.-аминалами приводит к четвертичным солям 1,1,1-триалкилгидразиния²²², т. е. аналогия с синтезом Рашига сохраняется и в этих случаях. Этот метод долго не привлекал внимания органиков, и только в 1949 г. появилась вторая публикация, где был использован этот же метод для получения ряда алкилгидразинов²²³.

В последнее время реакцию изучили более детально Гёзл и Мейвен^{223,224}. 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 оказывается присутствие ионов меди. Авторы считают, что получение гидразинов из аминов и О-гидроксиламиносульфоновой кислоты следует рассматривать как реакцию замещения, протекающую аналогично аликилированию, 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^{220,225}.

Действие окиси серебра на бромамины. Интересный метод синтеза монозамещенных гидразинов предложил Кижнер^{118, 226–230}. Исходными веществами служили первичные амины с вторичным положением амино-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:

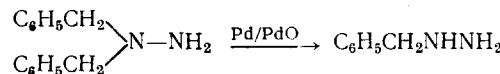




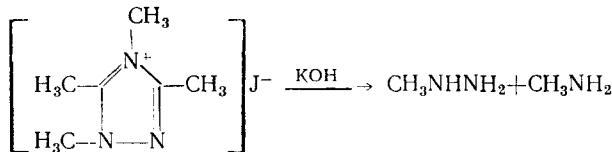
Метод был использован автором для получения гидразинов из 2-аминогексана, 4-аминогептана, 2-аминооктана, 3-метиламиноциклогексана и *l*-ментиламина. Однако метод этот довольно сложен и не может быть распространен на простейшие радикалы, так как амины с первичным положением аминогруппы при действии брома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

3. Прочие методы

Мы уже упоминали, что симметричные диалкилгидразины могут быть превращены вmonoалкилгидразины путем окисления вазосоединения с последующим гидролизом¹⁴⁷. В литературе описано получение бензилгидразина из несимм.-дibenзилгидразина при катализитическом разложении последнего над палладиевым катализатором²³¹.

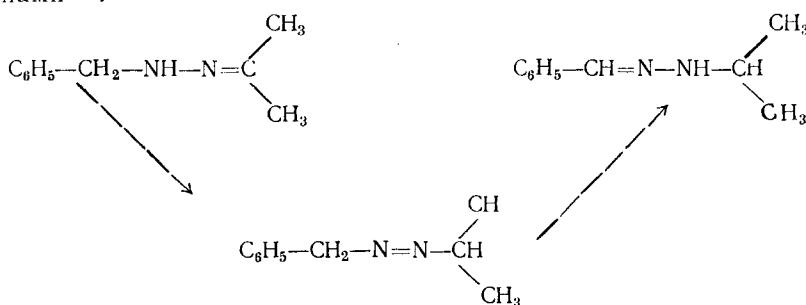


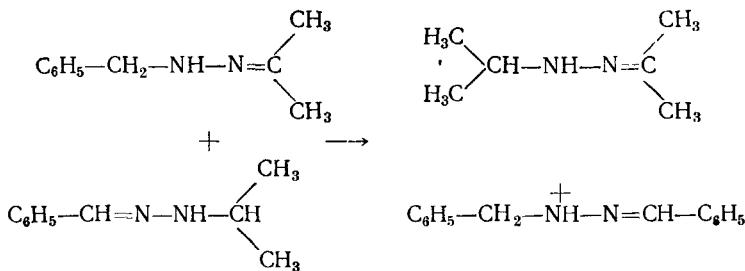
Метилгидразин получается при нагревании иодметилата 1,3,5-trimetil-1,2,4-триазола в 50%-ном растворе едкого кали^{232,233}, при этом одновременно выделяется метиламин:



Кроме того, есть указание, что метилгидразин образуется как побочный продукт при получении диазометана из гидразина и хлороформа²³⁴.

При нагревании бензилгидразона ацетона с хлористым водородом до 200° образуется изопропилгидразон ацетона (наряду с углеводородами, пиразольными и пиразолиновыми основаниями). По-видимому, вначале происходит смещение двойной связи в сопряженное положение (промежуточно образующееся азосоединение, распадаясь, дает начало углеводородам), а затем обменная реакция между двумя гидразонами²³⁵.



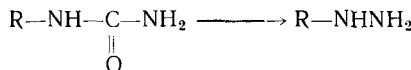


Образующийся при этом бензилгидразон бензальдегида в условиях реакции неустойчив.

Некоторые β -оксиэтилгидразины при нагревании до 200—215° отщепляют молекулу метилгидразина²³⁶. 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.²³⁷, но экспериментального подтверждения в дальнейшем не получила.

III. СВОЙСТВА МОНОАЛКИЛГИДРАЗИНОВ

Из всего многочисленного классаmonoалкил- и monoаралкилгидразинов наиболее хорошо исследованы свойства двух простейших представителей, а именно метил- и бензилгидразинов.

Низшие monoалкилгидразины 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 потенциометрическим титрованием константы диссоциации нескольких простейших гидразинов и среди них метил- и этилгидразинов²³⁸.

Аналогичными свойствами обладают и простейшие аралкилгидразины (бензилгидразин, β -фенилэтилгидразин)^{33, 160}.

Свободные основания высших алкилгидразинов вполне устойчивы. Начиная с C_{12} они твердые при комнатной температуре. Как сильные основания они поглощают углекислый газ, образуя карбонаты¹⁸.

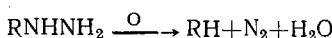
С кислотами алкилгидразины могут давать два ряда солей — кислые и нейтральные. Кислые соли получаются при взаимодействии оснований с избытком кислоты, а нейтральные — из кислых при растворении в воде и выпаривании. Хорошо кристаллизуются обычно кислые сульфаты, оксалаты и пикраты. Гидрохлориды низших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

Для получения свободных оснований из солей применяют неоднократную перегонку их с концентрированной и твердой щелочью или же с окисью бария^{11,160,185,187}. Есть еще одно указание о возможности выделить основание из сульфата метилгидразина действием жидкого аммиака²³⁹.

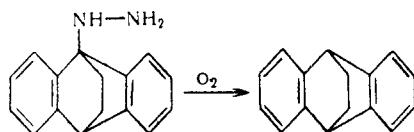
Алкилгидразины являются весьма агрессивными веществами, которые сильно разъедают кожу, каучук, корковые пробки и даже частично стекло¹⁸⁷. Опубликованы данные об ИК-спектре метилгидразина²⁴⁰.

Низшие алкилгидразины весьма токсичны. Так, метилгидразин в виде свободного основания даже при концентрации 0,1 промиль убивает низшие формы животных, бактерии и грибки²⁴¹.

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^{11,185,187}.

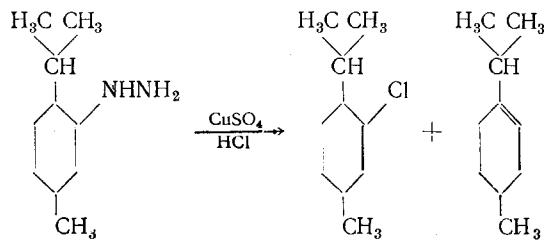


Иногда окисление кислородом воздуха проходит настолько легко, что свободное основание из соли вообще не может быть выделено, как это было показано на примере 9-гидразино-9,10-дигидро-9,10-этаноантрацена¹⁹⁵.

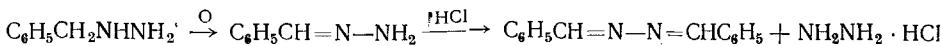


Окислительный распад такого рода аралкилгидразинов носит свободно-радикальный характер²⁴².

Окисление алкил- и циклоалкилгидразинов происходит особенно гладко при применении феррицианида калия¹¹⁸. Попытка провести автоокисление метилгидразина при помощи сульфата меди в соляно-кислой среде привела к смеси ментена и ментилхлорида²⁴³.



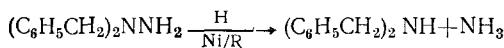
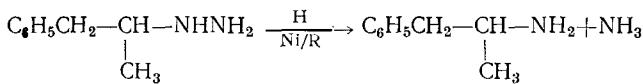
Воль и Естерлин¹⁸⁰, окислявшие бензилгидразин хлорным железом в кислой среде, получили бензальбазин и соль гидразина. Первоначальный процесс, по-видимому, состоит в образовании гидразона бензальдегида, который затем диспропорционирует:



9-Гидразино-9-фенилфлуорен при окислении также был превращен в соответствующее азосоединение²⁷.

Окислениеmonoалкилгидразинов было использовано для их количественного определения^{244,245}.

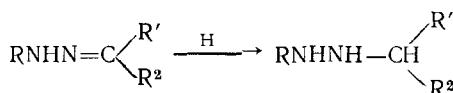
Моноалкилгидразины не восстанавливаются мягкими восстановителями. В жестких же условиях, например при каталитическом гидрировании над никелем Ренея, происходит гидрогенолиз N—N-связи. Этую реакцию изучал Хинман^{146,147,246}, что позволило впоследствии даже использовать ее для получения некоторых первичных и вторичных аминов¹



Реакции по NH₂-группе. Алкилгидразины вступают в реакцию с альдегидами и кетонами (в том числе и с сахарами), образуя соответствующие алкилгидразоны^{12, 20, 33, 60, 115, 159, 160, 194, 234, 247–250}.

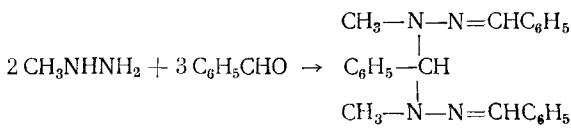


Алкилгидразоны могут быть использованы для синтеза симм.-диалкилгидразонов путем восстановления^{252–256}.

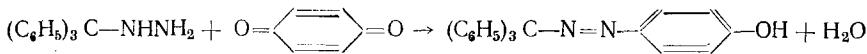


Попытки применить алкил- или аралкилгидразины для идентификации карбонильных соединений делал еще Фишер, однако большинство получающихся гидразонов оказались жидкими или плохо кристаллизующимися веществами.

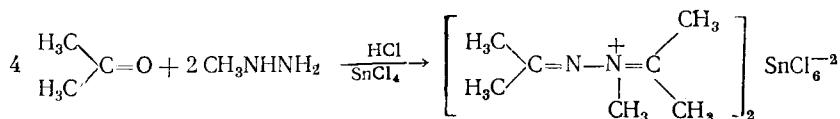
Иногда взаимодействие алкилгидразина с карбонильной группой протекает необычно. Так, метилгидразин, дающий с эквимолекулярным количеством бензальдегида гидразон нормального строения, с избытком бензальдегида образует трибензальметилгидразин²⁰:



Трифенилметилгидразин с *p*-бензохиноном образует не гидразон, а *p*-оксифенилазотрифенилметан²⁶.

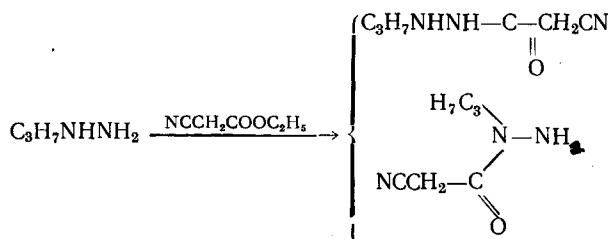


Метилгидразин со многими альдегидами и кетонами в присутствии соляной кислоты и четыреххлористого олова дает кристаллические гексахлорстаннаты N-метилкетазиния и -альдазиния^{257, 258}.



Ацилирование алкигидразинов идет по NH- или по NH₂-группе в зависимости от реагента и условий реакции. С мягкими ацилирующими агентами, например со сложными эфирами кислот, алкилгидразины образуютmonoацильные производные по NH₂-группе^{125, 259-262}.

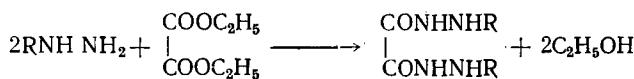
При взаимодействии пропилгидразина с этиловым эфиром циануксусной кислоты в зависимости от температуры опыта получается как симметричный (при охлаждении), так и несимметричный (при нагревании) цианацетилпропилгидразин²⁵⁹.



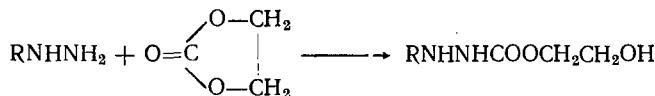
Алкилгидразины, ацилированные изоникотиновой кислотой, обладают антитуберкулезной активностью^{132, 133, 262-264} (см. стр. 387).

Аналогичные производные никотиновой кислоты обладают антидепрессивным действием²⁶⁵.

Взаимодействие алкилгидразинов с эфирами двухосновных кислот протекает как обычно и, например, в случае со щавелевым эфиром приводит к оксалилалкилгидразинам^{33, 185, 187}, причем ацилируется NH₂-группа:

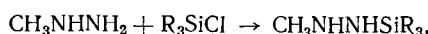


При взаимодействии эквимолекулярных количеств карбоната этиленгликоля с алкилгидразинами образуются β-оксиэтиловые эфиры замещенных гидразинкарбоновых кислот²⁶⁶.

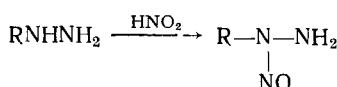


Об ацилировании по NH-группе см. ниже.

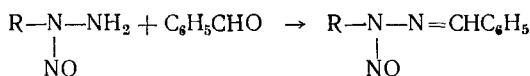
Реакции по NH-группе. Алкилирование алкилгидразинов галоидными алкилами, как уже упоминалось (см. стр. 362), происходит по замещенному атому азота, если этому не препятствуют стерические факторы, причем последовательно образуются несимм.-диалкилгидразины и соли триалкилгидразиния^{13, 18-20}. В случае галоидопроизводных с объемистыми радикалами получаются симм.-диалкилгидразины²⁶⁷⁻²⁶⁹. С триалкилсилхлоридом алкилгидразины также реагируют за счет NH₂-группы²⁷⁰.



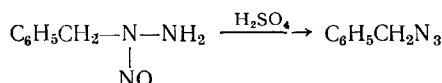
При действии на алкилгидразины азотистой кислоты образуются их нитрозопроизводные^{11, 30, 119, 160, 194, 271}:



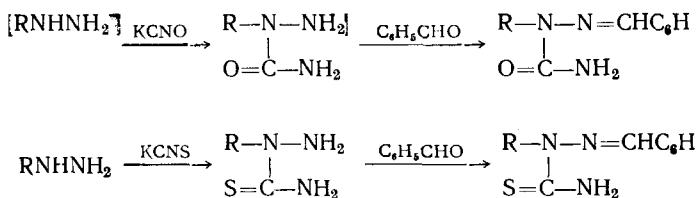
Нитрозоалкилгидразины — бесцветные, кристаллические, относительно устойчивые вещества, дающие характерное фиолетовое окрашивание с хлорным железом. Положение нитрозо-группы устанавливается тем, что они дают гидразоны с альдегидами, следовательно, содержат свободную аминогруппу^{11, 119}.



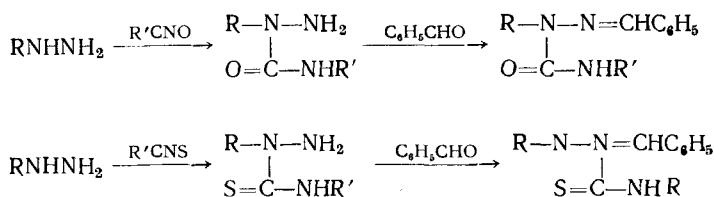
Нитрозобензилгидразин с разбавленной серной кислотой превращается в бензилазид¹¹⁹:



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

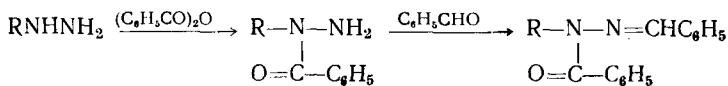


Аналогичные превращения имеют место при взаимодействии алкилгидразинов с эфирами изоциановой и изотиоциановой кислот

^{32, 185, 187, 272—279}.


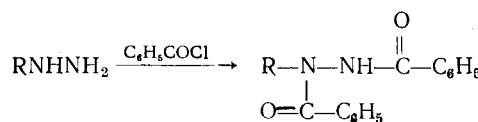
Эти реакции легко протекают при комнатной температуре и нет поэтому необходимости для их ускорения прибегать к нагреванию³³.

Ацилирование алкилгидразинов рассчитанным количеством ангидридов кислот приводит кmonoациальным производным, в которых ацильный остаток присоединяется к вторичному атому азота, что опять-таки может быть доказано образованием гидразонов с бензальдегидом^{78, 273}.



Иногда такое ацилирование можно провести и при действии сложных эфиров и даже самих кислот^{259—261}.

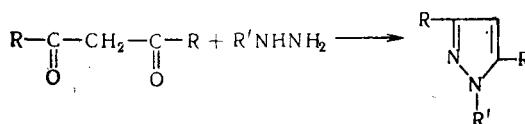
Если ацилирование проводить более жестко, например галоидангидридами кислот по Шоттен — Бауману или нагревать с избытком ангидрида кислоты, то реакция может идти и дальше, захватывая NH₂-группу и приводя, таким образом, к диацильным производным^{33, 67, 139, 159}:



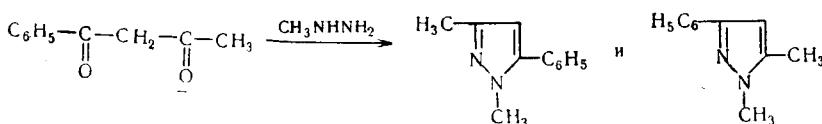
Последняя реакция применяется для идентификации алкилгидразинов.

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.

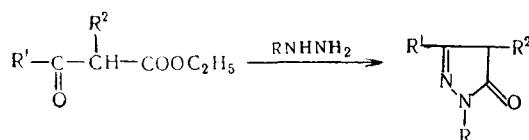
При взаимодействии алкилгидразинов с 1,3-дифункциональными соединениями образуются производные пиразола. Из 1,3-дикетонов или соответствующих ацеталей получаются 1-алкилпиразолы^{280—290}.



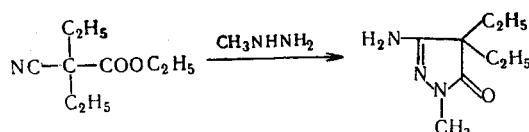
Реакция несимм.-дикетонов с алкилгидразинами приводит к двум изомерным пиразолам. Так, бензоилацетон при реакции с метилгидразином дает 1,3-диметил-5-фенилпиразол и 1,5-диметил-3-фенилпиразол в отношении 1:3²⁰⁹.



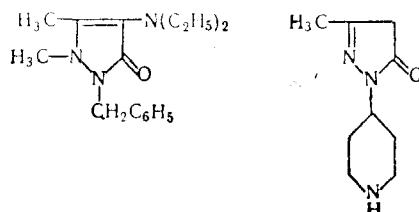
Аналогично, при взаимодействии ацетоуксусного эфира и его гомологов с алкилгидразинами получаются 1-алкилпиразолоны-5^{35, 75, 161, 281, 292—303}:



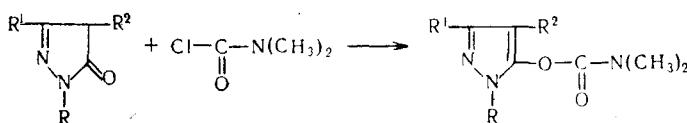
Метилгидразин с циануксусным или с этилциануксусным эфирам дает соответствующие аминопиразолоны^{300, 304, 305}:



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^{296, 297, 303}.



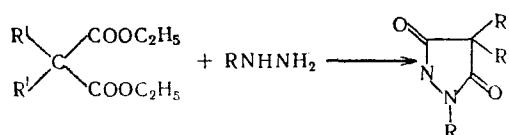
Полученные таким путем 1-алкилпиразолоны при взаимодействии с хлорангидридом диметилкарбаминовой кислоты превращаются в диметилкарбаматы окси пиразолов, обладающие сильным антихолинэстеразным действием^{109, 303–308}.



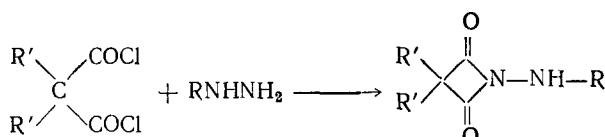
В частности соединение такого типа под названием «изолан» ($R = \text{изо-}C_3\text{H}_7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$) используется как инсектицид системного действия для борьбы с сосущими насекомыми — вредителями растений^{307–309}. Эффективен как афидид препарат «цидазол» ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$), менее токсичный для теплокровных, чем изолан^{109, 306}.

Описаны также пиразолоновые красители, получаемые сочетанием 1-алкилпиразолонов с различными ароматическими диазосоединениями^{75, 295, 310, 311}.

Замещенные малоновые эфиры с алкилгидразинами дают пиразолидинионы^{312–315}:

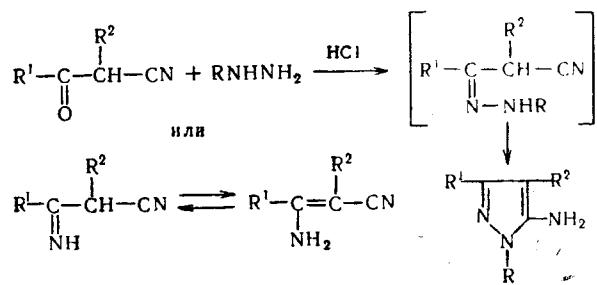


При этом побочно образуется азетидинион-2,4^{312, 315}, который может получиться и преимущественно, если на моноалкилгидразин действовать дизамещенным малонилхлоридом³¹⁶.

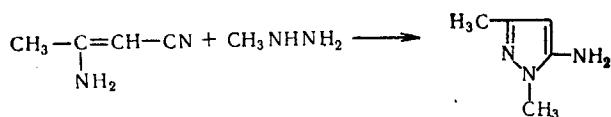


При взаимодействии алкилгидразинов с малононитрилом или его димером³¹⁷, с этоксиметиленмалононитрилом и его гомологами^{317–319}, с этоксиметиленциануксусным эфиром^{6, 318, 320} образуются производные аминопиразола.

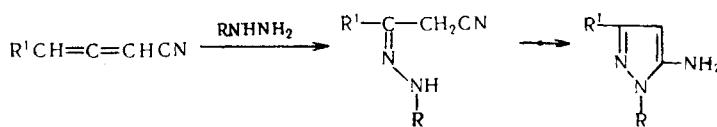
Наиболее удобным путем получения 5-аминопиразолов является реакция алкилгидразинов с β -кето- или β -аминонитрилами^{321, 322}.



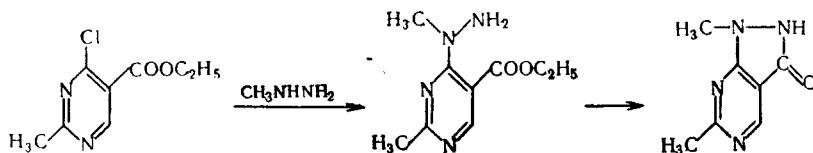
Так, например, из метилгидразина и димера ацетонитрила (нитрил β -аминоакротоновой кислоты) получен 1,3-диметил-5-аминопиразол с выходом 97%.^{290, 317}



Аминопиразолы образуются также при действииmonoалкилгидразинов на 1-цианалкадиены-1,2 (цианаллены)³²³:

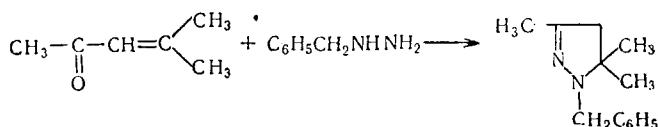


Конденсацией моноалкилгидразинов с более сложными цианидами могут быть получены конденсированные системы, содержащие ядро пиразола, например, пиразолопирамидины. Так, изопропилгидразин с 2-диметиламино-4-хлор-5-цианпиридином образует 1-изопропил-3-амино-6-диметиламино-(3,4-*d*)-пиридин⁶. Соответственно при действии метилгидразина на 2-метил-4-хлор-5-карбэтоксилипиримидин образуется 1,6-диметилпиразолено-(3,4-*d*)-пиридин. При этом удалось выделить первичный продукт замещения галоида на гидразинную группу³²⁴:

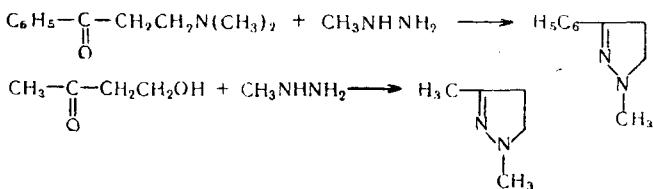


Ряд таких пиразолопиrimидинов синтезирован в последнее время, так как среди них обнаружены вещества, обладающие противораковой активностью, а также стимулирующим действием на сердце^{6, 318, 320}.

α , β -Непредельные альдегиды и кетоны реагируют сmonoалкилгидразинами с образованием 1-алкил- Δ^2 -пиразолинов^{235, 282, 325–330}. Например, окись мезитила, реагируя сベンзилгидразином, дает 1-бензил-3,5,5-триметилпиразолин³²⁶.



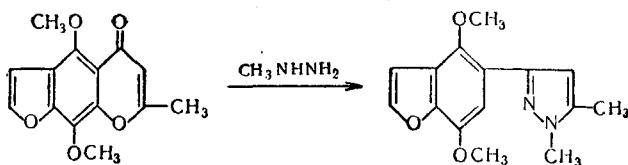
Пиразолины получаются также при взаимодействии алкилгидразинов с некоторыми амино- и оксикетонами. Так, из метилгидразина с β -диметиламинопропиофеноном³³¹ и метилгидразина с β -кетобутанолом²⁸² были получены соответствующие пиразолины:



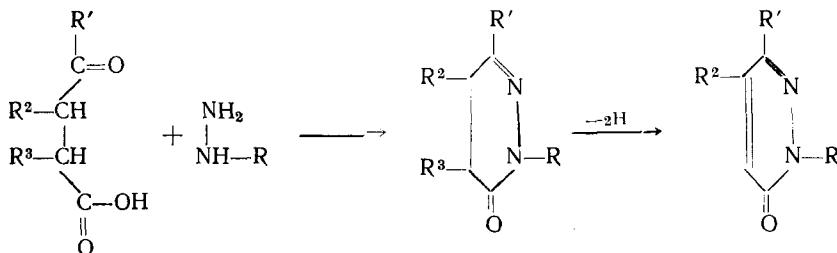
Из метил- и бензилгидразина и 1-диметиламинометилциклогексанона образуются пиразолины, являющиеся замещенными производными гидрированных индазолов²⁸⁰:



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 у-пиронового кольца³³²:

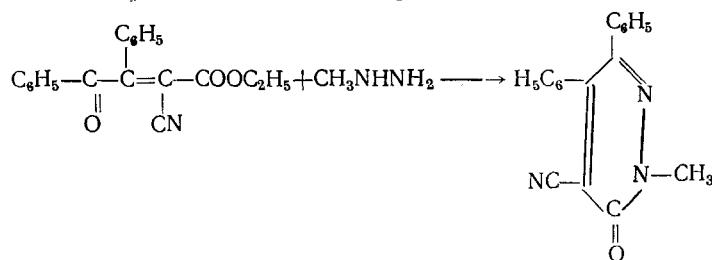


Конденсация γ -кетокислот или их реакционноспособных производных сmonoалкилгидразинами дает 4,5-дигидропириазоны-6, которые легко дегидрируются в соответствующие пириазоны-6^{315, 333}.

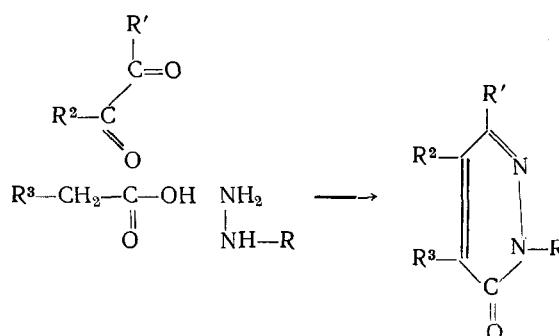


Пиридазон-6 можно синтезировать и без стадии дегидрирования, если исходить из соответствующей ненасыщенной кислоты. Например, из

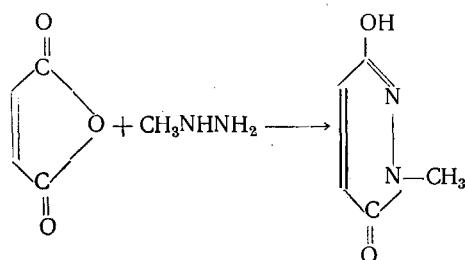
этилового эфира β , γ -дифенил- α -циан- γ -кетокротоновой кислоты и метилгидразина был получен 1-метил-3,4-дифенил-5-цианпириазон-6³³⁴:



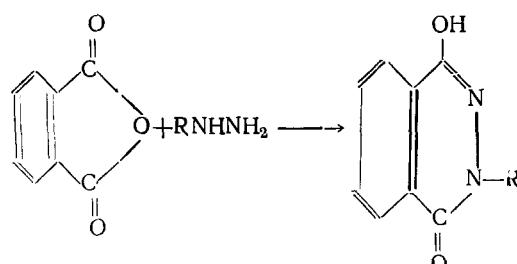
По методу Шмидта и Дрюэ^{335, 336} в одну стадию конденсируют три компонента:monoакилгидразин, β,γ -дикарбонильные соединения или их реакционноспособные производные и кислоты с α -метиленовой группой или их реакционноспособные функциональные производные:



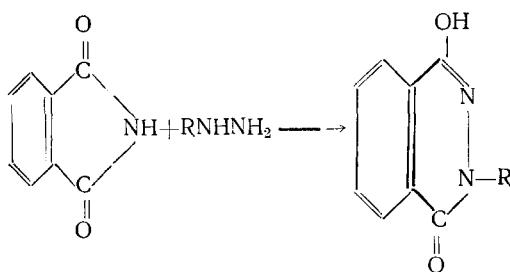
Оксипириазоны могут быть получены при взаимодействии малеинового ангидрида сmonoалкилгидразинами. Так, из метилгидразина с малеиновым ангидридом образуется 1-метил-3-оксипириазон-6³³⁷:



Аналогично реагируют другие алкилгидразины^{338, 339}. Из фталевого ангидрида и monoалкилгидразинов при совместном нагревании получаются соответствующие оксифталазоны^{339–342}:



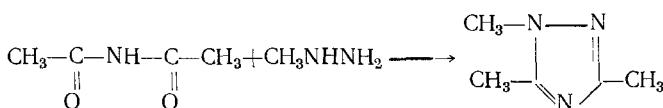
Так же реагирует и фталимид^{341, 343–347}:



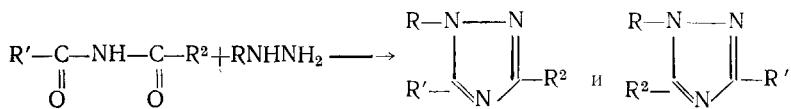
В этой области имеется довольно много публикаций, так как некоторые производные пиридазина, например, 1-метил-3,4-дифенил-5-цианпирида-зон-6, обладают аналгетическим и жаропонижающим действием^{312, 313, 333, 334, 336}.

1-Алкил-4,5-дихлорпиридазоны-3 запатентованы как бактерио- и фунгистатические вещества³⁴⁸.

Конденсацияmonoалкилгидразинов с диациламинаами, являющаяся частным случаем реакции Эйнхорна — Бруннера, приводит к замещенным 1,2,4-триазолам^{349—351}. Например, из диацетиламина и метилгидразина получается 1,3,5-триметил-1,2,4-триазол³⁵⁰:



Если ацильные остатки в амиде неодинаковы, то реакция приводит к смеси двух изомерных триазолов³⁴⁹:



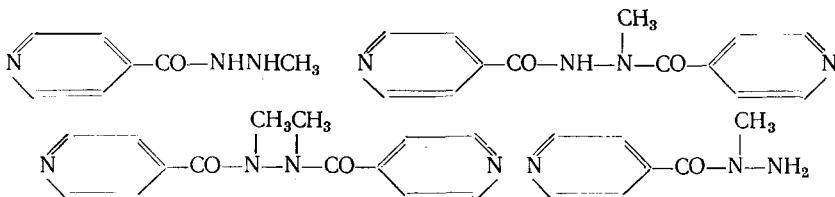
IV. О БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ АЛКИЛ- И АРАЛКИЛГИДРАЗИНОВ

Как уже упоминалось ранее, низшие моноалкилгидразины являются токсичными веществами²⁴¹. Есть даже указание о том, что исследование было ограничено из-за токсичности алкилгидразинов³⁵². Однако высшие алкилгидразины обладают гораздо меньшей токсичностью и часто цennыми фармакологическими свойствами.

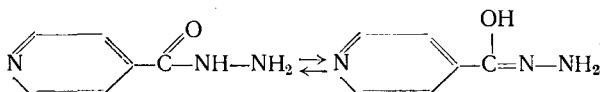
В связи с высокой противотуберкулезной активностью гидразида изоникотиновой кислоты были изучены многие его производные, а также гидразиды других кислот^{132—134, 262—264, 353}. Так как алкилиденовые и арилалкилиденовые производные гидразида изоникотиновой кислоты обладают высокой противотуберкулезной активностью, было высказано предположение, что их активность обусловлена гидролизом их в организме по связи C=N с образованием гидразида изоникотиновой кислоты¹³². Для проверки этого был синтезирован ряд 1-алкил-2-изоникотиногидразинов общей формулы 4-C₅H₅N—CONHNHR, где R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉, i-C₄H₉, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, циклогексил, 4-метилциклогексил, 3-метилциклогексил, сорбитил-1, C₆H₅CH₂, 4-CH₃OCH₂CH₂CH₂, C₆H₅CH(CH₃), C₆H₅(CH₂)₂CH₂. У всех этих соединений обнаружена высокая противотуберкулезная активность *in vivo*¹³².

Аналогичные производные никотиновой кислоты обладают антидепрессивным действием²⁶⁵.

Интересно отметить, что противотуберкулезная активность производных гидразида изоникотиновой кислоты исчезает, если в гидразиновой группе заместить все атомы водорода. Так,mono- и дизоникотиноилметилгидразин обладают противотуберкулезной активностью, а у дизоникотиноильного производного симм.-диметилгидразина ее уже нет. Неактивен также несимм.-изоникотиноилметилгидразин²⁶² и изоникотиноильные производные различных пиразолинов^{354, 355}.



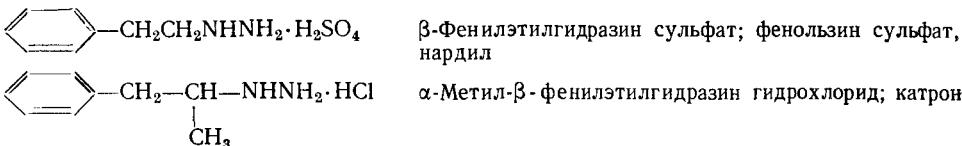
Таким образом, для существования противотуберкулезной активности, по-видимому, необходимо наличие водородного атома при амидном азоте. Этот факт подтверждает предположение о связи между антитуберкулезной активностью гидразида изоникотиновой кислоты и ее способностью переходить в псевдокислоту, которая может образовывать металлические комплексы²⁶²:



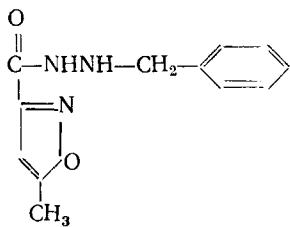
При лечении туберкулеза легких гидразидом изоникотиновой кислоты (изониазид)³⁵⁶ было замечено, что пациенты не только прибавляли в весе, но преодолевали состояние депрессии и находились в хорошем настроении. В еще большей степени оказывает влияние на психику изоникотинолизопропилгидразин (марсилид) *. В связи с этим ведется интенсивное изучение психофармакологических свойств различных алкил-, аралкилгидразинов и их ацильных производных^{1-3, 49, 100, 123, 128, 129, 143, 145, 198, 253, 268, 357-368}. Антидепрессивное действие этих соединений основывается на подавлении фермента моноаминооксидазы, что ведет к обогащению человеческого мозга серотонином³⁵⁷.

Хорошими ингибиторами моноаминооксидазы оказались гидразины, содержащие 1-фенил-2-пропильный остаток¹. Такие аралкилгидразины являются более сильными ингибиторами моноаминооксидазы, чем соответствующие амины, обладают более продолжительным действием и снижают кровяное давление^{1, 362}. Замещение в фенильном ядре, его гидрирование, алкилирование или ацилирование у атомов азота либо замена фенила на гетероциклический радикал приводят к резкому падению ингибирующей активности.

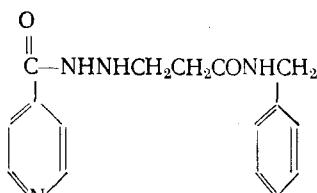
В настоящее время в разных странах производятся следующие ингибиторы моноаминооксидазы, являющиеся производными алкил- и аралкилгидразинов и применяемые для лечения психических заболеваний³⁶³:



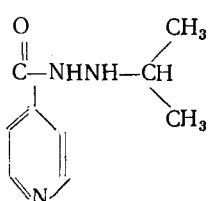
* Марсилид больше уже не применяется в качестве противотуберкулезного средства³⁵⁶.



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



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



Изоникотиноилизопропилгидразин; ипрониазид фосфат, марсилид

Для всех этих препаратов разработаны различные качественные цветные реакции ³⁶³.

Среди аралкилгидразинов найдены вещества, стимулирующие деятельность гладкой мускулатуры матки подобно окситоцину ⁷⁻⁹. 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 гипотенсивным, седативным, анальгетическим, местноанестезирующим, спазмолитическим, противоревматическим и антибластомным действием ¹⁴⁴. 162, 197, 206, 247, 249, 267.

Наконец, алкилгидразины находят широкое применение в качестве промежуточных веществ при синтезе более сложных лекарственных веществ ^{6, 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 полученияmonoалкилгидразинов, но наиболее важные специфичны для этих структур. Еще больше разницы в химических реакциях mono- 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, R. Nufer, A. Connaway, H. Horita, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2805 (1959).
2. W. Martin, L. Swett, Am. pat. 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. Paganini, Chimia, **15**, 314 (1961); РЖХим. **1961**, 24Ж137.

6. P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, J. Duey, *Helv. chim. Acta*, **42**, 763 (1959).
7. А. Н. Кудрин, Г. С. Короза, А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Материалы IX Всесоюзной конференции по фармакологии, 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. Wiland, *Die Hydrazine*, Stuttgart, Enke, 1913.
12. N. W. Sidwick, *Organic Chemistry of Nitrogen*, Oxford Press, 1937.
13. Г. Д. Биркит, Г. А. Михалек, *Усп. химии*, **21**, 1472 (1952); G. D. Birkit, 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. Schamberger, *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. Nöber, F. Kircher, M. Bock, *Angew. Chem.*, **54**, 90 (1941).
29. F. Klages, G. Nöber, 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. Lemíger, *Coll.*, **4**, 271 (1932).
34. Англ. пат. 695513 (1959); 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, Ам. пат. 594453 (1947); C. A., **42**, 3429 (1948).
46. M. Rink, S. Mehta, *Naturwiss.*, **45**, 313 (1958).
47. E. Buhle, A. Moore, F. Wiselogel, *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 ¹³.
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. Jacob, Герм. пат. 598185 (1931); Friedl., **20**, 1, 343.
 75. H. Piepenbrink, O. Bayer, S. Petersen, Пат. ФРГ 843449 (1952); С. А., **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); С. А., **39**, 5504 (1949).
 88. G. Веноит, Bull. soc. chim., **6**, 708 (1939).
 89. G. Веноит, Там же, **14**, 242 (1947).
 90. Ф. Я. Первейев, В. Ершова, ЖОХ, **30**, 3554 (1960).
 91. E. Baggett, Proc. Chem. Soc., **28**, 259 (1912).
 92. G. Gever, C. O. Keele, Am. пат. 2660607 (1953); РЖХим., **1955**, 30007.
 93. C. Ganssei, P. Rumpp, 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**, 10Л1230.
 102. F. Klages, G. Nöber, 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. Erlenmeier, Helv. chim. Acta **39**, 1045 (1956).
 106. K. Ronco, B. Prijs, H. Erlenmeier, Там же, **39**, 1253 (1956).
 107. K. Ronco, B. Prijs, H. Erlenmeier, 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. Ebñother, E. Jucker, A. Lindermann, 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. Gutmann, 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); C. A., **51**, 5113 (1957).
 136. Швейц. пат. 309769 (1955); C. A., **51**, 5113 (1957).
 137. Швейц. пат. 309770 (1955); C. A., **51**, 5113 (1957).
 138. Швейц. пат. 309771 (1955); C. A., **51**, 5113 (1957).
 139. H. Ramsperger, J. Am. Chem. Soc., **51**, 918 (1929).
 140. C. Gerrick, G. Drake, H. Lochte, Там же, **58**, 160 (1936).
 141. D. DeSrevens, P. Strachan, M. Dughi, A. Halamandaris, J. Med. and Pharmac. Chem., **3**, 533 (1961).
 142. E. Testa, A. Bonati, G. Raganelli, 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. Bergel, Monatsh., **89**, 83 (1958).
 149. R. Hinman, J. Am. Chem. Soc., **78**, 1645 (1956).
 150. R. Huisgen, F. Jokob, 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. Dagarovsky, 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. Silbergard, 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); C. A., **47**, 5357 (1953).
 183. K. Alder, F. Puschner, 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. Bremer, Ber., **52**, 1284 (1919).
 189. H. Bäckström, 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, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3874 (1956).
204. H. Sisler, A. Kelmers, Пат. ФРГ 964865 (1956); С., **1958**, 558.
205. F. Hurley, Ам. пат. 2901511 (1959); РЖХим., **1961**, 7Л80.
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**, 12Л68.
215. B. Rudner, Ам. пат. 2909567 (1959); РЖХим., **1961**, 15Л123.
216. B. Rudner, L. Young, M. Brooks, Ам. пат., 2929847 (1960); РЖХим., **1961**, 17Л97.
217. G. Omietanski, Ам. пат. 2945884 (1960); РЖХим., **1961**, 17Л316.
218. G. Omietanski, Ам. пат. 2955108 (1960); РЖХим., **1961**, 21Л62.
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. Meuwissen, R. Gösl, *Angew. Chem.*, **69**, 754 (1957).
223. G. Gever, K. Hayes, *J. Org. Chem.*, **14**, 813 (1949).
224. R. Gösl, A. Meuwissen, *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. Birkofger, *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. Kipfer, *Ber.*, **45**, 501 (1912).
235. A. H. Koest, P. C. Sagitullin, *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, *Beiträge 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. Rosepe, *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. B. Гринштейнс, Э. Бауманис, Изв. АН ЛатвССР, 1960, № 2, 107.
260. T. Bracci, M. Viat, Gazz. chim. Ital., 91, 1461 (1961).
261. F. Weygand, W. Steglich, Пат. ФРГ 1059914 (1959); РЖХим., 1961, 24Л91.
262. J. Cushman-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. р., № 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. Orsingher, Rend. Ist. super. sanità, 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. Oppermann, 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. Sedlacek, 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. Кногг, 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. Zerbì, 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. Bigness, 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. Ebner, E. Jucker, A. Lindemann, Helv., chim. Acta 42, 1201 (1959).
294. S. Veibel, K. Eggertsen, S. Linholz, 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. Ebner, 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. Valentín, Coll., 1933, 84.
303. E. Jucker, A. Ebner, A. Lindemann, Швейц. пат. 342578 (1960); РЖХим., 1961, 7Л338.
304. J. Druey, P. Schmidt, Helv. chim. Acta, 37, 1828 (1954).
305. E. Taylor, J. Walton, 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. Fenik, A. Loria, W. Recknow, Ам. пат. 2865748 (1958); РЖХим., 1961, 5Л600.
312. A. Ebner, 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. Mac Donald, L. Yaffe, Canad. J. Chem., 32, 823 (1954); РЖХим., 1956, 912.

315. E. Jucker, Angew. Chem., **71**, 321 (1959).
316. A. Ebneröther, 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. Druet, Helv. Chim. Acta, **42**, 349 (1959).
319. C. Cheng, R. Robins, J. Org. Chem., **21**, 1240 (1956).
320. P. Schmidt, K. Eichenberger, J. Druet, 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, ЖХХ, **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. A. Н. Кост, С. И. Суминов, В. В. Ершов, ЖХХ, **30**, 498 (1960).
326. А. Н. Кост, Г. А. Голубева, ЖХХ, **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, ЖХХ, **32**, 1703 (1962).
331. R. Hinman, R. Elleason, R. Campbell, 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. Druet, P. Schmidt, Швейц. пат. 331977 (1958); РЖХим., **1961**, 7Л343.
335. P. Schmidt, J. Druet, Helv. chim. Acta, **37**, 134 (1954).
336. J. Druet, P. Schmidt, Швейц. пат. 320131 (1957); РЖХим., **1960**, 74554.
337. K. Eichenberger, A. Staehelin, J. Druet, 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, Am. 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. Sieffken, 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