

УДК 547.717.1

ЭТИЛЕНИМИН: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА

П. А. Гембицкий, Н. М. Лойм и Д. С. Жук

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	229
II. Методы синтеза этиленимина	229
III. Строение и свойства	234
IV. Реакции этиленимина и его производных	238
V. Идентификация и количественное определение этиленимина	250
VI. Воздействие на живые организмы	251
VII. Основные направления технического использования	252

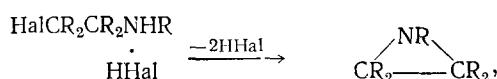
I. ВВЕДЕНИЕ

Этиленимин и его производные обладают рядом весьма интересных физических, химических и биологических свойств и в связи с этим привлекают все возрастающее внимание ученых разных специальностей. Наряду с теоретическим и научным интересом, этиленимин, некоторые его производные и полиэтиленимин находят также значительное практическое применение. Настоящий обзор имеет целью осветить в краткой форме основные методы синтеза, особенности молекулярного строения и свойств, химическую реакционную способность и основные направления практического использования этиленимина в медицине и технике.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЭТИЛЕНИМИНА

Подавляющее большинство известных способов синтеза этиленимина и его производных можно разделить в соответствии с типом реакции, приводящей к замыканию 3-членного гетероцикла, на четыре группы методов: 1) реакции внутримолекулярной конденсации с отщеплением элементов кислоты; 2) термолиз других азотсодержащих гетероциклов; 3) реакции циклизации некоторых замещенных при азоте производных (оксимов, гидразонов, дихлораминов); 4) реакции присоединения к $C=C$ - или $C=N$ -связям.

Реакции внутримолекулярной конденсации. Синтез этиленимина был осуществлен впервые в 1888 г. Габриэлем¹ действием влажной окиси серебра на гидробромид β -бромэтиламина. Полученному веществу Габриэль ошибочно приписал строение виниламина. Эта ошибка была исправлена Марквальдом, который установил для полученного Габриэлем продукта природу вторичного амина² и циклическое строение^{3, 4}, одновременно был вскрыт истинный механизм реакции Габриэля как циклизации β -галоидэтиламинов:



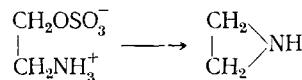
имеющей довольно общий характер.

Так, целый ряд свободных β -галоидэтиламинов^{5, 6}, *бис*-(β -хлорэтил)-аминов^{7, 8} и даже *трис*-(β -хлорэтил)-амин⁹ гладко циклизуются в водном, водно-спиртовом или водно-ацетоновом растворах с образованием соответствующих этилениминийгалогенидов, которые затем постепенно гидролизуются с раскрытием цикла. В отсутствие сильных нуклеофилов ($S_2O_3^{2-}$, HCO_3^-) этилениминиевые ионы сравнительно стабильны и могут накапливаться в растворах в значительных количествах*. Они могут быть обнаружены титрометрически (тиосульфат) и выделены либо в виде трудно растворимых пикратов¹² и пикрилсульфонатов⁶, либо в виде свободных оснований добавлением щелочных агентов (реакция Габриэля).

Скорость циклизации галоидалкиламинов зависит от природы атома галоида и характера замещения у обоих реакционных центров молекулы: атома азота и углеродного атома, несущего галоид. Она возрастает при переходе от Cl к Br и I¹⁰. Отрицательный индукционный эффект сульфонильной и ацетильной группировок в 2-хлор-3-сульфонамидобутане¹³ и 1-бром-1-ацетил-2-фениламине¹⁴ настолько облегчает замыкание цикла, что оно протекает самопроизвольно с выделением соответствующего галоидоводорода. Отмечается также¹⁵⁻¹⁷ благоприятный эффект α -метильного, α , β -циклоалкильного и даже β , β -гем-диметильного замещений у реакционного центра, связанный, по-видимому, с соответствующим изменением конформаций молекул исходных галоидалкиламинов. Накопление объемистых заместителей, однако, может создать пространственные затруднения у реакционного центра, препятствующие нуклеофильной атаке азотного атома или даже совершенно исключающие циклизацию, как это имеет место в случаях 1-хлор-2N-фениламино-1,1,2-трифенилэтана¹⁸ и 1-хлор-2N-ацетил-1,1-дифенилэтана¹⁹.

Реакцию Габриэля как метод синтеза этилениминов изучали различные авторы на многочисленных примерах. Было описано получение этим путем кроме самого этиленимина²⁰⁻²⁷, N- и C-алкил-²⁸⁻³⁵ и арилзамещенных³⁶⁻⁵³ этилениминов, бициклических структур, включающих этилениминный цикл³³, а также C-ацил-¹⁴, C-карбокси-⁵⁴ и N-сульфонилзамещенных⁵⁵⁻⁶⁴ производных этиленимина. Она неприменима лишь для получения N-ацильных производных⁶⁵.

Вторым наиболее распространенным после реакции Габриэля способом получения этилениминов является в принципе сходный с нею синтез Венкера⁶⁶⁻⁷⁶, который заключается в циклизации действием щелочи кислых β -аминоалкилсульфатов:



Наиболее существенным отличием этого метода от реакции Габриэля являются пониженные⁷⁷ скорости циклизации β -аминоалкилсульфатов по сравнению с галоидалкиламинами. Увеличение времени контакта образующегося этиленимина с горячим щелочным раствором повышает, однако, степень его гидролитического расщепления и соответственно снижает выход. Решение проблемы выхода в синтезе Венкера было найдено в сокращении времени контакта, либо путем повышения температуры реакции⁷⁸, либо путем быстрой отгонки этиленимина, образующегося

* Поскольку производные этиленимина характеризуются чрезвычайно высокой биологической активностью, продуцирование и распад этилениминиевых ионов находит свое отражение также в биологической активности растворов^{10, 11}.

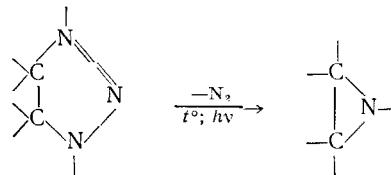
при медленном добавлении аминоэтилсульфата к кипящей водной щелочи⁷⁹. Достигнутые при этом выходы (до 91%) совпадают с таковыми для реакции Габриэля. Схема синтеза Венкера лежит в основе большинства промышленных установок по получению этиленимина^{80, 81}.

Изучением циклизации стереоизомерных β -галоидалкиламинов и β -аминоалкилсульфатов установлено, что она всегда сопровождается обращением конфигурации. Так, циклизация *d*, *l*-*treo*- или *l*(+)-*treo*-3-амиnobутанолов-2 приводит⁸² к *мезо*-2,3-диметилэтинилимину (*цис*-изомеру), в то время как *l*(+)-*эрритро*-изомер дает *l*(-)-2,3-диметилэтинилимин (*транс*-изомер). Подобно этому *цис*-2,3-дифенилэтинилимин может быть получен⁸⁷ циклизацией *l*- или α -изо- β -хлораминодибензилов, а *l*-*транс*- и *d*, *l*-*транс*-изомеры — из *l*- и *d*, *l*- β -хлор- α -аминодибензилов, соответственно. В случае систем, для которых *транс*-замыкание невозможно, образование этиленимиинного цикла не имеет места. Так, при обработке щелочью стереоизомерных α -аминоциклогексилсульфатов этиленимииновое производное (циклогексенимин) дает только *транс*-изомер⁸³.

По типу реакций Габриэля — Венкера протекает большое число синтезов (главным образом различных С-ацильных замещенных) производных этиленимина при взаимодействии вицинальных дигалоидкетонов^{84—91}, -эфиров^{92—94}, -нитрилов^{95—97} или α -галоидзамещенных α , β -ненасыщенных кетонов^{98—100} и эфиров^{101—104} с аммиаком и аминами, а также аналогичная реакция α , β -ненасыщенных кетонов с иодными комплексами аммиака и аминов^{105, 106}. При этом реакция с аммиаком приводит к незамещенным при азоте производным этиленимина, реакции с первичными аминами — к замещенным, а реакции со вторичными аминами — к соответствующим четвертичным этиленимииневым соединениям^{99, 100}.

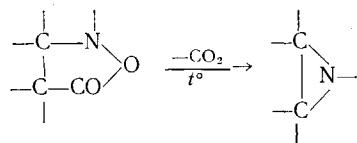
В наиболее общем виде отмеченные реакции могут быть описаны как циклизации бифункциональных соединений типа $(R_2CX)_2$ ($R = H$ или углеводородному радикалу, X-атому галонда, сульфатной, нитратной или другой полярной группировке) аммиаком или аминами в присутствии или в отсутствие акцепторов кислоты. Одна из таких реакций — конденсация дихлорэтана с аммиаком в присутствии окиси кальция^{107, 108} оказалась настолько удачным способом синтеза этиленимина, что сразу же после своего открытия получила промышленное оформление на установках фирмы Dow Chemical¹⁰⁹. Специалисты этой фирмы считают¹¹⁰, что успешное развитие производства этиленимина по этому методу в скором времени приведет к весьма значительному снижению его стоимости.

Термолиз азотсодержащих гетероциклов. Подобно синтезу циклопропанов по Кижнеру, термическое^{111—116} или фотолитическое¹¹⁷ разложение 1,2,3-триазолинов приводит к производным этиленимина:



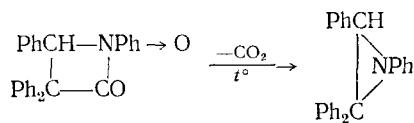
Аналогия в построении двух напряженных циклов распространяется, по-видимому, и на механизм термолиза. В отличие от пиролиза пиразолинов, который предполагает предварительное прототропное перемещение двойной связи в положение 1,2- (катализируемое щелочью), термическое разложение дигидротриазолов, содержащих в своем цикле готовую азогруппировку, не требует применения щелочного катализатора.

Весьма сходное направление термолиза известно¹¹⁸⁻¹²⁰ для другого пятичленного гетероцикла — оксазолидона-2:



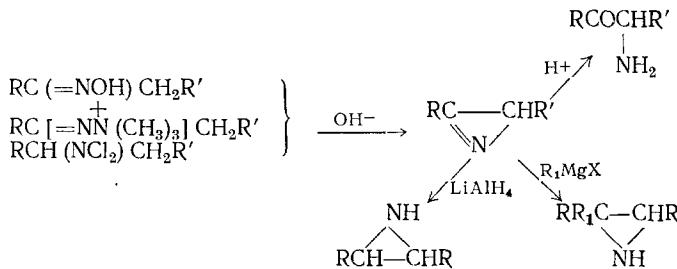
Различие между двумя методами заключается в том, что если в первом случае сужение цикла сопровождается элиминированием азогруппировки в виде молекулы азота, то во втором — фрагмент лактамного кольца удаляется в виде молекулы углекислоты. И если разложение триазолинов проводят простым нагреванием, то пиролиз оксазолидонов-2 необходимо проводить в присутствии щелочного растворителя, поскольку выделяющаяся углекислота может взаимодействовать с этиленимином.

Следует отметить также наблюдавшееся¹⁸ образование полифенилированного этиленимина (1,2,3,3-тетрафенилэтиленимина) при нагревании продукта присоединения дифенилкетена к N-фенилоксиму бензальдегида:



Попытка получения подобным образом других производных этиленимина оказалась безуспешной.

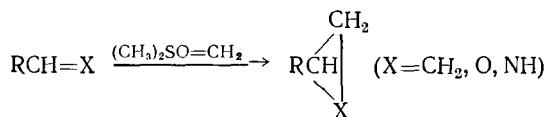
Циклизация оксимов, гидразонов, хлораминов. Перегруппировки некоторых производных оксимов (тозилатов^{121, 122}, Mg-галогенидов¹²³⁻¹²⁹) и гидразонов (метилиодидов диметилгидразонов¹³⁰) строения $RC(=NX)CH_2R'$, где $X=OH$ или $+N(CH_3)_3$, а также сходно построенных N,N-дихлор-втор.-алкиламинов^{131, 132} в α -аминокетоны и -спирты:



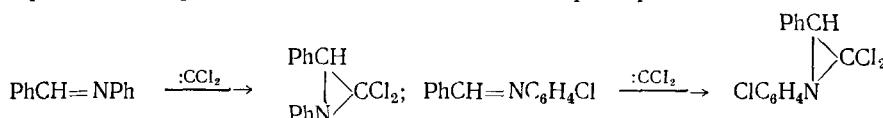
объединяют общие циклические промежуточные продукты — соответствующие азирины или аллоксиэтиленимины. Восстановление последних (алюмогидридом или гриньяровскими реактивами) и использование мягких условий гидролиза продуктов реакции (лед + NH_4Cl) позволило превратить отмеченные перегруппировки в метод синтеза соответствующим образом замещенных этилениминов.

Присоединение по C=C и C=N-связям. К числу циклизаций путем присоединения по C=C- или C=N-связям относится ряд сравнительно недавно открытых реакций метилирования восприимчивых к нуклеофильной атаке C=N-связей иминов и иминирования соответствующим

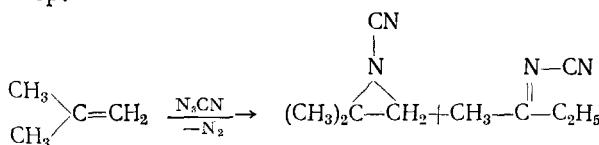
образом активированных олефиновых $C=C$ -связей с помощью нестойких и чрезвычайно активных соединений радикального или ионного характера. Так, в самое последнее время было показано^{133–136}, что сульфонийилиды, образующиеся при разложении соответствующих сульфониевых солей сильными щелочами в безводном диметилсульфоксиде, реагируют с полярными $C=C$, $C=O$ или $C=N$ -связями, давая с хорошими выходами производные циклопропана, окиси этилена и этиленимина, соответственно:



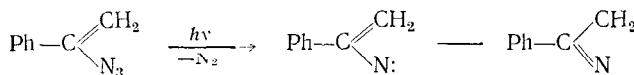
Аналогичное направление известно и для реагентов радикального характера — карбенов и их азотных аналогов — нитренов или азокарбенов. Присоединение углеводородных карбенов по $C=N$ -связям иминов^{137, 138} или азокарбенов по олефиновым $C=C$ -связям^{139, 140} однозначно приводит к производным этиленамина, например,



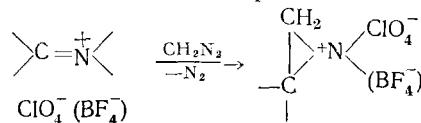
Так как нитрены возникают при термическом или фотолитическом разложении азидов, рассмотренная схема лежит, по-видимому, также в основе описанных в литературе случаев синтеза производных этиленамина непосредственным взаимодействием олефинов с некоторыми азидами (сульфонилазидами^{141–143}, цианазидом¹⁴⁴, азидом карбаминовой кислоты¹⁴⁵), например:



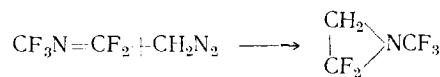
Помимо присоединения по кратным связям, некоторые нитрены характеризуются способностью к реакциям внутримолекулярной циклизации^{146–148}. Например, при фотолизе *трет*-бутилазида и α -азидостирола были получены с хорошими выходами 2,2-диметилэтиленимины¹⁴⁶ и 2-фенилазирин¹⁴⁷:



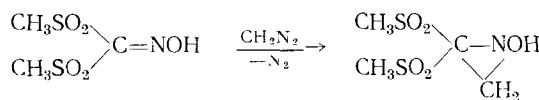
Еще одним широко распространенным метилирующим средством является диазометан. Действительно, присоединение диазометана по $C=N$ -связям иминов дает триазолины — исходные вещества для синтеза этилениминов термолизом (см. выше). В случае же солей третичного иминия со слабо нуклеофильными анионами (перхлоратов и фторборатов) подобная нуклеофильная атака диазометана прямо приводит^{149–152} к соответствующим этиленимииниевым производным с высоким выходом:



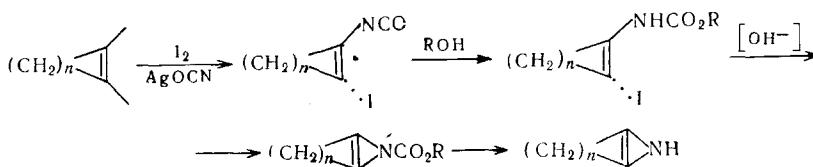
Подобным образом реагируют полифторированные имины¹⁵³, например:



а также *бис*-метансульфонилизонитрозометан¹⁵⁴:



Следует отметить также синтез конденсированных этилениминов из циклических олефинов (главным образом в ряду стероидов) гидролизом соответствующих иодкарбаматов, полученных реакцией олефинов с иодом в присутствии избытка AgOCN ^{155, 156}:



III. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА

Физические свойства. Замыкание 3-членного CCN -гетероцикла сопровождается значительным возрастанием т. кип., удельного веса и некоторых других физических постоянных, связанных с межмолекулярным взаимодействием (см. табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Физические свойства этиленимина и диметиламина

Соединение	Т. кип., °C	Т. пл., °C	d_4^{20}	γ , дин/см	η , сп	Т. всп., °C	Ссылки на литературу
Этиленимин	55–56	–78,0	0,837	32,8	0,418	–11,1	157, 158
Диметиламин	7,4	–96,0	0,680	18	0,37	–	159

Отмеченная закономерность связана с характерной для этиленимина повышенной (как по сравнению с нециклическими аналогами, так и по сравнению с изологами) интенсивностью $\text{H}=\text{N} \dots \text{H}$ -водородного связывания.

Термохимические свойства. Ниже приведены основные термохимические величины этиленимина:

	<i>Ккал/моль</i>
Теплота сгорания $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_{\text{ж}}$	$380,34 \pm 0,15$
Теплота образования $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_{\text{ж}}$	$21,96 \pm 0,14$
Теплота образования $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_{\text{р}}$	26
Теплота испарения $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$	4

Сопоставление приведенного^{109, 160} экспериментального значения энергии образования этиленимина с рассчитанным суммированием по энергиям связей (12 ккал/моль) дает для энергии напряжения 3-членного гетероцикла величину 14 ккал/моль.

Растворимость и свойства водных растворов. Значительный практический интерес представляет рассмотрение 3-компонентной системы: этиленимин — вода — едкий натр. О разделении и составе фаз в этой системе ценные сведения дает соответствующая тройная диаграмма¹⁶¹ (см. рис. 1). Здесь каждая точка внутри области, ограниченной бинодальной кривой и верхней связывающей линией, отвечает системе, разделяющейся на две жидких фазы. Их состав можно определить по точкам пересечения соответствующих связывающих линий с бинодальной кривой и основанием треугольника.

Подробное изучение ряда физических свойств водных растворов этиленимина: плотности, преломления, температур замерзания и кипения, поверхностного напряжения и вязкости в зависимости от концентрации показывает¹⁶¹, что все они претерпевают резкие изменения в точке с соотношением этиленимиин: вода равным 1:2. Характер этих изменений (минимумы, изломы и точки перегиба на кривых) свидетельствует об образовании своеобразного химического соединения этиленимина с водой отмеченного состава. ИК спектроскопическое исследование 1:2 соединения этиленимина с водой указывает на отсутствие в его спектре характеристических частот этиленимина и позволяет приписать ему циклическую структуру хелатного гидрата, образованного путем межмолекулярного OH- и NH-связывания. Интересно отметить, что парахор и термохимические свойства этого соединения также свидетельствуют о том, что 3-членный гетероцикл в нем должен быть разомкнут *.

Молекулярная структура. Подобно циклопропану, замыкание 3-членного CCN-кольца сопровождается значительным искажением валентных углов, которое, в свою очередь, приводит к появлению существенного кольцевого напряжения. Ясно, что отмеченное напряжение в первую очередь отражается на молекулярной структуре этиленимина: энергиях связей, величинах межатомных расстояний и углов и т. д. Интересную информацию в этом отношении дают такие методы, как спектроскопия, радиоспектроскопия, масс-спектроскопия и дифракция электронов. Так, анализ радиоспектра этиленимина показывает, что иминный водород (NH-связь) этиленимина не лежит в плоскости кольца¹⁶²⁻¹⁶⁵. Сопоставление экспериментальной интенсивности полос с рассчитанной подтверждает вывод о некoplanарности молекулы. Из радиоспектра этиленимина были определены^{166, 167} также структурные параметры его молекулы и величины составляющих дипольного момента (см. табл. 2).

Приведенные в табл. 2 значения совпадают с рассчитанными¹⁶⁸ из результатов изучения дифракции электронов.

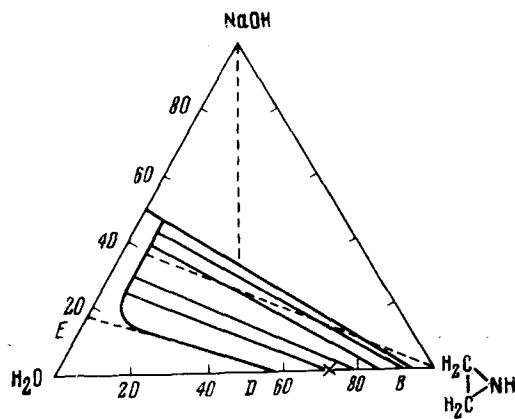


Рис. 1. Тройная диаграмма системы этиленимин (вода) едкий натр при 20°

* Аналогичные результаты, полученные сотрудниками фирмы Dow, приведены в проспекте этой фирмы за 1965 г. В проспекте указаны некоторые оригинальные физические постоянные этиленимина, а также рекомендации по его транспортировке, хранению, технике безопасности при работе с ним и устойчивости различных конструкционных материалов в контакте с этиленимином.

ТАБЛИЦА 2

Структурные параметры молекулы этиленимина
(по данным радиоспектроскопии)

Связь	Длина связи, \AA	Угол	Величина угла	Составляющая μ	Величина μ (D)
C—C	1,480	C ₂ NH	112°	μ_b	1,670
C—N	1,488	H ₂ CC	159°45'	μ_c	0,890
C—H	1,083	HCH	116°41'	$\mu_{\text{общ}}$	1,890

Анализ ИК и КР спектров этиленимина^{169–174} также позволяет сделать некоторые заключения о строении его молекулы. Наличие повышенных (3012–3078 см^{-1} по сравнению с 2800–2980 см^{-1} в алифатических аминах) частот СН-валентных колебаний указывает на значительное напряжение 3-членного гетероцикла. То же кольцевое напряжение в этиленимине приводит к возрастанию полярности NH-связи и некоторому снижению собственной частоты ее колебания по сравнению с алифатическими аминами¹⁷⁵. Отмеченный факт согласуется с низкими константами основности этиленимина и его производных. Значительный сдвиг NH-частот (от 3357 до 3280 см^{-1}) при переходе от газообразного этиленимина к жидкому объясняется¹⁷⁶ интенсивным NH...N-водородным связыванием. Деформационные колебания кольца в областях 1210 и 857–820 см^{-1} , отмеченные также в спектрах циклопропана и окиси этилена, согласуются с расчетом на основе трехмассовой треугольной модели. Исследование колебательных спектров замещенных производных этиленимина показывает^{177, 178}, что эти частоты резко изменяют интенсивность и даже смещаются при замещении водородных атомов цикла.

Дипольный момент этиленимина, вычисленный из результатов измерения диэлектрической постоянной бензольного раствора, составляет¹⁷⁹ $1,73 \pm 0,1 D$. Составляющие константы ЯКР для этиленимина равны¹⁸⁰: $x_{aa} = 0,69 \text{ мэц}$; $x_{bb} = 2,17 \text{ мэц}$; $x_{cc} = -2,86 \text{ мэц}$.

С помощью масс-спектроскопии определен^{181, 182} потенциал ионизации этиленимина, равный $9,94 \pm 0,15 \text{ eV}$.

Пространственная изомерия. Подобно циклопропану, плоскостное строение кольца этиленимина приводит к существованию двух (*цис*- и *транс*-) геометрических изомеров для 2,3-двузамещенных производных. Как и в случае циклопропана, внутренне-компенсированная *цис*-форма оптически неактивна (мезо-форма), тогда как *транс*-изомер, а также С-однозамещенные производные могут быть разделены на оптические антиподы. Изомерные этиленимины несколько отличаются по физическим константам. Интересны также различия геометрических изомеров в отношении способности к передаче сопряжения между двумя ненасыщенными группировками. *Цис-транс*-изомеризация 2,3-двузамещенных этилениминов катализируется¹⁸³ облучением или сухим HCl.

Еще один вид пространственной изомерии производных этиленимина связан с наличием азотного атома в кольце. Существование у N-замещенных этилениминов оптических изомеров, обусловленных асимметрией трехвалентного пирамидального азота, предполагалось уже давно¹⁸⁴, но определено было доказано лишь в последнее время^{185–189} с помощью ЯМР техники по наличию двух триплетных резонансов кольцевых протонов.

Электронное строение. Так как две *sp*-гибридных атомных орбиты не могут образовывать друг с другом угол меньше 90°, строение 3-членных колец циклопропана, окиси этилена и этиленимина не укладывается

в рамках гипотезы направленных валентностей Полинга. В этом случае приходится предположить, что соответствующие связывающие орбиты не направлены прямо друг к другу, как требует эта гипотеза, а изгибаются, образуя так называемые «банановые» связи (см. рис. 2).

Для образования кольца углеродные атомы используют¹⁹⁰ свои гибридные ($2s-2p$) σ -орбиты (под углом 92°). Этот тип связывания — промежуточный между боковым π -связывающим и концевым σ -связывающим способами перекрывания¹⁹¹⁻¹⁹³. Меньшее перекрывание изогнутых связей возмещается меньшим ущербом для орбит при меньшем изгибе. Как показывают теоретические расчеты^{194, 195}, эти орбиты кольца теперь становятся sp^4 , i^2 -орбитами вместо обычных тетраэдрических sp^3 -орбит.

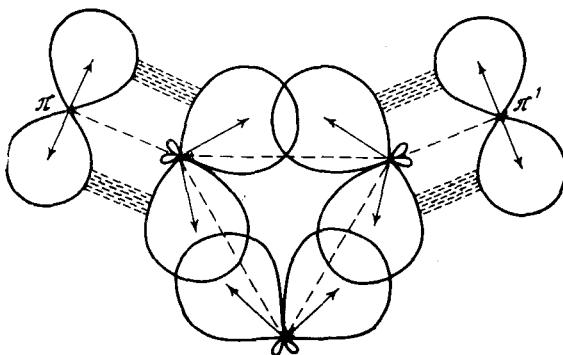


Рис. 2. Электронное строение молекулы этиленимина (проекция на плоскость: атомы π и π' , обладающие p -электронами, присоединены к общим углеродным атомам кольца)

Изучение молекулярной структуры этиленимина показывает, что образовавшиеся sp^4 , i^2 -связи короче нормальных однократных C—C или C—N-связей. Высокий p -характер эндо-орбит кольца приводит к высокому s -характеру внешних связей ($sp^{2.28}$ -экзо-связи). Эти связи образуют между собой углы в 116° , что превышает значение $109,5^\circ$ для тетраэдрического угла. Такая напряженная структура накладывает отпечаток на все свойства соединений с трехчленным циклом. Наиболее важным из них является перекрывание (показано пунктиром на рис. 2) изогнутых связей кольца с соседними p -орбитаами заместителей (например, двойной связи или бензольного кольца) или свободными электронными парами атомов галоидов, известное под названием сопряжения.

Количественную оценку сопряжения с этилениминным циклом дает сопоставление констант σ Гамметта для этилениминной, диметиламиинной и аминной группировок, вычисленных¹⁹⁶ из химических сдвигов сигналов фтора (F^{19}) в ЯМР спектрах соответствующих m - и p -фторфениламинов.

Этилениминогруппа	$\sigma_{\text{инд}} = +0,066$	$\sigma_{\text{сопр}} = -0,290$
Диметиламииногруппа	$+0,098$	$-0,530$
Аминогруппа	$+0,115$	$-0,486$

Из этого сопоставления видно, что если индукционный эффект 3-членного гетероцикла близок к эффектам нециклических групп, то способность его азотного атома к сопряжению с бензольным кольцом сильно понижена. Такой эффект включения азотного атома в 3-членный цикл связан со снижением перекрывания регибридизованных эндо-орбит четырехвалентного азота с π -орбитаами бензольного кольца.

О положении этиленимина в ряду циклических иминов. В ряду циклических иминов напряженный 3-членный цикл этиленимина занимает особое место. Так, в ИК спектрах при переходе от циклов с большим числом атомов, где существенное напряжение отсутствует, к напряженным 3- и 4-членным циклам наблюдается¹⁹⁷ постепенное смещение верхней границы частот СН-связей (от 2919 см^{-1} в гексаметилиенимине до 3078 см^{-1} в этиленимиине). В обратном порядке изменяются NH-частоты (с увеличением напряжения в цикле происходит снижение NH-частот) и возрастает основность циклических иминов.

Сопоставление интенсивностей УФ поглощения N-фенилзамещенных циклических иминов и диметиланилина в областях 250 и 290 мкм * позволяет заключить¹⁹⁸, что энергия сопряжения азотного атома с бензольным кольцом возрастает при переходе от этиленимина к высшим циклическим иминам и диметиланилину. Подобным образом с увеличением цикла происходит закономерное снижение ионизационного потенциала

Число n в	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ (\text{CH}_2)_n \end{array}$	>NH	1	2	3	4	5
			9,8	8,9	8,9	8,7	8,5

Ионизационный потенциал, eV

и устойчивости соответствующих комплексов с триметилбором¹⁹⁹.

Отмеченные факты находят наиболее общее и фундаментальное выражение в химических сдвигах спектров ЯМР циклических иминов. Полученные результаты²⁰⁰ показывают, что минимальную электронную плотность имеет атом азота трехчленного цикла. Для него следует ожидать минимальной способности к присоединению протона и, следовательно, минимальной основности.

IV. РЕАКЦИИ ЭТИЛЕНИМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Все многочисленные реакции этиленимина и его производных можно разделить на две приблизительно равные большие группы. Первую из них составляют реакции, в которых участвует только свободная электронная пара азотного атома, а этиленимин выступает лишь как аминосоединение. Основной особенностью реакций этого типа у этиленимина является связанное с нестабильностью напряженного 3-членного гетероцикла, сравнительно легкое превращение их в реакции второй группы. В связи с этим проведение их требует специальных предосторожностей, главным образом в смысле отсутствия кислот и сильных нуклеофильных реагентов.

Реакции второй группы, приводящие к раскрытию 3-членного гетероцикла, составляют наиболее интересную страницу в химии этиленимина — своеобразного соединения, сочетающего одновременно свойства насыщенного и ненасыщенного состояний углеродных (и азотного) атомов. Особой реакцией раскрытия является полимеризация**, протекающая путем ступенчатого нанизывания молекул этиленимина полимерной цепью с этиленимииниевым ионом на ее растущем конце.

* Линейно связанного с делокализационным взаимодействием бензольное кольцо — азот.

** Полимеризация этиленимина и свойства полиэтенимина, см. Усп. химии, 34, 1249 (1965).

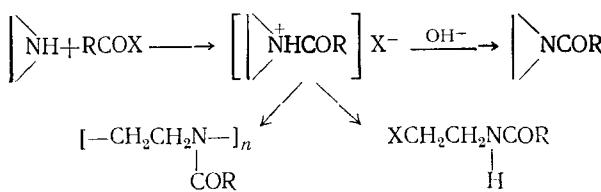
1. Реакции с сохранением цикла этилениминов

Протонизация. Для определения термодинамической константы протонизации этиленимина использовалось потенциометрическое титрование его соляной или хлорной кислотами в водных растворах нейтральных солей^{201–205}. Полученные при этом кривые титрования имеют характерный для слабых оснований вид. При сопоставлении расчетанного²⁰² для этиленимина значения pK_a (7,88) с соответствующими константами диметиламина (10,72) и аммиака (9,25) обращает внимание значительное снижение основности азотного атома, включенного в 3-членный цикл (см. выше).

Была изучена²⁰⁶ температурная зависимость протонизации этиленимина и определена теплота его нейтрализации $\Delta H^0 = 11,6$ ккал/моль. Она ниже соответствующей величины для NH_3 , что также свидетельствует о низкой основности этиленимина.

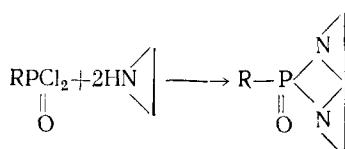
Комплексообразование. Способность этиленимина выступать в качестве донора свободной пары электронов азота проявляется также в комплексообразовании его с ионами металлов переходных групп^{179, 206–208}. Тип связи этиленимина, который выступает в качестве лиганда, с ионами металлов и их координационные числа в этих соединениях подобны таковым соответствующих аммиачных комплексов. В соответствии с пониженной основностью этиленимина, прочность этих соединений понижена по сравнению с аналогичными аммиачными комплексами.

Ацилирование и алкилирование. Взаимодействие этиленимина с ангидридами и хлорангидридами кислот приводит к получению соответствующих этиленациламидов лишь в том случае, если образующаяся кислота сразу же выводится из сферы реакции с помощью того или иного акцептора кислоты^{209–214}. В противном случае образующиеся в результате реакции N -ацилэтилениминевые соединения претерпевают дальнейшее превращение с раскрытием цикла и образованием замещенных β -ацилэтиламидов или их полимеров:



Полученные таким образом этиленациламиды представляют собой весьма неустойчивые соединения²¹⁰. Некоторые из них проявляют интересные биологические свойства и используются в технике. Следует особо отметить триэтиленимид циануровой кислоты^{215–217} (триэтиленмеламин или ТЭМ) — первый этилениминовый препарат, у которого был обнаружен терапевтический эффект при лечении рака и саркомы²¹⁸. Это открытие сразу же привело к многочисленным синтезам других этилениминовых производных триазина и некоторых сходно построенных гетероциклических систем: пиримидина, пурина, тетразина и других.

Реакцией между этиленимином и хлорокисью фосфора²¹⁹ было положено начало наиболее многочисленному классу канцеролитических производных этиленимина — этиленфосфорамидам²²⁰. Возможности варьирования их свойств открываются²²¹ при введении в POCl_3 сначала одного какого-либо заместителя (или двух) и последующей реакции с этиленимином:

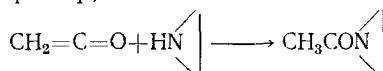


Аналогичный ряд этилентиофосфорамидов получен^{222, 223} на основе хлорангидридов тиофосфорной и тиофосфиновых кислот.

От рассмотренных реакций в принципе отличается предложенный недавно²²⁴ метод ацилирования этилениминов. Он исходит непосредственно из этиленимина и соответствующей свободной кислоты и не требует применения щелочных агентов. В качестве своеобразного дегидратирующего агента в этом методе используется 1,3-дициклогексилкарбодиимид. Особые удобства этот метод представляет при получении этиленимидов аминокислот; он применим также к карбоновым и сульфоновым кислотам.

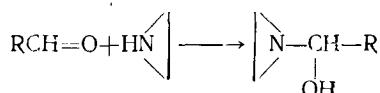
Поскольку алкилирование аминов, как правило, требует более жестких условий, чем ацилирование, в применении к этиленимину оно обычно не дает индивидуальных мономерных N-алкилэтилениминов, а примеры успешного алкилирования ограничиваются небольшим числом реакций с наиболее активными галоидными алкилами^{215, 225}. Интересно отметить что этилениминное кольцо, стабилизированное двумя алкильными заместителями при углеродных атомах цикла²²⁶ или включением в бициклические структуры циклогексенимина²²⁷ и спиро-циклогексилэтиленимина²²⁸ нормально алкилируется и даже дает устойчивые четвертичные этилениминиевые соединения при действии избытка галоидных алкилов.

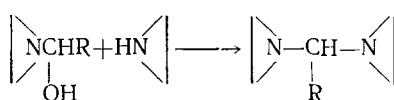
Присоединение по кратным связям. В то время как отмеченные реакции приводят к продуктам, рассмотренным в предыдущем разделе, они протекают гораздо более гладко, так как не сопровождаются отщеплением каких-либо веществ кислотного и нуклеофильного характера. Так, присоединение этиленимина по C=C-связям кетенов^{229, 230} позволяет получать с выходами, близкими к количественному, соответствующие этиленациламиды, например,



Подобным образом этиленимин легко присоединяется активированными двойными связями эфиров²³¹⁻²³⁴ и нитрилов²³⁵⁻²³⁷ α, β -ненасыщенных кислот, а в присутствии катализитических количеств металлического натрия, также и сопряженными двойными связями диенов^{238, 239} и стиролов^{238, 240}. Аналогичная реакция этиленимина с хиноном^{241, 242} положила начало новому классу противоопухолевых препаратов — этилениминохинонам и -гидрохинонам.

Присоединение этиленимина по карбонильным C=O-связям альдегидов и кетонов приводит сначала²⁴³⁻²⁴⁷ к соответствующим метилолэтилениминам — малоустойчивым соединениям^{215, 248}, склонным к полимеризации или расщеплению на исходные компоненты. Метилолэтиленимины способны присоединить вторую молекулу этиленимина, другого амина или аммиака с образованием диаминометанов²⁴⁹⁻²⁵³:

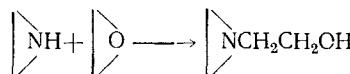




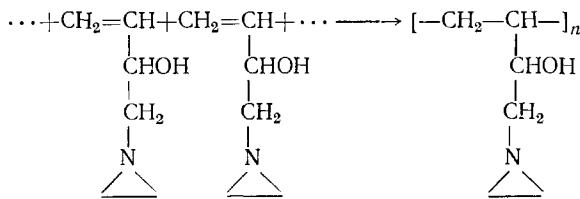
Рассмотренная схема имеет довольно общий характер. В реакции этиленимина с α, β -непредельными альдегидами и кетонами первой стадией является присоединение по $C=C$ -связи^{254, 255}. Вторая молекула этиленимина присоединяется по $C=O$ -связи с образованием *бис*-этилениминокарбинолов, проявляющих заметный противоопухолевый эффект²⁵⁶.

Из реакций присоединения этиленимина по $C=N$ -связям наиболее изучена реакция с изоциановой кислотой²¹⁵ и ее эфирами^{257–260}, которая приводит к этиленмочевинам. Этиленмочевины и особенно *бис*-этиленмочевины (на основе диизоцианатов) находят применение в текстильной промышленности для обработки синтетических и природных волокон и тканей из них.

Присоединение в результате раскрытия напряженных циклов. Подобно другим аминам, этиленимин энергично раскрывает 3-членные кольца эпоксидов^{261–263}, присоединяя образующуюся β -оксиэтильную группировку к своему азотному атому:



Из подобных соединений следует отметить этоксен — продукт присоединения этиленимина к моноокиси дивинила^{264–267} — наиболее мощный цитостат в ряду производных этиленимина. Интересный канцеролитический препарат синтезирован²⁶⁸ также радикальной полимеризацией этоксена:



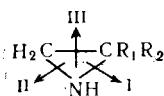
В полученном полимере, обладающем по сравнению с этоксеном пониженной токсичностью, сохраняются этилениминные циклы и противоопухолевая активность последнего.

Описана также аналогичная реакция с этиленсульфидом²⁶⁹. Примером отмеченного направления для самого этиленимина является реакция его димеризации²⁷⁰.

Из прочих реакций этиленимина, общих с другими аминами, следует отметить конденсации его с дибораном²⁷¹, триметилбором¹⁹⁹, щелочными металлами²⁷² и металлоганическими соединениями²⁷³, а также образование галоидаминов при действии гипогалогенидов^{274–277}.

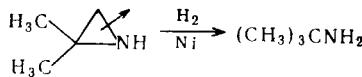
2. Реакции с раскрытием цикла этилениминов

В общем случае несимметрично замещенных этилениминов здесь следует ожидать известного многообразия продуктов в соответствии с тремя возможными направлениями раскрытия:



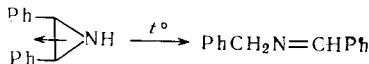
Ясно, что все три отмеченных направления осуществляются далеко не всегда. Определенные заключения о строении образующихся продуктов позволяет сделать рассмотрение характера атакующего реагента. В этом отношении различают реакции гомолиза (неполярными реагентами) и гетеролиза (полярными реагентами). Все реакции гомолиза строго следуют предсказанному для них направлению разрыва по наименее полярной связи, однако для гетеролитических реакций соответствующая обратная закономерность выполняется далеко не всегда. Здесь необходимо учитывать также нуклеофильность атакующего реагента. Самостоятельную область реакций раскрытия цикла составляют перегруппировки производных этиленимина, протекающие обычно с участием полярного заместителя в 3-членном кольце.

Гомолитические раскрытия этилениминного цикла. Гидрогениционный гомолиз 3-членного цикла несимметрично замещенных этилениминов протекает исключительно по наименее полярной связи. Так, единственным продуктом гидрогенолиза 2,2-диметилэтиленимина (на Ni-катализаторе при 130°) является *трет.*-бутиламин²⁷⁸⁻²⁸⁰.

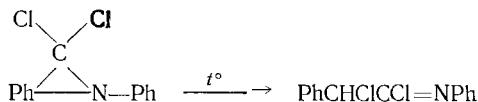


Следует отметить, что катализический гидрогенолиз 3-членного гетероцикла протекает несколько труднее, чем кратной связи; в соответствии с этим удается осуществить селективное гидрирование C≡N-связи в β-(2,2-диметилэтиленимино)-пропионитриле²³⁵ или C=C-связи в N-вилнилэтиленимине²⁸¹ в присутствии этилениминного цикла.

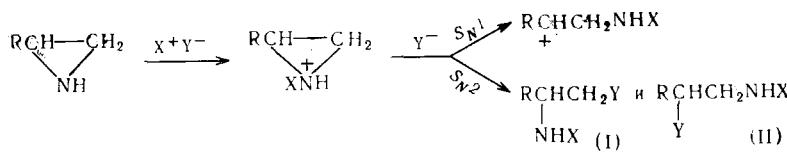
Другим примером гомолитического раскрытия 3-членного гетероцикла служит термическая изомеризация производных этиленимина. Требованию минимальной полярности подвергающейся гомолизу связи здесь отвечает сравнительно редкое направление раскрытия кольца по C—C связи, например,^{282, 283}:



В 2,2-дихлор-1,3-дифенилэтиленимине значительная поляризация связей, соседних с CCl₂-группой, приводит к тому, что пиролитическому разрыву подвергается противоположная этой группировке связь (C—N) кольца²⁸⁴:

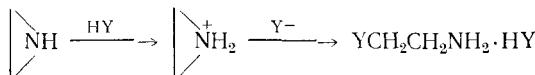


Гетеролитические раскрытия этилениминного цикла различными нуклеофилами. Когда 3-членное кольцо в несимметричных этилениминах раскрывается полярным реагентом XY, возможны продукты двух типов (I) и (II).



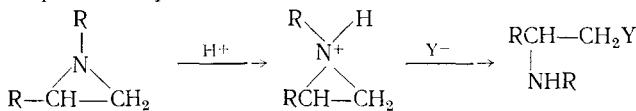
В зависимости от характера реагента и замещения в этилениминном цикле может преобладать или образовываться исключительно один из них. Так, гидролиз алкилированных этилениминов в кислых растворах дает в большинстве случаев продукты типа (II), отвечающие преимущественному разрыву связи при третичном углеродном атоме, аммониолиз аммиаком и аминами уже не обладает такой специфичностью и приводит к смеси продуктов (I) и (II), а все остальные нуклеофильные раскрытия цикла приводят главным образом к продуктам типа (I). Дело в том, что в зависимости от нуклеофильного характера атакующего реагента гетеролиз кольца этиленимина может протекать по двум различным механизмам: 1) катионоидного присоединения, включающего протонизацию азотного атома, разрыв кольца с образованием карбоневого катиона и присоединение нуклеофилла (мономолекулярный механизм типа S_N1) и 2) разрыва в результате нуклеофильной атаки анионом Y^- протонизированного кольца (бимолекулярный механизм типа S_N2). Если первое направление в силу большей устойчивости замещенного карбоневого катиона приводит исключительно к продуктам типа (II), второе направление ведет преимущественно (ввиду меньшей электронной плотности метиленовой группы и меньших стерических препятствий для атаки) к продуктам типа (I).

Действие кислот на этиленимин сопровождается быстрым раскрытием протонизированного 3-членного кольца в результате нуклеофильной атаки аниона кислоты и присоединения этого аниона к одному из углеродных атомов цикла с образованием соответствующего β -замещенного этиламина:



С несимметрично замещенными этилениминами реакция приводит к двум изомерным продуктам; однако в каждом отдельном случае преобладает одно из указанных направлений. Так, основными продуктами взаимодействия пропиленимина с галоидоводородными кислотами являются β -галоидизопропиламины^{29, 30}, в случае же 2-фенилэтиленимина образуются преимущественно α -изомеры^{36, 39-41}.

Изучение кинетики раскрытия этилениминных циклов рядом сильных нуклеофилов (см. табл. 3) показало²⁸⁵⁻²⁸⁸, что во всех изученных случаях она подчиняется закономерностям реакций второго порядка, а это означает, что гетеролиз кольца сильными нуклеофилами протекает преимущественно по бимолекулярной схеме S_N2 -типа. Наиболее вероятным механизмом этих реакций является атака нуклеофилом метиленового звена в протонизированном кольце этиленимина по схеме:



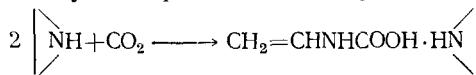
Из табл. 3 видно также, что скорости рассматриваемых реакций определяются, в основном, нуклеофильным характером аниона и в меньшей степени зависят от замещения в этилениминном кольце.

Изучение стереохимии реакции диастереомерных этилениминов с кислотами показывает, что, подобно замыканию, раскрытие 3-членного цикла производных этиленимина сопровождается обращением их конфигурации. Так, взаимодействие *цикло*- и *l*(—)-*транс*-2,3-диметилэтиниминов с уксусной кислотой²⁸⁹ дает в результате *транс*-раскрытия кольца *d,l*-*трео*-2-ацетокси-3-аминобутан в первом случае и *l*(—)-*эритро*-2-ацетокси-3-аминобутан — во втором. Подобным образом, взаимодействием *d,l*-*эритро*-2-фенил-3-метилэтинимина с HCl был получен²⁹⁰ *d*, *l*-*трео*-1-фенил-1-хлор-2-амино-пропан, который при кипячении с 50%-ной KOH снова дает исходный этиленимин.

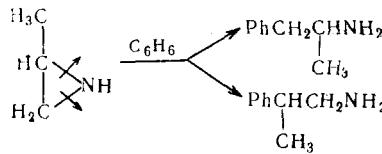
Кинетика раскрытия этилениминных циклов различными нуклеофилами

Нуклеофил	$k \cdot 10^6$ моль ⁻¹ ·сек ⁻¹ при 25°			
	Этиленимин	2-Метиленитиленимин	2,2-Диметилэтинимин	N-Бутилэтинимин
Cl ⁻	5,48	3,56	7,56	4
Br ⁻	28,5	17,8	33	8,3
CNS ⁻	230	145	243	110
I ⁻	436	168	297	—
S ₂ O ₃ ²⁻	5360	5920	4880	3500

Из прочих реакций раскрытия этилениминного цикла с участием кислотных агентов следует отметить своеобразную реакцию этиленимина с CO₂²⁹¹, приводящую к производным неустойчивого N-виниламина;



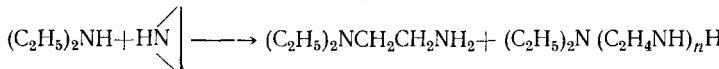
а также инициируемое кислотами Льюиса аминоэтилирование ароматических углеводородов этиленимином и его производными²⁹².



Здесь также несимметрично замещенные этиленимины дают два продукта, соответствующие двум направлениям раскрытия цикла^{293, 294}.

Специального рассмотрения заслуживают такие важные реакции раскрытия цикла — аммонолиз действием аммиака и аминов и гидролиз.

Аммонолиз. В чистом виде этиленимин и большая часть его производных практически не взаимодействует с NH₃ и аминами, даже при продолжительном нагревании^{295, 296}. В присутствии катализаторов, которыми являются вода, спирты и различные кислотные агенты (в том числе NH₄Cl и кислоты Льюиса), имеет место взаимодействие²⁹⁵⁻³⁰⁰, приводящее к соответствующим производным этилендиамина наряду с полимерными продуктами их дальнейшего превращения:



Соотношение этилендиамина и полимера зависит от условий реакции и использованного катализатора. Значительные количества полиаминов образуются в реакциях, катализируемых H₂O²⁹⁵⁻²⁹⁷ или NH₄Cl^{298, 299} при комнатной температуре; они снижаются с повышением температуры и давления. Идеальным катализатором получения этилендиаминов является AlCl₃, образующий с продуктом реакции стабильный комплекс³⁰⁰.

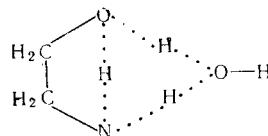
Аммонолиз несимметричных этилениминов характеризуется преимущественным разрывом цикла при первичном С-атоме, хотя в ряде случаев образуются также значительные количества изомерных соединений. Так, если с морфолином 2-этилэтиленимин образует только один продукт — N-β-аминобутилморфолин, то в реакции с анилином появляется небольшое количество второго изомера, а реакция 2,2-диметиленамина с анилином приводит к равному количеству обоих изомеров²⁹⁸.

Особый интерес представляет свободный от какого бы то ни было влияния катализаторов аммонолиз так называемых «активированных» этилениминов. Так, если условием нуклеофильной атаки, приводящей к раскрытию этилениминного цикла для большей части производных этиленимина, является предварительная протонизация или координация ях азотных атомов с соответствующей кислотой Льюиса, «активированные» этиленимины с большой легкостью вступают в реакции раскрытия цикла³⁰¹ даже в отсутствие кислотных катализаторов. Примером такой реакции может служить²⁹⁶ аммонолиз O-этил-N,N-этиленуретана анилином и рядом его замещенных производных. Результаты кинетического исследования этой реакции предполагают для нее механизм бимолекулярного замещения аминогруппой анилина углеродного атома в 3-членном кольце этиленуретана.

Изучение стерического течения аммонолиза показывает, что подавляющая часть продукта реакции образуется с обращением конфигурации и, следовательно, в результате *транс*-раскрытия этилениминного цикла. Так, аммонолизом *мезо*-2,3-диметиленамина NH₃ был получен³⁰² *d,l*-*трео*-2,3-диаминобутан, а реакций *l*(—)-*транс*-2,3-диметиленамина с NH₃ — *мезо*-2,3-диаминобутан. Подобным образом действием C₂H₅NH₂ из *l*(—)-*транс*-2,3-диметиленамина получен³⁰³ *d*(—)-*эритро*-2-амино-3-этиламинобутан, а из *l*(+)-*транс*-N-этил-2,3-диметиленамина — *мезо*-2,3-бис-(этиламино)-бутан. В последнем случае наряду с оптически недеятельный *мезо*-изомером обнаружено небольшое количество оптически активного продукта — *l*(+)-2,3-бис-этиламинобутана, отвечающего вкладу Sn 1-реакции — фронтальной атаки амином соответствующего карбониевого иона.

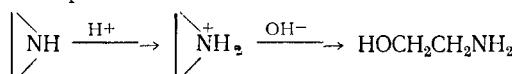
Описана также аналогичная аммонолизу реакция гидразинолиза этилениминного цикла³⁰⁴.

Алкоголиз и гидролиз. Как уже отмечалось выше, в водных растворах этиленимина протекает реакция, приводящая к образованию своеобразного циклического хелатного гидрата, связанного водородными связями и содержащего на одну молекулу этиленимина две молекулы воды¹⁶¹, например,

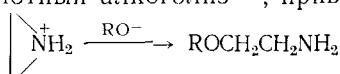


Добавление щелочи подавляет эту реакцию, а нагревание раствора приводит к превращению хелатного гидрата в смесь этиламина и воды.

В кислотных растворах механизм гидролитического раскрытия этилениминных циклов существенно иной. Здесь предварительно протонизированное кислотой трехчленное кольцо раскрывается в результате нуклеофильной атаки гидроксильного иона:



В отсутствие катализаторов спирты вообще не реагируют с этиленимином, однако в присутствии сильных кислот или BF_3 протекает аналогичный гидролиз кислотный алкоголиз³⁰⁵, приводящий к соответствующим β -аминоэфирам:



Многочисленные попытки изучения кислотного гидролиза производных этиленамина при действии водной HCl ³⁰⁶⁻³⁰⁹ не дали определенных результатов в связи со значительной конкуренцией между ионами Cl^- и молекулами воды за раскрытие этилениминных циклов в водных растворах HCl . Соотношение получаемых при этом продуктов (четырех) сильно зависит от условий проведения реакции.

Неосложненный другими нуклеофильными раскрытиями гидролиз может быть изучен лишь на примерах реакций катализируемых кислотами, сопряженными с весьма слабо нуклеофильными анионами (например, HClO_4 пикриновой, HBF_4) неспособными к подобной конкуренции в заметной степени. Примером такого рода может служить работа Клапп²⁸⁶, посвященная гидролизу этиленамина, 2-этилэтинамина и 2,2-диметилэтинамина раствором HClO_4 . Исследование кинетики, энтропий и энергий активации, а также состава продуктов этих реакций показывает (см. табл. 4), что если в случаях 2,2-диметилэтинамина и 2-фенил-2-этилэтинамина³¹⁰ гидролиз является преимущественно мономолекулярным процессом, то уже для 2-этилэтинамина существенны обе моно- и бимолекулярная составляющие, а этиленимины, вероятно, гидролизуются исключительно по $S_N 2$ -механизму.

ТАБЛИЦА 4

Гидролиз этилениминов водной HClO_4 при 21°

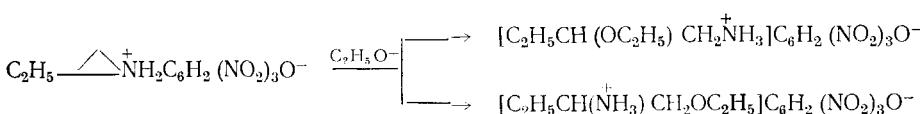
Соединение	Состав гидролизата		$k \cdot 10^7$	ΔH , ккал/моль	ΔS , ед/моль
	$S_N 1$, %	$S_N 2$, %			
Этиленимины	—	—	4,61	$23,0 \pm 0,6$	$-9,4 \pm 1,0$
2-Этилэтинамины	22	61	2,64	$23,1 \pm 0,1$	$-10,0 \pm 0,5$
2,2-Диметилэтинамины	80	—	21,0	$24,3 \pm 0,4$	$-1,9 \pm 1,0$
2-Фенил-2-этилэтинамины	100	—	1400	23,6	1,1

Из табл. 4 видно, что с наибольшей скоростью гидролизуется 2-фенил-2-этилэтинамины. Скорость $S_N 2$ -реакции при первичном углероде этиленамина приблизительно равна суммарной скорости $S_N 1$ - и $S_N 2$ -превращений при вторичном углероде 2-этилэтинамина, но заметно ниже скоростей $S_N 1$ -превращений при третичном углероде 2,2-диметил- и 2-фенил-2-этилэтинаминов.

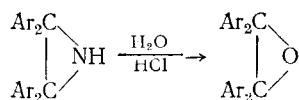
Результаты изучения пространственного течения гидролиза стереоизомерных этиленаминов также неоднозначны. Так, если в случаях *цис*- и *транс*-2,3-диметилэтинамина³⁰² имеет место *транс*-раскрытие с обращением конфигурации, то гидратация 1,2-диметил-3-фенилэтинамина (из *d,l*-псевдоэфедрина) приводит³¹¹ к образованию примерно равных количеств *d,l*-эфедрина и псевдоэфедрина. Наконец, исследование гидролиза четырех стереоизомерных форм (*цис*-; *d*; *l* и *d,l*) 2,3-дифенилэтинамина показывает³¹² преобладание *цис*-присоединения с сохранением конфигурации у обоих асимметрических углеродных атомов. В небольшом объеме во всех рассмотренных случаях протекает *транс*-присоединение, приводящее к вальденовскому обращению у углеродного

атома, испытывающего нуклеофильную атаку. Факт отсутствия рацемизации в опытах гидролиза чистых оптических антиподов свидетельствует о том, что конфигурация у второго углеродного атома остается неизменной и, следовательно, гидролитическому расщеплению подвергается только одна C—N-связь кольца. Таким образом, все отмеченные результаты свидетельствуют о наличии в реакциях гидролиза в той или иной пропорции обеих (моно- и бимолекулярной) составляющих реакции раскрытия цикла.

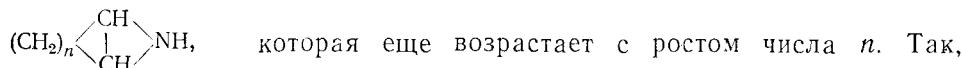
Отмеченные выше закономерности оказываются справедливыми также для кислотного алкоголиза этилениминов. Так, алкоголиз (метанолом или этанолом) пикрата 2,2-диметиэтиленимина³⁰⁵ сопровождается преимущественным раскрытием кольца по связи с третичным C-атомом, в то время как пикрат 2-этилэтиленимина раскрывается в этаноле, давая смесь приблизительно равных количеств обоих изомерных β -аминоэфиров³⁰⁵:



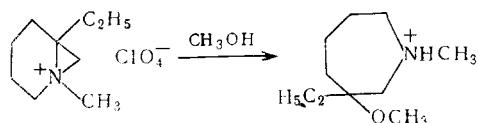
Следует отметить интересное направление гидролиза тетраарилэтилениминов, приводящее к производным другого напряженного 3-членного гетероцикла — окиси этилена³¹³:



а также повышенную устойчивость к гидролитическому расщеплению этилениминных циклов, включенных в бициклические структуры типа:

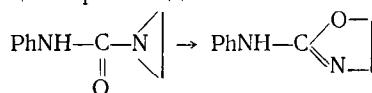


цикlopентенимин³¹⁴, циклогексенимин³¹⁵ и циклогептенимин³¹⁶ гидролизуются лишь при продолжительном кипячении с HClO_4 , циклооктененимин может быть прогидролизован HClO_4 только при 150° ³¹⁷, а циклодеценимин не гидролизуется вовсе. Бициклические производные этиленимина с ключевым атомом азота гидролизуются с разрывом мостиковой связи и расширением цикла^{74, 318}:

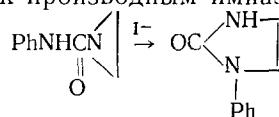


Перегруппировки производных этиленимина протекают при нагревании или в присутствии катализаторов. Наиболее известными катализаторами являются нуклеофильные реагенты, AlCl_3 и кислоты. В результате реакции раскрывается одна C—N-связь кольца и возникает новая связь, обычно с участием полярного заместителя в кольце. Некоторые перегруппировки производных этиленимина служат для препаративного получения других азотистых гетероциклов — оксазолинов, имидазолинов, тиазолинов и т. д., а также аллиламидов и изоцианатов.

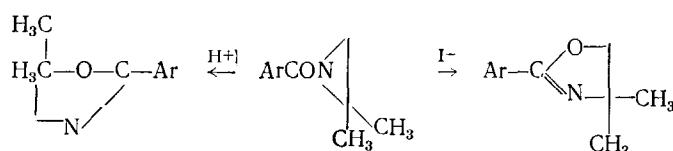
Подобно описанным выше реакциям раскрытия этилениминного цикла различными реагентами, для рассматриваемых перегруппировок различают два тех же самых основных направления раскрытия: 1) внутримолекулярную ионизацию в результате разрыва протонизированного кольца и 2) нуклеофильную атаку катализатора по одному из углеродных атомов 3-членного цикла. Первый тип наиболее характерен для перегруппировок в присутствии кислот; второй — катализируется нуклеофилами. Так, если в присутствии кислот и при простом нагревании этиленмочевины перегруппировываются по первому направлению с образованием соответствующих производных оксазолина-2³¹⁹



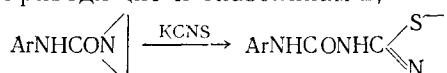
то в присутствии большого избытка нуклеофильного катализатора (например NaI) протекает перегруппировка по второму отмеченному направлению, приводящая к производным имиазолина-2³²⁰:



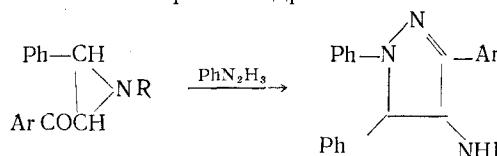
Перегруппировка в присутствии небольшого количества нуклеофильного катализатора приводит к смеси обоих продуктов изомеризации³²⁰. Перегруппировки этиленациламидов, которые приводят к оксазолинам-2^{320–324}, в зависимости от катализирующих их реагентов, протекают по одному из двух отмеченных путей и приводят в случае несимметричных этилениминов^{320–321} к одному из двух изомерных оксазолинов-2:



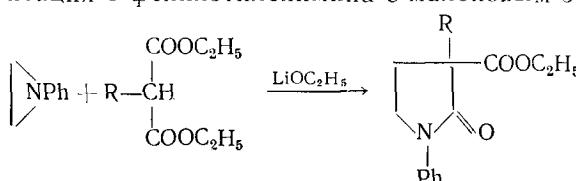
Другой тип перегруппировок производных этиленимина связан со включением в новый цикл молекулы атакующего реагента. Примерами отмеченного направления служат перегруппировки этиленмочевин в присутствии KCNS ³²⁵, приводящие к тиазолинам-2:



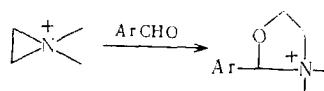
образование пиразолинов и пиразолов^{43, 182, 326–328} при взаимодействии β -арилароилэтилениминов с фенилгидразином



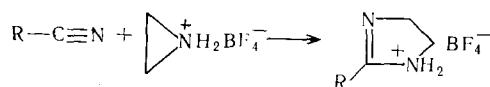
а также конденсация 1-фенилэтиленамина с малоновым эфиром³²⁹



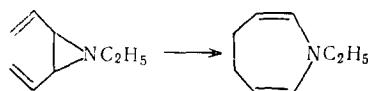
и реакция этилениминиевых солей с ароматическими альдегидами³³⁰:



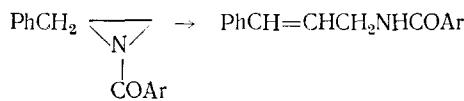
и нитрилами³³¹:



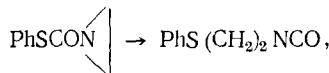
Следует отметить также интересный тип валентно-таутомерных перегруппировок *цис*-2,3-дивинилзамещенных производных этиленимина в дигидроазепины³³²:



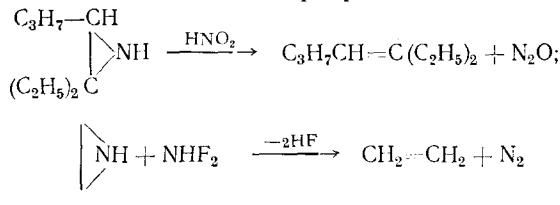
Примерами перегруппировок, производных этиленимина, приводящих к нециклическим соединениям, могут служить стереоспецифическая термическая изомеризация 2-алкилэтиленациламидов в соответствующие аллиламиды^{323, 333-339}:



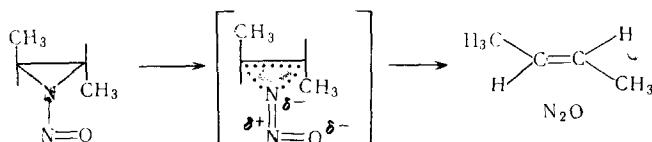
и перегруппировка S-фенил-N,N-этилентиуретана в изоцианат³⁴⁰:



Прочие реакции этиленимина. Дезаминирование. Интересной реакцией, протекающей с одновременным разрывом обеих C—N-связей кольца является дезаминирование производных этиленимина действием нитрозирующих агентов³⁴¹⁻³⁴⁵ или дифторамина³⁴⁶:



Изучение этой реакции на примере геометрических изомеров 2,3-диметилэтиленимины показало³⁴⁴, что она протекает с очень высокой степенью стереоспецифичности (>90%). Скорости дезаминирования производных этиленимина подчиняются кинетическим закономерностям мономолекулярных реакций. Отмеченные факты предполагают для дезаминирования механизм согласованного раскрытия обеих CN-связей кольца в промежуточно образующемся N-нитрозо-этиленимине:



Реакции с природными соединениями. Наибольший практический интерес представляет реакция этиленимина с целлюлозой³⁴⁷, которая лежит в основе промышленно важных способов модификации ее свойств. Химизм этой реакции заключается в раскрытии этилениминных циклов свободными гидроксильными группами целлюлозы с образованием β-аминоэтилированной целлюлозы. Присутствие основных аминогрупп в макромолекуле целлюлозы, не меняя существенно ее механических характеристик, сообщает ей способность окрашиваться кислотными красителями наравне с шерстью и улучшает ее адгезию к различным материалам и добавкам: огне- и водозащитным, сообщающим несминаемость и т. д. Несколько отличное от рассмотренного направление модификации свойств целлюлозы связано с обработкой ее полифункциональными производными этиленимина, например, *бис*-этиленмочевинами. Такая обработка приводит к сшиванию нитеобразных молекул целлюлозы β-мочевиноэтилсильными мостиками и используется в технике для сухого прядения целлюлозного волокна.

Следует отметить также представляющую биологический интерес реакцию этиленимина и его ацильных производных с белковыми веществами³⁴⁸. Реакционная способность протеинов по отношению к производным этиленимина связана с присутствием в их молекулах кислотных группировок и, вероятно, протекает по механизму алкилирования протонизированными этилениминными кольцами различных функциональных группировок белковой молекулы.

V. ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕННИМИНА

Для качественной идентификации этилениминов предложены многочисленные реакции комплексообразования^{1, 3, 4, 215} и солеобразования^{6, 12, 21, 349, 350}, приводящие к интенсивно окрашенным или трудно растворимым соединениям. Основной недостаток этих методов заключается в том, что отмеченные реакции являются общими для большинства аминосоединений и в присутствии последних оказываются малоэффективными или даже вообще неприменимыми. Более специфичны для этиленимина методики, основанные на реакциях раскрытия 3-членного гетероцикла, например, цветная реакция с тиомочевиной³⁵¹, а также спектроскопия.

Спектроскопическое определение производных этиленимина основывается^{169–174, 177, 178} на наличии в их колебательных спектрах повышенных (выше 3000 см^{-1}) частот СН-колебаний, связанных с существующим в 3-членных циклах кольцевым напряжением связей. Единственным ограничением этого метода является отсутствие кратных связей и ароматических колец, поглощающих в той же области. Наибольшие удобства этот метод представляет для обнаружения этиленимина в смесях с другими алифатическими аминами или в продуктах его полимеризации.

Для количественного определения этиленимина описано использование ацидиметрического титрования и колориметрических методов. В последнее время предложен также ряд методик, основанных на реакциях раскрытия цикла. Ясно, что последние наиболее специфичны.

Прямое ацидиметрическое титрование^{20, 199, 202–204} — наименее удачный способ количественного определения этиленимина в связи со значительным объемом побочных реакций: полимеризации, гидролиза и нуклеофильного раскрытия циклов кислотами. Колориметрическая методика, основанная на реакции обменного разложения с 1,2-нафтохино-

сульфонатом калия^{351, 352} также не специфична для этиленимина. Для повышения чувствительности и селективности этого метода была предложена экстракция образующегося красителя из водного раствора хлороформом.

Так же как и в случае качественной идентификации, наиболее специфичные и надежные количественные методики основаны на реакциях раскрытия этилениминного цикла различными нуклеофилами. К их числу относится чрезвычайно чувствительное колориметрическое определение продукта реакции этиленимина с γ -4-нитробензилпиридином, предложенное³⁵³ для определения очень низких концентраций этиленимина в воде и в воздухе. Реакции отмеченной группы страдают одним общим недостатком: сравнительно низкой скоростью протекания, характерной для реакций неионного типа. В связи с этим отмеченные методики используются обычно в непрямом варианте. Их совершенствование направлено на поиск эффективных нуклеофилов, позволяющих предельно сократить время реакции с этиленимином.

Наиболее распространенный из способов этой группы — тиосульфатный метод^{354–357} и его новейшая модификация с использованием тиоцианата³⁵⁸ — основаны на определении щелочи, образующейся в результате разрыва этилениминного цикла $S_2O_3^{2-}$ или CNS^- -ионами в подкисленном растворе. Второй метод этой группы представляет собой комбинацию ацидиметрической методики с реакцией раскрытия цикла кислотой. Образец, содержащий этиленимин, кипятят с избытком кислоты, который затем определяют обратным титрованием²¹⁵. Позднейшей модификацией этого метода является³⁵⁹ прямое титрование производных этиленимина раствором $HClO_4$ в уксусной кислоте или диоксане в присутствии избытка иодида четвертичного аммониевого основания. Методика основана на быстром раскрытии этилениминного цикла H в момент образования (вытеснением его $HClO_4$ из четвертичной аммониевой соли). Проверка полученных результатов с помощью тиоцианатного метода показывает достаточно высокую точность прямого титрования.

VI. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЖИВЫЕ ОРГАНИЗМЫ

По своей биологической активности и разностороннему характеру воздействия на живые организмы (токсичность, мутагенез, цитостатические свойства) этиленимин и его производные превосходят все известные химические соединения. Поскольку отмеченное действие очень напоминает эффект проникающей радиации, эти вещества получили название радиомиметических соединений. Биологический эффект производных этиленимина широко используется в различных областях науки и техники и в связи с этим заслуживает специального рассмотрения.

Токсичность. Этиленимин чрезвычайно ядовит^{360–366}. Однократная пероральная доза его в 15 мг на 1 кг живого веса — смертельна. Смерть наступает обычно в течение 1–24 часов в результате паралича дыхания³⁶¹. Отмечается, что смерть при отравлении этиленимином может наступить даже через 10 дней после асимптоматического периода в результате комбинации поражения легких и почек с лейкопенией^{365, 366, 367}.

Опасность отравления парами этиленимина усугубляется чрезвычайным сходством его запаха с аммиаком, а также отсутствием беспокойства в процессе экспозиции³⁶⁸. Первые признаки отравления этиленимином наступают^{368, 369} только через 2–8 часов в виде тошноты и рвоты, воспаления и отека слизистой рта, горлани и глаз. Опасной для жизни является однократная экспозиция в течении 30–60 мин. при концентрации 250 частей на миллион этиленимина в воздухе³⁶⁹. Для лечения отравления

лений этиленимином используются³⁷⁰ гидрация, антигистамины, стероиды, антибиотики, отхаркивающие средства и энзимотерапия. Отмечается³⁶⁸, что при соблюдении соответствующих мер предосторожности работу с этиленимином в лаборатории можно проводить долгое время без опасности для здоровья. Индивидуальным средством защиты от поражения парами этиленимина служит обычный противогаз.

Этиленимин легко резорбируется кожей, вызывая труднозаживающие повреждения в виде пузырей и сыпи³⁷¹. При продолжительном воздействии его на незащищенную кожу наступают явления общего отравления.

Мутагенная активность. Этиленимин и его производные являются наиболее мощными химическими мутагенами. Механизм химического мутагенеза производных этиленимина связан^{372, 373} с атакой его молекулой пиридинового предшественника дезоксирибонуклеиновой кислоты. По сравнению с УФ и рентгеновским облучением производные этиленимина дают максимальное число мутаций на тысячу выживших спор³⁷⁴. Комбинированный эффект облучения и воздействия производными этиленимина дает более значительный мутагенный эффект, чем каждый из них в отдельности³⁷⁵. Этиленимин и его производные широко используются в сельскохозяйственной и промышленной селекции для повышения продуктивности сельскохозяйственных культур, селекции и выведения штаммов-продуцентов антибиотиков.

Цитостатическая активность. Открытие у триэтиленмеламина, этиленфосфорамидов и некоторых других производных этиленимина способности препятствовать размножению (митозу) растительных и животных клеток положило начало широкому поиску подобных соединений среди других производных этиленимина. Исключительный интерес к отмеченным соединениям объясняется тем, что цитостатическая активность их широко используется в борьбе с различными видами неопластических заболеваний: раком, саркомой, злокачественными болезнями крови.

VII. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕХНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Выше уже отмечалось, что своеобразные химические, физико-химические и биологические свойства этиленимина находят значительное применение в различных областях науки и техники. Кратко остановимся на некоторых из них.

Судя по числу публикаций, наиболее широкое техническое применение этиленимин и его производные находят в текстильной и бумажной промышленности. Этиленимины, которые являются довольно мощными алкилирующими (за счет раскрытия 3-членного цикла) агентами, легко вступают в химическое взаимодействие с большинством веществ, образующих натуральные и синтетические волокна и бумагу. Поскольку при этом в молекулы этих веществ вводят аминогруппы, свойства их модифицируются. Целлюлозные, ацетилцеллюлозные, вискозные и другие хлопчатые волокна приобретают способность окрашиваться наравне с шерстью кислотными красителями³⁷⁶. Отмеченное оказывается справедливым также для большинства синтетических волокон: поликариловых³⁷⁷, винилиденцианидных³⁷⁸, волокна из поливинилового спирта³⁷⁹. Полиолефиновые волокна, обладающие наилучшими механическими свойствами, но не содержащие никаких реакционноспособных группировок в молекуле, перед обработкой этиленимином должны быть частично окислены³⁸⁰ либо подвергнуты γ -облучению³⁸¹. Обработка производными этиленимина синтетических и природных волокон сильно повышает их водостойкость^{382, 383}. Шерсть и другие протеиновые волокна приобретают устойчивость к стирке³⁸⁴: не дают усадки и не сваливаются после обра-

ботки их алкилен-бис-мочевинами или другими производными этиленимина, содержащими по крайней мере два этилениминных цикла в молекуле (в результате образования мостиковых связей в кератине). Синтетические волокна и ткани из них теряют способность накапливать электростатические заряды в результате обработки их водными растворами полиэтиленимина и некоторых производных этиленимина³⁸⁵.

Добавление 0,3–0,6% этиленимина или полиэтиленимина в процессе приготовления бумаги ускоряет коагуляцию бумажной массы³⁸⁶, увеличивая производительность бумагоделательных машин; позволяет использовать сырье с низкими дренажными свойствами; активирует целлюлозные волокна, увеличивая их адгезию к наполнителям³⁸⁷; повышает³⁸⁸ (~на 60%) механическую прочность бумаги во влажном состоянии, а также ее способность фиксировать красители и пигменты.

Некоторые производные этиленимина и полиэтиленимина находят применение в фотографии для отверждения желатины фотоэмulsionий³⁸⁹ и закрепления в ней цветного изображения³⁹⁰, для сенсибилизации фотоматериалов³⁹¹, а также в качестве проявителей цветного изображения³⁹².

Весьма интересное применение находят^{393, 394} некоторые цитостатически активные производные этиленимина в борьбе с комарами, мухами и другими кровососущими насекомыми. Активное соединение (обычно триэтиленфосфорамид или -тиофосфорамид), добавленное в количестве 0,5% в пищу насекомых (кукурузную приманку), вызывает³⁹⁵ после распространения получивших ее особей среди природных популяций искоренение этих популяций приблизительно в трех поколениях.

Следует отметить также использование этиленимина и ряда его производных в ракетной технике. Высокая теплота образования, связанная с замыканием напряженного 3-членного цикла; самовоспламенение с большинством окислителей, а также низкая температура плавления и относительно высокая плотность делают этиленимин^{396, 397} и этилэнгидразин³⁹⁸ привлекательными горючими компонентами высокоэффективных топлив для жидкостных ракетных двигателей. Производные этиленимина, содержащие несколько этилениминных группировок в молекуле (например, триэтиленфосфорамид, -тиофосфорамид и триэтиленмеламин), используются^{399, 400} для отверждения композиций смесевого твердого ракетного топлива на основе синтетических полимеров, содержащих концевые кислотные группировки. Полученные таким образом топлива обладают лучшими физико-механическими характеристиками по сравнению с аналогичными композициями, отверждеными эпоксидами³⁹⁹.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Gabriel, Ber., **21**, 1049 (1888).
2. C. C. Howard, W. Marckwald, Ber., **32**, 2036 (1899).
3. W. Marckwald, Ber., **33**, 764 (1900).
4. W. Marckwald, O. Frobenius, Ber., **34**, 3544 (1901).
5. P. D. Bartlett, S. D. Ross, C. G. Swain, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1415 (1949).
6. J. F. Allen, N. B. Chapman, J. Chem. Soc., **1960**, 1482.
7. A. L. Thompson, T. J. Hardwick, C. A. Winkler, Can. J. Research, **26B**, 181 (1948).
8. B. Cohen, E. R. v. Artdalen, J. Harris, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1875 (1952).
9. C. Golumbic, M. A. Stahmann, M. Bergmann, J. Org. Chem., **11**, 550 (1946).
10. N. B. Chapman, J. W. James, J. Chem. Soc., **1954**, 2103.
11. N. Brock, H. J. Hohorst, Arzneimittel-Forsch., **11**, 104 (1961).
12. F. D. Ropp, E. Cullen, Chem. a. Ind., **1961**, 1911.
13. М. В. Лихошерстов, Р. А. Архангельская, ЖОХ, **7**, 1914 (1937).
14. N. H. Croswell, R. D. Babson, C. E. Harris, J. Am. Chem. Soc., **65**, 312 (1943).

15. G. F. Hennion, P. E. Butler, *J. Org. Chem.*, **27**, 2088 (1962).
 16. E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1571; **1935**, 236.
 17. S. Winstein, E. Grunwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 828 (1948).
 18. H. Ulrich, *Angl. пат.*, 460888; *C.*, **1937**, I, 3225.
 19. H. Schläpfer, A. Margot, *Швейц. пат.*, 270826; *C.*, **1953**, 2358; 2558273; *C. A.*, **46**, 1036 (1952).
 20. Г. И. Браз, *ЖОХ*, **25**, 763 (1955).
 21. H. Bestian, W. Schumacher, *Пат. ФРГ*, 832152; *C.*, **1954**, 1353.
 22. G. J. Berchet, *Ам. пат.*, 2212146; *C. A.*, **35**, 463 (1941).
 23. S. Gabriel, *Ber.*, **21**, 2665 (1888).
 24. S. Gabriel, R. Stelzner, *Ber.*, **28**, 2929 (1895).
 25. H. Freundlich, F. Juliusburger, *Ztschr. physik. Chem.*, **146A**, 321 (1930).
 26. Ю. В. Маркова, К. Кузьмина, М. Н. Щукина, *ЖОХ*, **30**, 1039 (1960).
 27. L. Knorr, G. Meyer, *Ber.*, **38**, 3130 (1905).
 28. P. v. Hirsch, *Ber.*, **23**, 968 (1890).
 29. S. Gabriel, P. v. Hirsch, *Ber.*, **29**, 2447 (1896).
 30. S. Gabriel, H. Ohle, *Ber.*, **50**, 816 (1917).
 31. P. A. Lasselle, S. A. Sundet, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2374 (1941).
 32. N. M. Bortnick, L. S. Luskin, M. D. Hurwitz, W. E. Craig, L. J. Exner, J. Mirza, *Там же*, **78**, 4039 (1956).
 33. J. Minoura, M. Takebayashi, C. A. Price, *Там же*, **81**, 4689 (1959).
 34. G. L. Closs, S. J. Bois, *Там же*, **82**, 6068 (1960).
 35. G. F. Hennion, P. E. Butler, *J. Org. Chem.*, **27**, 2089 (1962).
 36. F. Wolfheim, *Ber.*, **47**, 1450 (1914).
 37. A. Weissberger, H. Bach, *Ber.*, **64B**, 1095 (1931).
 38. A. Darapsky, H. Spannagel, *J. prakt. Chem.*, **92**, 272 (1915).
 39. H. Freundlich, G. Salomon, *Ztschr. physik. Chem.*, **166A**, 161 (1933).
 40. H. Freundlich, G. Salomon, *Там же*, **166A**, 179 (1933).
 41. H. Freundlich, G. Salomon, *Helv. Chim. Acta*, **17**, 88 (1934).
 42. H. W. Heine, B. L. Kapur, C. S. Mitch, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1173 (1954).
 43. H. W. Heine, B. L. Kapur, *Там же*, **77**, 4892 (1955).
 44. H. W. Heine, B. L. Kapur, J. L. Bove, R. W. Greiner, K. H. Klinger, C. Mitch, *Там же*, **76**, 2503 (1954).
 45. W. S. Gump, E. J. Nikawitz, *Там же*, **72**, 1309 (1960).
 46. M. Koijima, *Jakugaku Zasshi*, **79**, 11 (1959); *C. A.*, **53**, 10529f (1959).
 47. T. Taguchi, M. Koijima, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **7**, 103 (1959); *C. A.*, **54**, 22551d (1960).
 48. K. Tanaka, *J. Pharm. Soc. Japan*, **70**, 212 (1950); *C. A.*, **44**, 7273a (1950).
 49. K. Tanaka, T. Sugawa, *Яп. пат.*, 3489 (1950); *C. A.*, **47**, 5963e (1953).
 50. K. Tanaka, T. Sugawa, *J. Pharm. Soc. Japan*, **72**, 1548 (1952); *C. A.*, **47**, 8682h (1953).
 51. J. N. Baxter, J. Сумерман-Кraig, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1940.
 52. A. Marger, *Швейц. пат.*, 340 231; *C. A.*, **56**, 418d (1962).
 53. S. Sarel, H. Leader, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4752 (1960).
 54. K. Gunderman, G. Holtzmann, H. Roge, H. Schulze, *Ber.*, **93**, 1632 (1960).
 55. И. Кую-Ту-Иен, Л. С. Эфрос, *ЖОХ*, **33**, 966 (1963).
 56. М. В. Лихошерстов, Р. А. Архангельская, Т. В. Шагаева, *ЖОХ*, **9**, 2085 (1939).
 57. R. Adams, T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2464 (1939).
 58. С. И. Бурмистров, Л. Г. Казанкина, В. И. Марков, Ю. Н. Козорез, *Укр. хим. журн.*, **30**, 34 (1964).
 59. W. J. Gensler, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1967 (1947).
 60. W. J. Gensler, *Там же*, **70**, 1843 (1948).
 61. R. E. Buckles, Wm. J. Probst, *J. Org. Chem.*, **22**, 1728 (1957).
 62. M. S. Kharasch, H. M. Priestly, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3425 (1939).
 63. W. J. Gensler, J. C. Rockett, *Там же*, **74**, 4451 (1952).
 64. В. А. Михалев, М. И. Дорохова, Н. Е. Смолина, *ЖОХ*, **30**, 371 (1960).
 65. A. A. Goldberg, W. Kelly, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1919.
 66. T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 871 (1941).
 67. T. Jamaguchi, *Яп. пат.*, 2190 (1954); *C. A.*, **49**, 14817b (1955).
 68. L. Smrt, *Пат. ЧССР*, 87660; *C. A.*, **54**, 8849d (1960).
 69. J. D. Spiro, *Ам. пат.*, 2931804; *C. A.*, **55**, 1651a (1961).
 70. S. J. Brois, *J. Org. Chem.*, **27**, 3532 (1962).
 71. S. Tsuboyama, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 1004 (1962).
 72. T. Toyoda, T. Suyama, S. Kanao, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 856 (1963); *C. A.*, **60**, 1832c (1964).

73. H. Wenker, J. Am. Chem. Soc., **57**, 2328 (1935).
74. H. Ulrich, Герм. пат., 665 790; С. А., **1938**, II, 4311.
75. Синтезы органических препаратов, Сборник, ИЛ, М., 1949.
76. I. G. Farbenind, A. G., Англ. пат., 460888; С. А., **31**, 4676 (1937).
77. V. P. Wystrach, D. W. Kaiser, F. C. Schaefer, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5915 (1955).
78. O. Scherer, H. Kühn, G. Ötten, K. Heinrich, Пат. ФРГ, 1077217; С. А., **55**, 155091 (1961); H. Kindler, Ingr. Tech., **37**, 400 (1965).
79. W. A. Reeves, G. L. Drake, мл., C. L. Hoffpauir, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3522 (1951).
80. E. R. A. Forshaw, Англ. пат., 938053; С. А., **60**, 2890h (1964).
81. Chemirad Corp., Англ. пат., 962866; С. А., **61**, 8278h (1964).
82. F. H. Dickey, W. Fickett, H. J. Lucas, J. Am. Chem. Soc., **74**, 944 (1952).
83. O. E. Paris, P. E. Fanta, Там же, **74**, 3007 (1952).
84. N. H. Cromwell, J. A. Caughlan, Там же, **67**, 2235 (1945).
85. N. H. Cromwell, H. Hoeksema, Там же, **71**, 708 (1949).
86. N. H. Cromwell, R. A. Winkel, Там же, **71**, 711 (1949).
87. R. E. Lutz, T. Amacker, S. M. King, N. H. Shearer, J. Org. Chem., **15**, 181 (1950).
88. J. D. Sculley, N. H. Cromwell, Там же, **16**, 941 (1951).
89. N. H. Cromwell, R. P. Cahoy, W. E. Franklin, G. D. Mercer, J. Am. Chem. Soc., **79**, 922 (1957).
90. N. H. Cromwell, R. P. Cahoy, Там же, **80**, 5524 (1958).
91. A. Turner, H. Heine, J. Irving, J. Bush, Там же, **87**, 1050 (1965).
92. M. A. Stolberg, J. J. O'Neill, Th. Wagner-Jauregg, Там же, **75**, 5045 (1953).
93. R. V. Capeller, R. Griot, M. Haring, Th. Wagner-Jauregg, Helv. Chim. Acta, **40**, 1652 (1957).
94. Н. К. Кочетков, Е. И. Будовский, Р. М. Хомутов, М. М. Карапейский, ЖОХ, **29**, 685 (1959).
95. В. К. Антонов, ЖОХ, **29**, 1132 (1959).
96. Th. Wagner-Jauregg, Angew. Chem., **72**, 493 (1960).
97. Th. Wagner-Jauregg, Helv. Chim. Acta, **44**, 1237 (1961).
98. N. H. Cromwell, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4702 (1959).
99. H. Inokawa, Nippon Kagaku Zasshi, **84**, II, 932 (1963); С. А., **61**, 13225d (1964).
100. H. Inokawa, Bull. Chem. Soc. Japan, **37**, 568 (1964).
101. M. Prostenik, N. P. Salzman, H. E. Carter, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1856 (1955).
102. H. Mouren, P. Chovin, L. Petit, Bull. Soc. Chim. France, **1955**, 1573.
103. S. Kimura, J. Judawa, Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 295 (1961); С. А., **56**, 10069d (1962).
104. A. Fuerst, E. Kuburz, S. Majnoni, Швейц. пат., 262078; С. А., **59**, 11424a (1963).
105. P. L. Southwick, D. R. Christman, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1886 (1952).
106. N. H. Cromwell, G. D. Mercer, Там же, **79**, 3815 (1957).
107. A. H. Filbey, L. R. Buzzbee, Англ. пат., 772988; С. А., **51**, 15568e (1957); Ам. пат. 2892871; С. А., **53**, 19972b (1959).
108. Dow Chemical Co., Англ. пат., 923528; С. А., **59**, 9983g (1963).
109. Dow Chemical Co., Chem. Engng., **70**, 96 (1963).
110. H. H. McClure, Can. Pulp. Paper Ind., **17**, 48, 52 (1964).
111. L. Wolff, Ann., **394**, 59 (1912); **399**, 274 (1913).
112. F. Chatteaway, G. Parkes, J. Chem. Soc., **127**, 1307 (1925).
113. K. Alder, G. Stein, Ann., **501**, 13 (1933).
114. K. Alder, F. Flock, A. Hausweiler, R. Reeber, Ber., **87**, 1752 (1954).
115. K. Alder, H. Krieger, H. Weiss, Ber., **88**, 148 (1955).
116. H. Heine, D. Tomalia, J. Am. Chem. Soc., **84**, 993 (1962).
117. P. Scheiner, J. Org. Chem., **30**, 7 (1965).
118. O. Sundén, Швед. пат., 148559; С. А., **50**, 2679h (1956).
119. S. Sönnenskog, Acta. Chem. Scand., **10**, 467 (1956).
120. J. I. Jones, Chem. a. Ind., **1956**, 1454.
121. D. J. Cram, M. J. Hatch, J. Am. Chem. Soc., **75**, 33, 38 (1953).
122. K. Kitahonoki, K. Kotera, Y. Matsukawa, Tetrahedron Letters, **1965**, 1059.
123. J. Ishii, S. Eguchi, T. Hirose, Kogyo Kagaku Zasshi, **68**, 293 (1965).
124. M. Theunis, Bull. Sci. acad. roy. Belg., **12**, 785 (1926).
125. J. Hoch, C. r., **198**, 1865 (1934).
126. K. N. Campbell, B. K. Campbell, J. F. McKenna, J. Org. Chem., **8**, 99, 103 (1934); **9**, 184 (1944).

127. K. N. Campbell, J. F. McKenna, Там же, **4**, 198 (1939).
128. H. M. Kissman, D. S. Tarbell, J. Williams, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2959 (1953).
129. H. R. Heinze, W. D. Compton, J. Org. Chem., **22**, 1036 (1957).
130. R. F. Parcell, Chem. a. Ind., **1963**, 1395.
131. H. E. Baumgarten, F. A. Bower, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4561 (1954).
132. H. E. Baumgarten, J. M. Petersen, Там же, **82**, 459 (1960).
133. E. J. Corey, M. Chaykovsky, Там же, **84**, 867, 3782 (1962).
134. V. Franzen, H. E. Drissen, Tetrahedron Letters, **1962**, 661.
135. V. Franzen, H. E. Drissen, Ber., **96**, 1881 (1963).
136. H. Metzger, K. Seelert, Naturforsch., **18**, 335 (1963).
137. E. Fields, J. Sandri, Chem. a. Ind., **1959**, 1216.
138. A. G. Cook, E. K. Fields, J. Org. Chem., **27**, 3686 (1962).
139. F. D. Marsh, M. E. Hermes, J. Am. Chem. Soc., **86**, 4506 (1964).
140. L. Horner, A. Christmann, Angew. Chem., **75**, 707 (1963).
141. J. E. Franz, C. Osuch, J. Org. Chem., **29**, 2922 (1964).
142. J. E. Franz, C. Osuch, M. W. Dietrich, Chem. a. Ind., **1964**, 2058.
143. A. Oehlschlager, L. Zalkow, Chem. Commun., **1965**, 70.
144. A. G. Anastassion, H. E. Simmons, F. D. Marsh, J. Am. Chem. Soc., **87**, 2296 (1965).
145. T. Curtius, W. Dorr, J. prakt. Chem., **125**, 425 (1930).
146. D. H. R. Barton, L. R. Morgan, мл., J. Chem. Soc., **1962**, 622.
147. M. Friedmann, B. Berger, J. Am. Chem. Soc., **83**, 501 (1961).
148. A. L. Logothetis, Nachrichten aus Chem. und Technik, **13**, 2 (1965).
149. N. J. Leonard, K. Jann, J. Am. Chem. Soc., **82**, 6418 (1960).
150. N. J. Leonard, K. Jann, Там же, **84**, 4806 (1962).
151. N. J. Leonard, K. Jann, J. V. Paukstelis, C. K. Steinhardt, J. Org. Chem., **28**, 1499 (1963).
152. W. Schneider, Angew. Chem., **77**, 550 (1965).
153. A. L. Logothetis, J. Org. Chem., **29**, 3049 (1964).
154. H. J. Bacher, Rec. trav. chim., Pays-Bas, **69**, 1223 (1950); C. A., **45**, 6999ef (1951).
155. A. Hassner, C. Heathcock, J. Org. Chem., **29**, 3640 (1964); **30**, 1748 (1965).
156. A. H. Drefahl, K. Ronsold, Ber., **93**, 519 (1960).
157. Ю. Н. Шейнкер, Е. М. Переслени, Г. И. Браз, ЖФХ, **29**, 518 (1955).
158. J. Timmermans, Bull. soc. chim. Belg., **61**, 393 (1952).
159. Справочник химика, Госхимиздат, 1950.
160. R. A. Nelson, R. S. Jessup, J. Res. Natl. Bur. Standards, **48**, 206 (1952).
161. R. F. Pascoe, W. A. Sherbrooke-Cox, J. Appl. Chem., **13**, 564 (1963).
162. W. S. Wilcox, K. C. Brannock, W. DeMore, J. H. Goldstein, J. Chem. Phys., **21**, 563 (1953).
163. T. E. Turner, V. C. Fiora, W. M. Kendrick, B. L. Hicks, Там же, **21**, 564 (1953).
164. R. D. Johnson, R. J. Myers, Wm. D. Gwinn, J. Chem. Phys., **21**, 1425 (1953).
165. G. L. Cunningham, A. W. Boyd, R. L. Myers, Wm. D. Gwinn, W. I. Le-Van, J. Chem. Phys., **19**, 679 (1951).
166. T. E. Turner, V. C. Fiora, W. M. Kendrick, J. Chem. Phys., **23**, 1966 (1955).
167. B. L. Hicks, T. E. Turner, W. W. Widule, J. Chem. Phys., **21**, 564 (1953).
168. M. Yagashi, Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 369 (1961).
169. K. W. Kohlrausch, A. W. Reitz, Ztschr. physik. Chem., **45B**, 249 (1939).
170. E. H. Eyster, J. Chem. Phys., **6**, 576 (1938).
171. H. T. Hoffman, мл., G. E. Evans, G. Glockler, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3028 (1951).
172. H. W. Thompson, G. P. Harris, J. Chem. Soc., **1944**, 401.
173. H. W. Thompson, W. T. Cave, Trans. Faraday Soc., **47**, 951 (1951).
174. W. Potts, Spectrochim. Acta, **21**, 511 (1965).
175. Ю. Н. Шейнкер, Е. М. Переслени, ЖФХ, **32**, 2112 (1958).
176. S. Searles, H. Tamres, E. R. Lippincott, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2775 (1953).
177. З. В. Попова, Канд. диссертация, ЛТИ им. Ленсовета, Ленинград, 1957.
178. J. Tempere, C. r., **259**, 1717 (1964).
179. R. W. Kiser, T. W. Lapp, Inorg. Chem., **1**, 401 (1962).
180. W. Tolles, W. Gwinn, J. Chem. Phys., **42**, 2253 (1965).
181. R. W. Kiser, E. J. Gallegos, Там же, **66**, 947 (1962).
182. E. J. Gallegos, R. W. Kiser, Там же, **65**, 1177 (1961).
183. N. H. Cromwell, H. Hoeksema, J. Am. Chem. Soc., **71**, 708 (1949).
184. J. F. Kincaid, F. C. Heuriques, мл., Там же, **62**, 1474 (1940).
185. A. T. Bottini, J. D. Roberts, Там же, **78**, 5126 (1956); **80**, 5203 (1958).
186. H. S. Gutowsky, Ann. N. Y. Acad. Sci., **70**, 786 (1958).
187. A. Loewenstein, J. F. Neumer, J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3599 (1960).

188. A. T. Bottini, R. Van Etten, A. J. Davidson, Там же, **87**, 755 (1965).
189. Р. Г. Костяновский, О. А. Паньшин, ЖВХО им. Менделеева, **10**, 229 (1965).
190. C. A. Coulson, W. E. Moffit, Phil. Mag., **40**, 1 (1949).
191. T. M. Sugden, Nature, **160**, 367 (1947).
192. A. D. Walsch, Trans. Faraday Soc., **45**, 179 (1949).
193. М. Е. Дяткина, Я. К. Сыркин, ДАН, **122**, 837 (1958).
194. J. E. Kilpatrick, R. Spitzer, J. Chem. Phys., **14**, 463 (1946).
195. C. A. Coulson, W. E. Moffit, Там же, **15**, 151 (1947).
196. В. Быстров, О. Южакова, Р. Костяновский, ДАН, **147**, 843 (1962).
197. S. Searels, M. Tamres, F. Block, L. Quarterman, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4917 (1956).
198. A. T. Bottini, C. P. Nash, Там же, **84**, 734 (1962).
199. H. S. Brown, M. Gerstein, Там же, **72**, 2926 (1950).
200. H. Gutowsky, R. Rutledge, M. Tamres, S. Searels, Там же, **76**, 4212 (1954).
201. W. G. Barb, J. Chem. Soc., **1955**, 2564.
202. E. J. Shepherd, J. A. Kitchener, Там же, **1956**, 2448.
203. C. E. O'Rourke, L. B. Clapp, J. O. Edwards, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2159 (1956).
204. G. J. Buist, H. J. Lucas, Там же, **79**, 6157 (1957).
205. Ю. Н. Шейнкер, Е. М. Переслени, ЖФХ, **32**, 2112 (1958).
206. T. B. Jackson, J. O. Edwards, J. Am. Chem. Soc., **83**, 355 (1961).
207. W. Nieber, R. Wiesboeck, Ber., **91**, 1146 (1958).
208. T. B. Jackson, J. O. Edwards, Inorg. Chem., **1**, 398 (1962).
209. J. Heupn, Пат. ФРГ, 888853; С. А., **52**, 12894h (1958).
210. S. Gabriel, R. Stelzner, Ber., **28**, 2929 (1895).
211. G. H. Coleman, G. P. Wangh, Proc. Iowa Acad. Sci., **40**, 115 (1933).
212. D. Fleš, A. Markovac-Prpić, Arhiv Kem., **27**, 211 (1955).
213. G. Steinbrunn, Пат. ФРГ, 851196; С. А., **52**, 10200c (1958).
214. H. S. Brown, A. Tsukamoto, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2016-4549 (1961).
215. H. Bestian, Ann., **566**, 210 (1950).
216. K. Tanaka, T. Sugawa, J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 1548 (1952); С. А., **47**, 8682b (1953); Яп. пат. 3489 (1950); С. А., **47**, 5963e (1953).
217. J. Heupn, W. Weibezahn, Пат. ФРГ, 859025; С., **1953**, 4780.
218. F. C. Schaefer, J. T. Geoghegan, D. W. Kaiser, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5918 (1955).
219. R. P. Parker, D. R. Seeger, E. Kuh, Ам. пат. 2606900; С. А., **47**, 5424c (1953).
220. P. Chabrier, G. Cheymol, N. Thuong, J. Pharm., **6**, 357 (1951).
221. H. Z. Lecher, E. Kuh, Ам. пат., 2654738; С. А., **48**, 10053 (1954).
222. М. Лидак, С. Гиллер, А. Медиен, Изв. АН ЛатвССР, **1959**, 87.
223. И. А. Нуретдинов, Н. П. Гречкин, Изв. АН СССР, сер. хим., **1964**, 1883.
224. Ю. Дегутис, Д. Шукелене, ЖХХ, **34**, 1211 (1964).
225. G. C. Tesoro, G. B. Sello, Франц. пат., 1323045; С. А., **59**, 11423g (1963).
226. A. T. Bottini, R. Van Etten, J. Org. Chem., **30**, 575 (1965).
227. P. Fanta, L. Pandya, W. Grosskopf, T. Su, J. Org. Chem., **28**, 413 (1963).
228. E. W. Gassenmeier, C. Schuster, Пат. ФРГ, 897695; С. А., **50**, 4231f (1956); Ам. пат., 2694704; С. А., **49**, 13296e (1955).
229. H. Bestian, Герм. пат., 735008; С. А., **38**, 12514 (1944).
230. E. Ploetz, E. Dietel, Герм. пат., 736194; С., **1943**, I, 1688.
231. H. M. Kissman, D. S. Tarbell, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4317 (1952).
232. A. J. Speziale, E. G. Jaworski, J. Org. Chem., **25**, 728 (1960).
233. Е. И. Гринблат, И. Я. Постовский, ДАН, **133**, 847 (1960); ЖХХ, **31**, 400 (1961).
234. W. Reimenschneider, Пат. ФРГ, 1010063; С. А., **54**, 2177 (1960).
235. D. S. Tarbell, D. K. Fukushima, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2499 (1946).
236. E. Zerner, M. W. Pollock, Ам. пат., 2651631; С. А., **48**, 10788h (1954).
237. J. M. Stewart, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3228 (1954).
238. H. Bestian, Пат. ФРГ, 830048; С., **1952**, 7256.
239. Ю. К. Юрьев, К. Ю. Новицкий, Л. В. Братцева, Пат. СССР, 164302 (1964).
240. M. Erlenbach, A. Sieglitz, Англ. пат., 692368; С. А., **48**, 7627h (1954).
241. S. Petersen, W. Gauss, E. Ugbischat, Angew. Chem., **67**, 217 (1955).
242. А. Магхег, Helv. Chim. Acta, **38**, 1473 (1955).
243. Р. Г. Костяновский, ДАН, **135**, 853 (1960).
244. М. Лидак, С. Гиллер, Изв. АН ЛатвССР, **1961**, № 5, 99.
245. N. O. Blase, J. Org. Chem., **26**, 4005 (1961).
246. Р. Г. Костяновский, ДАН, **139**, 877 (1961).

247. W. J. Rabourne, W. L. Howard, *J. Org. Chem.*, **27**, 1039 (1962).
248. К. С. Тсю, Ам. пат., 3119790; С. А., **60**, 10822a (1964).
249. Р. Г. Костяновский, О. А. Южакова, *ЖХХ*, **32**, 2743 (1962).
250. Р. Г. Костяновский, О. А. Паньшин, В. Ф. Быстров, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1962**, 931.
251. Р. Г. Костяновский, В. Ф. Быстров, *ДАН*, **148**, 839 (1963).
252. Р. Г. Костяновский, О. А. Паньшин, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1963**, 182.
253. М. Лидак, С. Гиллер, *Изв. АН Латв. ССР*, 1961, № 7, 49.
254. М. Лидак, С. Гиллер, *Там же*, **1961**, № 1, 81.
255. Р. Г. Костяновский, В. Ф. Быстров, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1963**, 171.
256. K. Vierling, M. Oettel, G. Wilhelm, *Англ. пат.*, 783728; С. А., **52**, 10201c (1958).
257. S. Gabriel, R. Stelzner, *Ber.*, **28**, 2935 (1895).
258. H. Ulrich, *Герм. пат.*, 681520; С., **1939**, II, 4355.
259. N. M. Bortnick, L. S. Luskin, M. D. Hurwitz, A. W. Rytina, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4358 (1956).
260. H. Greune, R. Dergeser, *Пат. ФРГ*, 946132; С. А., **52**, 16754a (1958).
261. A. L. Wilson, *Ам. пат.*, 2475068; С. А., **43**, 7955c (1949).
262. A. Funke, G. Bénoit, *Bull. Soc. Chim. France*, **20**, 1021 (1953).
263. C. L. Stevens, M. E. Munk, C. H. Chang, K. C. Taylor, A. L. Schy, *J. Org. Chem.*, **29**, 3146 (1964).
264. K. Vierling, M. Oettel, G. Wilhelm, *Ам. пат.*, 3006912; С. А., **56**, 10101b (1962).
265. H. A. Staab, W. Rohr, *Ber.*, **95**, 1298 (1962).
266. G. Stein, N. Тренер, А. Замбите, В. Арисон, В. Powell, W. Janowski, E. Chamberlin, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5002.
267. Merck and Co., Inc., *Англ. пат.*, 963627; С. А., **61**, 11972a (1964).
268. М. Лидак, С. Гиллер, Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов, Труды симпозиума по химии противоопухолевых веществ, 1960, М., 150.
269. Badische Anilin und Soda Fabrik A. G. *Англ. пат.*, 823482; С. А., **54**, 9956e (1960).
270. A. Wilson, *Ам. пат.*, 2553696; С. А., **45**, 7821b (1951).
271. A. B. Burg, C. D. Good, *J. Inorg. a. Nuclear Chem.*, **2**, 237 (1956).
272. H. Y. Sasse, *Пат. ФРГ*, 1040037; С. А., **55**, 6496b (1961).
273. H. Gilman, N. N. Crounse, S. P. Massie, R. A. Benkeser, S. M. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 2106 (1945).
274. A. F. Graefe, *Chem. Eng. News*, **36**, 43, 52 (1958).
275. A. F. Graefe, R. E. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3939 (1958).
276. A. F. Graefe, *Ам. пат.*, 2944051; С. А., **54**, 22681a (1960).
277. A. F. Graefe, R. E. Meyer, *Ам. пат.*, 3070596; С. А., **58**, 10171b (1963).
278. J. V. Karabinos, K. T. Serijan, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1856 (1945).
279. K. N. Campbell, A. H. Sommers, B. K. Campbell, *Там же*, **68**, 140 (1946).
280. K. N. Campbell, A. H. Sommers, B. K. Campbell, *Org. Syntheses*, **27**, 12 (1947).
281. P. A. Lasselle, S. A. Sandet, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2374 (1941).
282. G. H. Coleman, C. S. Nicholopoulos, *Proc. Iowa Acad. Sci.*, **49**, 286 (1942); С. А., **37**, 5707⁴ (1943).
283. B. K. Campbell, K. N. Campbell, *J. Org. Chem.*, **9**, 178 (1944).
284. H. W. Heine, A. B. Smith, *Angew. Chem.*, **75**, 669 (1963).
285. B. Cohen, E. van Artsdalen, J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1875 (1952).
286. J. E. Early, C. E. O'Rourke, L. B. Clapp, J. O. Edwards, C. B. Lawes, *Там же*, **80**, 3458 (1958).
287. B. Hansen, *Acta. Chem. Scand.*, **16**, 1945 (1962).
288. S. J. Brois, P. B. Rept., 135447; С. А., **54**, 12090b (1960).
289. R. Ghirardelli, H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 106 (1955).
290. M. Kojima, *Jakugaku Zasshi*, **79**, 11 (1959); С. А., **53**, 10529f (1959).
291. A. Seher, *Ann.*, **575**, 153 (1952).
292. Г. И. Браз, *ДАН*, **87**, 589 (1952).
293. Г. И. Браз, *ДАН*, **87**, 747 (1952).
294. W. J. Gensler, W. R. Koehler, *J. Org. Chem.*, **27**, 2754 (1962).
295. Г. И. Браз, В. А. Скородумов, *ДАН*, **55**, 319 (1946), **59**, 489 (1948).
296. G. E. Ham, *J. Org. Chem.*, **29**, 3052 (1964).
297. A. L. Wilson, *Ам. пат.*, 2318729; 2318730; С. А., **37**, 5986¹ (1943).
298. L. B. Clapp, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 184 (1948).
299. Z. A. Hicks, G. H. Coleman, *Proc. Iowa Acad. Sci.*, **53**, 207 (1946); С. А., **42**, 4527c (1948).
300. G. H. Coleman, J. E. Callen, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2006 (1946).
301. H. Stamm, *Angew. Chem.*, **77**, 546B (1965).
302. F. H. Dickey, W. Fickett, H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 944 (1952).

303. R. Ghirardelli, H. J. Lucas, Там же, **79**, 734 (1957).
304. K. Eiter, E. Truscheit, Пат. ФРГ, 1108233; C. A., **56**, 14080b (1962).
305. U. Harder, E. Pfeil, K. F. Zenner, Ber., **97**, 510 (1964).
306. L. Smith, B. Platon, Ber., **55**, 3143 (1922).
307. R. Adams, T. L. Cairns, J. Am. Chem. Soc., **61**, 2464 (1939).
308. D. S. Tarbell, P. Noble, мл., Там же, **72**, 2657 (1950).
309. V. B. Schatz, L. B. Clapp, Там же, **77**, 5113 (1955).
310. S. Eguchi, Y. Iwata, Y. Ishii, Nippon Kagaku Zasshi, **85**, 707 (1964).
311. K. Tanaka, J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 212 (1950); C. A., **44**, 7273a (1950).
312. A. Weissberger, H. Bach, Ber., **65B**, 631 (1932).
313. Chi-Hua Wang, S. G. Cohen, J. Org. Chem., **26**, 3301 (1961).
314. P. E. Fanta, J. Chem. Soc., **1957**, 1441.
315. O. E. Paris, P. E. Fanta, J. Org. Chem., **24**, 555 (1959).
316. P. B. Talukadar, P. E. Fanta, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3007 (1952).
317. D. Kashelikar, P. E. Fanta, Там же, **82**, 4931 (1960).
318. N. Leonard, J. Paukstelis, J. Org. Chem., **30**, 821 (1965).
319. Y. Iwakura, A. Nabeaya, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **77**, 773 (1956); Bull. Tokyo Inst. Technol., **42**, 69 (1961).
320. H. W. Heine, W. G. Kepuon, E. M. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2570 (1961).
321. H. W. Heine, M. E. Fetter, E. M. Nicholson, Там же, **81**, 2202 (1959).
322. С. Скороходов, С. Г. Ершова, Н. В. Михайлова, ЖОХ, **31**, 3626 (1961).
323. H. W. Heine, Z. Proctor, J. Org. Chem., **23**, 1554 (1958).
324. A. A. Goldberg, W. Kelly, J. Chem. Soc., **1948**, 1919.
325. H. Najer, R. Giudicelli, J. Merlin, C. Morel, Bull. soc. chim. France, **1963**, 323.
326. N. H. Cromwell, N. G. Barker, R. A. Wankel, P. Y. Vanderhorst, F. W. Olson, Y. H. Anglin, мл., J. Am. Chem. Soc., **73**, 1044 (1951).
327. N. H. Cromwell, A. Graff, J. Org. Chem., **17**, 414 (1952).
328. Th. Wagner-Jauregg, L. Ziringibl, Ann., **668**, 30 (1963).
329. H. Stamm, Angew. Chem., **74**, 694 (1962).
330. N. Y. Leonard, E. E. Kiefer, L. E. Brady, J. Org. Chem., **28**, 2850 (1963); **29**, 3383 (1964).
331. E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem., **77**, 505 (1965).
332. E. Stogryn, S. Brois, J. Org. Chem., **30**, 88 (1965).
333. A. S. Deutsch, P. E. Fanta, Там же, **21**, 892 (1956).
334. P. E. Fanta, Ам. пат., 2766232; C. A., **51**, 5839c (1957).
335. P. E. Fanta, A. S. Deutsch, J. Org. Chem., **23**, 72 (1958).
336. D. V. Kashelikar, P. E. Fanta, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4927 (1960).
337. R. F. Lambert, G. Thompson, C. E. Kristofferson, J. Org. Chem., **29**, 3116 (1964).
338. D. V. Kashelikar, P. E. Fanta, Там же, **26**, 1841 (1961).
339. P. Fanta, M. Nathan, J. Heterocyclic Chem., **1**, 293 (1964).
340. H. W. Heine, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2743 (1963).
341. H. Euler, Ann., **330**, 280 (1903).
342. C. L. Bumgardner, K. S. Callum, J. P. Freeman, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4417 (1961).
343. W. Rundel, E. Müller, Ber., **96**, 2528 (1963).
344. R. D. Clark, G. K. Helm Kamp, J. Org. Chem., **29**, 1316 (1964).
345. G. Drefahl, K. Pousold, B. Schoenecker, Ber., **97**, 2014 (1964).
346. C. L. Bumgardner, K. J. Martin, J. P. Freeman, J. Am. Chem. Soc., **85**, 97 (1963).
347. S. Machida, Kagaku No Ryoiki, **16**, 865 (1962); C. A., **59**, 1560h (1963).
348. Allied Colloids Comp., Ам. пат., 678103; C. A., **47**, 6439 (1953).
349. H. Segal, C. Skinner, J. Org. Chem., **27**, 199 (1962).
350. N. B. Chapman, J. W. James, J. O. Graham, G. P. Lewis, Chem. a. Ind., 1952, 805.
351. T. Taguchi, O. Komori, M. Koijima, Yakugaku Zasshi, **81**, 1233 (1961); C. A., **56**, 7128g (1962).
352. T. Crompton, Analyst, **90**, 107 (1965).
353. J. Epstein, R. Rosenthal, R. Ess, Anal. Chem., **27**, 1435 (1955).
354. E. Allen, Wm. Seaman, Там же, **27**, 540 (1955).
355. М. Лидак, Ж. Лисис, А. Вейсс, Изв. АН ЛатвССР, **1960**, 101.
356. L. B. Mellett, L. A. Woods, Cancer. Research, **20**, 524 (1960).
357. A. K. Руженикова, А. М. Чивирева, Н. Г. Лейферова, Мед. пром. СССР, **16**, 46 (1962).
358. R. C. Schlitt, Anal. Chem., **35**, 1063 (1963).
359. R. R. Jay, Там же, **36**, 667 (1964).

360. P. Ehrlich, Ber., **21**, 2669 (1888).
361. E. Frankisch, in J. Houben «Fortschritte der Heilstoffchemie», 2 Abt. Bd. III, Berlin, 1939, S. 74.
362. H. F. Smyth jr., C. R. Carpenter, J. Ind. Hyg. Toxicol., **30**, 63 (1948); C. A., **42**, 1677i (1948).
363. F. S. Phillips, A. Gilman, E. S. Hollie, B. P. McNamara, R. P. Allen, Am. J. Physiol., **155**, 295 (1948); C. A., **43**, 3112a (1949).
364. C. C. Hunt, F. S. Phillips, J. Pharmacol. Exptl. Therap., **95**, 131 (1949); C. A., **43**, 3521f (1949).
365. C. W. Tabor, S. M. Rosenthal, J. Pharmacol. Exptl. Therap., **116**, 139 (1956); C. A., **50**, 8889h (1956).
366. V. Görisch, W. Grund, Arch. exptl. Pathol. Pharmakol., **236**, 207 (1959); C. A., **53**, 11657a (1959).
367. Wm. P. Anslow мл., D. A. Karpovsky, B. V. Jager, H. W. Smith, J. Pharmacol. Exptl. Therap., **91**, 224 (1947); C. A., **42**, 1352i (1948).
368. J. P. Danehy, D. J. Pfleum, Ind. Eng. Chem., **30**, 778 (1938).
369. C. R. Carpenter, H. F. Smyth, мл., U. C. Pozzani, J. Ind. Hyg. Toxicol., **31**, 343 (1949); C. A., **44**, 3140e (1950).
370. J. Weightmann, J. Hoyle, J. Am. Med. Assoc., **189**, 543 (1964); C. A., **61**, 13795b (1964).
371. G. D. Jones, J. Org. Chem., **9**, 125 (1944).
372. A. Loveless, Nature, **167**, 338 (1951).
373. Z. Lorkiewicz, W. Szymbalski, J. Bacteriol., **82**, 195 (1961); C. A., **55**, 27534c (1961).
374. С. И. Алиханян, Н. П. Жданова, ДАН, **133**, 454 (1960).
375. С. И. Алиханян, В. Г. Жданов, ДАН **125**, 1353 (1959).
376. В. А. Блинов, Текстил. пром., **21**, 64 (1961).
377. O. Yamamoto, Яп. пат., 5292 (1962); C. A., **59**, 11720d (1963).
378. G. Gateff, J. A. Klirep, Ам. пат., 2842525; C. A., **53**, 377f (1959).
379. H. Sato, M. Koga, Яп. пат., 211 (1958); C. A., **52**, 21143 (1958).
380. O. Yamamoto, Яп. пат., 188 (1962); C. A., **59**, 10292g (1963).
381. T. Matsumura, J. Shin, S. Torimitsu, J. Shinokawa, Яп. пат., 17054 (1964); C. A., **62**, 178f (1965).
382. C. W. Leopold, K. Sponsel, A. Hiller, Пат. ФРГ, 1056916; C. A., **56**, 2618a (1962).
383. K. Okamura, A. Katsushima, T. Kato, H. Suchigo, Яп. пат., 5898 (1963), 5899 (1963); C. A., **59**, 11724d (1963).
384. A. C. Pittman, W. L. Wasley, Am. Dyestuff Repr., **53**, 30 (1964); C. A., **61**, 1996g (1964).
385. W. Bonzel, K. Goldapp, Пат. ФРГ, 1113676; C. A., **56**, 4998b (1962).
386. Minnesota, Mining and Manuf. Co., Англ. пат., 956007; C. A., **61**, 3073a (1964).
387. M. Kusak, M. Weinfurt, Papir Celulosa, **19**, 129 (1964); C. A., **61**, 9670g (1964).
388. D. K. Pattilloch, Ам. пат., 3027295; C. A., **57**, 1132g (1962).
389. E. J. Birr, W. Walther, Пат. ГДР, 20378; C. A., **56**, 1094a (1962).
390. А. Е. Королев, Я. М. Янбиков, Н. С. Спасокукоцкий, В. А. Блинов, Н. М. Гуревич, В. И. Севастьянов и Б. Б. Беркенгейм, Пат. СССР, 118702 (1959).
391. V. C. Chambers, A. E. Oberth, Phot. Sci. Eng., **6**, 216 (1962); C. A., **57**, 9385f (1962).
392. E. H. Land, M. M. Morse, E. L. Yankowskii, Пат. ФРГ, 1122835; C. A., **57**, 326i (1962).
393. D. E. Weidhaas, Nature, **195**, 786 (1962).
394. M. M. Crystal, J. Econ. Entomol., **57**, 726 (1964); C. A., **61**, 12570h (1964).
395. C. W. Woods, M. Berosa, Бельг. пат., 630315; C. A., **60**, 15082d (1964).
396. H. Osborg, D. Horvitz, A. Rose, Ам. пат., 2955032; C. A., **55**, 3063b (1961).
397. H. Osborg, D. Horvitz, A. Rose, Ам. пат., 3133845; C. A., **61**, 5444c (1964).
398. A. F. Graefe, Ам. пат., 3173910; C. A., **63**, 580b (1965).
399. P. S. Hudson, C. C. Bice, Ам. пат., 3087844; C. A., **59**, 1433d (1963).
400. J. F. Abere, R. D. Lowrey, Ам. пат., 3147161; C. A., **61**, 13120a (1964).