

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 9
МОСКВА

СЕНТЯБРЬ — 1976 г.

TOM XLV

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 541.49

МЕТОДЫ СИНТЕЗА КОМПЛЕКСОНОВ — АМИНОПОЛИУКСУСНЫХ КИСЛОТ

В. Г. Яшунский, О. И. Самойлова

В обзоре рассмотрены и обсуждены методы синтеза «истинных комплексообразователей», содержащих одну или несколько иминодиуксусных группировок.

Библиография — 203 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1537
II. Реакция карбоксиметилирования	1538
III. Синтез комплексонов на основе иминодиуксусной кислоты и ее эфиров	1552
IV. Другие методы получения комплексонов	1560

I. ВВЕДЕНИЕ

Среди органических комплексообразователей одно из важнейших мест занимают полiamинополиуксусные кислоты — производные иминодиуксусной кислоты, так называемые комплексоны. Соединения этого ряда способны взаимодействовать почти со всеми катионами металлов с образованием в большинстве случаев прочных клешнеобразных (хелатных) комплексов, хорошо растворимых в воде. Благодаря этим свойствам комплексоны находят применение в различных областях науки и техники, сельском хозяйстве, а также в биологии и медицине.

Комplexоны широко используются в качестве смягчителей воды¹, например в кожевенном и текстильном производстве, пищевой промышленности и фотографии. Широкое развитие и распространение в аналитической химии получила комплексонометрия² — аналитический метод, основанный на использовании комплексонов, с помощью которого могут быть количественно определены почти все металлы. Большое значение в лабораторных и заводских условиях приобрело использование комплексонов для разделения катионов близких по свойствам элементов (в частности, редкоземельных) и для получения их в чистом виде³. Комplexоны оказались весьма ценными в теплоэнергетике и, прежде всего, в ядерной энергетике в качестве средств для отмычки и пассивации оборудования, где они применяются как таковые или в виде композиций^{4,5}.

Способность комплексонов прочно связывать ионы тяжелых металлов используется для ингибиции окислительных процессов, катализируемых этими катионами, что послужило основой для применения комплексонов в качестве стабилизаторов и антиоксидантов, в частности, в химико-фармацевтической промышленности^{6, 7}, биологии, препаративной органической химии. Свойство комплексонов образовывать с металлами (в частности, с важными для растений элементами) устойчивые водорастворимые комплексы явилось предпосылкой использования их в качестве средств борьбы с хлорозом у некоторых сельскохозяйственных культур⁸. Некоторые комплексоны, например этилендиаминтетрауксусная и диэтилентриаминпентауксусная кислоты, нашли применение как лекарственные средства, ускоряющие выведение из организма инкорпорированных токсичных металлов, в том числе радиоактивных^{9, 10}.

Прошло более 30 лет с тех пор, когда впервые были получены первые представители, родоначальники класса комплексонов — нитрилтри-уксусная и этилендиаминтетрауксусная кислоты. За это время синтезировано и исследовано большое число подобных соединений, о чем свидетельствует обширная монографическая, обзорная, периодическая и патентная литература. Основное внимание в ней удалено изучению комплексообразующей способности и практическому применению комплексонов. Вопросам синтеза и рассмотрению методов получения полiamинополиуксусных кислот посвящен ряд обзоров¹¹⁻¹⁴, которые явно устарели, и небольшой раздел в недавно вышедшей интересной монографии Дятловой, Темкиной и Колпаковой¹⁵.

В настоящем обзоре рассмотрены способы получения только «истинных» комплексонов, т. е. соединений, содержащих в молекуле одну или несколько иминодиуксусных группировок.

Существует несколько путей синтеза комплексонов, которые могут быть разделены на три группы. В основе методов первой группы лежат реакции различных моно- или полiamинов с галогенуксусными кислотами или формальдегидом и цианидами, которые можно объединить термином «реакция карбоксиметилирования». Вторая группа объединяет методы получения комплексонов, в которых в качестве исходного вещества используется иминодиуксусная кислота или ее эфиры. Следующую группу методов составляют способы получения комплексонов путем модификации структурных аналогов или производных иминодиуксусной кислоты, а также другие, менее распространенные способы.

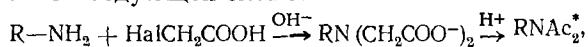
II. РЕАКЦИЯ КАРБОКСИМЕТИЛИРОВАНИЯ

Этот способ получил наибольшее распространение в синтезе комплексонов, так как он основан на использовании в качестве исходных продуктов достаточно доступных аминов. Близок к нему способ получения комплексонов действием на амины эфиров галогенуксусных кислот с последующим омылением эфиров.

Довольно широкое распространение в синтезе комплексонов получила реакция «косвенного» карбоксиметилирования — цианметилирование с одновременным или последующим омылением нитрильных групп.

1. Алкилирование аминов моногалогенуксусными кислотами.

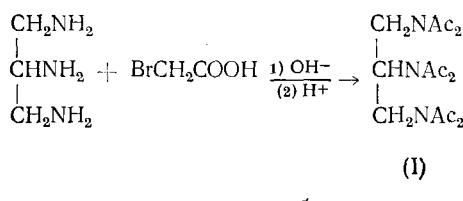
Реакция «прямого» карбоксиметилирования часто используется для получения комплексонов в лабораторных и заводских условиях. Она осуществляется по следующей схеме:



* Для простоты изображения здесь и далее группа CH_2COOH обозначена Ac .

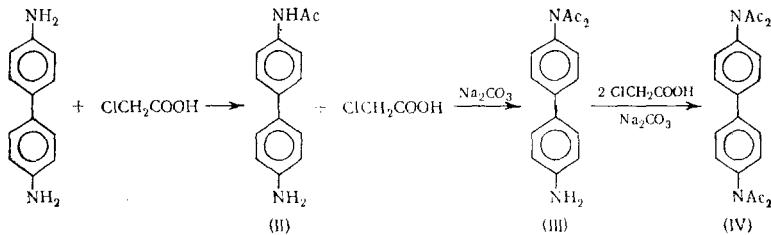
и заключается в обработке амина галогенуксусной кислотой в щелочной среде. По окончании реакции образовавшуюся соль подкислением превращают в комплексон.

Наиболее часто в качестве карбоксиметилирующего агента применяют широкодоступную монохлоруксусную кислоту, которая взаимодействуя с моно-, ди- и полiamинами жирного и ароматического рядов, образует комплексы с достаточно высокими выходами. В некоторых случаях, когда с хлоруксусной кислотой реакция не идет или идет плохо, применяется монобромуксусная кислота. Так, при действии хлоруксусной кислоты на 1,2,3-триаминопропан соответствующую гексауксусную кислоту получить не удалось; с небольшим выходом комплексон (I) был получен взаимодействием триамина с бромуксусной кислотой¹⁶:

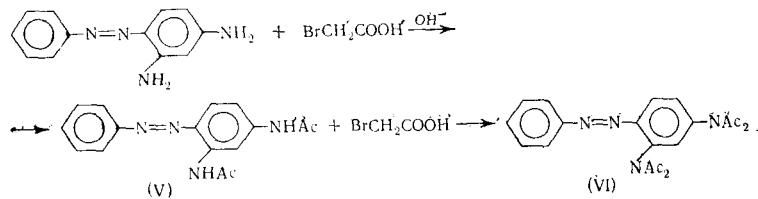


Значительно более высокие выходы были получены при алкилировании 1-фенилэтилендиамина и *рац*-1,2-дифенилэтилендиамина бромуксусной кислотой по сравнению с хлоруксусной¹⁷. Как следует из литературных данных, бромуксусную кислоту чаще применяют при карбоксиметилировании ароматических аминов¹⁸⁻²⁰. Имеется указание²¹ об использовании иодуксусной кислоты. Описано также применение иодистых солей в качестве добавок при использовании хлоруксусной кислоты, что способствует более полному и быстрому прохождению реакции карбоксиметилирования^{16, 22}. Например, показано²², что скорость взаимодействия анилина с хлоруксусной кислотой в присутствии иодистого калия увеличивается примерно на 30%.

Для более полного замещения атомов водорода аминогруппы всегда используется избыток галогенуксусной кислоты, который колеблется обычно в пределах 20—100% по отношению к стехиометрическому количеству. Избыточное количество алкилирующего агента способствует ускорению реакции, обеспечению исчерпывающего карбоксиметилирования и «удовлетворению потребностей» обязательно сопутствующей побочной реакции — омыления галогена в галогенуксусных кислотах. При использовании недостатка галогенуксусной кислоты можно выделить продукты неполного замещения аминогрупп. Так, при действии одного моля хлоруксусной кислоты на бензидин в отсутствие конденсирующего агента образуется бензидинмоноуксусная кислота (II)²³. При проведении реакции с двумя молями кислоты в присутствии углекислого натрия была получена N,N-диуксусная кислота (III). Последняя при дальнейшей обработке хлоруксусной кислотой и Na₂CO₃ дает тетрауксусную кислоту (IV):

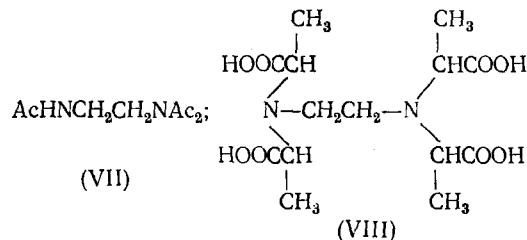


Хризоидиндиуксусная кислота (V) была выделена в качестве промежуточного продукта при обработке хризоидина бромуксусной кислотой в молярном соотношении 1:6. Взаимодействием ее с бромуксусной кислотой была получена соответствующая тетрауксусная кислота (VI)²⁵.



Проводя реакцию взаимодействия этилендиамина с хлоруксусной кислотой в молярном соотношении 1:3 при низкой температуре, Блакмер и Хамм²⁴ выделили из реакционной смеси с выходом 36% этилендиаминтриуксусную кислоту (VII), которая была идентифицирована в виде кобальтового комплекса. Попытки выделить эту трикислоту другими способами оказались безуспешными^{25, 26}. Введение в реакцию карбоксиметилирования большого избытка галогенуксусной кислоты может затруднить выделение и очистку конечного продукта.

Помимо галогенуксусных кислот, для получения комплексонов могут быть использованы α -галогенпропионовые кислоты. Так, из этилендиамина и α -хлорпропионовой кислоты с выходом 15% синтезирована этилендиаминетра-(α -пропионовая) кислота (VIII)²⁷:



Наряду с тетракислотой (VII) из реакционной смеси были выделены продукты ди- и тризамещения, что свидетельствует о наличии стericических препятствий прохождению исчерпывающего алкилирования.

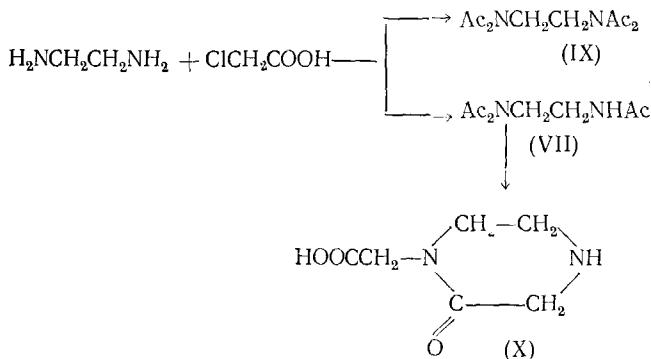
Реакция карбоксиметилирования всегда проводится в присутствии оснований для нейтрализации исходной галогенуксусной кислоты, способной протонировать амин, и для предотвращения протонизации аминогруппы в процессе реакции за счет образования протона при алкилировании. Протонированная аминогруппа не способна к взаимодействию с электрофильным алкилирующим агентом. Особое значение имеет применение нейтрализующего и конденсирующего средства при карбоксиметилировании алифатических аминов, так как ароматические амины, как более слабые, протонируются значительно труднее. В качестве конденсирующего средства при карбоксиметилировании жирных и жирноароматических аминов чаще всего используются растворы едкого натра. Реакцию проводят при постоянном значении pH (10–11) путем постепенного прибавления щелочи. При карбоксиметилировании этилендиамина описано использование карбонатов натрия²⁸.

Взаимодействие ароматических и гетероароматических аминов с галогенуксусными кислотами проводится при более низких значениях pH (8—10), поэтому наряду со щелочью часто используются карбонаты щелочных металлов²⁸⁻³⁰ и даже окись магния³¹. В отдельных случаях

например при карбоксиметилировании *n*-фенилendiамина³², реакцию проводят в отсутствие конденсирующего агента.

Как правило, алкилирование галогенуксусными кислотами осуществляется в водной среде, однако при использовании труднорастворимых в воде аминов иногда добавляют смешивающиеся с водой растворители — ацетон³³ и спирт³⁴⁻³⁶. Описано несколько примеров проведения процесса карбоксиметилирования с водными суспензиями аминов^{37,38}.

Температура и время проведения реакции, как правило, взаимно связаны. Для жирных и жирноароматических аминов карбоксиметилирование протекает довольно быстро (3—10 час) при температуре 40—95°. Повышение температуры способствует более полному замещению у атомов азота, но в то же время интенсифицирует прохождение побочных реакций. Снижение температуры требует значительного увеличения времени реакции, при этом в реакционной смеси наряду с полностью карбоксиметилированными аминами обнаруживаются продукты неполного замещения. Геник-Саз-Березовский и Спинер³⁹ подробно изучили взаимодействие этилендиамина с хлоруксусной кислотой при комнатной температуре. После 8 суток стояния ими была выделена сложная смесь продуктов, состоявшая преимущественно из этилендиаминтетрауксусной кислоты (IX) и этилендиаминтриуксусной кислоты (VII); последняя в процессе реакции циклизовалась в лактам (X).



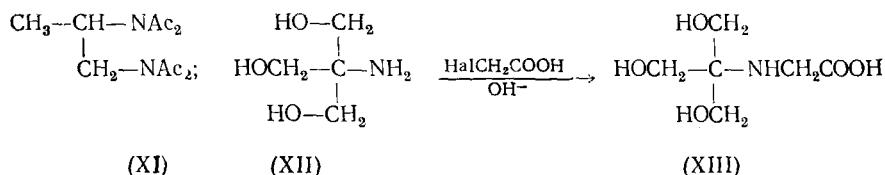
С другой стороны, было показано⁴⁰, что при нагревании *рац*-пропилендиамина с хлоруксусной кислотой ожидаемая тетрауксусная кислота (XI) образуется с незначительным выходом, тогда как при проведении реакции в течение шести дней при 20° комплексон (XI) получается с выходом 82%.

Карбоксиметилирование ароматических аминов обычно проводят при более высокой температуре (порядка 80—110°) для повышения скорости реакции. Длительность процесса при этом также не превышает 4—10 час.

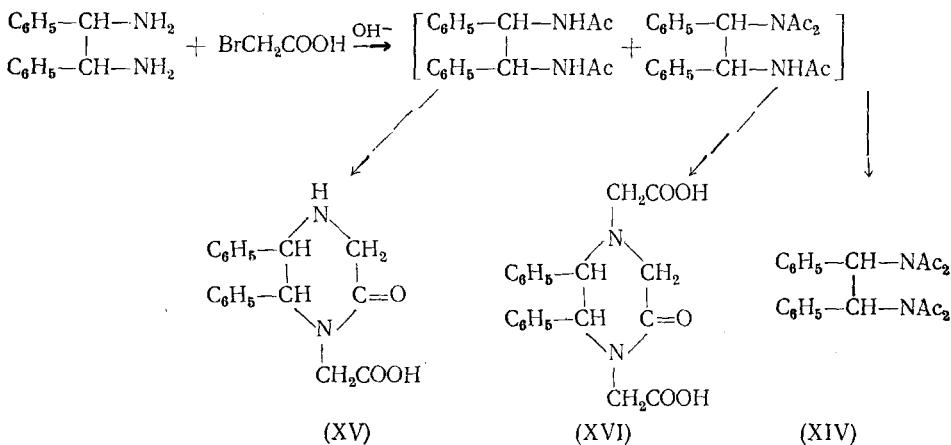
Основная реакция — алкилирование аминов при получении комплексонов методом прямого карбоксиметилирования — в большей или меньшей степени сопровождается побочными процессами, что может существенно сказываться на выходе и чистоте конечных продуктов. Главная побочная и конкурирующая реакция — гидролиз галогена галогенуксусной кислоты в щелочной среде, который приводит к снижению концентрации алкилирующего агента. Протеканию этой параллельной основному процессу реакции способствует повышение температуры и увеличение щелочности. Наряду с гидролизом галогенуксус-

ных кислот, в процессе реакции карбоксиметилирования могут иметь место и другие побочные процессы, например образование продуктов неполного карбоксиметилирования. Помимо температуры и недостатка алкилирующего агента, на степень образования этих побочных продуктов могут оказывать влияние структурные особенности аминов, препятствующие исчерпывающему метилированию по аминогруппе.

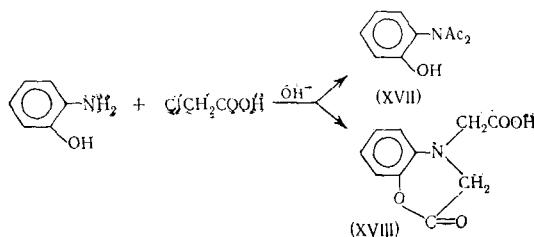
Так, при карбоксиметилировании три(оксиметил)аминометана (XII) хлор- и бромуксусной кислотой не удалось ввести два уксусных остатка по аминогруппе⁴¹, несмотря на изменения условий реакции; постоянно из реакционной смеси выделялся только продукт монокарбоксиметилирования — три(оксиметил)саркозин (XIII):



Обнаружено¹⁷, что в отличие от *rac*-1,2-дифенилэтилендиамина, его *мезо*-аналог вступает во взаимодействие с бромуксусной кислотой с большим трудом, образуя следы тетрауксусной кислоты (XIV). Основными продуктами реакции в этом случае были лактамы (XV) и (XVI), получающиеся при циклизации продуктов неполного карбоксиметилирования диамина:

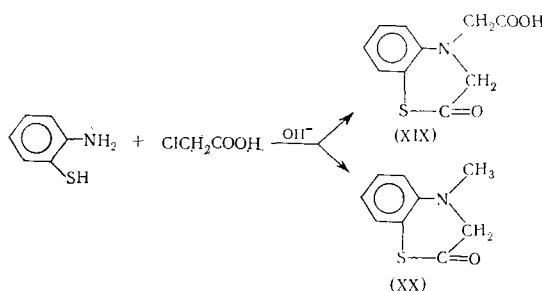


Протекание реакции карбоксиметилирования в ряде случаев может осложняться наличием в молекуле исходного амина других функциональных групп или группировок. Так, при действии хлоруксусной кислоты на *o*-аминофенол при pH 8—10, наряду с *o*-оксифенилиминодиуксусной кислотой (XVII) образуется δ -лактон (XVIII)⁴²:



Степень прохождения последней реакции может быть снижена путем добавления в реакционную смесь иодистого калия⁴², что позволяет проводить процесс при более низком значении pH и тем самым снизить реакционную способность фенольного гидроксила.

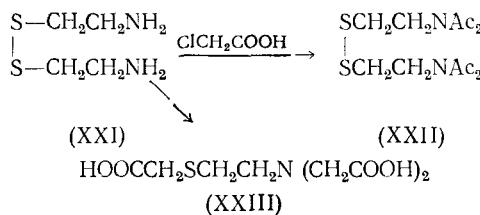
Более сложно протекает реакция карбоксиметилирования *o*-аминофенола. При действии хлоруксусной кислоты (60° , pH 8—10) наряду с тиолактоном (XIX) из реакционной среды был выделен продукт его декарбоксилирования (XX)⁴²:



В ряду амино- β -нафтола не удалось получить соответствующего комплексона, так как в условиях «прямого» карбоксиметилирования происходит образование нафтоксикислот⁴³.

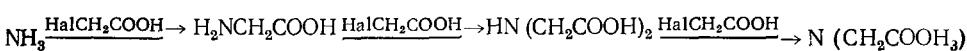
Для предотвращения возможного алкилирования гликольных гидроксилов в 2,3-диоксипропиламине карбоксиметилирование последнего проводилось при pH < 9 и при комнатной температуре⁴⁴.

При проведении карбоксиметилирования *bis*-(аминоэтил)дисульфида (XXI) в условиях получения комплексонов из алифатических диаминов ожидаемая тетракислота (XXII) выделена не была⁴⁴. Единственным продуктом реакции оказалась трикислота (XXIII), образование которой, по мнению авторов, происходит в результате расщепления в щелочной среде дисульфидной связи и алкилирования по атомам азота и серы.



Предотвратить этот процесс не удалось даже путем использования окислителей. Лишь при проведении реакции в нейтральной среде была получена тетракислота (XXII), описанная ранее⁴⁵, но с очень низким выходом.

Механизм и кинетика реакции карбоксиметилирования изучены на примере взаимодействия водного аммиака с хлор- и бромуксусной кислотами⁴⁶. Прежде всего, было обнаружено, что скорость реакции взаимодействия бромуксусной кислоты с аммиаком при 60° в 26—40 раз выше, чем хлоруксусной кислоты. Найдено⁴⁶, что реакция протекает последовательно по S_N2 -механизму и максимальная скорость реакции достигается при pH 10—11. Показано, что глицин примерно в 10 раз активнее вступает в реакцию с хлоруксусной кислотой, чем аммиак.



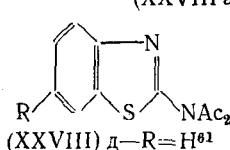
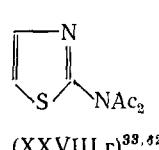
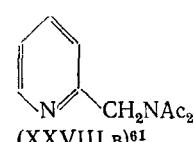
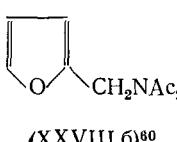
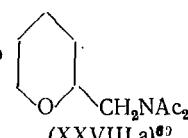
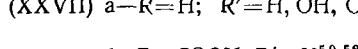
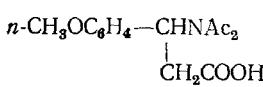
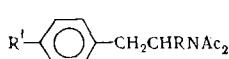
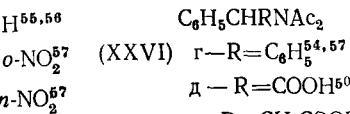
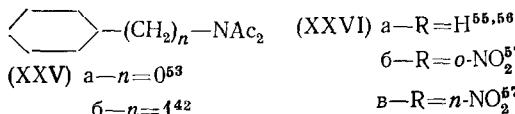
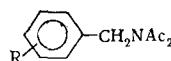
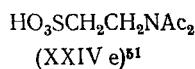
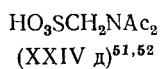
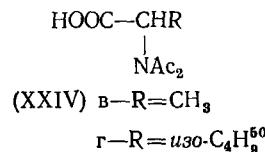
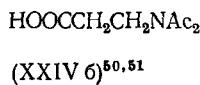
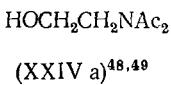
Продолжая изучение механизма реакции карбоксиметилирования, Темкина²² на примере метиламина и анилина подтвердила последовательный характер протекания этого процесса. Она нашла, что лимитирующей стадией реакции является присоединение первой карбоксиметильной группы.

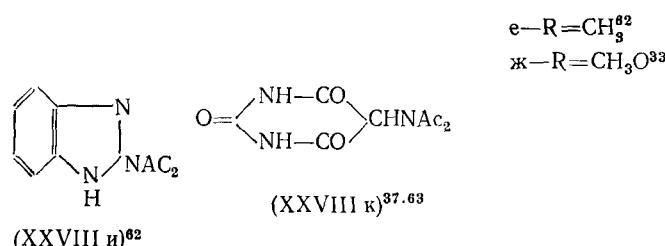
Реакция «прямого» карбоксиметилирования применима к самым различным аминосоединениям. Гладко, с высоким выходом проходит взаимодействие хлоруксусной кислоты с амиаком с образованием нитротриуксусной кислоты (NaC_3). Гидразин в тех же условиях дает N,N-гидразиндиуксусную кислоту³⁰, аналогично получают N,N-семикарбазиддиуксусную кислоту ($\text{NH}_2\text{CONHNAc}_2$)³⁰.

Реакцией «прямого» карбоксиметилирования синтезирован большой ряд N-алкилпроизводных иминодиуксусной кислоты, начиная с метилпроизводного и кончая $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ -аналогом^{35, 47}.

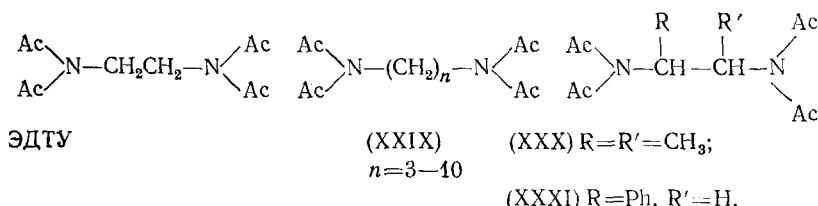
Описано получение некоторых производных алкилиминодиуксусной кислоты (XXIV а—е), содержащих в алкильной цепи функциональные группы, взаимодействием соответствующих замещенных алкиламинов с хлор- или бромуксусной кислотой^{48—52}.

Метод «прямого» карбоксиметилирования был успешно использован для синтеза циклогексильных (XXV а, б)^{42, 53}, бензильных (XXVI а—ж)^{50, 54—57} и фенилэтильных (XXVII)^{50, 58, 59} производных иминодиуксусной кислоты, а также для получения комплексонов гетероциклического ряда (XXVIII а—к)^{33, 37, 60—63} с одной иминодиуксусной группировкой. Упомянутые комплексоны приведены ниже (со ссылками на литературу):

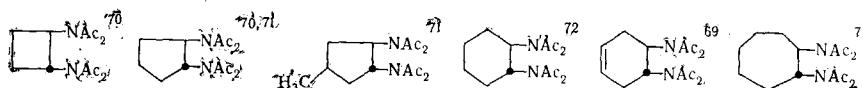




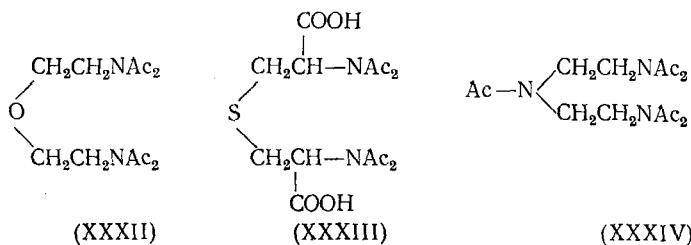
В периодической и патентной литературе описано большое число примеров получения комплексонов прямым карбоксиметилированием алифатических диаминов. Этим способом синтезирована этилендиамин-тетрауксусная кислота (ЭДТУ)^{64, 65}, ее гомологи с длиной углеводородной цепи от 3 до 10 (XXIX)^{54, 66, 67}, а также метил-(XI)-⁴⁰ и -(XXX)-⁶⁸ и арил-(XIV)-¹⁷ и -(XXXI)⁶⁹- замещенные по этиленовой цепи.



Конденсацией алициклических 1,2-диаминов с хлор- и бромуксусной кислотой получен ряд циклических аналогов ЭДТУ⁶⁹⁻⁷²:

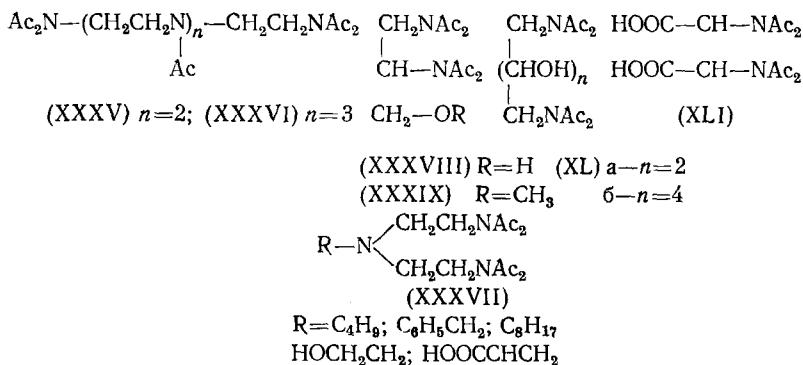


Метод прямого карбоксиметилирования нашел широкое применение для синтеза аналогов этилендиаминтетрауксусной кислоты, содержащих в углеводородной цепи гетероатомы или функциональные группы. В отличие от бис-(аминодиэтил)дисульфида (см. выше), карбоксиметилирование соответствующего эфира (XXXI)⁷² и сульфида с карбоксильными группами (XXXIII)⁷⁴ проходит нормально.



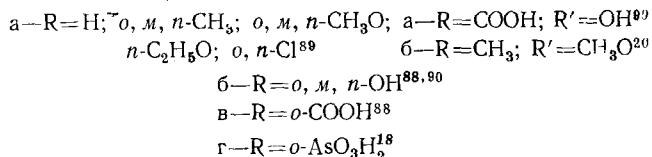
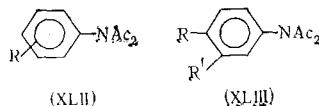
Большое внимание к себе привлекли своей высокой комплексообразующей способностью аналоги ЭДТУ с аминогруппами в углеродородной цепи. Метод прямого карбоксиметилирования оказался весьма удобным для получения диэтилентриаминпентауксусной кислоты (XXXIV)⁷⁴ — одного из наиболее эффективных комплексонов, нашедших применение в технике, медицине и сельском хозяйстве⁵. Этим же

методом синтезированы ее высшие гомологи: триэтилентетрамингекса-(XXXV)- и тетраэтиленпентамингепта-(XXXVI)-уксусные кислоты⁷⁵. С достаточно высокими выходами получены N-замещенные диэтилентриаминотетрауксусные кислоты (XXXVII)⁷⁶⁻⁷⁹, исходя из соответствующих диаминов и хлоруксусной кислоты.

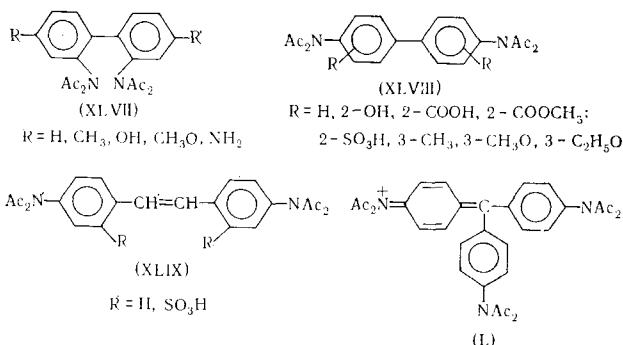


Гладко проходит карбоксиметилирование ди- и триаминов, содержащих в углеводородной цепи оксигруппы. Этим методом получены 1-окси-, а также 1-метокси-2,3-диаминопропанететрауксусные кислоты (XXXVIII), (XXXIX)⁸⁰, *рац*- и *мезо*-2,3-диокси-1,4-диаминобутанететрауксусные кислоты (XL_a)⁸¹⁻⁸³, *d-манно*-1,6-дидезокси-2,3,4,5-тетраокси-1,6-диаминогексантетрауксусная кислота (XL б)^{84, 85}, а также N-оксиэтилдиэтилентриаминотетрауксусная кислота (XXXVII, R=HOCH₂CH₂)⁸⁶. При этом ни разу не наблюдалось прохождения побочных реакций, затрагивающих гидроксильные группы. Описано получение аналога ЭДТУ, содержащего у атомов углерода цепи карбоксильные группы (XLI)⁸⁷ тем же методом синтезирована упомянутая выше 1,2,3-триаминопропангексауксусная кислота.

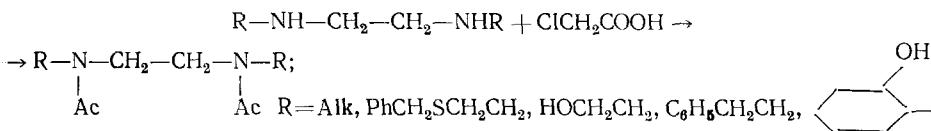
Описано большое число примеров получения методом прямого карбоксиметилирования арилиминодиуксусных кислот с различными заместителями в бензольном кольце (XLII) и (XLIII)^{18, 20, 42, 88-90}. Ниже приведены комплексы со ссылками на литературу:



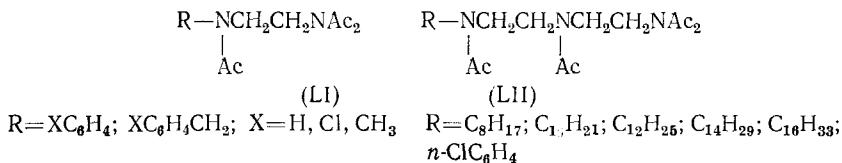
Этим же методом синтезированы *o, m, n*-фенилендиаминотетрауксусные кислоты (XLIV)⁹¹, (XLVa, б)^{23, 92, 93} и (XLVIa, б)^{21, 32, 94}, целый ряд производных бифенил-(XLVII)-³⁴, -(XLVIII)-^{25, 95} и стилен-(XLIX)-^{38, 96} диаминотетрауксусных кислот, а также комплексон три-фенилметанового ряда (L)⁹⁷:



Реакция карбоксиметилирования использована для получения аналогов N,N'-этилендиаминдиуксусной кислоты с различными заместителями у атома азота^{58, 98–100}:

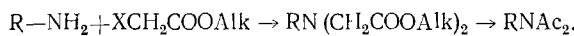


Описано одновременное проведение реакции карбоксиметилирования с реакцией арилалкилирования или арилирования этилендиамина, в результате чего получены аналоги ЭДТУ типа (LI)¹⁰¹.



Аналогичные соединения синтезированы и на основе диэтилентриамина, например (LII)^{102, 103}.

В ряде случаев вместо галогенкарбоновых кислот используют их эфиры. Это позволяет проводить реакцию в неводной среде в отсутствие щелочей. Полученные при этом производные иминодиуксусного эфира омылением превращают в соответствующие комплексоны:



Реакция проводится, как правило, с этиловым эфиром монобромукусной кислоты без растворителя или в спирте в присутствии карбоната калия⁴⁸. Образующиеся при этом эфиры могут быть очищены разгонкой. Этот факт, а также мягкие условия проведения реакции делают этот метод весьма удобным для получения комплексонов жирного ряда в тех случаях, когда необходимо избегать водно-щелочной среды.

2. Реакция цианметилирования

В основе другого метода карбоксиметилирования аминов лежит реакция цианметилирования. В синтезе комплексонов нашли применение несколько вариантов этого метода.

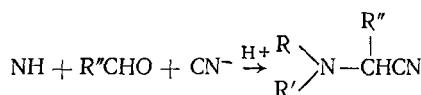
1. Цианметилирование в кислой среде с образованием соответствующих иминодиационитрилов и с последующим превращением их в кислоты.

2. Цианметилирование в щелочной среде с одновременным омылением нитрильных групп.

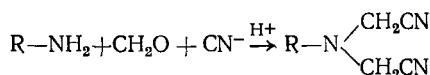
3. Цианметилирование с помощью гликоленитрила с последующим гидролизом образующегося нитрила.

Цианметилирование в кислой среде

Эта реакция, давно известная под названием «реакция Штреккера»¹⁰⁴, находит широкое применение для получения различных аминодиационитрилов¹⁰⁵. В основе ее лежит взаимодействие первичных или вторичных алифатических аминов с альдегидами и синильной кислотой. Последняя может быть заменена цианидами щелочных металлов с давлением кислот.



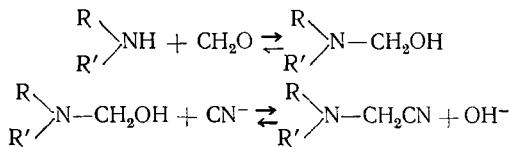
Для получения комплексонов находит применение частный случай этой реакции — взаимодействие первичных моно-, ди- или полииаминов с формальдегидом и синильной кислотой (или ее солями в кислой среде), с замещением обоих атомов водорода в аминогруппе на цианметильные остатки:



Реакция чаще всего проводится в водной среде при температуре 0—20° в течение нескольких часов при pH 1—6,5. Использование жидкой синильной кислоты мало удобно, поэтому обычно применяют цианиды натрия или калия, а в качестве кислот — соляную, серную, фосфорную, а также уксусную или муравьиную¹⁰⁶.

Образующиеся в процессе реакции аминодиационитрилы могут быть выделены из реакционной смеси и затем подвергнуты омылению. При получении водорастворимых нитрилов превращение в кислоты проводится без выделения. Наиболее гладко омыление иминодиационитрилов проходит при нагревании со щелочью или гидроокисью бария. Реже для этой цели применяются минеральные кислоты.

Согласно существующим представлениям, цианметилирование аминов проходит через стадию образования оксиметильных производных:

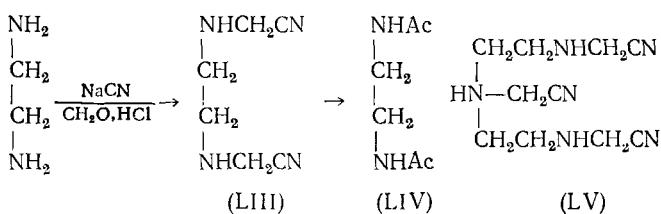


По-видимому, образование ди(цианметильных) производных протекает аналогичным образом.

Введение одного цианметильного остатка проходит легко и гладко в первичные амины как жирного, так и ароматического ряда. Однако замещение второго атома водорода цианметильной группой проходит значительно труднее, что обусловлено резким снижением основностиmonoцианметилированной аминогруппы¹⁰⁷.

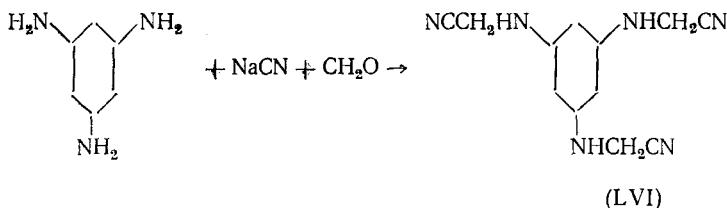
Поэтому наибольшее распространение реакция цианметилирования нашла при получении комплексонов жирного ряда. Однако и в этом случае реакцию можно задержать на первой стадии замещения. Получающиеся при этом моноцианметиламины после омыления образуют аналоги комплексонов — производные глицина. В этом реакция цианметилирования имеет преимущество перед прямым карбоксиметилированием, с помощью которого, как правило, не удается получить продукты монозамещения аминов.

При действии на этилендиамин двух молей цианистого натрия и формалина в солянокислой среде с хорошим выходом получается этилендиамин-N,N'-ди(ацетонитрил) (LIII), который при омылении дает этилендиамин-N,N'-диуксусную кислоту (LIV), являющуюся исходным продуктом для синтеза комплексонов^{39, 108–110}.

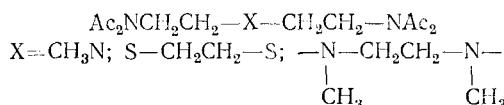


Обработкой диэтилентриамина тремя молями синильной кислоты и формалина с высоким выходом синтезировано N,N',N"-трицианметильное производное (LV)¹¹⁰.

Цомпа и Шиндлер¹¹¹, обработав *цикло*-*цикло*-1,3,5-триаминоциклогексилямин цианистым натрием в спиртовом хлористом водороде, получили соответствующий три(аминоацетонитрил) (LVI):

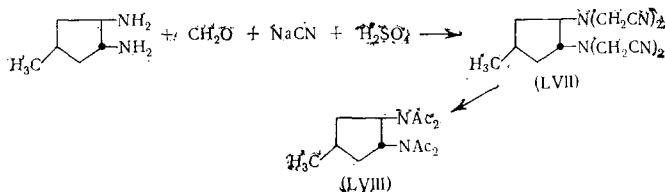


С помощью реакции цианметилирования в кислой среде получен ряд производных иминоди(ацетонитрила) с жирными^{45, 48} и жирноарomaticкими¹¹¹ заместителями. Описано несколько примеров получения этим способом цианметилированных ди- и полiamинов, которые омылением превращались в комплексоны типа этилендиаминтетра- и диэтилентриаминпентауксусной кислот^{112–114}; в их числе — тетрауксусные кислоты, содержащие оксигруппу (XXXVIII)⁸⁰ или гетероатомы (LVII) в цепи, соединяющей две иминодиуксусных группировки⁴⁵.

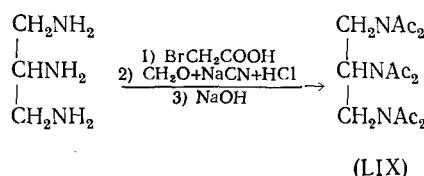


«Кислое» цианметилирование применяется в тех случаях, когда получение комплексонов жирного ряда «прямым» карбоксиметилированием встречает затруднения. Так, при действии хлоруксусной кислоты на *транс*-3-метил-1,2-диаминоцикlopентан выделить соответствующую тетрауксусную кислоту не удалось⁷¹. При цианметилировании этого диамина был получен с выходом 32% тетранитрил (LVII), который да-

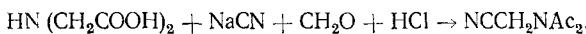
лее был омылен в *транс*-3-метил-1,2-диаминоцикlopентантетрауксусную кислоту (LVIII):



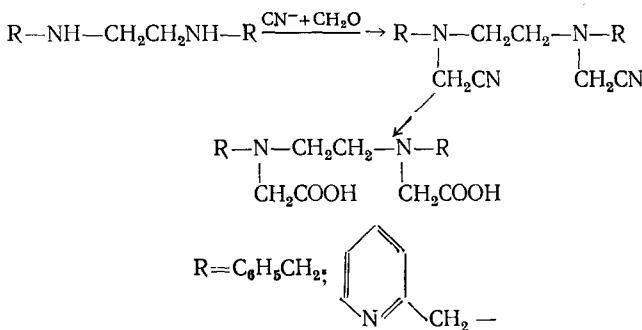
Выше уже упоминалось, что даже при действии бромуксусной кислоты на 1,2,3-триаминопропан соответствующая гексауксусная кислота (LIX) образуется с невысоким выходом¹⁶; авторам удалось синтезировать этот комплексон с выходом 84%, проведя обработку реакционной смеси после карбоксиметилирования формальдегидом и цианистым натрием в кислой среде с последующим омылением:



Реакция цианметилирования в кислой среде использована для получения комплексонов и их аналогов на основе вторичных жирных аминов. Действием формалина и цианистого натрия в соляной кислоте на иминодиуксусную кислоту Шварценбах с сотр.⁴⁸ синтезировали цианметилиминодиуксусную кислоту:



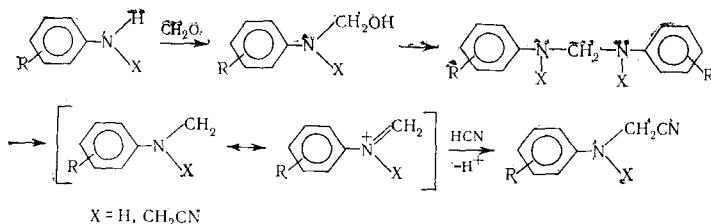
Описано получение N,N'-бис-карбоксиметилпроизводных этилендиамина с использованием цианметилирования в кислой среде¹¹⁵:



Хорошие результаты получены при цианметилировании амиака в кислой среде; при этом образуется с высоким выходом три(цианметил)амин, который омылением щелочью дает нитрилтиуксусную кислоту¹¹⁶⁻¹²⁰.

Ароматические амины, как более слабые основания, с большим трудом вступают в реакцию цианметилирования, чем жирные и жирноарomaticкие. Для выведения второго цианметильного остатка требуется использовать в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту, а вместо формалина — параформальдегид^{121, 122}. Однако этот способ пригоден лишь для производных анилина, не содержащих электроотрица-

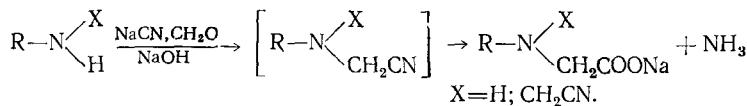
тельных заместителей. Для ди(цианметилирования) последних необходимо использовать катализатор — хлористый цинк¹²¹. Предполагается¹²², что цианметилирование ароматических аминов проходит по следующей схеме:



В указанных условиях ариламинодиацитонитрилы могут быть получены с выходом 60—90%.

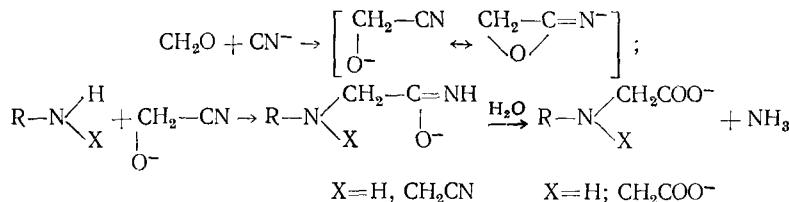
Цианметилирование в щелочной среде

Реакция цианметилирования аминов может быть проведена при нагревании в щелочной среде^{123—130}. В этих условиях происходит омыление образующихся ацетонитрилов до соответствующих кислот с выделением аммиака:



Если аммиак не удалять из реакционной смеси, он будет цианметилироваться с образованием *тристоцианоацитонитрила* и затем нитрилтриуксусной кислоты^{126, 131}. Для избежания этой побочной реакции разработана методика периодического введения цианметилирующих компонентов с последующей многократной отгонкой в процессе реакции аммиака при уменьшенном давлении^{124, 130, 132}.

Существует представление о том, что в щелочной среде цианметильные производные не образуются, а первоначально из цианида и формальдегида получается гликоленитрил или его соли, дальнейшее взаимодействие которых с амином сразу приводит к получению соли иминодиуксусной кислоты^{124—126}.

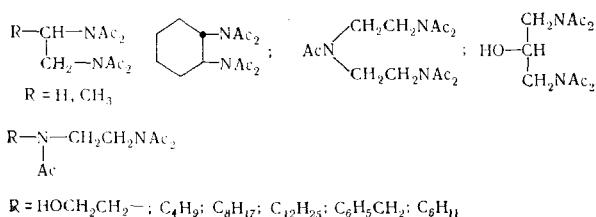


Предполагается, что щелочность среды необходима для образования алкоголятного иона гликоленитрила, который катализирует реакцию цианметилирования¹³³.

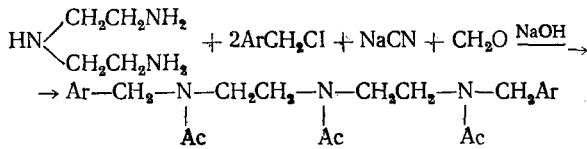
Выход полиаминополикарбоновых кислот, полученных этим способом, может приближаться к количественному при условии быстрого удаления аммиака и медленной подачи цианметилирующих средств¹³⁴. Как и при кислом цианметилировании, в этом случае также можно проводить процесс одноступенчато, т. е. вводить по одной карбоксиметильной группе к каждому атому азота. Найдено^{108, 109}, что оптимальным условием для этого является поддержание pH реакционной смеси

около 9. Цианметилирование в щелочной среде оказалось удобным способом получения упомянутой выше N,N-этилендиаминдиуксусной кислоты (LIV)^{108, 109, 135}. Аналогично могут быть синтезированы ее аналоги и производные^{101, 108, 109, 124}.

Хотя методом щелочного цианметилирования описано получение комплексонов с одной иминодиуксусной группировкой, например нитрилтриуксусной кислоты¹³¹, бутил- и циклогексилиминодиуксусной кислот¹³⁰, этил- и оксиэтилиминодиуксусной кислот¹²⁷, однако в основном этот способ находит применение для синтеза полiamинополикарбоновых кислот^{109, 124, 130, 132, 136}. Ниже приведены комплексоны, полученные этим методом:

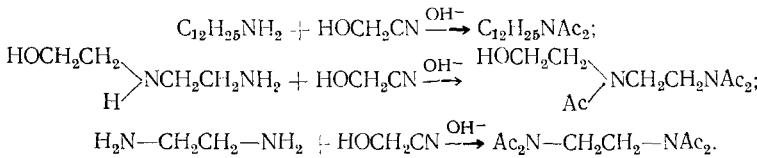


Как и в случае прямого карбоксиметилирования, для получения комплексонов с арильными заместителями^{102, 137} описано применение щелочного цианметилирования одновременно с аралкилированием полiamинов, например:



Хорошие результаты получены при использовании щелочного цианметилирования в синтезе арилиминодиуксусных кислот; с достаточно высоким выходом синтезированы *o*-карбоксифенилиминодиуксусная кислота¹²⁷, некоторые комплексоны нафталинового ряда^{22, 43, 76, 90, 138}.

Весьма интересно видоизменение реакции цианметилирования, заключающееся в действии на амины гликоленитрила^{139, 140}. Реакция проводится при pH 11—12 в водной среде при нагревании до 90°. На примере додециламина, этилендиамина и оксиэтилэтilenдиамина показано, что соответствующие комплексоны получаются в этих условиях с выходами, близкими к количественным¹³⁹.



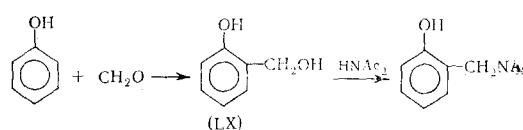
III. СИНТЕЗ КОМПЛЕКСОНОВ НА ОСНОВЕ ИМИНОДИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭФИРОВ

Эта группа методов объединяет два способа получения комплексонов: 1. Взаимодействие иминодиуксусной кислоты с фенолами и формальдегидом (реакция Манниха). 2. Конденсация иминодиуксусной кислоты или ее эфиров с галогенными производными.

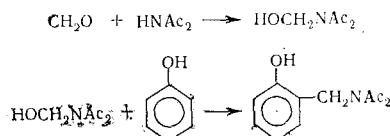
Реакция Манниха

Реакция имминодиуксусной кислоты с фенолами и формальдегидом представляет собой частный случай реакции Манниха¹⁴¹. Она проводится, как правило, в среде уксусной кислоты (рН 2—3) при температуре 5—10°^{87, 142, 143}, однако ее можно проводить и в щелочной среде при $\text{pH} \leq 10$ ^{87, 144}. Обычно реагенты вводятся в реакцию в эквимолекулярных количествах⁸⁷.

Предполагается²², что первая стадия этой реакции, проводимой в водной среде,— образование фенолоспирта (LX), который далее взаимодействует с имминодиуксусной кислотой с отщеплением воды:



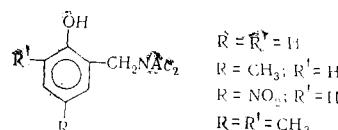
Однако прямые доказательства этого механизма отсутствуют, поэтому нельзя исключить и того, что процесс может протекать и по другой схеме:



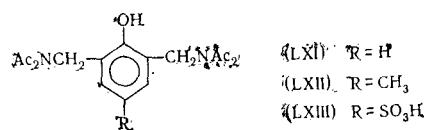
В настоящее время вопрос о механизме реакции Манниха продолжает оставаться дискуссионным; в литературе высказываются мнения о двух упомянутых выше схемах протекания этой реакции^{145, 146}.

Образование комплексонов как в кислой, так и в щелочной среде сопровождается побочными реакциями, приводящими к получению различных примесей и побочных продуктов, обусловленных в основном окислением фенолов и взаимодействием последних с формальдегидом с образованием фенолформальдегидных олигомеров и полимеров, метиленбисфенольных соединений, фенолополиметилольных производных и др.

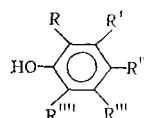
В реакцию с имминодиуксусной кислотой вступает не только фенол¹⁴⁵, но и его метильные и другие производные^{87, 142, 144, 147—149}, при этом метилиминидиуксусная группировка всегда вступает в ортоположение по отношению к оксигруппе.



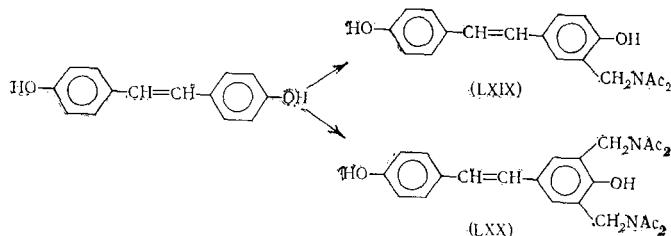
Интересные исследования по применению реакции Манниха для получения комплексонов проведены Темкиной с сотр.^{78, 140, 142, 143, 150—152}. Они показали, что фенол и *n*-крезол могут образовывать *bis*-(метилиминодиуксусные) производные (LXI, LXII)^{142, 148}. Аналогичное соединение (LXIII) получено из *n*-оксибензольсульфокислоты^{153—156}.



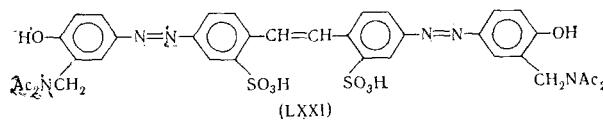
Этим же авторам удалось ввести в реакцию Манниха с иминодиуксусной кислотой двухатомные фенолы и даже флороглюцин¹⁵⁰⁻¹⁵². Показано (табл. 1), что получающиеся при этом комплексоны имеют следующее строение (см. (LXIV) — (LXVIII)):



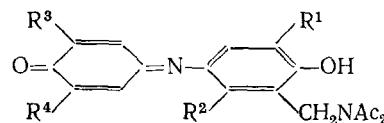
В реакцию Манниха вступают и более сложные фенольные соединения. Интересные результаты получены при взаимодействии иминодиуксусной кислоты и формалина с диоксистильбеном¹⁵⁷. При равномолекулярном соотношении реагентов образуется монопроизводное (LXIX); вторая метилениминоидиуксусная группировка вступает в то же кольцо (LXX).



В случае стильбендиазопроизводных замещение идет по обоим бензольным кольцам, содержащим фенольный гидроксил, с образованием симметричного продукта (LXXI)¹⁵⁸.



С помощью реакции Манниха синтезированы комплексоны, исходя из индофенола и его производных (LXXII) — (LXXXIII)¹⁵⁹⁻¹⁶⁶ (см. табл. 2)



Особое значение приобрел метод введения метилеминодиуксусных групп при получении комплексонов на основе фталеиновых индикатор-

ров. В настоящее время этим способом синтезировано более 50 подобных соединений, которые образуют окрашенные комплексы с различными металлами. Благодаря этому некоторые из них нашли применение в качестве металлоиндикаторов^{1, 167}.

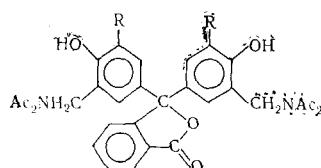
ТАБЛИЦА 1

Соединение	R	R'	R''	R'''	R''''	
(LXIV) (LXV)	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂ CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂	H H	CH ₂ COONa	OH OH	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂ H	H H
(LXVI)	OH	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂		H	H	H
(LXVII) (LXVIII)	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂ OH	OH CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂	H OH	H H	H H	H H

ТАБЛИЦА 2

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(LXXII)	H	H	Cl	Cl	(LXXXVIII)	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
(LXXIII)	H	H	Br	Br	(LXXXIX)	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	Br
(LXXIV)	CH ₃	H	Cl	Cl	(LXXX)	OCH ₃	H	Cl	Cl
(LXXV)	CH ₃	H	Br	Br	(LXXXI)	OCH ₃	H	Br	Br
(LXXVI)	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	(LXXXII)	H	CH ₃	Cl	Cl
(LXXVII)	CH ₃	CH ₃	Br	Br	(LXXXIII)	H	CH ₃	Br	Br

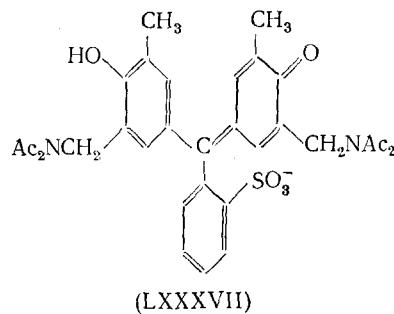
Первым комплексоном подобного типа является синтезированный Шварценбахом с сотр. 3,3-бис-(N,N-дикарбоксиметиламинометил)-o-крезолфталеин (LXXXIV), названный «фталеинкомплексоном»¹⁴⁴:

(LXXXIV) R=CH₃; R'=H;

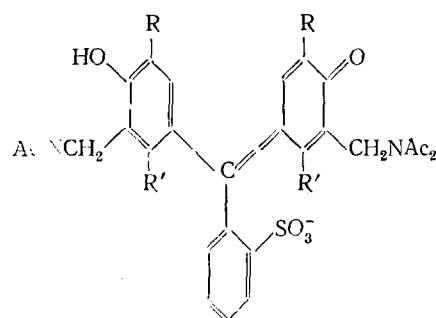
(LXXXV) R=R'=H;

(LXXXVI) R=(CH₃)₂CH; R''=CH₃.

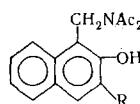
Дальнейшее развитие этого метода для синтеза металлоиндикаторов осуществил Кербл с сотр.^{159, 160, 162, 165, 168}. Они синтезировали аналоги фталеинкомплексона (LXXXV) и (LXXXVI)¹⁶⁸, а также метилениминодиуксусные производные сульфофталеина (LXXXVII)¹⁶⁹, (LXXXVIII) и (LXXXIX)^{159, 160, 162, 165}.



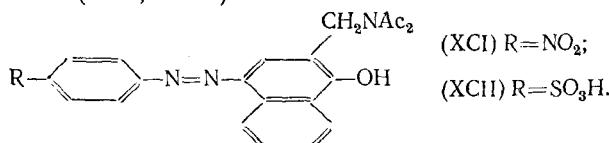
(LXXXVII)

(LXXXVIII) $R = \text{CH}_3$; $R' = \text{H}$ (LXXXIX) $R = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $R' = \text{CH}_3$.

Реакция аминометилирования использована также для получения комплексонов на основе конденсированных фенолов. β -Нафтол гладко реагирует с иминодиуксусной кислотой и формалином, образуя α -замещенное производное метилениминодиуксусной кислоты (ХСа)^{147, 152}. С высоким выходом синтезирована (2-окси-3-карбокси-1-нафтил)метиленидиуксусная кислота (ХСб)¹⁷⁰:

(Xc) a - $R = \text{H}$; b - $R = \text{COOH}$

Аналогично индофенолу получены комплексоны¹⁷¹ на основе нафталиновых аналогов (ХСІ, ХСІІ):



Более сложные конденсированные фенолы, содержащие в α -положении атом водорода, также вступают в реакцию с иминодиуксусной кислотой и формалином. Описано получение этим методом флуоресцентных индикаторов — иминодиуксусных производных кумарона (ХСІІІ и ХСІІІ) ¹⁷²⁻¹⁷⁴, флавона (ХСV) ¹⁷⁵ и ксантона (ХСVI) ¹⁷².

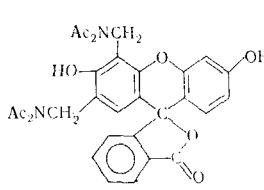
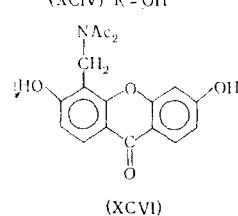
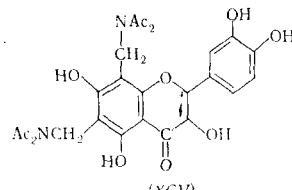
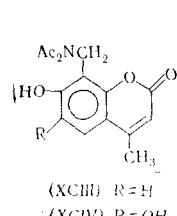
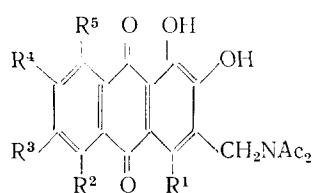


ТАБЛИЦА 3

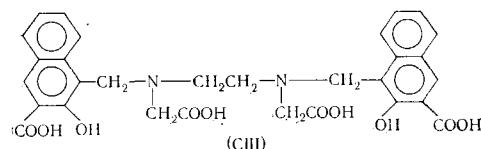
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
(ХCVIII)	H	H	H	H	H
(ХCIX)	H	OH	H	H	H
(C)	H	H	OH	H	H
(CI)	H	H	H	OH	H
(CII)	H	OH	H	H	OH

Исходя из флуоресцина синтезировали комплексон (ХCVII)¹⁷⁶. Первоначально этому соединению приписывалась симметричная структура^{176—178}, однако позже было установлено, что обе метилениминодиуксусные группировки находятся в одном бензольном кольце молекулы^{153—155}.

С помощью реакции Манниха получены также N,N-ди-(карбоксиметиламинометильные) производные антрахинонов (ХCVIII) — (CII)¹⁷⁹ (см. табл. 3):



На примере 2-окси-3-нафтоной кислоты осуществлена попытка использования в качестве аминокомпоненты в реакции Манниха N,N'-этилендиаминодиуксусной кислоты¹⁷⁰, однако ожидаемый комплексон (CIII) получался с выходом не выше 20%, несмотря на использование в качестве катализаторов солей меди.



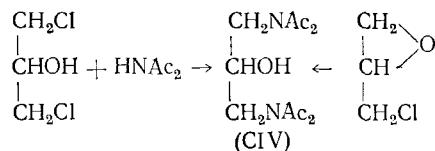
Основным продуктом реакции был соответствующий диарилметан. С более высоким выходом комплексон (CIII) удалось получить конденсацией хлорметил-2-окси-3-нафтоной кислоты с N,N'-этилендиаминодиуксусной кислотой¹⁷⁰.

Реакция иминодиуксусной кислоты и ее эфиров с галогенпроизводными

Реакция иминодиуксусной кислоты с галогенпроизводными проводится в водной среде при pH 8,5—9 и температуре 40—100°. В качестве конденсирующего средства могут быть использованы щелочь или карбонаты. Имеются патентные данные¹⁸⁰ об использовании этой реакции для получения этилендиаминететрауксусной кислоты.

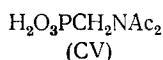
Хорошие результаты получены при конденсации α,γ -дихлоргидрина глицерина с иминодиуксусной кислотой (80°, 5 час) в присутствии щелочи; в результате с выходом 52% была выделена 2-окси-1,3-диами-

ннопропантетрауксусная кислота (СIII)¹⁸¹. Получить этим способом тетрауксусную кислоту из *d*-1,6-дидезокси-1,6-дихлорманнита не удалось¹⁸⁵.



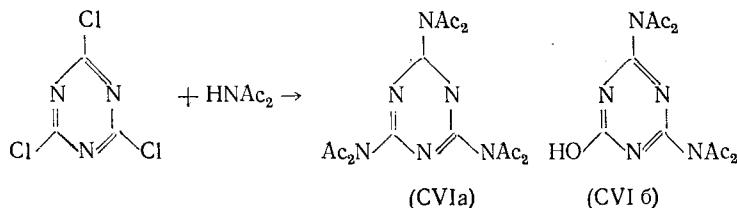
Недавно описано получение тетракислоты (CIV) действием иминодиуксусной кислоты на эпихлоргидрин¹⁸². Этим способом синтезированы некоторые аналоги (CIV)^{182, 183}.

При обработке имидониуксусной кислоты хлорметилфосфоновой кислотой (20° , pH 10—11, 8 дней) синтезирован комплексон (CV)¹⁸⁴:

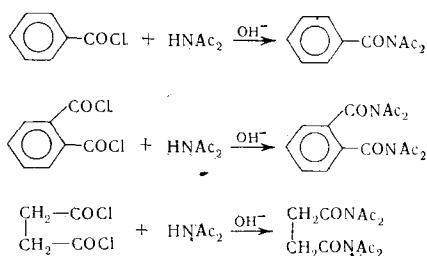


Успешным оказалось применение этого метода для получения иминодиуксусных производных триазина. Так, взаимодействием хлористого цианура с иминодиуксусной кислотой в присутствии водного раствора едкого натра синтезирована соответствующая гексауксусная кислота (CVIa)¹⁸⁵:

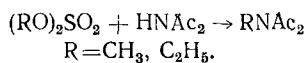
Аналогично из 2-окси-4,6-дихлортриазина приготовлена тетрауксусная кислота (CVIб)¹⁸⁵.



Описана конденсация с иминодиуксусной кислотой хлорангидридов бензойной, янтарной и фталевой кислот в щелочной среде, в результате чего получены соответствующие комплексоны¹⁸⁶.



Вместо галогенпроизводных для алкилирования иминодиуксусной кислоты могут быть использованы алкилсульфаты¹⁸⁷:

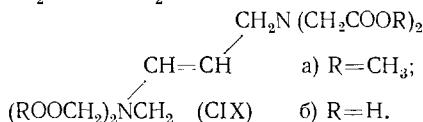
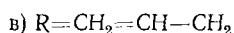
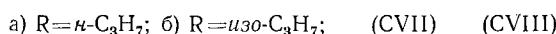
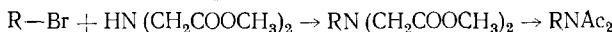


Описано также метилирование иминодиуксусной кислоты по Гессу⁴⁵:



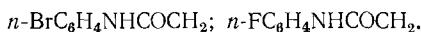
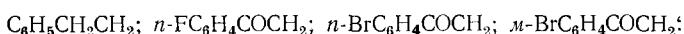
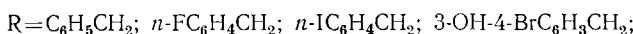
При проведении реакций галогенных соединений с иминодиуксусной кислотой возникает затруднение с очисткой конечного продукта от исходной иминодиуксусной кислоты. Во избежание этого конденсацию галогенпроизводных можно проводить с эфирами иминодиуксусной кислоты с последующим омылением эфирных групп в щелочной среде.

На примере реакций бромистых пропила, изопропила и аллила с диметиловым эфиром иминодиуксусной кислоты были подробно изучены условия получения эфиров N-алкилиминодиуксусных кислот⁴⁸. Найдено, что лучшие результаты дает использование в качестве растворителей спиртов — изопропилового и этиленгликоля, а в качестве конденсирующего средства — самого иминодиуксусного эфира. Наиболее легко и с высоким выходом этим методом получаются эфиры иминодиуксусной кислоты (CVII), исходя из алкильных или аралкильных производных с подвижным (аллильным или бензильным) галогеном: диметиловый эфир аллилиминодиуксусной кислоты (CVIIb) получен с выходом около 80%, несколько ниже выход тетраметилового эфира транс-1,4-диаминобутен-2-тетрауксусной кислоты (CIXa).



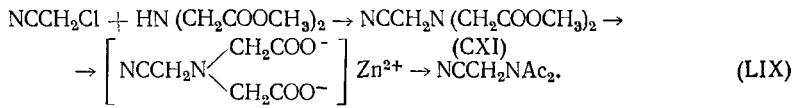
Из эфиров гладко получены кислоты (CVIII) и (CIXb).

Штакером и Таубом⁴⁹ описано получение этим методом целого ряда жирноароматических производных иминодиуксусной кислоты (CX). Авторы омыляли синтезированные дизэфиры едким натром или гидроксидом лития (в случае хорошо растворимых кислот).



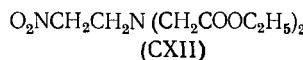
Конденсацией галогенпроизводных с иминодиуксусным эфиром синтезировано несколько алкилпроизводных иминодиуксусной кислоты, содержащих заместители в углеводородной цепи⁴⁸. Так, взаимодействием хлорацетонитрила с диметиловым эфиром иминодиуксусной кислоты без растворителя при комнатной температуре получен с высоким выходом диметиловый эфир цианметилиминодиуксусной кислоты (CXI), который омылением хлоратом цинка превращен через цинковую соль в цианме-

тилиминодиуксусную кислоту (LIX)⁴⁸.

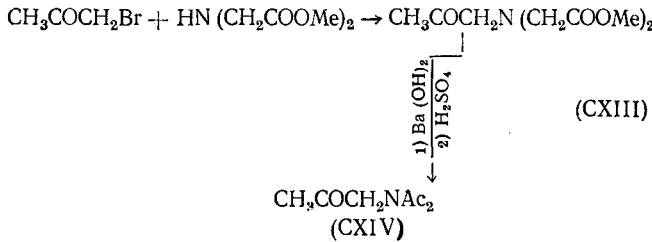


В тех же условиях, но при нагревании до 100°, проведена реакция с хлоракетамидом.

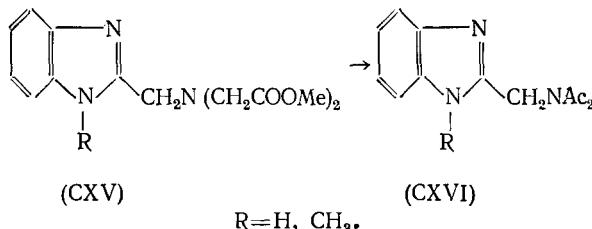
Взаимодействием 2-хлорнитроэтана с диэтиловым эфиром иминодиуксусной кислоты в этилацетате при 0° с количественным выходом получен диэтиловый эфир 2-нитроилиминодиуксусной кислоты (CXII), омыить который, однако, не удалось, так как он оказался весьма неустойчивым.



В тех же условиях, но при нагревании (60—70°, 4 часа), изmono-бромацетона и диметилового эфира иминодиуксусной кислоты синтезирован диметиловый эфир ацетонилиминодиуксусной кислоты (CXIII), который без выделения был превращен в соответствующую иминодиуксусную кислоту (CXIV) с выходом 70%¹⁹⁰.



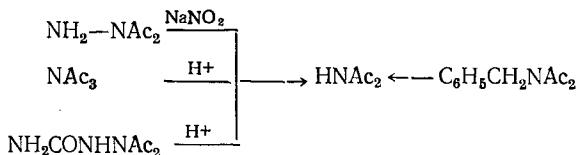
Имеется указание о применении данного метода для получения гетероциклических производных иминодиуксусной кислоты: 2-хлорметилбензимидазол и его 1-метилзамещенное с метиловым эфиром иминодиуксусной кислоты дают соответствующие диэфиры (CXV), которые омылением превращены в комплексоны (CXVI); общий выход составляет около 50%¹⁹¹:



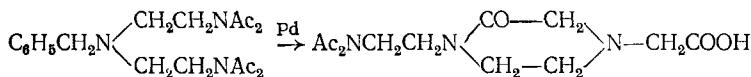
IV. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОНОВ

Существует несколько методов синтеза комплексонов, имеющих частный характер. К ним относятся, например, реакции, с помощью которых осуществляют модификацию молекул производных иминодиуксусной кислоты. Так, наиболее удобным и применяемым в производстве способом получения самой иминодиуксусной кислоты является расщепление N,N-гидразиндиуксусной кислоты под действием нитрита натрия^{30, 192}.

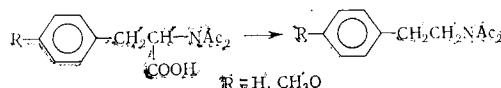
Описан синтез иминодиуксусной кислоты путем кислого расщепления нитрилтиуксусной^{193, 194} и N,N-семикарбазидтиуксусной кислот³⁰, а также каталитическим дебензилированием бензилиминодиуксусной кислоты⁵⁵.



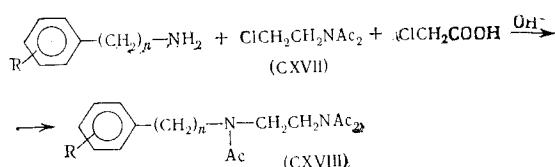
Дебензилирование использовано также для получения диэтилентриаминетрауксусной кислоты, которая была введена в виде лактама¹⁹⁷:



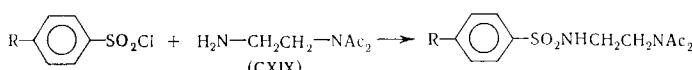
Описано использование реакции декарбоксилирования для модификации комплексонов. Так были получены фенилэтилиминодиуксусная кислота из фенилаланина⁵⁰ и ее n-метоксипроизводное¹⁹⁵:



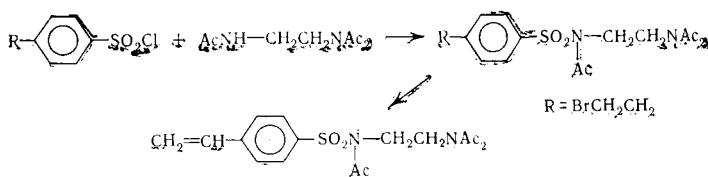
Известно несколько примеров построения молекул комплексонов с использованием β-замещенных этилиминодиуксусной кислоты. Так, взаимодействием β-хлорэтилиминодиуксусной кислоты (CXVII) с аралкимиами и с хлоруксусной кислотой синтезированы комплексы типа (CXVIII)¹⁰¹. Действием на дикислоту (CXVII) гидросульфида натрия получена β-меркаптоэтиламинодиуксусная кислота¹⁹⁶.



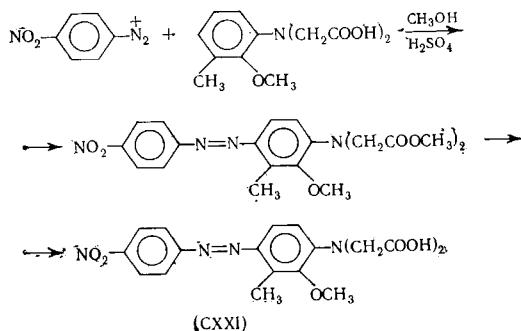
Исходя из N-ацетиламиноэтил-N,N-иминодиуксусной кислоты, получили β-аминоэтилиминодиуксусную кислоту (CXIX)¹⁹⁷, которая была использована для синтеза комплексонов с сульфамидной группировкой (CXX)³⁹.



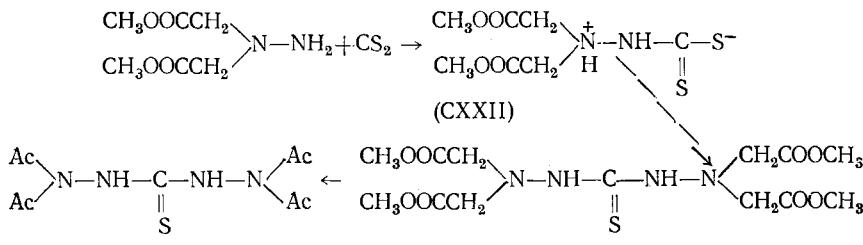
Аналогичные реакции проведены с этилендиаминтриуксусной кислотой³⁹; полученные при этом соединения с бромэтильным заместителем были превращены в винильные производные.



Сочетанием *n*-нитрофенилдиазония с 2-метокси-3-метилфенилиминодиуксусной кислотой синтезирован комплексон (CXXI)²³, который получался омылением соответствующего эфира, образующегося при проведении реакции в метаноле в присутствии серной кислоты.

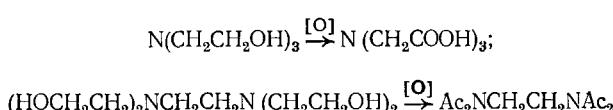


Действием сероуглерода на диметиловый эфир N,N-гидразиндиуксусной кислоты Подгорная¹⁹⁸ получила дитиокарбазиновую кислоту (СХХII), которая после димеризации в спирте и омыления давала тиокарбогидразидтетрауксусную кислоту (СХХIII).

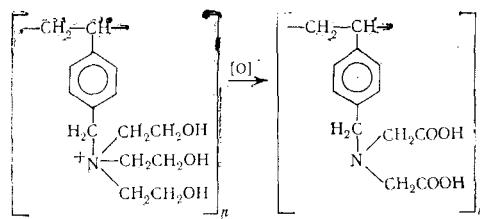


Помимо этого, описано несколько примеров получения комплексонов

путем превращения N-ди(оксиэтильных) групп в иминодиуксусные. Окисление проводится в присутствии катализаторов (например, кадмия или его окиси)¹⁹⁹ или под действием щелочи при температуре 200—260°²⁰⁰. Этим способом получены нитрилтриуксусная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее аналоги^{200, 201}.



Указанный метод был использован для получения полимерных комплексонов типа бензиламинодиуксусной кислоты²⁰².



Наконец, описан способ получения комплексонов, основанный на взаимодействии аминов с аминокислотами и, в частности, с глицином²⁰³.



Реакцию проводят в водно-щелочной среде в отсутствие воздуха, с удалением образующегося аммиака. Эта интересная реакция, однако, имеет ограниченное применение.

Рассмотрение существующих методов получения аминополикарбоновых кислот позволяет сделать вывод о том, что наиболее простым и универсальным способом является реакция карбоксиметилирования, исходными продуктами которой служат моно- или полiamины. В лабораторных условиях преимущественно используется метод прямого карбоксиметилирования, т. е. конденсация с галогенуксусными кислотами. В производстве с этим методом конкурирует способ, основанный на цианметилировании аминов в щелочной среде, как более экономичный.

Однако реакция карбоксиметилирования в ряде случаев неприменима для получения комплексонов с функциональными группами, так как последние могут претерпевать превращения в условиях проведения этих процессов, включающих нагревание с водными растворами щелочей или минеральных кислот. Кроме того, ограничения данного метода могут быть обусловлены малой доступностью исходных аминов.

В этих условиях успешно могут быть применены другие методы синтеза, основанные на использовании в качестве исходных веществ не аминов, а галоген-, окси- и других производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Пришибил, Комплексоны в химическом анализе, ИЛ, М., 1960.
2. Г. Шварценбах, Г. Флашка, Комплексонометрическое титрование, «Химия», М., 1970.
3. Сб. Редкоземельные элементы, «Наука», М., 1963.
4. А. А. Кот, Водоподготовка и водный режим АЭС, Атомиздат, М., 1964.
5. Водный режим тепловых электростанций, ред. Т. Х. Маргулова, «Энергия», М., 1965.
6. В. Г. Яшунский, Ж. ВХО им. Менделеева, 10, 679 (1965).
7. В. Г. Яшунский, Мед. пром. СССР, 1961, № 4, 29.
8. Сб. Комплексоны как средство против известкового хлороза растений, «Наукова Думка», Киев, 1965.
9. В. С. Балабуха, Л. М. Разбитная, Н. О. Разумовский, Л. И. Тихонова, Проблема выведения из организма долгоживущих радиоактивных изотопов, Атомиздат, М., 1962.
10. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, «Медицина», М., 1972, ч. II, стр. 235—237.
11. Y. K. Aiken, Chem. Ind., 1956, 1334.
12. Y. Willems, Belg. Chem. Ind., 23, 1105 (1958).
13. Y. Biermans, P. Henrard, Ind. chim., 39, 6 (1952).
14. Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 4, (11/2), 404 (1958).
15. Н. М. Дятлова, В. Я. Темкина, И. Д. Колпакова, Комплексоны, «Химия», М., 1970.
16. M. Miyazaki, Y. Moriguchi, H. Ueno, Bul. Chem. Soc. Japan, 41, 838 (1968).
17. R. Okaku, K. Toyoda, Y. Moriguchi, K. Ueno, Там же, Japan, 40, 2326 (1967).

18. Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Л. И. Кожеленко, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 6, 65 (1962).
19. Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Там же, 6, 73 (1962).
20. Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Л. В. Криницкая, Т. И. Иванова, Л. Д. Завьялова, Там же, 12, 79, 89 (1965).
21. R. B. Rodriguez, A. Mederos, An. quim. Real Soc. esp. fis. Y quim., 64, 983 (1968); РЖХим., 1970, 18Ж255.
22. В. Я. Тёмкина, Докт. дисс., ГЕОХИ АН СССР, М., 1968.
23. Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Л. В. Криницкая, Т. И. Иванова, Л. Д. Завьялова, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 12, 125 (1965).
24. C. L. Blackmer, R. E. Hanun, J. Am. Chem. Soc., 91, 2400 (1969).
25. K. A. Schroeder, R. H. Hamm, J. Inorg. Chem., 3, 391 (1964); 6, 139 (1967).
26. D. L. Venezky, W. B. Moniz, Anal. Chem., 41, 11 (1969).
27. C. A. Goetz, F. J. Debbrodz, J. Sci. Iowa State, Coll. 33, 267 (1959); C. A., 53, 12166 (1959).
28. D. J. Reeds, W. J. Stephen, J. Chem. Soc., 1961, 5101.
29. A. Reissert, Ber., 47, 672 (1914).
30. J. Beiley, N. Read, J. Am. Chem. Soc., 36, 1747 (1914).
31. Герм. пат. 383180 (1923).
32. S. Utig, D. Herrmann, Z. Anorg. Alg. Chem., 359, № 3, 135, 158 (1968).
33. В. Г. Яшунский, В. Б. Сидоренко, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 6, 80 (1962).
34. G. F. Kirkbright, W. J. Stephen, J. Chem. Soc., 1961, 5101.
35. A. Stein, H. P. Gregor, P. H. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., 77, 191 (1955).
36. A. R. Frost, A. E. Martell, Там же, 72, 3743 (1950).
37. H. Irving, L. Z. da Silva, J. Chem. Soc., 1963, 448.
38. G. F. Kirkbright, D. J. Reeds, W. J. Stephen, Anal. Chim. Acta, 27, 558 (1962).
39. R. M. Genik-Sas-Berezowsky, I. H. Spinner, Canad. J. Chem., 48, 163 (1970).
40. P. P. Duyer, F. L. Garvan, J. Am. Chem. Soc., 81, 2955 (1959).
41. О. И. Самойлова, В. Г. Яшунский, ЖОрХ, 8, 991 (1972).
42. H. Irving, L. Z. da Silva, J. Chem. Soc., 1963, 3308.
43. Г. Ф. Ярошенко, В. Я. Тёмкина, Р. П. Ластовский, ЖОрХ, 4, 2187 (1968).
44. О. И. Самойлова, О. Ю. Лаврова, Н. М. Дятлова, В. Г. Яшунский, ЖОХ, 32, 3372 (1962).
45. G. Schwarzenbach, H. Senn, G. Anderegg, Helv. Chim. Acta, 40, 1886 (1957).
46. Y. Ogata, A. Kawasaki, J. Org. Chem., 33, 1107 (1968).
47. R. Hering, W. Kruger, G. Kuhn, Z. Chem., 2, 374 (1962).
48. G. Schwarzenbach, G. Anderegg, W. Schneider, H. Senn, Helv. Chim. Acta, 38, 1147 (1955).
49. Р. П. Ластовский, В. Я. Тёмкина, Е. И. Миронова, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 3, 40 (1961).
50. Н. Ф. Казаринова, Н. И. Латош, И. Я. Постовский, Изв. СО АН СССР, 1960, № 2, 60.
51. G. Schwarzenbach, H. Ackermann, P. Ruckstuhl, Helv. Chim. Acta, 32, 1175 (1949).
52. Швейц. пат. 275435 (1951); С. А., 47, 144 (1953).
53. Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Н. И. Иванова, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 6, 60 (1962).
54. Р. П. Ластовский, Ю. И. Вайнштейн, Н. М. Дятлова, И. Д. Колпакова, В. Я. Тёмкина, ЖАХ, 10, 128 (1955).
55. B. H. Chase, A. M. Downes, J. Chem. Soc., 1953, 3874.
56. Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Т. И. Иванова, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 6, 62 (1962).
57. T. Ando, Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1395 (1962).
58. Англ. пат. 718849 (1954); Zbl., 1955, 9391.
59. И. Д. Киселёва, Л. И. Тихонова, Л. И. Иванова, В. Г. Яшунский, ЖОХ, 41, 2599 (1971).
60. H. Irving, L. Z. da Silva, J. Chem. Soc., 1963, 1144.
61. H. Irving, L. Z. da Silva, Там же, 1963, 945.
62. P. Biddle, E. S. Lane, J. L. Willans, Там же, 1960, 2369.
63. G. Schwarzenbach, E. Kampitsch, R. Steiner, Helv. Chim. Acta, 29, 364 (1946).
64. Пат. США 2103505 (1936); С. А., 31, 17184 (1937).
65. Авт. свид. СССР № 151326, Бюл. изобр., № 21, 1962.
66. G. Schwarzenbach, H. Ackermann, Helv. Chim. Acta, 31, 1029 (1948).
67. Авт. свид. СССР № 215944 (1967); Бюлл. изобрет., 1968, № 14, 21.
68. T. Majer, E. Dvorakova, Chem. zwesti, 17, 402 (1963).
69. В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, Л. И. Тихонова, М. Н. Щукина, ЖОХ, 29, 2709 (1959).
70. В. Г. Яшунский, Там же, 28, 1056 (1958).

71. R. Belcher, W. Hoyle, T. S. West, J. Chem. Soc., 1961, 667.
72. В. Г. Яшунский, Д. Д. Смолин, В. Г. Ермолова, ЖОХ, 30, 12, 3917 (1960).
73. H. Kroll, M. Gordon, Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 341 (1960); С. А., 55, 2476 (1961).
74. М. Н. Шукина, В. Г. Яшунский, О. И. Самойлова, Авт. свид. СССР № 144479; Бюлл. изобрет., 1962, № 3.
75. В. Г. Яшунский, О. И. Самойлова, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 8, 360 (1963).
76. В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, Н. М. Дятлова, О. Ю. Лаврова, ЖОХ, 36, 674 1724 (1966).
77. Авт. свид. СССР № 165703; Бюлл. изобр., 1964, № 20.
78. Авт. свид. СССР № 172821; Бюлл. изобр., 1965, № 14.
79. Авт. свид. СССР № 172753; Бюлл. изобр., 1965, № 14.
80. О. И. Самойлова, В. Г. Яшунский, Авт. свид. СССР № 229533; Бюлл. изобр., 1968, № 33.
81. О. И. Самойлова, В. Г. Яшунский, Авт. свид. СССР № 178365; Бюлл. изобр., 1966, № 3.
82. Н. М. Дятлова, И. А. Селиверстова, О. И. Самойлова, В. Г. Яшунский, ДАН, 172, 94 (1967).
83. И. А. Селиверстова, О. И. Самойлова, Н. М. Дятлова, В. Г. Яшунский, ЖОХ, 37, 2643 (1967).
84. В. Г. Яшунский, О. И. Самойлова, Авт. свид. СССР № 213013; Бюлл. изобр., 1968, № 10.
85. О. И. Самойлова, И. А. Селиверстова, Н. М. Дятлова, В. Г. Яшунский, ЖОХ, 43, 365 (1973).
86. Л. М. Тимакова, В. Я. Тёмкина, Г. Ф. Ярошенко, Р. П. Ластовский, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 26, 226 (1974).
87. G. Schwarzenbach, G. Anderegg, R. Sallmann, Helv. Chim. Acta, 35, 1785 (1952).
88. Р. П. Ластовский, В. Я. Тёмкина, Г. Ф. Ярошенко, И. П. Фадеева, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 12, 93 (1965).
89. В. П. Хилья, Г. А. Лезенко, ЖОрХ, 6, 2048 (1970).
90. Р. П. Ластовский, В. Я. Тёмкина, Л. И. Самылова, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 6, 67, 68, 70 (1962).
91. K. Otorai, I. Kato, Bunseki Kagaku, 8, 259 (1959); С. А., 56, 3379 (1962).
92. Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Т. И. Иванова, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 6, 72 (1962).
93. E. Blasius, G. Olbrich, Z. Anal. Chem., 151, 81 (1956).
94. J. R. Cox, B. D. Smith, J. Org. Chem., 29, 488 (1964).
95. G. F. Kirkbright, W. J. Stephen, Anal. Chim. Acta, 28, 327 (1963).
96. Р. П. Ластовский, В. В. Сидоренко, И. В. Лапшина, Т. Т. Коноплева, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, 12, 103 (1965).
97. Р. П. Ластовский, Ю. И. Вайнштейн, Н. М. Дятлова, В. Я. Тёмкина, ЖАХ, 11, 405 (1956).
98. С. С. Скороходов, А. А. Ванштерт, Высокомол. соед., 2, 1405 (1960).
99. Пат. США 2599807 (1952); С. А., 47, 4360 (1953).
100. J. V. Princiotto, M. Rubin, G. C. Shashaby, E. J. Zapobocki, J. Clin. Invest., 43, 825 (1964).
101. Пат. США 2624757—8 (1953); Zbl., 1955, 10330.
102. Пат. США 2624756, 2624759 (1953); Zbl., 1955, 10330, 10331.
103. Т. С. Lacobelli, M. Palmera, F. Maracci, A. Margani, Ann. chim. (Roma), 60, 674 (1970); РЖХим., 1971, 12 Ж 177.
104. A. Strecker, Ann., 75, 27 (1850).
105. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, том I, стр. 20.
106. Пат. ФРГ 1177646 (1964); С. А., 61, 14538 Е (1967).
107. A. Marker, Helv. Chim. Acta, 37, 166 (1954).
108. Пат. США 2558923 (1951); С. А., 46, 10331 (1952).
109. Пат. США 2387735 (1945); С. А., 40, 1171 (1946).
110. Герм. пат. 638071; Fdl., 23, 157 (1938).
111. L. J. Zompa, J. M. Shindler, J. Chem. Soc., 1971, D, 65.
112. Пат. США 2845457 (1958); С. А., 53, 1146 (1959).
113. Пат. США 2855428 (1958); С. А., 53, 6084 (1959).
114. Пат. США 2945881 (1960); С. А., 54, 22369 (1960).
115. R. G. Lacoste, G. V. Christoffers, A. E. Martell, J. Am. Chem. Soc., 87, 2385 (1965).
116. Пат. США 3061628 (1962); С. А., 58, 7836 (1964).
117. Франц. пат. 1368588 (1964); С. А., 62, 1571 (1968).
118. Франц. пат. 1368589 (1964); С. А., 62, 7642 (1968).
119. Пат. США 3183262 (1965); С. А., 63, 4165 (1969).
120. G. Schwarzenbach, E. Kampitsch, R. Steiner, Helv. Chim. Acta, 28, 828 (1945).
121. K. Dimroth, V. Pintschovius, Lieb. Ann., 639, 102 (1961).
122. K. Dimroth, H. G. Aurich, Ber., 98, 3902 (1965).
123. Пат. США 2259167 (1942); С. А., 36, 494 (1942).

124. R. Smith, J. Bullock, F. Bersworth, A. Martell, *J. Org. Chem.*, **14**, 355 (1949).
125. A. Martell, F. Bersworth, Там же, **15**, 46 (1950).
126. L. Ziembak, J. Bullock, F. Bersworth, A. Martell, Там же, **15**, 255 (1950).
127. Пат. США 2387735 (1945); С. А., **40**, 1171 (1946).
128. Англ. пат. 600629 (1947); С. А., **42**, 7324 (1948).
129. Англ. пат. 686748 (1952); С. А., **47**, 4898 (1953).
130. Пат. США 2407645 (1946); С. А., **41**, 776 (1947).
131. Англ. пат. 661146 (1952); С. А., **46**, 5795 (1958).
132. A. Bruno, S. Chaberek, A. Martell, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2723 (1956).
133. О. М. Лернер, И. Х. Фельдман, ЖПХ, **36**, 1347 (1963).
134. Пат. США 2461519 (1949); С. А., **43**, 3449 (1949).
135. Р. П. Ластовский, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, **18**, 223 (1969).
136. Англ. пат. 727483 (1955); С. А., **49**, 12022 (1955).
137. В. Ф. Васильева, О. Ю. Лаврова, Н. М. Дятлова, В. Г. Яшунский, ЖВХО, **14**, 461 (1969).
138. В. Я. Тёмкина, Н. В. Цирульникова, Г. Ф. Ярошенко, М. Н. Русина, ЖОХ, **41**, 1334 (1971).
139. Пат. США 2860164 (1958); С. А., **53**, 7994 (1959).
140. Пат. США 3153668 (1964); С. А., **62**, 448 (1968).
141. H. Hellmann, G. Opitz, N-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim, 1960.
142. В. Я. Тёмкина, Н. В. Цирульникова, Р. П. Ластовский, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, **18**, 122 (1969).
143. Н. Н. Басаргин, М. И. Старостина, Авт. свид. СССР № 17554; Бюлл. изобр., 1965, № 20.
144. G. Anderegg, H. Flaschka, R. Sallmann, G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 113 (1954).
145. I. H. Burckhalter, I. N. Wells, W. J. Mayer, *Terahedron Letters*, **1964**, 1353.
146. H. Hellmann, G. Opitz, *Angew. Chem.*, **68**, 265 (1956).
147. G. Schwarzenbach, G. Anderegg, R. Sallmann, *Helv. Chim. Acta*, **35**, 1794 (1952).
148. В. Я. Тёмкина, Н. М. Дятлова, М. Н. Русина, Н. В. Цирульникова, Б. В. Жаданов, Р. П. Ластовский, ДАН, **180**, 88 (1968).
149. H. Diehe, I. Eilingboe, *Anal. Chem.*, **28**, 882 (1956).
150. Н. В. Цирульникова, Н. А. Костромина, Б. В. Жаданов, В. Я. Тёмкина, ЖОРХ, **7**, 327 (1971).
151. Н. В. Цирульникова, В. Я. Тёмкина, Н. М. Дятлова, М. Н. Русина, Б. В. Жаданов, Р. П. Ластовский, ЖАХ, **25**, 839 (1970).
152. Н. В. Цирульникова, В. Я. Тёмкина, Г. Ф. Ярошенко, Р. П. Ластовский, Хим. пром-сть, **22**, 502 (1971).
153. D. E. Hoelz-Wallach, T. L. Stack, *Anal. Chem.*, **35**, 1035 (1963).
154. D. F. Hoelz-Wallach, D. Surgenor, I. Soderberg, E. Delano, Там же, **31**, 456 (1959).
155. С. У. Крейнгольд, И. А. Божевольнов, Хим. реагенты и препараты, Труды ИРЕА, **25**, 358 (1963).
156. Р. П. Ластовский, В. В. Сидоренко, Т. П. Коноплёва, Н. Н. Лапшина, Хим. реагенты и препараты, Труды ИРЕА, **12**, 34 (1965).
157. В. Я. Тёмкина, Р. П. Ластовский, Методы получения хим. реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, **18**, 86 (1968).
158. В. Я. Тёмкина, Р. П. Ластовский, Н. М. Дятлова, Сб. научно-технической информации, ИРЕА, **1963**, № 3—4, 27.
159. B. Rehak, I. Kurbil, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **25**, 797 (1960).
160. I. Korbl, B. Kakac, Там же, **23**, 889 (1958).
161. Г. С. Терёшин, Л. Р. Рубинштейн, И. В. Тананаев, ЖАХ, **20**, 1082 (1965).
162. I. Korbl, R. Pribil, A. Emr, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **22**, 961 (1957).
163. I. Korbl, R. Pribil, *Chem. Anal.*, **45**, 102 (1956).
164. I. Korbl, R. Pribil, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **23**, 873 (1958).
165. I. Korbl, R. Pribil, *Chem. Ind.*, **1957**, 233.
166. S. Srivastava, A. Mukherji, *Anal. Chim. Acta*, **30**, 495 (1964).
167. И. Драгушин, ЖАХ, **16**, 611 (1961).
168. I. Korbl, R. Pribil, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **23**, 1213 (1958).
169. O. Olson, D. Margerum, *Anal. Chem.*, **34**, 1299 (1962).
170. В. Я. Тёмкина, М. Н. Русина, Г. Ф. Ярошенко, М. З. Бранзбург, Л. М. Тимакова, Н. М. Дятлова, ЖОХ, **45**, 1564 (1975).
171. B. Badesinsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **22**, 1579 (1957).
172. I. Eggers, *Talanta*, **4**, 382 (1960).
173. D. Wilkins, Там же, **4**, 182 (1960).
174. D. Harvey, *Anal. Chem.*, **39**, № 3, 12 (1967).
175. Р. П. Ластовский, В. В. Сидоренко, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, **6**, 76 (1962).
176. H. Diche, I. Killingboe, *Anal. Chem.*, **28**, 882 (1956).

177. *B. Tucher*, *Analist*, **82**, 284 (1957).
178. *I. Korbl, F. Ydral*, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **23**, 622 (1958).
179. *R. Belcher, T. West, M. Leonard*, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2390.
180. Пат. США 2419157; С. А., **41**, 4804 (1947).
181. *O. И. Самойлова, В. Г. Яшунский*, Авт. свид. СССР № 213015 (1966); Бюлл. изобр., 1968, № 10.
182. Франц. пат. № 2192554; РЖХим., 1973, 4Н283П.
183. Заявка ФРГ № 2241134; РЖХим., 1975, 13Н60П.
184. *G. Schwarzenbach, H. Ackermann, S. Ruckstuhi*, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1175 (1949).
185. *P. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Н. М. Дятлова*, *ЖАХ*, **15**, 419 (1960).
186. *A. И. Черкесов, Н. К. Астахова*, Сб. «Новые исследования по аналитическому применению органических реагентов», Саратов, Сар. Университет, 1967, стр. 82—83; РЖХим., 1968, 14г7.
187. *I. V. Dubsky*, *Ber.*, **49**, 1037 (1916); **52**, 221 (1919).
188. *B. М. Плахотник, А. Б. Прохоров, О. И. Самойлова, Л. И. Тихонова, В. Г. Яшунский*, *ЖОХ*, **44**, 600 (1974).
189. *G. Shtacher, W. Taub*, *J. Med. Chem.*, **9**, 197 (1966).
190. *A. Takeshi*, *Bull. Chem. Soc., Japan*, **36**, 1593 (1963).
191. *H. Irving, O. Weber*, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2296.
192. *P. П. Ластовский, В. Я. Тёмкина, И. П. Фадеева*, Методы получения химических реагентов и препаратов, Труды ИРЕА, **6**, 59 (1962).
193. *W. Heintz*, *Ann.*, **149**, 88 (1869).
194. *G. Schwarzenbach, E. Kampitsch*, *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1135 (1945).
195. *S. Kanao*, *J. Pharm. Soc. Japan*, **66**, 6 (1946).
196. Франц. пат. № 1474733; РЖХим., 1975, 9030П.
197. *С. П. Иващенко, В. Я. Тёмкина, Н. В. Цирульникова, Б. В. Жаданов, Р. П. Ластовский*, *ЖОрХ*, **10**, 2312 (1974).
198. *И. В. Подгорная*, Автореферат канд. дисс. И-т химии УФАН, СССР, Свердловск, 1963.
199. Англ. пат. 601817 (1948); С. А., **42**, 7325 (1948).
200. Пат. США 2384816—7 (1945); С. А., **40**, 353 (1946).
201. Пат. США 3833650; РЖХим., 1975, Н59П.
202. *E. Б. Тростянская, И. П. Лосев, Г. З. Нефёдова*, *ЖВХО*, **5**, 108 (1960).
203. Пат. США 2387976; С. А., **40**, 2736 (1946).