

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 полиаминополиуксусные 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.

Комплексоны 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. Комплексоны оказались весьма ценными в теплоэнергетике и, прежде всего, в ядерной энергетике в качестве средств для отмывки и пассивации оборудования, где они применяются как таковые или в виде композиций^{4,5}.

Способность комплексонов прочно связывать ионы тяжелых металлов используется для ингибирования 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 — нитрилтриуксусная 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 уделено изучению комплексообразующей способности и практическому применению комплексонов. Вопросам синтеза и рассмотрению методов получения полиаминополиуксусных 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 полиаминов 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.

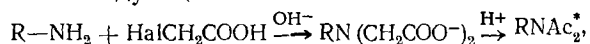
II. РЕАКЦИЯ КАРБОКСИМЕТИЛИРОВАНИЯ

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.

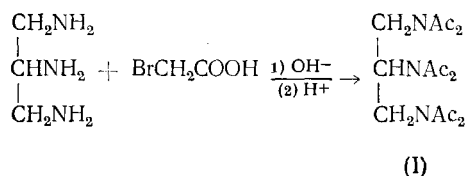
Реакция «прямого» карбоксиметилирования часто используется для получения комплексонов в лабораторных и заводских условиях. Она осуществляется по следующей схеме:



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

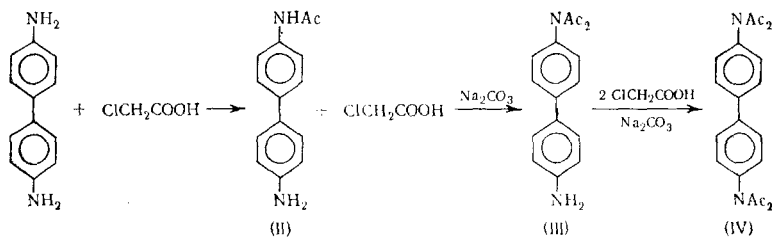
и заключается в обработке амина галогенуксусной кислотой в щелочной среде. По окончании реакции образовавшуюся соль подкислением превращают в комплексон.

Наиболее часто в качестве карбоксиметилирующего агента применяют широкодоступную монохлоруксусную кислоту, которая взаимодействуя с моно-, ди- и полиаминами жирного и ароматического рядов, образует комплексоны 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 кислотой ¹⁶:

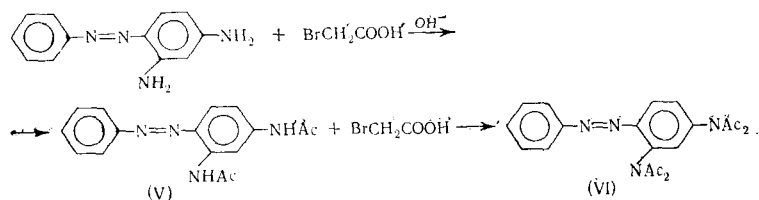


Значительно более высокие выходы были получены при алкилировании 1-фенилэтилендиаминa и *рац*-1,2-дифенилэтилендиаминa бромуксусной кислотой по сравнению с хлоруксусной¹⁷. Как следует из литературных данных, бромуксусную кислоту чаще применяют при карбоксиметилировании ароматических аминов^{18–20}. Имеется 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 иоди-стого 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). Угледия при дальнейшей обработке хлоруксусной кислотой и Na_2CO_3 дает тетрауксусную кислоту (IV):

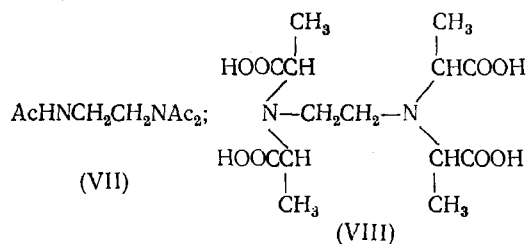


Хризоидиндиуксусная кислота (V) была выделена в качестве промежуточного продукта при обработке хризоидина бромуксусной кислотой в молярном соотношении 1:6. Взаимодействием ее с бромуксусной кислотой была получена соответствующая тетрауксусная кислота (VI)²⁵.



Проводя реакцию взаимодействия этилендиамина с хлоруксусной кислотой в молярном соотношении 1:3 при низкой температуре, Блэкмер 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 этилендиаминтетра-(α -пропионовая) кислота (VIII)²⁷:



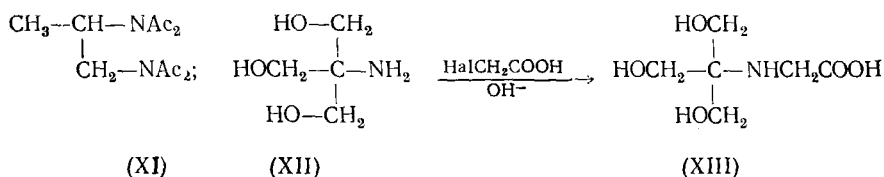
Наряду с тетракислотой (VII) из реакционной смеси были выделены продукты ди- и тризамещения, что свидетельствует о наличии стерических препятствий прохождению исчерпывающего алкилирования.

Реакция карбоксиметилирования всегда проводится в присутствии оснований для нейтрализации исходной галогенуксусной кислоты, способной протонировать амин, и для предотвращения протонизации аминогрупп 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.

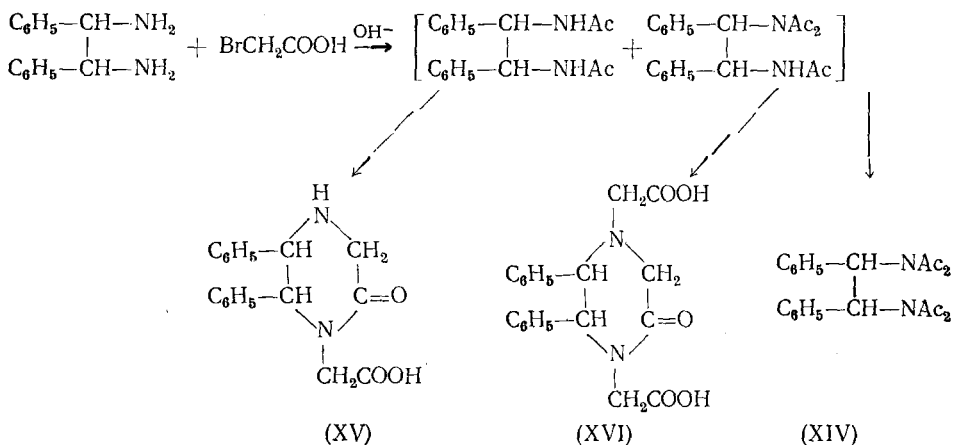
Взаимодействие ароматических и гетероароматических аминов с галогенуксусными кислотами проводится при более низких значениях pH (8—10), поэтому наряду со щелочью часто используются карбонаты щелочных металлов^{28—30} и даже окись магния³¹. В отдельных случаях

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.

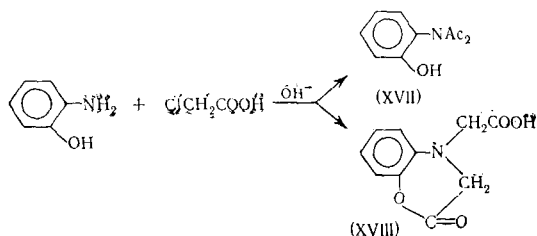
Так, при карбоксиметилировании три(оксиметил)аминометана (XII) хлор- и бромуксусной кислотой не удалось ввести два уксусных остатка по аминогруппе⁴¹, несмотря на изменения условий реакции; постоянно из реакционной смеси выделялся только продукт монокарбоксиметилирования — три(оксиметил)саркозин (XIII):



Обнаружено¹⁷, что в отличие от *рац*-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:

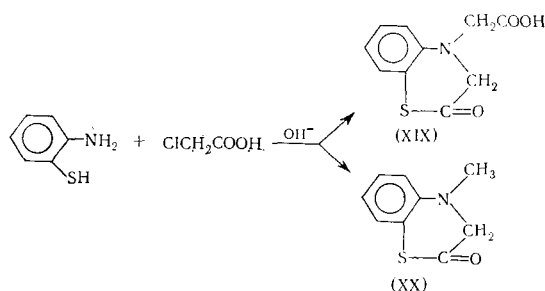


Протекание реакции карбоксиметилирования в ряде случаев может осложняться наличием в молекуле исходного амина других функциональных групп или группировок. Так, при действии хлоруксусной кислоты на *о*-аминофенол при pH 8—10, наряду с *о*-оксифенилиминодиуксусной кислотой (XVII) образуется δ -лактон (XVIII)⁴²:



Степень прохождения последней реакции может быть снижена путем добавления в реакционную смесь иодистого калия²², что позволяет проводить процесс при более низком значении pH и тем самым снизить реакционную способность фенольного гидроксила.

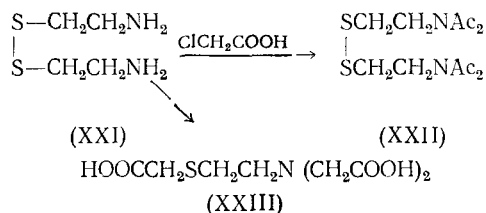
Более сложно протекает реакция карбоксиметилирования *о*-амино-тиофенола. При действии хлоруксусной кислоты (60°, pH 8—10) наряду с тиолактоном (XIX) из реакционной среды был выделен продукт его декарбоксилирования (XX)⁴²:



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

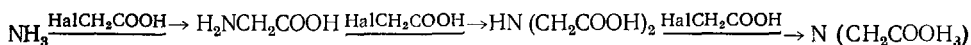
Для предотвращения возможного алкилирования гликольных гидроксидов в 2,3-диоксипропиламин карбоксиметилирование последнего проводилось при pH < 9 и при комнатной температуре⁴¹.

При проведении карбоксиметилирования бис-(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_N 2-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.



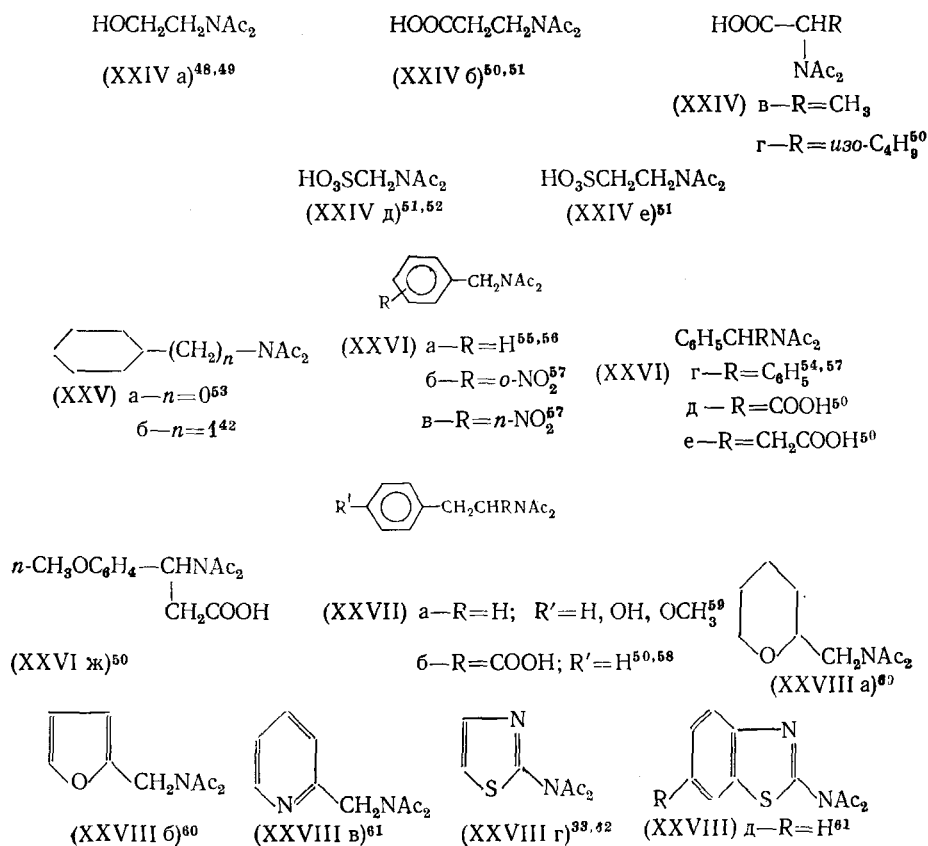
Продолжая изучение механизма реакции карбоксиметилирования, Темкина²² на примере метиламина и анилина подтвердила последовательный характер протекания этого процесса. Она нашла, что лимитирующей стадией реакции является присоединение первой карбоксиметильной группы.

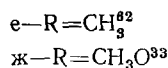
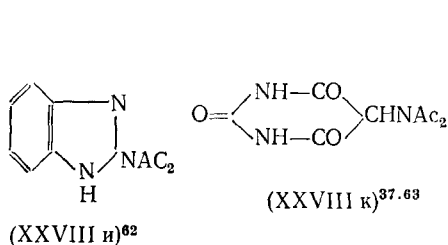
Реакция «прямого» карбоксиметилирования применима к самым различным аминокислотам. Гладко, с высоким выходом проходит взаимодействие хлоруксусной кислоты с аммиаком с образованием нитрилтриуксусной кислоты (NAC_3). Гидразин в тех же условиях дает N,N -гидразиндиуксусную кислоту³⁰; аналогично получают 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}.

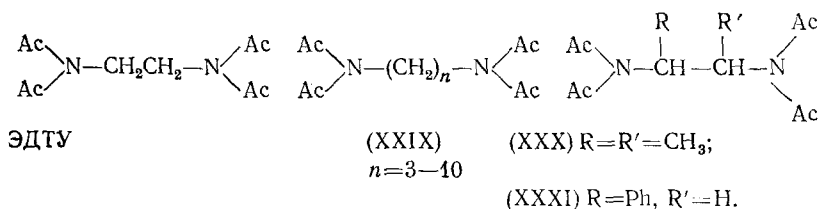
Описано получение некоторых производных алкилиминодиуксусной кислоты (XXIV а—е), содержащих в алкильной цепи функциональные группы, взаимодействием соответствующих замещенных алкиламинов с хлор- или бромуксусной кислотой^{48–52}.

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 комплексов гетероциклического ряда (XXVIII а—к)^{33, 37, 60–63} с одной иминодиуксусной группировкой. Упомянутые комплексы приведены ниже (со ссылками на литературу):

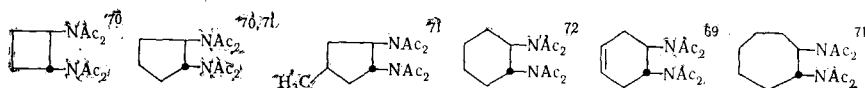




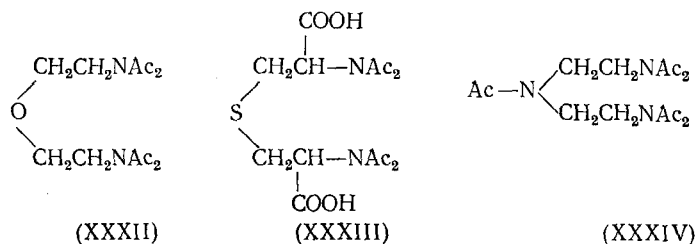
В периодической и патентной литературе описано большое число примеров получения комплексонов прямым карбоксиметилированием алифатических диаминов. Этим способом синтезирована этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТУ)^{64, 65}, ее гомологи с длиной углеводородной цепи от 3 до 10 (XXIX)^{54, 66, 67}, а 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:

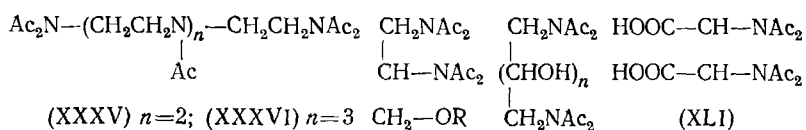


Метод прямого карбоксиметилирования нашел широкое применение для синтеза аналогов этилендиаминтетрауксусной кислоты, содержащих в углеводородной цепи гетероатомы или функциональные группы. В отличие от бис-(аминодиэтил)дисульфида (см. выше), карбоксиметилирование соответствующего эфира (XXXI)⁷² и сульфида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



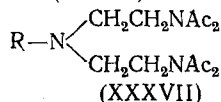
Большое внимание к себе привлекли своей высокой комплексообразующей способностью аналоги ЭДТУ с аминогруппами в углеводородной цепи. Метод прямого карбоксиметилирования оказался весьма удобным для получения диэтилентриаминпентауксусной кислоты (XXXIV)⁷⁴ — одного из наиболее эффективных комплексонов,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

методом синтезированы ее высшие гомологи: триэтилететрамингекса-(XXXV)- и тетраэтиленпентамингепта-(XXXVI)-уксусные кислоты⁷⁵. С достаточно высокими выходами получены N-замещенные диэтилен-триаминтетрауксусные кислоты (XXXVII)⁷⁶⁻⁷⁸, исходя из соответствующих диаминов и хлоруксусной кислоты.



(XXXVIII) R=H (XL) a-n=2

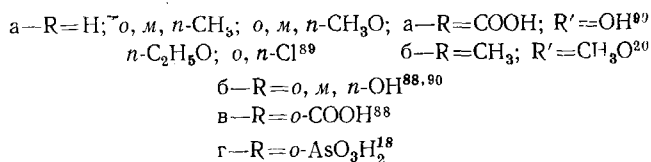
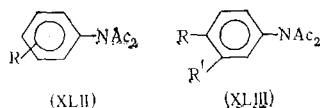
(XXXIX) R=CH₃ б-n=4



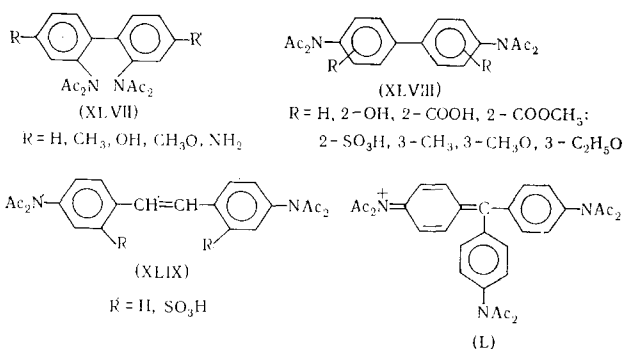
R=C₄H₉; C₆H₅CH₂; C₆H₁₇
HOCH₂CH₂; HOOCCH₂

Гладко проходит карбоксиметилирование ди- и триаминов, содержащих в углеводородной цепи оксигруппы. Этим методом получены 1-окси-, а также 1-метокси-2,3-диаминопропантетрауксусные кислоты (XXXVIII), (XXXIX)⁸⁰, *рац*- и *мезо*-2,3-диокси-1,4-диаминобутантетрауксусные кислоты (XLa)⁸¹⁻⁸³, *d*-манно-1,6-дидезокси-2,3,4,5-тетраокси-1,6-диаминогексаметрауксусная кислота (XL б)^{84, 85}, а также N-окси-этилдиэтилентриаминтетрауксусная 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.

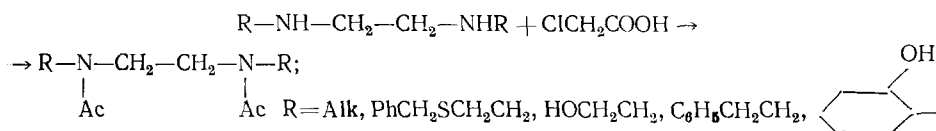
Описано большое число примеров получения методом прямого карбоксиметилирования арилиминодиуксусных кислот с различными заместителями в бензольном кольце (XLII) и (XLIII)^{18, 20, 42, 88-90}. Ниже приведены комплексоны со ссылками на литературу:



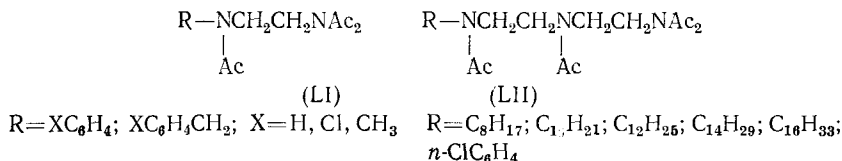
Этим же методом синтезированы *о,м,п*-фенилендиаминтетрауксусные кислоты (XLIV)⁹¹, (XLVa, б)^{23, 92, 93} и (XLVIa, б)^{21, 32, 94}, целый ряд производных бифенил-(XLVII)-³⁴, -(XLVIII)-^{25, 95} и стильбен-(XLIX)-^{38, 96} диаминтетрауксусных кислот, а также комплексон трифенилметанового ряда (L)⁹⁷:



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

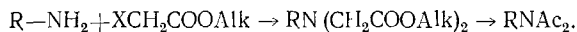


Описано одновременное проведение реакции карбоксиметилирования с реакцией арилалкилирования или арирования этилендиамина, в результате чего получены аналоги ЭДТУ типа (LI)¹⁰¹.



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 монобромуксусной 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.

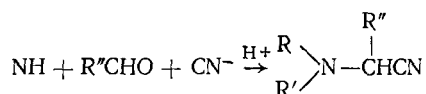
1. Цианметилирование в кислой среде с образованием соответствующих иминодиацетонитрилов и с последующим превращением их в кислоты.

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

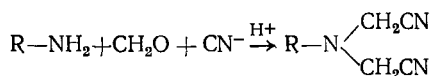
3. Цианметилирование с помощью гликоленитрила с последующим гидролизом образующегося нитрила.

Цианметилирование в кислой среде

Эта реакция, давно известная под названием «реакция Штреккера»¹⁰⁴, находит широкое применение для получения различных аминокетонитрилов¹⁰⁵. В основе ее лежит взаимодействие первичных или вторичных алифатических аминов с альдегидами и синильной кислотой. Последняя может быть заменена цианидами щелочных металлов с добавлением кислот.



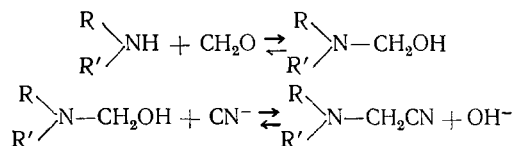
Для получения комплексонов находит применение частный случай этой реакции — взаимодействие первичных моно-, ди- или полиаминов с формальдегидом и синильной кислотой (или ее солями в кислой среде), с замещением обоих атомов водорода в аминогруппе на цианметильные остатки:



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 аминокетонитрилы могут быть выделены из реакционной смеси и затем подвергнуты омылению. При получении водорастворимых нитрилов превращение в кислоты проводится без выделения. Наиболее гладко омыление иминодиацетонитрилов 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:

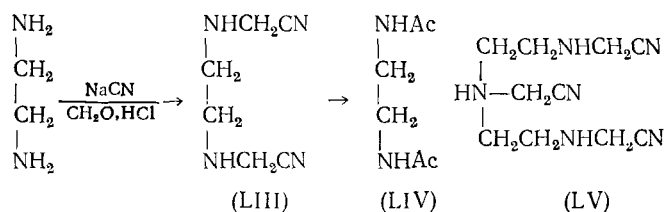


По-видимому, образование ди(цианметильных) производных протекает аналогичным образом.

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 основности моноцианметилированной аминогруппы¹⁰⁷.

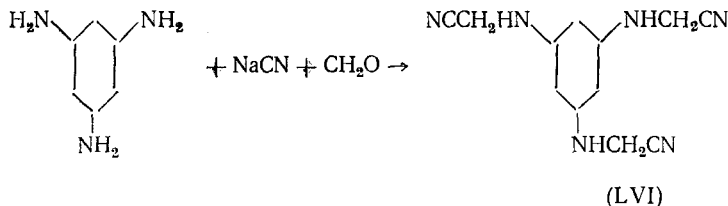
Поэтому наибольшее распространение реакция цианметилирования нашла при получении комплексонов жирного ряда. Однако и в этом случае реакцию можно задержать на первой стадии замещения. Получающиеся при этом моноцианметиламины после омыления образуют аналоги комплексонов — производные глицина. В этом реакция 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}.

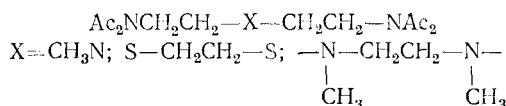


Обработкой диэтилентриаминa тремя молями синильной кислоты и формалина с высоким выходом синтезировано *N,N',N''*-трицианметильное производное (LV)¹¹⁰.

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

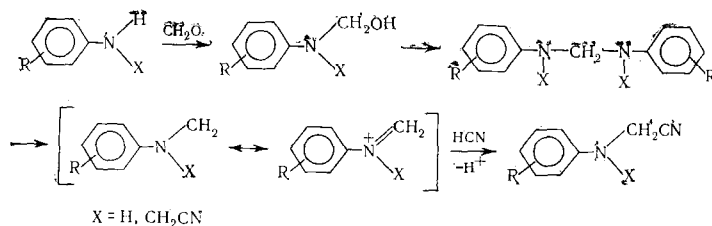


С помощью реакции цианметилирования в кислой среде получен ряд производных иминоди(ацетонитрила) с жирными^{45, 48} и жирноароматическими¹¹¹ заместителями. Описано несколько примеров получения этим способом цианметилированных ди- и полиаминов, которые омылением превращались в комплексоны типа этилендиаминтетра- 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-диаминоциклопентан выделить соответствующую тетрауксусную кислоту не удалось⁷¹. При цианметилировании этого диаминa был получен с выходом 32% тетранитрил (LVII), который да-

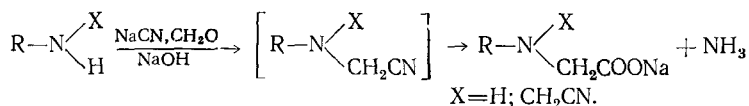
тельных заместителей. Для ди(цианметилирования) последних необходимо использовать катализатор — хлористый цинк¹²¹. Предполагается¹²², что цианметилирование ароматических аминов проходит по следующей схеме:



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

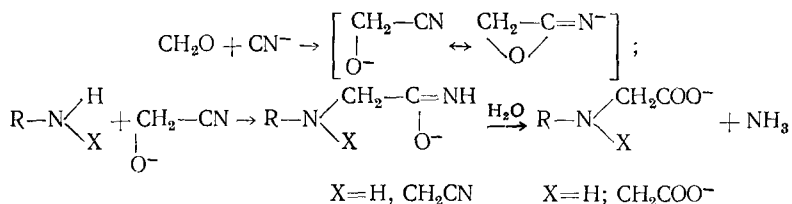
Цианметилирование в щелочной среде

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 трис-аминоацетонитрила 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}.

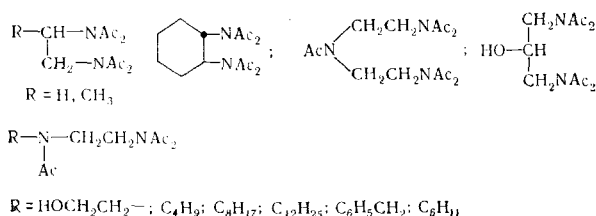


Предполагается, что щелочность среды необходима для образования алкоголятного иона гликоленитрила, который катализирует реакцию цианметилирования¹³³.

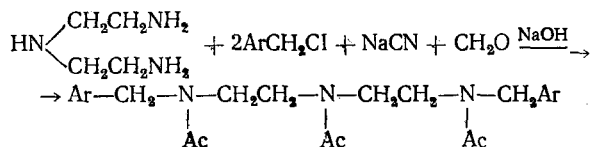
Выход полиаминополикарбоновых кислот, полученных этим способом, может приближаться к количественному при условии быстрого удаления аммиака и медленной подачи цианметилирующих средств¹³⁴. Как и при кислотном цианметилировании, в этом случае также можно проводить процесс одноступенчато, т. е. вводить по одной карбоксиметильной группе к каждому атому азота. Найдено^{108, 109}, что оптимальным условием для этого является поддержание рН 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 полиаминополикарбоновых кислот^{109, 124, 130, 132, 136}. Ниже приведены комплексоны, полученные этим методом:

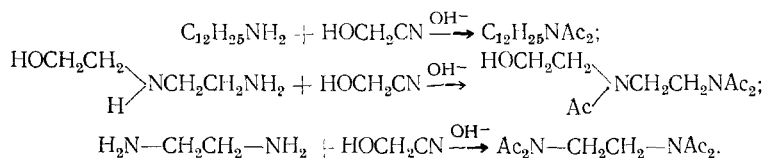


Как и в случае прямого карбоксиметилирования, для получения комплексонов с арильными заместителями^{102, 137} описано применение щелочного цианметилирования одновременно с аралкилированием полиаминов, например:



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 оксиэтилэтилендиамина показано, что соответствующие комплексоны получаются в этих условиях с выходами, близким к количественным¹³⁹.



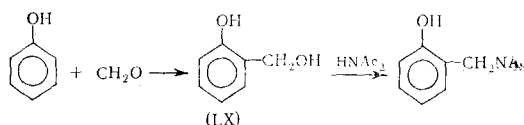
III. СИНТЕЗ КОМПЛЕКСОНОВ НА ОСНОВЕ ИМИНОДИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭФИРОВ

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.

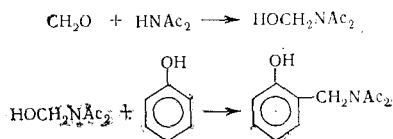
Реакция Манниха

Реакция иминодиуксусной 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 иминодиуксусной кислотой с отщеплением воды:



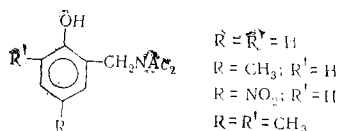
Однако прямые доказательства этого механизма отсутствуют, поэтому нельзя исключить и того, что процесс может протекать и по другой схеме:



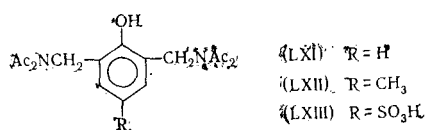
В настоящее время вопрос о механизме реакции Манниха продолжает оставаться дискуссионным; в литературе высказываются мнения о двух упомянутых выше схемах протекания этой реакции^{145, 146}.

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, фенолополиметиловых производных и др.

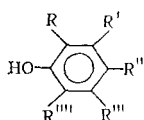
В реакцию с иминодиуксусной кислотой вступает не только фенол¹⁴⁵, но и его метильные и другие производные^{87, 142, 144, 147—149}, при этом метилиминодиуксусная группировка всегда вступает в ортоположение по отношению к оксигруппе.



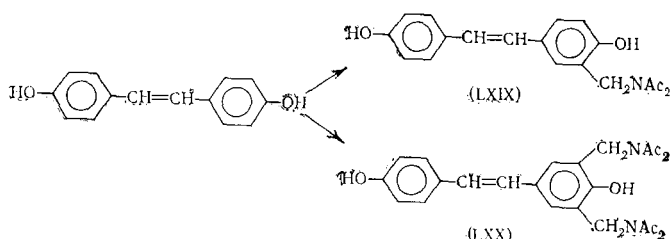
Интересные исследования по применению реакции Манниха для получения комплексонов проведены Темкиной с сотр.^{76, 140, 142, 143, 150—152}. Они показали, что фенол и *n*-крезол могут образовывать бис-(метилено-диуксусные) производные (LXI, LXII)^{142, 148}. Аналогичное соединение (LXIII) получено из *n*-оксисбензолсульфокислоты^{153—156}.



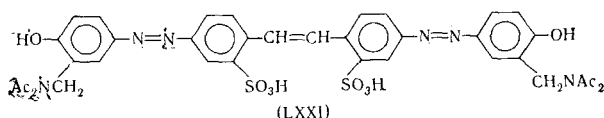
Этим же авторам удалось ввести в реакцию Манниха с иминодиуксусной кислотой двухатомные фенолы и даже флороглюцин¹⁵⁰⁻¹⁵². Показано (табл. 1), что получающиеся при этом комплексоны имеют следующее строение (см. (LXIV) — (LXVIII)):



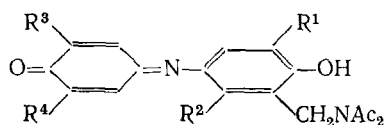
В реакцию Манниха вступают и более сложные фенольные соединения. Интересные результаты получены при взаимодействии иминодиуксусной кислоты и формалина с диоксистильбеном¹⁵⁷. При равномольном соотношении реагентов образуется монопроизводное (LXIX); вторая метилиминодиуксусная группировка вступает в то 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 метилиминодиуксусных групп при получении комплексонов на основе фталениновых индикато-

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}.

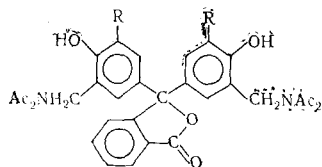
ТАБЛИЦА 1

Соединение	R	R'	R''	R'''	R'''
(LXIV)	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂	H	OH	H	H
(LXV)	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂	H	OH	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂	H
(LXVI)	OH	CH ₂ N(CH ₂ COONa) CH ₂ COOH	H	H	H
(LXVII)	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂	OH	H	H	H
(LXVIII)	OH	CH ₂ N(CH ₂ COOH) ₂	OH	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	(LXXVIII)	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
(LXXIII)	H	H	Br	Br	(LXXIX)	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 комплексом подобного типа является синтезированный Шварценбахом с сотр. 3,3-бис-(N,N-дикарбоксиметиламинометил)-о-крезолфталеин (LXXXIV), названный «фталейнкомплексом» ¹⁴⁴:

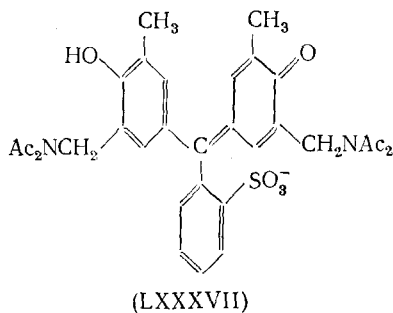


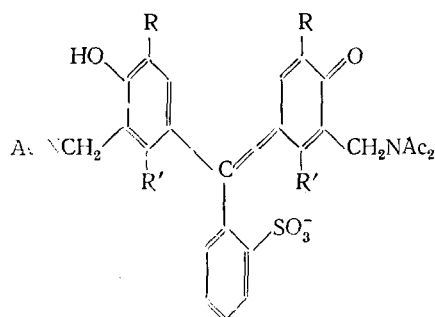
(LXXXIV) R=CH₃; R'=H;

(LXXXV) R=R'=H;

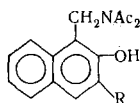
(LXXXVI) R=(CH₃)₂CH; R''=CH₃.

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

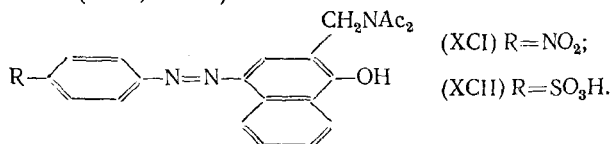


(LXXXVIII) $R = \text{CH}_3$; $R' = \text{H}$;(LXXXIX) $R = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $R' = \text{CH}_3$.

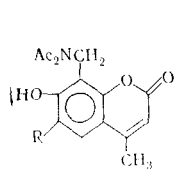
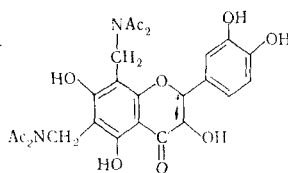
Реакция аминометилирования использована также для получения комплексонов на основе конденсированных фенолов. β -Нафтол гладко реагирует с иминодиуксусной кислотой и формалином, образуя α -замещенное производное метилениминодиуксусной кислоты (XCa) ^{147, 152}. С высоким выходом синтезирована (2-окси-3-карбокси-1-нафтил)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

(XC) а - $R = \text{H}$; б - $R = \text{COOH}$

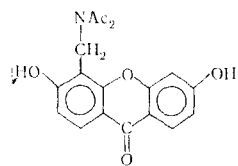
Аналогично индофенолу получены комплексоны ¹⁷¹ на основе нафталиновых аналогов (XCI, XCII):

(XCI) $R = \text{NO}_2$;(XCII) $R = \text{SO}_3\text{H}$.

Более сложные конденсированные фенолы, содержащие в *o*-положении атом водорода, также вступают в реакцию с иминодиуксусной кислотой и формалином. Описано получение этим методом флуоресцентных индикаторов — иминодиуксусных производных кумарона (XCIII и XCIV) ¹⁷²⁻¹⁷⁴, флавона (XCV) ¹⁷⁵ и ксантона (XCVI) ¹⁷².

(XCIII) $R = \text{H}$ (XCIV) $R = \text{OH}$ 

(XCV)



(XCVI)



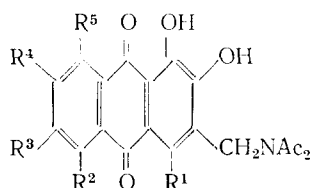
(XCVII)

ТАБЛИЦА 3

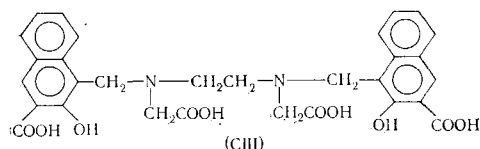
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
(XCVIII)	H	H	H	H	H
(XCIX)	H	OH	H	H	H
(C)	H	H	OH	H	H
(CI)	H	H	H	OH	H
(CII)	H	OH	H	H	OH

Исходя из флуоресцеина синтезировали комплексон (XCVII)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 (XCVIII) — (CII)¹⁷⁹ (см. табл. 3):



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



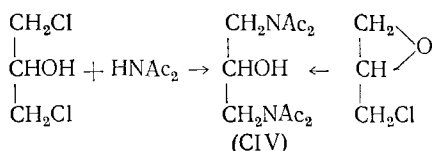
Основным продуктом реакции был соответствующий диарилметан. С более высоким выходом комплексон (CIII) удалось получить конденсацией хлорметил-2-окси-3-нафтойной кислоты с N,N'-этилендиаминдиуксусной кислотой¹⁷⁰.

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 этилендиаминтетрауксусной кислоты.

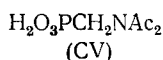
Хорошие результаты получены при конденсации α,γ-дихлоргидрина глицерина с иминодиуксусной кислотой (80°, 5 час) в присутствии щелочи; в результате с выходом 52% была выделена 2-окси-1,3-диами-

нопропантетрауксусная кислота (CIII)¹⁸¹. Получить этим способом тетрауксусную кислоту из *d*-1,6-дидезокси-1,6-дихлорманнита не удалось⁸⁵.



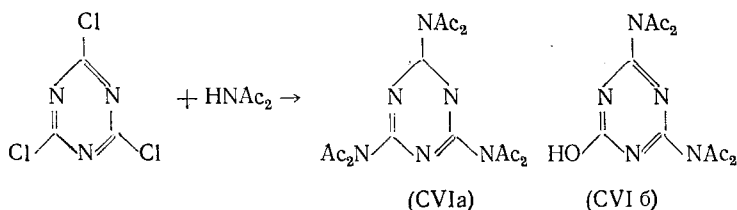
Недавно описано получение тетракислоты (CIV) действием иминодиуксусной кислоты на эпихлоргидрин¹⁸². Этим способом синтезированы некоторые аналоги (CIV)^{182, 183}.

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

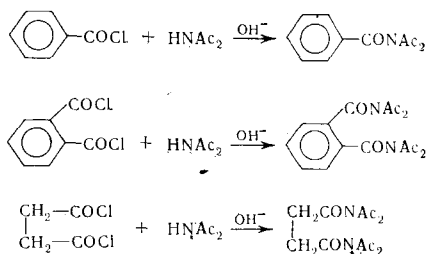


Успешным оказалось применение этого метода для получения иминодиуксусных производных триазина. Так, взаимодействием хлористого цианура с иминодиуксусной кислотой в присутствии водного раствора едкого натра синтезирована соответствующая гексауксусная кислота (CVIa)¹⁸⁵.

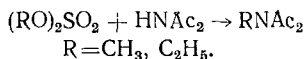
Аналогично из 2-окси-4,6-дихлортриазина приготовлена тетрауксусная кислота (CVIb)¹⁸⁵.



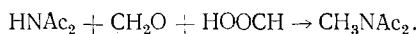
Описана конденсация с иминодиуксусной кислотой хлорангидридов бензойной, янтарной и фталевой кислот в щелочной среде, в результате чего получены соответствующие комплексоны¹⁸⁶.



Вместо галогенпроизводных для алкилирования иминодиуксусной кислоты могут быть использованы алкилсульфаты¹⁸⁷:

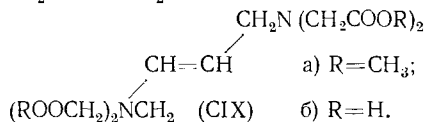
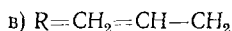
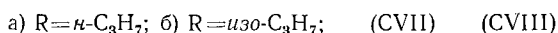
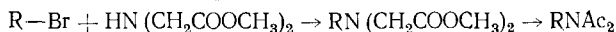


Описано также метилирование иминодиуксусной кислоты по Гессу⁴⁵:



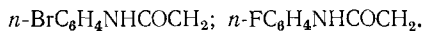
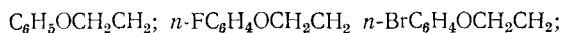
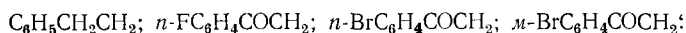
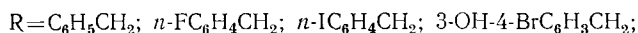
При проведении реакций галогенных соединений с иминодиуксусной кислотой возникает затруднение с очисткой конечного продукта от исходной иминодиуксусной кислоты. Во избежание этого конденсацию галогенпроизводных можно проводить с эфирами иминодиуксусной кислоты с последующим омылением эфирных групп в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

На примере реакций бромистых пропила, изопропила и аллила с диметилowym эфиром иминодиуксусной кислоты были подробно изучены условия получения эфиров N-алкилиминудиуксусных кислот¹⁸⁸. 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 получают эфиры иминодиуксусной кислоты (CVII), исходя из алкильных или аралкильных производных с подвижным (аллильным или бензильным) галогеном: диметилowy эфир аллилиминудиуксусной кислоты (CVIIb) получен с выходом около 80%, несколько ниже выход тетраметилового эфира транс-1,4-диаминобутен-2-тетрауксусной кислоты (CIXa).



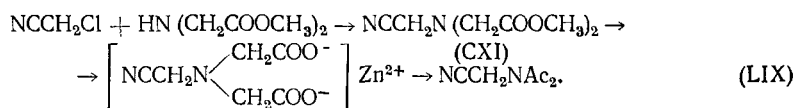
Из эфиров гладко получены кислоты (CVIII) и (CIXб).

Штахером и Таубом¹⁸⁹ описано получение этим методом целого ряда жирноароматических производных иминодиуксусной кислоты (CX). Авторы омыляли синтезированные диэфиры едким натром или гидроксидом лития (в случае хорошо растворимых кислот).



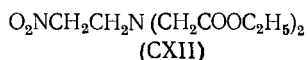
Конденсацией галогенпроизводных с иминодиуксусным эфиром синтезировано несколько алкилпроизводных иминодиуксусной кислоты, содержащих заместители в углеводородной цепи⁴⁸. Так, взаимодействием хлорацетонитрила с диметилowym эфиром иминодиуксусной кислоты без растворителя при комнатной температуре получен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

тилиминодиуксусную кислоту (LIX)⁴⁸.

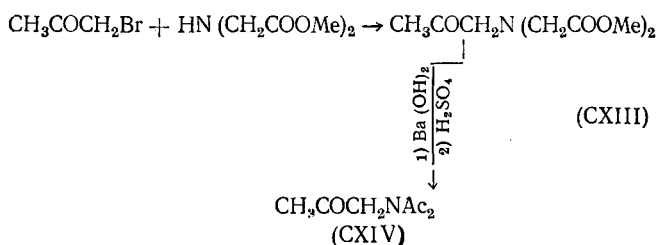


В тех же условиях, но при нагревании до 100°, проведена реакция с хлор-ацетамидом.

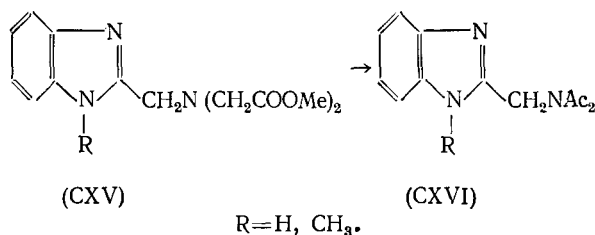
Взаимодействием 2-хлорнитроэтана с диэтиловым эфиром иминодиуксусной кислоты в этилацетате при 0° с количественным выходом получен диэтиловый эфир 2-нитроэтилиминодиуксусной кислоты (CXII), омылить который, однако, не удалось, так как он оказался весьма неустойчивым.



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



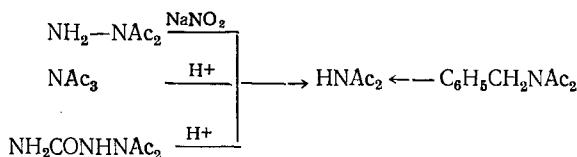
Имеется указание о применении данного метода для получения гетероциклических производных иминодиуксусной кислоты: 2-хлорметилбензимидазол и его 1-метилзамещенное с метиловым эфиром иминодиуксусной кислоты дают соответствующие дизфиры (CXV), которые омылением превращены в комплексоны (CXVI); общий выход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



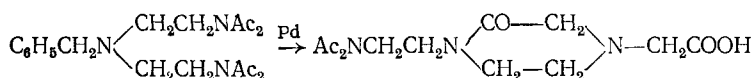
IV. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОНОВ

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}.

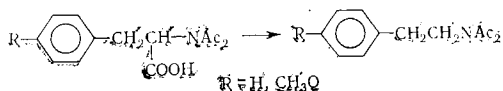
Описан синтез иминодиуксусной кислоты путем кислого расщепления нитрилтриуксусной^{193, 194} и N,N-семикарбазиддиуксусной кислот³⁰, а также каталитическим дебензилированием бензилиминодиуксусной кислоты⁵⁵.



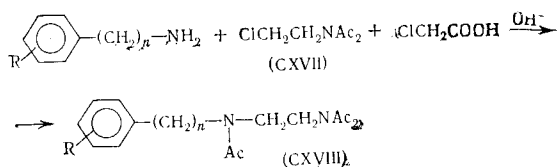
Дебензилирование использовано также для получения диэтилентриаминтетрауксусной кислоты, которая была введена в виде лактама¹³⁷:



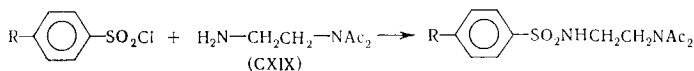
Описано использование реакции декарбоксилирования для модификации комплексонов. Так были получены фенилэтилиминодиуксусная кислота из фенилаланина⁵⁰ и ее *p*-метоксипроизводное¹⁹⁵.



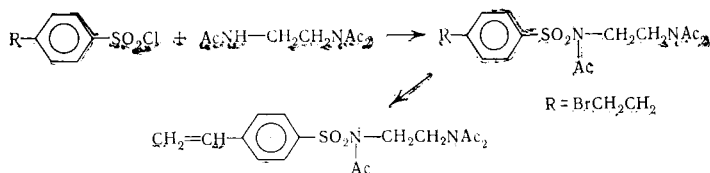
Известно несколько примеров построения молекул комплексонов с использованием β-замещенных этилиминодиуксусной кислоты. Так, взаимодействием β-хлорэтилиминодиуксусной кислоты (CXVII) с алкиламидами и с хлоруксусной кислотой синтезированы комплексоны типа (CXVIII)¹⁰¹. Действием на дикислоту (CXVII) гидросульфида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



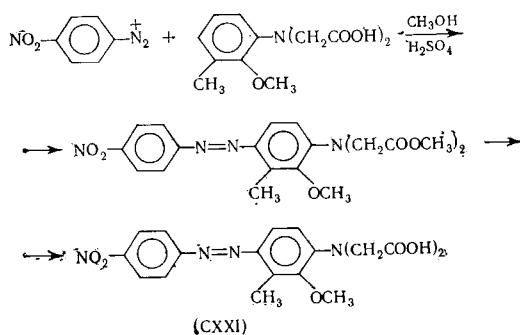
Исходя из N-ацетиламиноэтил-N,N-иминодиуксусной кислоты, получили β-аминоэтилиминодиуксусную кислоту (CXIX)¹⁹⁷, которая была использована для синтеза комплексонов с сульфамидной группировкой (CXX)³⁹.



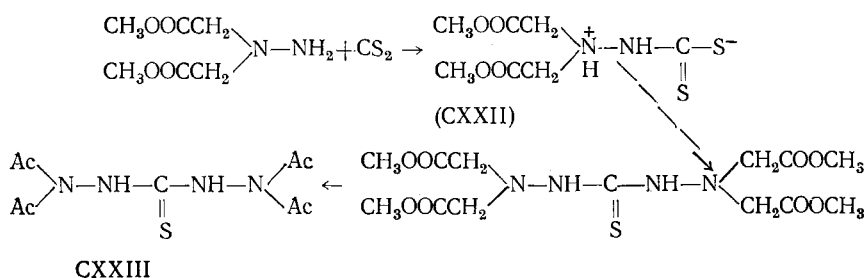
Аналогичные реакции проведены с этилендиаминтриуксусной кислотой³⁹; полученные при этом соединения с бромэтильным заместителем были превращены в винильные производные.



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

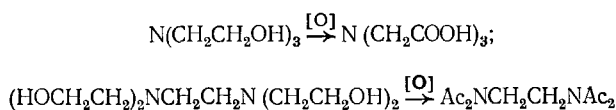


Действием сероуглерода на диметилловый эфир *N,N*-гидразиндиуксусной кислоты Подгорная¹⁹⁸ получила дитиокарбазиновую кислоту (СХХII), которая после димеризации в спирте и омыления давала тиюкарбогидразидтетрауксусную кислоту (СХХIII).

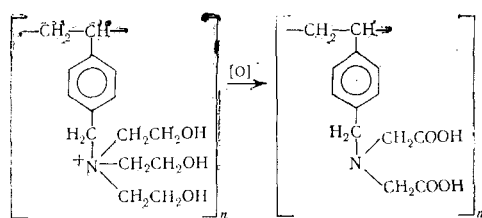


Помимо этого, описано несколько примеров получения комплексонов путем превращения *N*-ди(оксиэтильных) групп в иминодиуксусные.

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 в которой служат моно- или полиамины. 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. Н. Кожеленко, Методы получения химических реактивов 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. V. 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 реактивов 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. Road, J. Am. Chem. Soc., 36, 1747 (1914).
31. Герм. пат. 383180 (1923).
32. S. Ulig, D. Herrmann, Z. Anorg. Alg. Chem., 359, No 3, 135, 158 (1968).
33. В. Г. Яшунский, В. В. Сидоренко, Методы получения химических реактивов 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 реактивов 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 реактивов 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 реактивов 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. zvesti, 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. Ермолаева, ЖОХ, 30, 12, 3917 (1960).
73. H. Kroll, M. Gordon, Ann. N. Y. Acad. Sci., 83, 341 (1960); С. А., 55, 2476 (1961).
74. М. Н. Щукина, 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 реактивов 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 реактивов и препаратов, Труды ИРЕА, 12, 93 (1965).
89. В. П. Хуля, Г. А. Лезенко, ЖОрХ, 6, 2048 (1970).
90. Р. П. Ластовский, В. Я. Тёмкина, Л. И. Самылова, Методы получения химических реактивов и препаратов, Труды ИРЕА, 6, 67, 68, 70 (1962).
91. K. Otozai, 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 реактивов 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. Лапишина, Т. Т. Коноплева, Методы получения химических реактивов 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, Высокомолекуляр. 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. Zapobski, 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. T. C. 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 E (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. Pintschovins, 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. Ziemlak, 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 реактивов 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-Aminoalkylation, Verlag Chemie, Weinheim, 1960.
142. В. Я. Тёмкина, Н. В. Цирульникова, Р. П. Ластовский, Методы получения химических реактивов 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, Terhahedron 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. Жада-нов, 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. Жадапов, В. Я. Тёмкина, ЖОрХ, 7, 327 (1971).
151. Н. В. Цирульникова, В. Я. Тёмкина, Н. М. Дятлова, М. Н. Русина, Б. В. Жадапов, 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. реактивы и препараты, Труды ИРЕА, 25, 358 (1963).
156. Р. П. Ластовский, В. В. Сидоренко, Т. П. Коноплёва, Н. Н. Лапина, Хим. реак-тивы и препараты, Труды ИРЕА, 12, 34 (1965).
157. В. Я. Тёмкина, Р. П. Ластовский, Методы получения хим. реактивов и препаратов, Труды ИРЕА, 18, 86 (1968).
158. В. Я. Тёмкина, Р. П. Ластовский, Н. М. Дятлова, Сб. научно-технической инфор-мации, ИРЕА, 1963, № 3—4, 27.
159. B. Rehak, I. Korbil, Coll. Czech. Chem. Comm., 25, 797 (1960).
160. I. Korbil, B. Kakas, Там же, 23, 889 (1958).
161. Г. С. Терёшин, Л. Р. Рубинштейн, И. В. Тананаев, ЖАХ, 20, 1082 (1965).
162. I. Korbil, R. Pribil, A. Emr, Coll. Czech. Chem. Communs, 22, 961 (1957).
163. I. Korbil, R. Pribil, Chem. Anal., 45, 102 (1956).
164. I. Korbil, R. Pribil, Coll. Czech. Chem. Communs, 23, 873 (1958).
165. I. Korbil, 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. Korbil, 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. Communs, 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 реактивов 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. Yydra*, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **23**, 622 (1958).
179. *R. Belcher, T. West, M. Leonard*, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2390.
180. Пат. США 2419157; *C. A.*, **41**, 4804 (1947).
181. *О. 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. Ruckstuhl*, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1175 (1949).
185. *Р. П. Ластовский, И. Д. Колпакова, Н. М. Дятлова*, ЖАХ, **15**, 419 (1960).
186. *А. 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. Dubsy*, *Ver.*, **49**, 1037 (1916); **52**, 221 (1919).
188. *В. 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. *Р. П. Ластовский, В. Я. Тёмкина, И. П. Фадеева*, Методы получения химических реактивов 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. Цирульников, Б. В. Жаданов, Р. П. Ластовский*, ЖОрХ, **10**, 2312 (1974).
198. *И. В. Подгорная*, Автореферат канд. дисс. И-т химии УФАИ, СССР, Свердловск, 1963.
199. Англ. пат. 601817 (1948); *C. A.*, **42**, 7325 (1948).
200. Пат. США 2384816—7 (1945); *C. A.*, **40**, 353 (1946).
201. Пат. США 3833650; РЖХим., **1975**, Н59П.
202. *Е. Б. Тростянская, И. П. Лосев, Г. З. Нефёдова*, ЖВХО, **5**, 108 (1960).
203. Пат. США 2387976; *C. A.*, **40**, 2736 (1946).