И. ГУБЕН

МЕТОДЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ТОМ IV

ВЫПУСК ПЕРВЫЙ

Книга вторая

ПЕРЕВОД С НЕМЕЦКОГО С ДОПОЛНЕНИЯМИ ПОД РЕДАКЦИЕЙ

А. Я. БЕРЛИНА, Г. И. БРАЗА, Н. И. ГАВРИЛОВА и Я. Ф. КОМИССАРОВА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО ХИМИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

МОСКВА 1949 ЛЕНИНГРАД

СОДЕРЖАНИЕ

Книга вторая

ТРЕТИЧНЫЕ АМИНЫ И ЦИКЛИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ

Перевод и дополнения доктора химических наук *Е. Д. Каверзневой-Стахеевой* под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова*

Стр.

А. Третичные амины 771

Введение 771
I. Получение третичных аминов 772
1. Получение третичных аминов путем введения углеводородных остатков в аммиак, первичные и вторичные амины 772
а) Введение углеводородных остатков при помощи галоидных алкилов 772
Действие галоидного алкила на аммиак 772
Действие галоидного алкила (арила) на натрийамид 772
Обменное разложение галоидных алкилов (арилов) и вторичных аминов 773
б) Обменное разложение спиртов и фенолов с аммиаком и аминами 774
в) Обменное разложение аммиака и аминов с альдегидами . 776
Реакция Эшвейлера 776
Реакция Лейкарта-Валлаха 777
г) Алкилирование аминов при помощи диалкилсульфатов . . 779
2. Получение третичных аминов расщеплением четвертичных аммониевых соединений 781
а) Расщепление четвертичных аммониевых соединений перегонкой 781
б) Расщепление четвертичных аммониевых соединений водородом в момент выделения 784
Синтез и расщепление смешанных аминов при помощи умеренного восстановления амальгамой натрия 784
Расщепление четвертичных аммониевых соединений электролитическим способом 787
в) Разложение четвертичных аммониевых солей щелочами . 788
Разложение аммиаком 788
Разложение алкоголятом натрия 788
II. Свойства и поведение третичных аминов 789
1. Образование четвертичных аммониевых солей 789
2. Получение гидратов окиси аммония из солей 795
3. Перевод четвертичных оснований в третичные путем нагревания 795
4. Действие брома на ароматические четвертичные соединения аммония 795
5. Пербромиды 795
6. Отношение к азотной кислоте 795
7. Действие H_2O_2 на окись тетраметиламмония 795

Стр.

2. Омыление галоидированных аминокислот 885
3. Действие синильной кислоты и аммиака на замещенные альдегиды 886
4. Методы восстановления 888
5. Методы конденсации 889
а) Конденсация замещенных альдегидов с гиппуровой кислотой 889
б) Конденсация замещенных альдегидов с гликоколем . . . 890
в) Конденсация замещенных альдегидов с гидантоином . . . 891
6. Получение из непредельных кислот 891
Тиоаминокислоты 893

V. Диаминокислоты 895
1. Получение взаимодействием аммиака и галоидозамещенных кислот 895
2. Фталимидный метод 895
3. Действие аммиака и синильной кислоты на альдегиды 896
4. Действие аммиака на ненасыщенные кислоты с двумя двойными связями 897
5. Методы восстановления 897
6. Расщепление циклических соединений 897

VI. Аминокислоты в более широком понятии 899
1. Пирролидинкарбоновые кислоты 899
2. Гуанидокислоты 901
а) Получение из галоидозамещенных кислот 901
б) Получение из аминокислот и цианамида 901
в) Получение из аминокислот и мочевины 901
3. Карбоновые кислоты пиридинового ряда 902
а) Методы окисления 902
б) Методы конденсации 904
в) Отщепление углекислоты у пиридинполикарбоновых кислот 904
4. Карбоновые кислоты хинолинового ряда 904

VII. Получение бетаинов 906
1. Получение из галоидозамещенных кислот и третичных аминов . 907
2. Исчерпывающее метилирование аминокислот 907
3. Омыление бетаннитрилов 908
4. Получение из эфиров диалкилированных аминокислот 908

Б. Свойства, поведение и реакции аминокислот 909

1. Общие свойства 909
2. Свойства и поведение некоторых специальных аминокислот . . 936
а) Пиридиновые кислоты 936
б) Хинолиновые кислоты 938

В. Свойства и поведение бетаинов 938

Г. Разделение и количественное определение аминокислот 939

Получение аминокислот из природных веществ 939
1. Проведение гидролиза 939
2. Удаление минеральных кислот из гидролизата 940
3. Методы разделения аминокислот 941
а) Разделение аминокислот по растворимости 941
б) Выделение диаминокислот 941
в) Выделение дикарбоновых кислот 947
г) Получение пролина и оксипролина 949
д) Выделение метионина 951

Стр.

е) Выделение гликоколя 951
ж) Выделение тирозина и триптофана 953
з) Разделение смеси моноаминокислот 953
и) Выделение аминокислот в виде ацильных производных . . 963
4. Алкалиметрическое определение аминокислот и полипептидов . 963
5. Превращение в бетаины 966
6. Аналитические методы определения аминокислот 967
а) Определение аминокислотного состава белка по формам азота 967
б) Определение отдельных аминокислот 971
7. Расщепление аминокислот на оптически активные компоненты . 988

Дикетопиперазины и полипептиды 991

А. Дикетопиперазины 992

I. Получение дикетопиперазинов 992
1. Получение дикетопиперазинов нагреванием аминокислот 992
2. Получение дикетопиперазинов нагреванием эфиров аминокислот 992
3. Получение дикетопиперазинов из эфиров галоидациламинокислот и аммиака 993
4. Получение дикетопиперазинов из дипептидов 993
5. Получение дикетопиперазинов из α-амино-γ-оксикислот 994
6. Получение дикетопиперазинов из хлоргидратов эфиров пептидов оксиаминокислот и цистина 994
II. Свойства и поведение дикетопиперазинов 994
1. Растворимость 994
2. Качественные реакции 995
3. Алкилирование и ацилирование 995
4. Отношение к окислителям 996
5. Отношение к восстановителям 996
6. Действие щелочей и кислот 996

Б. Полипептиды 998

I. Получение полипептидов 998
1. Получение полипептидов из эфиров аминокислот и пептидов . . 998
2. Получение полипептидов расщеплением дикетопиперазинов . . 999
3. Синтез полипептидов из галоидацилпроизводных 1001
4. Получение полипептидов действием азидов гиппуровой кислоты . 1002
5. Синтез полипептидов, основанный на удлинении цепи со стороны карбоксила 1002
6. Разные методы 1008
II. Свойства и поведение полипептидов 1010
III. Разделение и количественное определение пептидов и ангидридов . 1017
1. Гидролиз белка для получения полипептидов и ангидридов . . 1017
2. Разделение аминокислот, ди- и полипептидов и дикетопиперазинов 1017
3. Определение в виде ацильных производных 1018
4. Отделение дикетопиперазинов от пептидов и аминокислот ионофорезом 1018
5. Отделение дикетопиперазинов от аминокислот и пептидов по Бланшетьеру 1019
6. Определение методом титрования 1020
7. Определение с магнийорганическими соединениями 1020

ДОПОЛНЕНИЯ

1. Дополнения к разделу „Цнан-, изоциан-, тиоциан- и селеноцианграппа" кандидата химических наук *А. В. Белоцветова* под редакцией кандидата химических наук *Г. И. Браза* 1021
2. Дополнения к разделу „Нитрогруппа" професора *А. Я. Берлина* . . . 1089
3. Дополнения к разделу „Амино- и иминогруппа" кандидата химических наук *А. Н. Коста* под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова* 1110
4. Дополнения к разделу „Третичные амины и циклические основания", перевод под редакцией доктора химических наук *Е. Д. Каверзневой-Стахеевой* 1201
5. Дополнения к разделу „Аминокислоты, дикетопиперазины и полипептиды" кандидата химических наук *М. М. Ботвиник* под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова* 1243

Принятые сокращения наименований литературных источников. 1293
Именной и предметный указатель 1301

ТРЕТИЧНЫЕ АМИНЫ И ЦИКЛИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ

Перевод и дополнения доктора химических наук *Е. Д. Каверзневой-Стахеевой* под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова*

А. ТРЕТИЧНЫЕ АМИНЫ

Введение

Третичными аминами называются производные аммиака, обладающие основными свойствами и получающиеся при замене всех водородных атомов в аммиаке на углеводородные остатки.

Общая формула этих соединений $N\begin{smallmatrix}R'\\R''\\R'''\end{smallmatrix}$; они образуются почти при всех реакциях, служащих для получения первичных и вторичных аминов.

Для выделения отдельных продуктов реакции пользуются химическими методами, так как простые физические способы, основанные на перегонке, различном отношении к растворителям и т. п., обычно не приводят к цели (см. стр. 802). Однако и при применении химических методов встречаются значительные трудности.

На основании положения, которое третичные амины занимают в ряде теоретически возможных продуктов замещения аммиака, можно различать две группы реакций для их получения.

1. Алкилирование (арилирование) аммиака, первичных и вторичных аминов по следующей схеме:

$$\text{I. } 4NH_3 + 3RCl = 3NH_4Cl + NR_3$$

$$\text{II. } 3NH_2R' + 2RCl = 2NH_2R'HCl + NR'R_2$$

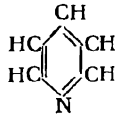
$$\text{III. } 2NHR'R'' + R'''Cl = NHR'R'' \cdot HCl + NR'R''R'''$$

2. Расщепление четвертичных соединений аммония согласно общей схеме

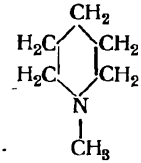
$$N\begin{smallmatrix}R\\R\\R\\RX\end{smallmatrix} \longrightarrow NR_3 + RX$$

В более широком смысле третичными аминами могут быть названы и гетероциклические азотсодержащие соединения, осно-

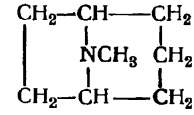
ной характер которых обусловлен наличием полностью замещенного трехвалентного азота в кольцевой цепи, как, например:



пиридин



N-метилпиперидин



тропан

Вследствие большого своеобразия эта группа соединений будет рассмотрена отдельно.

I. Получение третичных аминов

1. Получение третичных аминов путем введения углеводородных остатков в аммиак, первичные и вторичные амины

Для синтеза третичных аминов, в общем пригодны методы и условия получения первичных и вторичных аминов (описание см. «Аминогруппа и иминогруппа» стр. 434), поэтому почти по всем вопросам теории и отдельным случаям получения можно сделать ссылки на соответствующие места этой главы. Даже в тех случаях, где таких ссылок не будет приведено, рекомендуется руководствоваться данными этой главы.

а) Введение углеводородных остатков при помощи галоидных алкилов

Действие галоидного алкила на аммиак

При действии галоидных алкилов на аммиак получаются первичные, вторичные, третичные амины и четвертичные соединения аммония (см. «Аминогруппа и иминогруппа» стр. 446). Для непосредственного получения третичных аминов этот способ употребляется редко вследствие плохого выхода. Но им можно воспользоваться, если путем введения в реакцию избыточного количества галоидного алкила получить сперва четвертичные основания а затем разложить их соответствующим способом на третичные амины.

Действие галоидного алкила (арила) на натрийамид

Если действовать галоидными алкилами (арилами) на натрийамид при повышенной температуре, то образуются третичные амины в очень чистом виде[1].

---

[1] Matter, герм. пат. 301450; C. 1918, I, 53; герм. пат. 301832; C. 1918, I, 149.

Из хлорбензола, натрийамида и небольшого количества меди в качестве катализатора получается трифениламин, из бензилхлорида и натрийамида при 110—120°, трибензиламин, а из изоамилхлорида и натрийамида при 210—220° триизоамиламин.

Существенным при этом способе является наличие высокой температуры. Согласно Лебо[2], при низких температурах образуются почти исключительно первичные амины (см. стр. 449).

Обменное разложение галоидных алкилов (арилов) и вторичных аминов

Обычно при этом способе получаются лучшие результаты, чем при предыдущем. В особенности применим он там, где требуется получить смешанные амины. О проведении реакции см. стр. 445.

Если в реакцию вводят соединение с галоидом в ядре, то следует вести процесс, по Ульману, с добавлением меди в качестве катализатора ввиду малой реакционной способности галоида, связанного с ядром. Добавка иодистого калия облегчает реакцию с хлористыми и бромистыми соединениями. Первичные амины дают почти исключительно вторичные амины, так что для получения третичных соединений следует исходить из вторичных аминов[3].

Получение три-*p*-толиламина из ди-*p*-толиламина и иодтолуола[4]. Нагревают до кипения в течение 9 час. 5 *г* чистого дитолиламина, 5,5 *г* *p*-иодтолуола, 1,8 *г* поташа и 0,1 *г* так называемой медной бронзы в 20 *г* нитробензола. Затем отгоняют все летучие соединения с паром, а выпадающий кристаллический осадок растворяют в эфире. Последний отгоняют, а остающийся маслянистый трн-*p*-толиламин сейчас же, до его затвердения, обливают двойным объемом горячего спирта. Из кристаллической корки, образовавшейся при остывании (7 *г*) после двух кристаллизаций из ледяной уксусной кислоты, получается лишь слабо окрашенный *p*-тритолиламин с темп. пл. 117°.

$$2(C_6H_4CH_3)_2NH + 2(C_6H_4CH_3)J + K_2CO_3 =$$

$$= 2(C_6H_4CH_3)_3N + 2KJ + H_2O + CO_2$$

Трифениламин можно получить тем же способом или нагреванием трифениламин-*o*-карбоновой кислоты выше ее точки плавления (208°). Последний путь проще, так как обменное разложение дифениламина с иодбензолом требует кипячения в течение 12 час., а трифениламин-*o*-карбоновую кислоту можно получить уже за 2—3 часа. Выход 94%, разложение количественное[5].

Так же как и при работе с аммиаком, реакция между вторичными аминами и галоидным соединением проходит легче в присутствии натрийамида. Сперва образуются натриевое соединение

---

[2] Lebeau, Bl. **33**, 1092 (1905); Chablay, C.r. **140**, 1262 (1905).

[3] Goldberg, Nimerowsky, B. **40**, 2448 (1907); Goldberg, B. **39**, 1691 (1906); **40**, 4541 (1907); Wieland, B. **40**, 4260 (1907).

[4] Wieland, B. **40**, 4279 (1907).

[5] Goldberg, Nimerowsky, B. **40**, 2449 (1907).

вторичного основания и аммиак, затем первое вступает в реакцию с галоидным арилом [5а]

$$(C_6H_5)_2NH + NaNH_2 = NH_3 + (C_6H_5)_2NNa$$
$$(C_6H_5)_2NNa + ClR = NaCl + (C_6H_5)_2NR$$

Получение дифенилбензиламина из дифениламина и хлористого бензила. Эфирный раствор дифениламина (1 моль) прибавляют по каплям к небольшому избытку натрийамида под эфирным раствором хлористого бензила. Происходит бурная реакция с выделением аммиака и после охлаждения выпадает большой осадок дифенилбензиламина, который очищают от хлористого натрия перекристаллизацией из спирта. Выход очень хороший.

[**Получение диэтиллауриламина** [5б]. 30 *г* 1-хлор-н.-додекана (лаурилхлорида) нагревают в запаянной трубке с 20 *г* (2 моля) диэтиламина и 20 *см*³ этилового спирта до 140° в течение 18 час. Реакционную смесь подкисляют эфирным раствором хлористого водорода, спирт и эфир отгоняют, остаток растворяют в воде и подщелачивают концентрированным раствором щелочи. Амины всплывают на поверхность в виде масла. Их извлекают эфиром, сушат над Na_2SO_4 и разгоняют в вакууме. Температура кипения при 2 *мм* давления 122—124°; $n_D^{19} = 1{,}443$. Выход 86%.

Получение дибензиллауриламина [5б]. Нагревают в запаянной трубке 17,6 *г* 1-хлор-н.-додекана (1 моль), 34 *г* дибензиламина (2 моля) и 8 *см*³ спирта до 150° в течение 15 час. Образовавшийся третичный амин отделяют от примеси хлоргидрата дибензиламина, растворяя смесь в большом количестве эфира, в котором третичный амин растворим. После удаления эфира остаток хорошо промывают метанолом и разгоняют. Выход дибензиллауриламина 75%; темп. кип. при 2 *мм* давления 219—220°.

Штах и Кениг [6] описывают получение непредельных аминов; они получили метилфенилвиниламин из метиланилина и этиленхлоргидрина. После реакции гидроксильная группа замещается бромом, и HBr отщепляется по Гофману при перегонке

$$C_6H_5NHCH_3 + ClCH_2{-}CH_2OH \longrightarrow C_6H_5N(CH_3)CH_2{-}CH_2OH + Br_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C_6H_5N(CH_3)CH_2{-}CH_2Br \longrightarrow C_6H_5N(CH_3)CH{=}CH_2$$

Это чрезвычайно неустойчивое, легко полимеризующееся соединение. В качестве побочных продуктов конденсации образуются производные индола. *Доп. перев.*]

б) Обменное разложение спиртов и феиолов с аммиаком и аминами

1. При пропускании смеси паров амина и спирта над катализаторами (окиси тория, алюминия, хрома и т. д.) образуются третичные амины [7].

Из диизоамиламина и изопропилового спирта образуется триизоамиламин, из анилина и метилового спирта — диметиланилин.

С аммиаком реакция частично протекает в том же направлении, но здесь обычно образуются смеси первичных, вторичных и третичных аминов.

[5а] Mennier, Dosparmel, Bl. [4] I, 342 (1907).
[5б] Westphal, Jerchel, B. **73**, 1002 (1940).
[6] Stach, König, B. **63**, 88 (1930).
[7] Mailhe, Ch. Z. **34**, 1182, 1202 (1910); Mailhe, Godon, C. **1918**, II, 530.

2. При нагревании галоидоводородных солей первичных аминов со спиртом до высокой температуры образуются замещенные амины, большей частью четвертичные основания. При этом из галоидоводорода и спирта сперва получается галоидный алкил, который далее вступает в реакцию с амином [8].

Четвертичные основания, образовавшиеся при действии ариламинов, легко переводятся в третичные амины при помощи аммиака [9] (см. «Разложение четвертичных аммониевых солей щелочами», стр. 788).

Получение тетраметил-*m*-фенилендиамина. 10 *г* *m*-фенилендиамина, 16 *г* соляной кислоты и 20 *г* метилового спирта нагревают в запаянной трубке в течение 8 час. до 180—190°. В продукт реакции, содержащий много хлористого метила, добавляют едкого натра, перегоняют и отделяют третичное основание [9].

По данным Пиннова, целесообразно пользоваться бромистоводородной кислотой. По окончании реакции полученную смесь подвергают действию аммиака для расщепления четвертичных оснований. Затем отгоняют третичное основание.

В технике диметиланилин готовится по приведенной выше схеме из анилина, серной кислоты и метилового спирта.

Получение диметиланилина [10]. Нагревают 80 *кг* анилина, 70 *кг* метилового спирта и 8 *кг* серной кислоты (уд. в. 1,84) в автоклаве, находящемся в металлической бане, до 230—235° в течение 9—10 час. При этом давление поднимается до 28—30 *ат*. После почти полного остывания открывают вентиль автоклава и выпускают пары через холодильник, причем метиловый спирт конденсируется в нем, а метиловый эфир, промытый водой, выходит наружу. Можно также поглощать эфир дымящей серной кислотой и перерабатывать на диметилсульфат. Содержимое автоклава перекачивают в отгонный аппарат, содержащий едкий натр в количестве, эквивалентном взятой серной кислоте. Отсюда диметиланилин с небольшой примесью метилового спирта отгоняют с водяным паром и отделяют в разделителе от конденсационной воды. Выход 98 *кг* диметиланилина, что составляет 92% от теории.

3. Кнёвенагель нашел, что иод значительно способствует реакции образования замещенных аминов из спиртов, фенолов и аминов.

Получение диэтиланилина. Нагревают 18,6 *г* анилина, 36,8 *г* спирта и 0,5 *г* иода в течение 10 час. до 220—230°. Выход равен 95%.

При применении 1 моля спирта образуется моноэтиланилин [11]. Реакцию между фенолом и амином, которая легко ведет к образованию вторичного амина, можно было бы использовать при соответствующих условиях для получения третичных аминов. Кнёвенагель не приводит такого рода синтеза.

4. О приготовлении третичных аминов из спиртов и хлорцинкаммиака см. литературу [12].

5. При действии метилового спирта на нитрид магния образуется триметиламин [13].

---

[8] Wurster, Morley, B. **12**, 1814 (1879).
[9] Pinnow, B. **30**, 3111 (1897); **32**, 1401 (1899); см. также Girard, Bl. [2], **23**, 2 (1875).
[10] Ul. **1914**, I, 444.
[11] Knoevenagel, J. pr. [2], **89**, 1 (1914).
[12] Merz, Gasiorowski, B. **17**, 623 (1884).
[13] Szarvasy, B. **30**, 305 (1897).

в) Обменное разложение аммиака и аминов с альдегидами

Реакция Эшвейлера

По методу Эшвейлера, из формальдегида и аммониевых солей образуется триметиламин [14].

Получение триметиламина из формальдегида [15]. Быстро нагревают 50 *г* хлористого аммония с 440 *г* 40%-ного формалина до 110° в автоклаве, испытанном на 100 *ат* давления, на масляной бане. Затем продолжают нагревание на менее сильной горелке еще 2—3 часа, пока температура внутри не поднимется до 120°. Одновременно сильно возрастает давление; вскоре оно достигает 35—40 *ат*. Так как после достижения нужной температуры реакция протекает очень быстро, то в этот момент можно прекратить нагревание. После остывания осторожно спускают давление (опасность пенообразования от выделяющейся углекислоты) и упаривают продукт реакции после добавки небольшого количества соляной кислоты при размешивании мешалкой. Выход 70—80 *г* солянокислого триметиламина. См., однако, стр. 534 и ср. стр. 514 и 517.

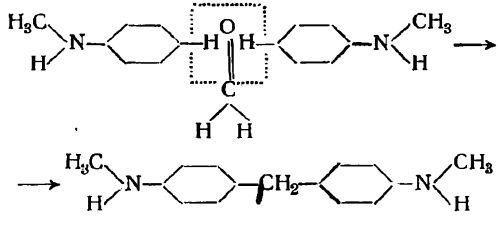
При применении первичных и вторичных аминов образуются смешанные третичные основания

этиламин — диметилэтиламин
этилендиамин — тетраметилэтилендиамин
пиперазин — диметилпиперазин [16]

Реакцию следует проводить при повышенной температуре (120—160°) в автоклаве, так как на холоду образуются лишь продукты конденсации (см. ниже). Формальдегид употребляется в виде 40%-ного водного раствора или в виде параформальдегида. Вторичные ароматические амины образуют с формальдегидом производные дифенилметана [17], моноалкилированные *p*-аминобензиловые спирты [18] или метилендиамины [19].

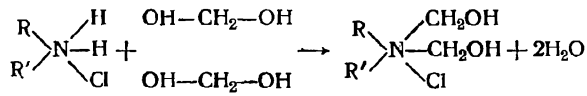
Получение диметилдифенилметилендиамина из формальдегида и метиланилина. Смешивают 2 моля метланилина с 40%-ным водным раствором формальдегида и добавляют несколько капель щелочи. При встряхивании очень быстро наступает конденсация. Полученный продукт растворяют в эфире, сушат и перегоняют при 12 *мм* давления (после незначительного ниже кипящего погона) в виде бесцветной жидкости, которая после некоторого стояния застывает в белую кристаллическую массу с темп. пл. 35°.

При работе в кислой среде связываются два бензольных ядра и образуется соединение диалкилдиаминодифенилметана

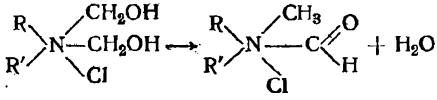


[14] Eschweiler, B. **38**, 880 (1905).
[15] Koeppen, B. **38**, 883 (1905).
[16] Eschweiler, цитировано выше.
[17] Герм. пат. 68011, 67478, 68004; Gnehm, Blumer, A. **304**, 114 (1899).
[18] Герм. пат. 97710; Goldschmidt, Ch. Z. **27**, 284 (1900).
[19] Braun, B. **41**, 2147 (1908).

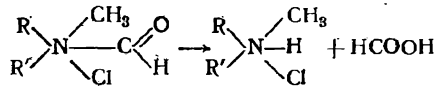
При метилировании, по методу Эшвейлера, не происходит образования четвертичных оснований; Деккер и Беккер пытаются объяснить этот факт следующими соображениями [20]: при реакции с вторичными аминами в форме хлоргидратов формальдегид реагирует как ортогликоль $H_2C(OH)_2$ по схеме



Обе метанольные группы, связанные с азотом, реагируют по типу реакции Каниццаро с одновременным восстановлением одной группы в метил и окислением другой в формил



Получающаяся очень нестойкая соль распадается по схеме



на хлоргидрат третичного амина и муравьиную кислоту. Если теперь в третичном амине водород опять заместить метанольной группой, то для восстановления ее не окажется другой такой же группы, и образования четвертичного соединения не произойдет.

[При взаимодействии вторичных аминов с формальдегидом и нитрометаном можно получать третичные полиамины с нитрогруппой. Реакция проходит количественно [20а].

При нагревании в автоклаве смеси моновинилацетилена, параформальдегида и диэтиламина до 95—100° в течение 12 час. в растворе диоксана образуется винилэтенилметилдиэтиламин, имеющий сильные инсектисидные свойства [20б]. *Доп. перев.*]

Реакция Лейкарта—Валлаха

(см. Аминогруппа и иминогруппа», стр. 518)

Распространение реакции Эшвейлера на другие альдегиды позволило вводить в амины любые углеводородные остатки. В этих условиях удается получать преимущественно третичные амины.

Согласно первоначальным условиям реакции, данным Лейкартом, нагревают альдегид с муравьинокислым аммонием примерно до 180° [21].

---

[20] Decker, Becker, A. 395, 360 (1913).

[20а] Cerf de Manny, Bl. [5], 4, 1451, 1460 (1937).

[20б] Ам. пат. 2110199; C. 1938, I, 3822.

[21] Leuckart, B. 18, 2342 (1885); Leuckart, Bach, B. 19, 2128 (1886).

По измененному Валлахом методу в реакционную смесь добавляют муравьиную кислоту, чем часто удается снизить температуру реакции и улучшить результаты. Особенно удачно протекает по этому методу введение в амин алкильных остатков.

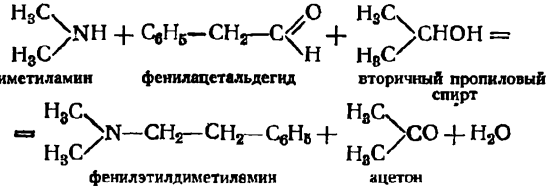
Получение триизоамиламина[22]. Нагревают 20 *г* валеральдегида, 30 *г* формиата аммония и 10 *см*³ муравьиной кислоты (уд. в. 1,20) на парафиновой бане. Реакция начинается при 90°. Температуру медленно повышают до 130° и держат на этом уровне в течение 3 час. Продукт реакции в колбе извлекают эфиром для освобождения от примесей неосновного характера и выделяют соль полученного основания из водного раствора обычным путем.

Получение трибензиламина из бензальдегида и муравьинокислого аммония[23]. Нагревают в течение 2 час. смесь из 20 *г* бензальдегида, 25 *г* формиата аммония и 10 *см*³ муравьиной кислоты (или 40 *см*³ ледяной уксусной кислоты) до 135° и удаляют затем из прозрачной реакционной смеси небольшое количество не вошедшего в реакцию альдегида отгонкой с водяным паром. В остатке содержится только трибензиламин с темп. пл. 91°.

Получение диамиланилиида из валеральдегида и муравьинокислого анилина. 20 *г* валеральдегида, 30 *г* высушенного над серной кислотой муравьинокислого анилина и 15 *см*³ муравьиной кислоты (уд. в. 1,2) нагревают с обратным холодильником при постоянном встряхивании на парафиновой бане до 70—100° и затем выдерживают еще 2 часа при 105—110°. Остаток пересыщают при хорошем охлаждении щелочью и извлекают эфиром. Для удаления форманилида прибавляют к остатку после отгонки эфира металлический натрий и нагревают после вытеснения воздуха водородом до начинающейся реакции. Натриевое соединение форманилида осаждается после охлаждения на стенках сосуда. Продукты реакции основного характера разгоняют в вакууме; при 150—165° и 15 *мм* переходит диамиланилин; его очищают осаждением хлористым водородом из эфирного раствора.

Можно вводить в первичные и вторичные амины любые алкильные, аралкильные и арильные остатки, если обрабатывать амины альдегидами в присутствии окисляющихся веществ (изопропиловый спирт)[24]. Последние заменяют муравьиную кислоту, вводимую в методе Лейкарта—Валлаха.

Фенилэтилдиметиламин образуется из солянокислого диметиламина при нагревании его с фенилацетальдегидом и вторичным пропиловым спиртом до 130° в закрытом сосуде



[Ненасыщенные третичные амины можно получить, если конденсировать альдегиды с вторичными аминами в присутствии K_2CO_3 при низкой температуре[25]. При этом сперва образуются

[22] Wallach, A. **343**, 68 (1905).
[23] Wallach, A. **343**, 69 (1905).
[24] Герм. пат. 287802 и 291222; см. также Soc. **95**, 2195 (1905).
[25] Mannich, Davidson, B. **69**, 2106 (1936).

диамины, у которых оба аминных остатка связаны с одним углеродом. При перегонке эти диамины распадаются на исходный амин и ненасыщенный амин (если при втором углеродном атоме есть хотя бы один водород). Например, $(C_5H_{10}N)_2CH—CH_2—CH_2—CH_3$ распадается на $C_5H_{10}N—CH=CH—CH_2—CH_3$ и пиперидин. Реакция идет хорошо с пиперидином и хуже с диэтиламином. Метиланилин не реагирует. Если исходить при конденсации из ненасыщенных альдегидов, то образуются ненасыщенные диамины[26], очень нестойкие, разлагающиеся водой обратно на исходные составные части соединения

$$R—CH=CH—CHO + 2HNR'_2 = R—CH(NR'_2)CH=CH—NR'_2 + H_2O$$

Хорошие выходы вторичных и третичных аминов были получены Е. Удрефом, Ланбой и Бэртом[26a] при конденсации аминов с альдегидами в присутствии водорода и никелевого катализатора Ренея. *Доп. перев.*]

г) Алкилирование аминов при помощи диалкилсульфатов

Об алкилировании при помощи диалкилсульфатов и эфиров ацилсульфоновых кислот подробно см. «Аминогруппа и иминогруппа» (стр. 434). При перенесении описанных там методов на третичные амины можно было бы с успехом воспользоваться методом Форлэндера и Шпрекелса[27] с добавлением соды в реакционную смесь.

При нагревании 1 моля толуидина с $1^1/_2$ молями диметилсульфата до 150° выход составляет всего 20%, но можно достигнуть почти теоретического выхода, если брать раствор соды и избыток диметилсульфата.

Алкилирование при помощи алкилсернокислой щелочи, при котором большой избыток этой соли нагревают с амином на водяной бане до нейтральной реакции см. стр. 821.

[Своеобразный метод каталитического получения третичных аминов был разработан Скита и его сотрудниками[28]; при восстановлении аминов или нитрилов в присутствии соединения, обладающего CO-группой, образуются третичные амины, например, при восстановлении ацетонитрила и ацетальдегида образуется триэтиламин, из ацетона и диметиламина — N-диметил-2-пропиламин. Гидрирование происходит при комнатной температуре под небольшим давлением водорода (3 *am*) в присутствии коллоидной платины. Карбонильное соединение прибавляется к амину в два приема. Близость фенильных групп снижает способность к алкилированию. При реакции с дибензиламином выход падает в такой

---

[26] Mannich и др., B. **69**, 2112 (1936).

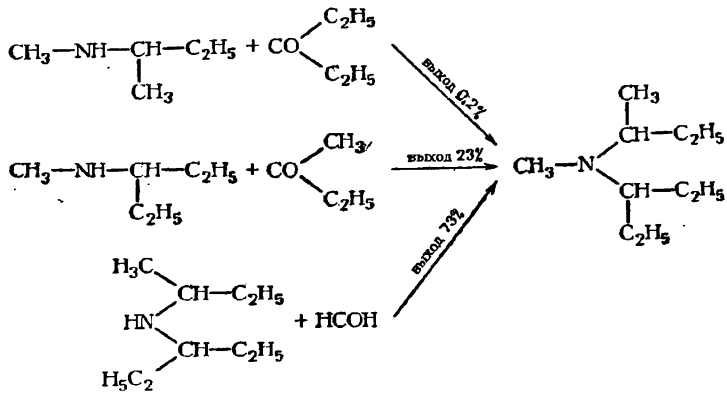
[26a] Woodruff, Lanbooy, Burt, Am. Soc. **62**, 922 (1940).

[27] Vorländer, Spreckels, B. **52**, 309 (1919).

[28] Skita, Keil, M. **53**, 753 (1929); B. **63**, 34 (1930); Skita, Keil, Havemann, B. **66**, 1400 (1933).

последовательности: формальдегид → ацетальдегид → пропионовый альдегид → н.-бутиральдегид → изобутиральдегид; изовалеральдегид в реакцию не вступает.

Для получения одного и того же амина по методу Скита можно применять различную последовательность реакций; рекомендуется, однако, всегда вводить в амин последним тот радикал, который образуется за счет альдегида. Очень поучителен следующий пример:



В некоторых случаях удается получить третичные амины с различными заместителями и асимметрическим атомом углерода при помощи магнийорганического синтеза. Так, например, 1-диметиламино-1,1-дифенилэтан $(C_6H_5)_2-C(CH_3)N(CH_3)_2$ не удается получить обычным способом из 1,1-дифенил-1-хлорэтана и диметиламина. Зато реакция между бензофенонметилимидом и CH_3MgJ приводит сразу к требуемому соединению [29], хотя, казалось бы, что сперва должен получиться вторичный амин $(C_6H_5)_2-C(CH_3)NH(CH_3)$. Однако в реакцию вступает CH_3J, а затем уже CH_3MgJ, и образуется непосредственно третичный амин

$$(C_6H_5)_2C{=}NCH_3 \xrightarrow{+CH_3J} (C_6H_5)_2C{=}N(CH_3)_2J \xrightarrow{+CH_3MgJ}$$
$$\longrightarrow (C_6H_5)_2C(CH_3)N(CH_3)_2(MgJ)J \longrightarrow (C_6H_5)_2C(CH_3)N(CH_3)_2$$

В том же направлении происходит реакция между замещенными амидами кислот и магнийорганическим соединением [30]

$$C_3H_7CO{-}N(C_2H_5)_2 + CH_3MgJ + CH_3J \longrightarrow C_3H_7C(OMgJ){-}N(C_2H_5)_2 \xrightarrow{+2CH_3MgJ}$$
$$\longrightarrow C_3H_7{-}C(CH_3){-}N(C_2H_5)_2$$
$$\quad\quad\quad

2. Получение третичных аминов расщеплением четвертичных аммониевых соединений

Методы расщепления четвертичных оснований имеют особенное значение для получения чистых третичных аминов.

а) Расщепление четвертичных аммониевых соединений перегонкой

Этот метод, разработанный Гофманом, самый старый и известный

$$(CH_3)_4NCl = (CH_3)_3N + CH_3Cl$$

$$(CH_3)_4NOH = (CH_3)_3N + CH_3OH$$

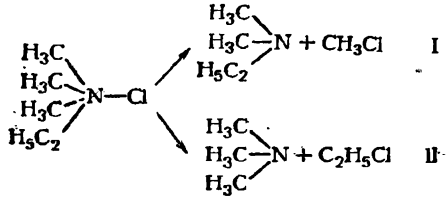
Этим методом можно также пользоваться для получения смешанных аминов [31]

$$(C_2H_5)_3(CH_3)NOH = (C_2H_5)_2(CH_3)N + H_2O + C_2H_4$$

Но в этом случае условия осложняются тем, что направление распада и выбор отщепляемого от азота радикала цсликом зависят от природы имеющихся радикалов. Имеет влияние и природа кислотного остатка. В некоторых случаях ход расщеплеиия четвертичных аммониевых солей отличается от расщеплеиия свободных оснований [32].

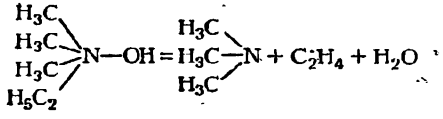
Для некоторых исследованных четвертичных хлоридов и гидратов окиси аммония расщепление протекает следующим образом.

Хлористый триметилэтиламмоний распадается выше 300° в двух направлениях



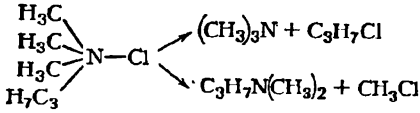
причем в преобладающем количестве образуется смешанный амин (I).

Напротив, соответствующий гидрат окиси $(CH_3)_3(C_2H_5)NOH$ дает при нагревании выше 200° исключительно триметиламин и этилен



[31] Hoffmann, A. 78, 281 (1851).
[32] Collie, Schryver, Soc. 57, 767 (1890).

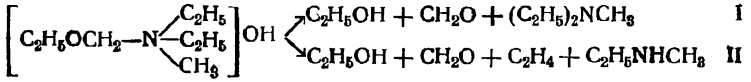
Хлористый триметилпропиламмоний распадается на приблизительно равные части триметиламина и диметилпропиламина



а гидрат окиси дает лишь триметиламин и пропилен [33].

Иногда хлорид и гидрат окиси образуют одинаковые продукты распада; так, например, триметилизобутиламмонийхлорид (гидрат окиси) и триметилфениламмонийхлорид (гидрат окиси) распадаются только на смешанные амины.

[Распад гидрата этоксиметиленметилдиэтиламмония [34] идет в следующих двух направлениях:



При испарении при комнатной температуре реакция идет на 18,5% по схеме (I) и на 81,5% по схеме (II); при упаривании кипячением реакция (I) составляет 90%. *Доп. перев.*]

Хотя экспериментальный материал по термическому распаду четвертичных аммониевых оснований и солей очень велик [35], но бесспорных закономерностей для этого распада установить еще не удалось. Браун составил таблицу прочности связи различных алифатических и ароматических радикалов при термической диссоциации четвертичных аммониевых солей [36]

$$C_3H_5 \mid C_7H_7 \mid CH_3 \mid C_2H_5 \mid C_3H_7 \mid C_4H_9 \mid C_6H_{11} \mid \ldots C_6H_5$$

согласно которой из смешанных четвертичных аммониевых солей легче всего отщепляется тот радикал, который находится ближе к началу приведенного ряда. Исследования Е. Мейера показали, что природа кислотного остатка, как будто, не влияет на расщепление.

Однако прочность связи тех же радикалов в свободных основаниях располагается в другой последовательности [37]

$$C_3H_5 \mid C_7H_7 \mid C_2H_5 \mid C_3H_7 \mid C_5H_{11\text{изо}} \mid C_5H_{11} \mid CH_3 \mid C_4H_{9\text{изо}} \mid \ldots C_6H_5$$

Особенно бросается в глаза в этом ряду измененное положение метила и изобутила. См. также работы Ингольда и сотр. [38].

---

[33] Lossen, A. **181**, 376 (1876).

[34] Stewart, Aston, Am. Soc, **49**, 1718 (1927).

[35] Meyer, Lecco, A. **180**, 177 (1876); Collie, Schryver, Soc. **57**, 767 (1890); Merling, A. **264**, 326 (1891); V. Meyer, B. **10**, 309 (1877); E. Meyer, C. **1909**, II, 1800; Braun, A. **382**, 5 (1911).

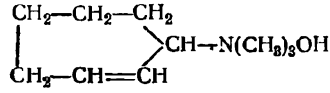
[36] Braun, B. **42**, 2532 (1909); Braun, Kühn, Goll, B. **59**, 2330 (1926).

[37] Braun, A. **382**, 5 (1911).

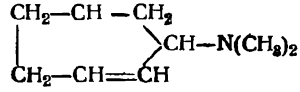
[38] Hey, Ingold, Soc. **1933**, 66, 67, 68, 69.

На целом ряде примеров можно показать тенденцию к отщеплению воды с образованием наиболее симметричных олефинов (с двойной связью посредине или у двух концов цепи). Вероятно, что во многих случаях эта тенденция является причиной плохого выхода смешанных аминов при их получении.

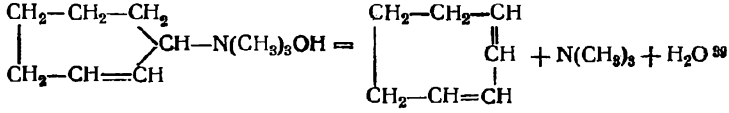
Гидрат окиси Δ_2-циклогептентриметиламмония



образует при перегонке всего 5—8% диметиламиноциклогептена



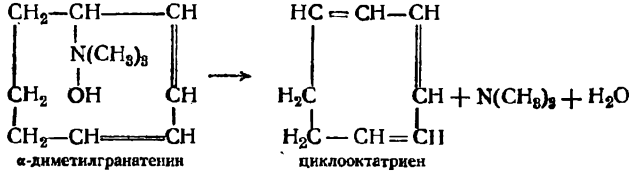
остальное распадается на циклогептадиен и триметиламин



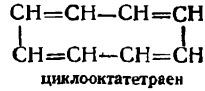
Такое глубокое расщепление можно использовать для прямого получения циклических олефинов.

В общем можно сказать, что прочность связи более или менее длинной цепи у азота нарушается, когда благодаря разветвлению цепи и т. п. появляется возможность образования олефинов и особенно симметричных олефинов [40].

По способу Вильштеттера [41] были получены при перегонке четвертичного основания (α-диметилгранатенина) — циклооктатриен



а из четвертичного основания (тетраметилдиаминоциклооктадиена) — циклооктатетраен



[39] Braun, A. 382, 7, (1911).
[40] Willstätter, A. 317, 230 (1901).
[41] Willstätter, Waser, B. 44, 3435 (1911).

Для смешанных третичных аминов с нормальной цепью расщепление четвертичных оснований является вполне приемлемым способом получения, так как исследования Брауна[42] показали, что при термическом разложении гомологичных гидратов окиси алкилтриметиламмония выход составляет, начиная с гидрата окиси гексилтриметиламмония, около 75%; то же самое можно сказать про производные с фенильной группой, как

$$C_6H_5(CH_2)_3—N(CH_3)_3OH \text{ или } C_6H_5(CH_2)_5—N(CH_3)_3OH$$

Третичные ненасыщенные амины можно получить при термическом распаде четвертичных гидратов окиси диаммония; при этом соединения распадаются в трех направлениях[43]:

$$(CH_3)_3\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{N}}—(CH_2)_n—\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{N}}(CH_3)_3 \rightarrow \begin{cases} (CH_3)_2N—(CH_2)_n—N(CH_3)_2 \\ (CH_3)_2N—(CH_2)_{n-2}—CH=CH_2 \\ C_nH_{2n-2} \end{cases}$$

Получение децилендиметиламина из иодистого гексаметилдекаметилендиаммония[44]. Нагревают 1,1 моля диоддекана[45] с 2 молями триметиламина в большом количестве спирта в трубке до 100° в течение нескольких часов. Выпавшее иодистое основание перекристаллизовывают из спирта и подвергают обменному разложению со свежеосажденной окисью серебра. Фильтрат упаривают и подвергают сухой перегонке. Отгон подкисляют, извлекают эфиром, подщелачивают и выпавшее, хорошо высушенное масло фракционируют при 17 *мм*. Собирают первую фракцию (115—125°), а остаток конденсируют с иодистым метилом, обрабатывают окисью серебра и вновь отгоняют. Из нового отгона после очистки отгоняют опять низшую фракцию и повторяют эту операцию еще раз с последним остатком. При соединении всех низших погонов этих трех фракций и совместной их перегонке получается очень чистый децилендиметиламин.

В ряде гептана, пентана и триметилена выход значительно снижается, но эти низшие ненасыщенные амины можно готовить путем расщепления циклических оснований или при помощи аллилиодида.

б) Расщепление четвертичных аммониевых соединений водородом в момент выделения

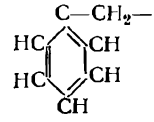
Расщепление четвертичных оснований при помощи водорода можно осуществить двумя путями: действием амальгамы натрия или электролизом.

Синтез и расщепление смешанных аминов при помощи умеренного восстановления амальгамой натрия

Действие водорода в момент выделения его амальгамой натрия ограничивается расщеплением тех аммониевых соединений, в ко-

[42] Braun, A. **382**, 7 (1911).
[43] Braun, A. **386**, 273 (1912).
[44] Braun, A. **386**, 283 (1912).
[45] Braun, B. **42**, 4547 (1909).

торых радикал активирован близостью связи типа $C=C-N$ или $C=C-C-N$. Такими радикалами являются циннамил (прежде стирил) $C_6H_5-CH=CH-CH_2-$ и бензил



тщательно изученные Эмде [46]. Остаток бензила или, лучше, циннамила очень легчо отщепляется, если взять наиболее растворимую соль четвертичного аммониевого соединения (большей частью хлорид), растворить ее в очень небольшом количестве воды или водиого спирта в косо стоящей перегонной колбе и обработать при частом встряхивании пятикратным по расчету количеством амальгамы натрия. Если амальгама после длительного воздействия не разжижается, достаточно опустить в колбу кусок свежепрокаленной платиновой проволоки, чтобы вызвать иовый подъем реакции. Иногда приходится добавлять воды или спирта, чтобы растворить выпавшие продукты реакции. По окончании процесса жидкость извлекают эфиром, встряхивают эфир с кислотой и выделяют амин из кислого раствора, предварительно подщелочив его.

Обычно расщепление четвертичных оснований происходит по следующей схеме:

$$R'R''R'''R''''NX + H_2 = R'R''R'''N + R''''H + HX \quad (X\text{—галоид})$$

При этом из бензильных соединений образуется в качестве продукта расщепления $R''''H$ — толуол, а из соединений циннамила — фенилпропилен [47] $C_6H_5CH=CH-CH_3$.

[При большом избытке амальгамы натрия и при работе в водной среде при 95—100° хлористый арилтриметиламмоний распадается преимущественно на триметиламин и ароматический углеводород; в меньшей мере идет образование ароматического третичного амина и метана [48]. *Доп. перев.*]

Однако при работе в водно-спиртовой среде могут иногда появиться осложнения, заключающиеся в том, что четвертичная аммониевая соль подвергается «термическому расщеплению» по схеме Ведекинда [49] на третичный амин и галоидный алкил. Особенно вероятен такой ход реакции у остатков, содержащих аллильную и бензильную группы. В этом случае галоидный алкил реагирует с алкоголятом натрия (из амальгамы натрия и спирта) с образованием эфиров.

---

[46] Emde, Schellenbach, Ar. **249**, 119 (1911).
[47] Emde, Ar. **247**, 331, 369, 391 (1909).
[48] Greenwood, Robinson, Soc. **1934**, 1692.
[49] Pope, Harvey, Soc. **79**, 831 (1901); Wedekind, B. **35**, 766, 1075 (1902); Z. El. **12**, 330, 515 (1906); Wedekind, Paschke, B. **41**, 1029 (1908); Halban, Z. El. **13**, 57 (1907); B. **41**, 2417 (1908).

Хлористый диметилфенилбензиламмоний легко расщепляется амальгамой натрия в водном растворе на диметиланилин и толуол [50]

$$(CH_3)_2(C_6H_5)(C_6H_5{-}CH_2)NCl + H_2 = C_6H_5N(CH_3)_2 + C_6H_5{-}CH_3 + HCl$$

При работе в водном спирте, кроме того, образуется бензиловый эфир. Очевидно, четвертичное основание распадается в вышеуказанном направлении на $C_6H_5N(CH_3)_2$ + $C_6H_5CH_2Cl$, и последнее соединение реагирует с алкоголятом натрия

$$C_6H_5{-}CH_2Cl + C_2H_5ONa = C_6H_5{-}CH_2{-}O{-}C_2H_5 + NaCl$$

Для синтеза смешанных аминов всего удобнее бензильные соединения, так как из вышесказанного следует, что бензильный остаток (за исключением циннамила, который менее практичен) легче всего удалить впоследствии.

Получение метилаллилпропиламина из дибензилметиламина [51]. При стоянии в течение суток дибензилметиламин (из монометиламина и хлористого бензила) соединяется с иодистым аллилом, образуя иодистый дибензилметилаллиламмоний [52]. Иодид обрабатывают в разбавленном спиртовом растворе амальгамой натрия, что ведет к распаду его на метилаллилбензиламин и бензилэтиловый эфир (см. выше). Если теперь связать между собой эквимолекулярные количества бензилметилаллиламина и иодистого пропила при длительном нагревании на водяной бане, то образуется кристаллический иодистый бензилметилаллилпропиламмоний, водный раствор которого с амальгамой натрия легко расщепляется с образованием метилаллилпропиламина

$$(C_6H_5{-}CH_2)(CH_3)(C_3H_5)(C_3H_7)NJ + H_2 =$$

$$= C_6H_5CH_3 + CH_3(C_3H_5)(C_3H_7)N + HJ$$

Согласно этому методу восстановления, аллильный остаток против ожидания оказывается более прочно связанным, чем бензил (ср., однако, с рядом Брауна, стр. 782). Остаток циннамила тоже отщепляется легче, чем аллил, так как из иодистого диэтилаллилциннамоламмония получается при восстановлении диэтилаллиламин наряду с фенилпропиленом [53].

Иодиды фениламмония не расщепляются амальгамой натрия, вероятно, вследствие отсутствия расшатывающего влияния двойной углеродной связи (см. выше) [54].

[Распад четвертичных оснований с образованием третичных аминов можно осуществить и при помощи каталитического восстановления в уксуснокислой среде, пропуская водород в присутствии катализатора (Pd-$BaSO_4$ или окись платины-платиновая чернь) [55]. Такому распаду подвергаются также только соединения, содержащие активированную (например присутствием группы C=C)

[50] Emde, Ar. **249**, 108 (1911).
[51] Emde, Ar. **249**, 113, 116 (1911).
[52] Emde, Ar. **247**, 364 (1909); B. **42**, 2593 (1909).
[53] Emde, Schellbach, Ar. **249**, 119 (1911).
[54] Emde, Ar. **247**, 385 (1909).
[55] Emde, H. c. A. **15**, 1330 (1932); Emde, Kull, Ar. **274**, 173 (1937).

связь C — N. Небольшая часть соединения при этом гидрируется по связи C = C, а бо́льшая часть распадается по связи C — N на третичный амин и непредельный углеводород. Реакция идет во многих случаях иначе и проще, чем при действии амальгамы натрия. При помощи каталитического восстановления удается разложить хлористый аллилтриметиламмоний на пропилен, триметиламин и HCl, что невыполнимо с амальгамой натрия [56]. Хлористый бензилфенилдиметиламмоний распадается на диметиланилин и толуол. Так же протекает расщепление хлористых фенил- и бензилтриалкиламмония; не подвергаются разложению в этих условиях пропил-, фенэтил- и фенопропилтриалкиламмоний. Для получения мало устойчивых аминов Стивенс и Крейтон [57] разработали методику с введением защитной группы (фенацильной), которая затем опять удаляется при расщеплении четвертичной соли амальгамой натрия. Однако не у всех оснований расщепление протекает нормально. Так, например, бромистый диметил-β-фенилэтилфенациламмоний дает нормально диметил-β-фенилэтиламин, а при восстановлении бромистого диметилбензилфенациламмония $C_6H_5 — CO — CH_2 — N(CH_3)_2(Br) — CH_2 — C_6H_5$ происходит перегруппировка с переходом бензильной группы к углероду $C_6H_5 — CO — CH[N(CH_3)_2] — CH_2 — C_6H_5$. *Доп. перев.*]

Расщепление четвертичных аммониевых соединений электролитическим способом

Согласно исследованиям Эммерта [58], разложение четвертичных оснований электролизом возможно только при наличии в них фенильной группы. Восстановление производится в приборе для электролиза Тафеля [59] и непременно со свинцовым катодом. Сам автор работал только с иодистыми соединениями и получал при этом 70—75% выхода. Поражает, что отщеплению подвергается исключительно или почти исключительно фенильная группа. Так, из иодистого метилэтилпропилфениламмония получается метилэтилпропиламин.

Электролизом насыщенного раствора хлористого тетраметиламмония в абсолютном спирте с ртутными электродами при —10° и 18V удалось получить кристаллическую амальгаму тетраметиламмония, которая разлагалась при температуре выше 0° с образованием триметиламина [60]. Была также получена амальгама монометиламмония; в то же время соответственные замещенные четвертичные основания не давали амальгам.

---

[56] Emde, Ar. **247**, 369 (1909); Emde, Kuhl, Ar. **272**, 469 (1934).
[57] Stevens, Creighton, Soc. **1928**, 3193.
[58] Emmert, B. **42**, 1507 (1909).
[59] Tafel, B. **33**, 2223, 2226 (1900).
[60] Coy, Moore, Am. Soc. **33**, 273 (1911).

в) Разложение четвертичных аммониевых солей щелочами

Разложение аммиаком

Можно получать третичные анилины, тетраалкилированные ароматические диамины, диметиламинофенолы, диметиламинобензойные кислоты и т. д. при нагревании их четвертичных соединений с водным аммиаком. Для моноаминов и аминокарбоновых кислот достаточно 2—3-часового нагревания до 130—140° или еще меньшего времени при более высокой температуре. Диамины и аминофенолы следует нагревать несколько часов до 180—190°. Нет надобности выделять четвертичные основания [61].

Получение тетраметил-*m*-фенилендиамина из *m*-фенилендиаминбромгидрата [62]. 30 *г* бромгидрата фенилендиамина нагревают в трубке с 31 *см*³ метилового спирта 6—10 час. до 140—145°. Вскрыв трубку, выпускают бромистый метил и, еще раз запаяв, нагревают с 12,5 *см*³ HBr уд. в. 1,49 и 15,5 *см*³ метилового спирта в течение 10 час. до той же температуры. После вскрытия трубки добавляют 33 *см*³ водного аммиака уд. в. 0,91 и нагревают еще 5 час. при 180°. Содержимое трубки состоит теперь из двух слоев, из которых верхний содержит почти чистый тетраметил-*m*-фенилендиамин, а нижний NH_3, NH_4Br, NH_2CH_3 и немного $NH(CH_3)_2$ и $N(CH_3)_3$. Извлекают эфиром, сушат экстракт над едким кали и разгоняют. При 266,7° перегоняется чистый тетраметил-*m*-фенилендиамин. Выход 96%.

Более подробные указания о повышении выходов третичных оснований при нагревании сырого продукта реакции с аммиаком см. литературу [63].

Разложение алкоголятом натрия

При кипячении с обратным холодильником ароматических четвертичных аммониевых солей с раствором этилата натрия в абсолютном спирте образуются соответствующие третичные амины [64]. Как и при других методах разложения (см. выше), связь фенильной группы оказывается очень прочной. Хлористые фенилтриметиламмоний и фенилбензилдиметиламмоний дают при 3—5-часовом кипячении с раствором 2—3 граммэквивалентов натрия в 50—100-кратном количестве абсолютного спирта диметиланилин и *p*-толилтриметиламмоний с 80—95%-ным выходом, а хлористый *p*-толилтриметиламмоний и нитраты *m*- и *o*-толилтриметиламмония образуют соответствующие диметилтолуидины. Более высокая концентрация ускоряет расщепление.

Алифатические четвертичные соединения аммония, например хлористый тетраметиламмоний, расщепляются медленнее.

[О расщеплении четвертичных аммониевых оснований при помощи Na_2S и гидросульфита натрия см. литературу [64а]. *Доп. перев.*]

---

[61] Pinnow, B. **30**, 2855, 3110 (1897); Scholtz, B. **31**, 1702 (1898).
[62] Pinnow, Wegner, B. **30**, 3111 (1897).
[63] Pinnow, B. **32**, 1401 (1899).
[64] Vorländer, Spreckels, B. **52**, 309 (1919).
[64а] Snyder, Speck, Am. Soc. **61**, 2895 (1939).

II. Свойства и поведение третичных аминов

1. Образование четвертичных аммониевых солей

Третичные амины присоединяют с большей или меньшей легкостью галоидные алкилы (аралкилы), образуя при этом производные аммония [65]

$$(CH_3)_3N + RJ = (CH_3)_3N(R)J$$

Очень часто реакция проходит столь энергично, что реакционную смесь приходится охлаждать водой. Размешивание и встряхивание способствуют реакции. Во многих случаях рекомендуется оставить реакционную смесь на длительное время (1 неделю) в покое, так как кристаллизация часто протекает вяло. О скорости присоединения аллилбромида к третичным ароматическим основаниям см. у Томаса [66].

В других случаях следует проводить реакцию между третичными аминами и галоидными соединениями при нагревании, при необходимости в запаянной трубке.

[Образование четвертичных солей из галоидопроизводных высших парафинов и третичных аминов [66a] происходит только при строго определенных условиях реакции и в известных растворителях. В реакцию вступают триметиламин, диметилалкил- и диметилариламины; очень вяло реагируют триэтиламин, трибутиламин и т. д. Реакция между вышеуказанными аминами и октил-, додецил- и цетилхлоридами проходит практически полностью, если температура не превышает 110°, а растворителем служит этиловый спирт.

Синтез хлористого диметилбензиллауриламмония. Нагревают смесь 17,6 *г* 1-хлор-н.-додекана (1 моль), 11,8 *г* диметилбензиламина (1 моль) и 10 *см*^{3} спирта в течение 45 час. до 90°. Отгоняют растворитель в вакууме, растворяют остающуюся густую сиропообразную жидкость в горячем уксусноэтиловом эфире и осаждают четвертичную соль эфиром. Выпадает бесцветное тягучее масло, легко растворимое в воде, кислотах и щелочах. Выход почти количественный. Если брать 2 моля третичного амина, то скорость реакции увеличивается вдвое. *Доп. перев.*]

Получение иодистого гексаметилдекаметилендиаммония [67]. 1,1 моля диоддекана вступает в реакцию с 2 молями триметиламина лишь после многочасового нагревания спиртового раствора его в запаянной трубке до 100°

$$J{-}(CH_2)_{10}{-}J + 2(CH_3)_3N = (CH_3)_3{-}\underset{\displaystyle J}{N}{-}(CH_2)_{10}{-}\underset{\displaystyle J}{N}(CH_3)_3$$

Порядок замещения не влияет на химическую природу и оптические свойства четвертичных оснований. Так как иодистый метил реагирует скорее всех других галоидных алкилов и арилов, то им

---

[65] Schigeru, Komatsu, C. **1913**, I, 797; Wedekind, A. **318**, 90 (1901); Меншуткин, B. **28**, 1398 (1895); Z. ph. C. **17**, 193, 233 (1895). (Измерение скорости присоединения).

[66] Thomas, Soc. **103**, 594 (1913).

[66a] Westphal, Jerchel, B. **73**, 1002 (1940

[67] Braun, A. **386**, 278 (1912).

пользуются чаще других, соблюдая указанные ниже правила предосторожности. Во многих случаях реакция ускоряется от прибавления 10%-ного раствора соды.

Получение иодистого триметилксилиламмоиия[68]. 20 *г* симм.-*m*-ксилидина, 70 *г* иодистого метила, 47 *г* соды и 500 *см*^{3} воды нагревают с обратным холодильником до полного исчезиовения иодистого метила. При охлаждении выпадает трудно растворимый в холодной воде иодистый триметилксилиламмоний в виде прекрасных белых игл.

[Для выделения четвертичных оснований из реакционной смеси рекомендуется[69] осаждение их в виде комплексного соединения с свинцово-хлористоводородной кислотой. Этот метод применим ко всем основаниям, устойчивым по отношению к хлору. Выпадающие хорошо образованные кристаллы распадаются при кипячении с водой по схеме

$$(R_4N)_2PbCl_6 = 2R_4NCl + PbCl_2 + Cl_2$$

Доп. перев.]

Нельзя вывести общих правил относительно легкости образования четвертичных аммониевых солей при употреблении галоидных углеводородов. Например, иодистый пропилметилфенилбензиламмоний[70] образуется из метилпропиланилина и иодистого бензила с выделением тепла, в то время как из метилбензиланилина и иодистого пропила то же вещество получается лишь частично при нагревании до 100° под давлением.

Вышеуказанный иодид аммония является одним из многих соединений с асимметрическим атомом азота (исследованных Ведекиндом и сотрудниками): каждая из пяти валентностей связана с другим радикалом. Расщеплением этих соединений при помощи бромкамфарной сульфокислоты удалось разложить их на оптические антиподы. (См. работы Ведекинда, Мейзенгеймера, Попа. Литературные сноски, напечатанные жирным шрифтом[71], касаются особо подробных сообщений о вышеупомянутом «термическом расщеплении» четвертичных оснований в различных растворителях).

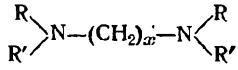
Не рекомендуется[72] присоединять иодистый метил к третичному амину с другими радикалами, так как выяснилось, что третичные соединения, в которых наряду с фенилом находятся еще алифатические остатки, всегда переводятся избытком CH_3J в фенилтриметильное соединение как наименее растворимое из всех могущих возникнуть комбинаций. Этильная и изобутильная группы

---

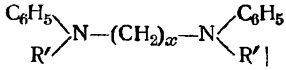
[68] Noelting, **B. 24**, 563 (1891).
[69] Keil, Bl. Z. **259**, 138 (1933).
[70] Wedekind, Fröhlich, B, **38**, 3438 (1905).
[71] Wedekind и сотр., **B. 32**, 511, 517, 1409, 356 (1899); **35**, 178, 766, 1075, 3580, 3907 (1902); **36**, 1158, 1163, 3791, 3796 (1903); **37**, 2712, 3894 (1904); **38**, 436, 1838, 3438, 3933 (1905); **39**, 474, 481, 4437 (1906); **40**, 1001, 1009, 1646, 4450 (1907); **41**, 456, 1029, 2659, 2802 (1908); **42**, 300, 303, 2138, 2142, 3939 (1909); **43**, 1303, 3707 (1910); **44**, **1406**, **3072 (1911)**, **45**, 1298, 1449, 2940 (1912); **46** 1895 (1913); далее A. **318**, 90 (1902); Z. ph. Ch. **45**, 235 (1903); **73**, **118 (1910)**; Z El. **1906**, 330, 515; **1909**, 52, 718; Ср. Halban, B. **41**, **2417 (1908)**.
[72] Jones, Hill, Soc. **91**, 2083 (1907); см. также Joes, Soc. **93**, 295 (1908)

отщепляются уже на холоду. пропил, бензил, аллил, изопропил и бутил отщепляются несколько труднее, но наиболее трудно удаляется изоамил. При 100° все остатки, кроме фенильной группы, замещаются метилом.

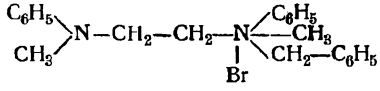
Двухосновные третичные основания типа



присоединяют галоидные алкилы в зависимости от длины средней цепи и величины радикала R'. Они или: 1) совсем не присоединяют, 2) или присоединяют у обоих азотов, 3) или присоединяют только к одному аминному комплексу. Соединения типа



совсем не присоединяют бромистого бензила, когда $x=2$ и $R'=$ $=C_2H_5$, и медленно реагируют, когда $x=3$. Если $x=2$, а $R'=$ $=CH_3$, то вначале происходит присоединение бромистого бензила только у одного азота; образуется очень активная аминоаммонийная соль



Если $x=3$ и $R'=CH_3$, то быстро образуется двухчетвертичная соль [73].

С диметилсульфатом третичные основания не дают четвертичных сульфатов аммония, но образуют алкилсернокислые аммонийные соли, причем с одним молем диметилсульфата в реакцию вступает один моль основания [74]

$$R'=C_6H_5;\ R''=CH_3 \text{ или } C_2H_5;\ R'''=C_3H_7$$

$$\text{или } C_3H_{7\text{изо}};\ C_4H_9 \text{ или } C_4H_{9\text{изо}},\ C_3H_5,\ C_7H_7$$

$$R'R''R'''—N+(CH_3O)_2SO_2=R'R''R'''CH_3NO—SO_2—O—CH_3$$

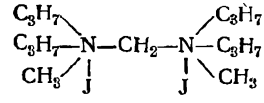
Ульман [75] получил при обработке третичных оснований диметилсульфатом в эфирном или бензольном растворе «легко и количественно» аммонийные соединения; так, например, из 5,3 *г* диметил-*о*-толуидина, 10 *см*³ бензола и 5 *г* диметилсульфата при нагревании на водяной бане образовалось 9 *г* метилсульфата триметил-2-метилфениламмония.

Алкилнитраты мало подходят для этой реакции, так как присоединяются очень медленно.

---

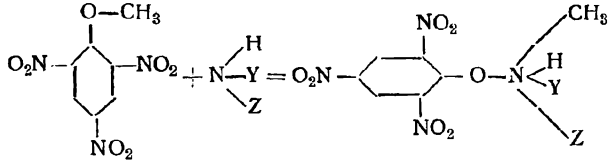
[73] Wedekind, Mayer, B. **42**, 303 (1909).
[74] Fröhlich, B. **42**, 1561 (1909).
[75] Ullmann, A. **327**, 111 (1907).

Первые члены гомологического ряда четвертичного основания метилендиамина очень легко разлагаются. Однако из тетрапропилметилендиамина и иодистого метила в совершенно сухом эфире удалось получить при обыкновенной температуре кристаллическое соединение



Четвертичные соединения оснований, содержащих азометинную группу $C=N$, как бензальфенэтиламин $C_6H_5-CH_2-CH_2N=CH-C_6H_5$, также очень легко разлагаются и склонны к перегруппировке [76].

Пикраты четвертичных, метилированных у азота оснований легко получить из третичных оснований и тринитроанизола. Соединение происходит на холоду, при легком нагревании или при кипячении [77]



Кроме четвертичных аммониевых соединений, содержащих только четыре алкильных или арильных остатка, известны также соединения, в которых на месте четвертого алкила стоит остаток кислоты [78]. Триметиламин в водном растворе, в котором предполагается присутствие гидрата триметиламмония

$$N(CH_3)_3 + H_2O = HN(CH_3)_3OH$$

образует соль фенилсульфуриламмония $C_6H_5-SO_2-N(CH_3)_3Cl$, аналоги которого можно также получить из *p*-толуолсульфохлорида, *α*- и β-нафталинсульфохлорида с триметиламином. Другие амины в этом направлении не реагируют, так же не вступают в реакцию хлориды угольной кислоты, но реагирует бензолсульфобромид.

Шленк и Гольц [79] получили аммонийные соединения, в которых все пять валентностей азота были заняты органическими группами, при действии трифенилнатрия на хлорид тетраметиламмония

$$(C_6H_5)_3\equiv C-Na + ClN(CH_3)_4 = (C_6H_5)_3\equiv C-N\equiv(CH_3)_4 + NaCl$$

а также при действии открытого имп бензилнатрия на хлористый тетраметиламмоний

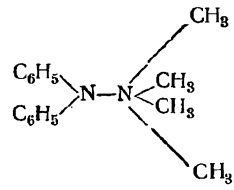
$$C_6H_5-CH_2Na + ClN(CH_3)_4 = C_6H_5-CH_2-N\equiv(CH_3)_4 + NaCl$$

---

[76] Decker, Becker, A. **395**, 362 (1919).
[77] Kohn, Grauer, M. **34**, 1751 (1913).
[78] Vorländer, Nolte, B. **46**, 3212 (1913); Kauffmann, Vorländer, B. **43**, 2735 (1910).
[79] Schlenk, Holtz, B. **49**, 604 (1916).

Вода количественно гидролизует эти соединения на исходный углеводород и гидрат тетраметиламмония [80].

Аналогично удалось получить из дифениламинкалия и ди-*p*-толиламинкалия аммонийные соединения совершенно нового типа (о которых здесь будет упомянуто лишь вкратце): дифениламинотетраметиламмоний



и соответствующий *p*-метил-гомолог.

Об амальгаме тетраметиламмония см. стр. 787. Из четвертичных соединений с четырьмя одинаковыми радикалами ближе изучены тетраметил-, тетраэтил- и тетрапропиламмониевые соединения; менее известны тетрааллил и тетраизоамиламмониевые соединения. Тетрафениламмоний, метилтрифенил- и дифенилдиметиламмоний вообще не могут существовать [81].

При введении одночленной боковой цепи еще не появляется возможность образования тетрариламмониевых соединений; первыми постоянными веществами здесь являются соединения тетрацинниламмония [82].

Вероятно, следует объяснить неспособность к существованию соединений тетрариламмония без боковой цепи пространственными затруднениями: большие фенильные группы занимают непосредственно у атома азота столько места, что препятствуют вхождению новых столь же громоздких групп.

Пространственные затруднения довольно часто встречаются у третичных соединений; выражаются они в том, что соответствующие основания не присоединяют иодистого метила или реагируют с ним лишь очень вяло.

Еще Гофман нашел, что при действии метилового спирта на солянокислый анилин не образуется четвертичного основания за счет присоединения к третичному анилину хлористого метила, образующегося из HCl и CH_3OH; наоборот, метильная группа входит в фенильное ядро и образуется диметилтолуидин [83]. В той же работе описано аналогичное перемещение метильной группы в четвертичном основании $(C_6H_5)(CH_3)(CH_3)(CH_3)NJ$. С повышением температуры и при известном давлении все метильные группы

---

[80] Schlenk, Holtz, B. **50**, 274 (1917).

[81] Меншуткин, Z. ph. C. **17**, 227 (1895); Wedekind, **A. 318**, 90 (1901); Schmidt, Четвертичные соединения аммония и галоидные алкилаты, 1899, стр. 50, сноска.

[82] Emde, Ar. **249**, 93 (1911).

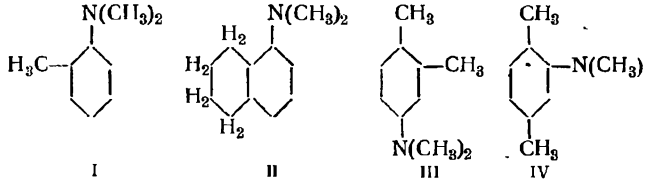
[83] Hoffmann, B. **5**, 704 (1872).

переходят в фенильное ядро, так что, в конце концов, образуется иодгидрат первичного амина

$$(C_6H_5)(CH_3)(CH_3)(CH_3)NJ \longrightarrow (C_6H_4{-}CH_3)(CH_3)(CH_3)N \cdot HJ \longrightarrow$$
$$\longrightarrow [C_6H_3(CH_3)_2]{-}(CH_3){-}NH \cdot HJ \longrightarrow [C_6H_2(CH_3)_3]NH_2 \cdot HJ$$

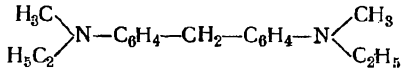
Браун [84] исследовал целый ряд оснований — моноаминов и, главным образом, диаминов. Ортозамещенные моноамины не реагируют совсем или лишь с трудом с иодистым метилом, а также со введенными автором реактивами — бромцианом и иодацетонитрилом. Диамины ряда дифенилметана и другие диамины с ортозамещенными фенильными ядрами заметно не реагируют, а диамины с одним только ортозамещенным фенильным ядром легко присоединяют иодистый метил к обеим аминным группам, что, как будто, указывает на устранение пространственного затруднения у одной из групп.

Замыкание кольца устраняет стерическое затруднение [диметилтетрагидро-α-нафтиламин (II) реагирует легче, чем диметил-*о*-толуидин (I)], но оно не может являться единственной причиной этой перемены, так как 4-диметиламино-1,2-ксилол (III), а также 2-диметиламино-1,4-ксилол (IV), как будто, не испытывают пространственных затруднений [85]



I II III IV

N,N′-диметилдиэтил-*p,p′*-диаминодифенилметан



присоединяет, как это ни странно, на 2 моля оснований только 1 моль иодистого пропила (а также бромистого пропила и иодистых изобутила и этила), в то время как иодистый метил распределяется, как обычно, поровну, по 2 моля на оба атома азота. При переводе в другие соли (но не хлорные) происходит следующее разложение [86]:

$$2[(CH_3)(C_2H_5)N{-}C_6H_4{-}CH_2{-}C_6H_4{-}N(C_2H_5)(CH_3)] \cdot [C_3H_7X] =$$
$$= [(CH_3)(C_2H_5)N{-}C_6H_4]_2{-}CH_2 +$$
$$+ (CH_3)(C_2H_5)N{-}C_6H_4{-}CH_2{-}C_6H_4{-}N(C_2H_5)(CH_3)C_3H_7X$$

[84] Braun, Kruber, B. **46**, 3473 (1913); Braun, B. **49**, 1101 (1916); Braun Mintz, B. **50**, 1651 (1917).
[85] Braun, Arkuszewski, Köhler, B. **51**, 282 (1918).
[86] Wedekind, Goost, B. **52**, 446 (1919).

2. Получение гидратов окиси аммония из солей

При приведенных выше реакциях образования четвертичные аммонийные соединения получаются в виде солей, большей частью иодистых. Так как при реакции Гофмана чаще всего употребляются гидраты окиси оснований, то следует вкратце указать на способы их получения. При обработке солей щелочами происходит разложение до третичных аминов или же вообще не происходит никакого взаимодействия. Зато обработка водной или спиртовой суспензией окиси серебра почти всегда приводит к цели, так как окисления можно опасаться лишь в редких случаях. При встряхивании с AgBr или AgCl четвертичные иодиды переходят в бромиды и хлориды. Можно с успехом пользоваться для этой цели и хлористым и бромистым свинцом. Возможен также следующий путь: перевод иодида в кислую железистосинеродистую соль, обменное разложение последней с $CuSO_4$, удаление серной кислоты баритом, а барита углекислотой [87].

Если хлориды не отщепляют галоида даже при кипячении с окисью серебра, то можно провести реакцию с сульфатом серебра [88].

3. Перевод четвертичных оснований в третичные путем нагревания

О переводе четвертичных оснований в третичные путем нагревания, при помощи амальгамы натрия, электролитическим восстановлением щелочами и т. п. см. стр. 781, 784, 787, 788.

4. Действие брома на ароматические четвертичные соединения аммония

См. Зиберт и Форлендер [88а].

5. Пербромиды

См. Фриз [88б].

6. Отношение к азотной кислоте

См. Зиберт и Форлендер [88в].

[7. Действие H_2O_2 на окись тетраметиламмония

См. Траубе, Бурмейстер и Блазер [89]. *Доп. перев.*]

---

[87] Nölting, B. **24**, 563 (1891).
[88] Michler, Gradmann, B. **10**, 2080 (1877).
[88а] Siebert, Vorländer, B. **52**, 294 (1919).
[88б] Fries, A. **346**, 128 (1906).
[88в] Siebert, Vorländer, B. **52**, 294 (1919).
[89] Traube, Burmeister, Blaser, B. **60**, 439 (1927).

8. Отношение третичных аминов к окислителям

а) Образование кислот с отщеплением азота

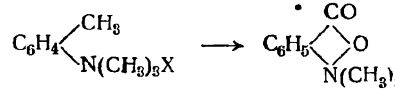
При действии перманганата калия третичные основания теряют азот и переходят в кислоты

триметиламин → муравьиная кислота
триэтиламин → уксусная кислота
диметиланилин → щавелевая кислота

Одновременно всегда образуются карбонаты [90].

Однако, по исследованиям Гааза [91], действие перманганата калия и железосинеродистого калия ведет к образованию вторичных и первичных аминов без отщепления азота.

Метилсульфат *о*-толилтриметиламмония окисляется нейтральным раствором перманганата в *о*-бензбетаин [92]

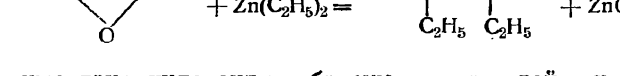


Об окислении перманганатом в кислой среде см. литературу [93].

б) N-оксиды третичных оснований

Продукты присоединения кислорода к трехвалентному азоту хорошо известны как в ароматическом, так и в жирном ряду: они подвергались частым исследованиям, так как из них можно получить оптически активные соединения азота.

Бевад [94] считал, что получил первое соединение подобного рода «триэтиламиноксид» при действии цинкэтила на нитроэтан, но его же последующие работы [95], а также исследования других авторов [96] показали, что образуется не указанное соединение, а этил-1-метилпропилгидроксиламин по следующей схеме:



Истинные триалкилоксиды образуются при действии 3%-ной перекиси водорода.

---

[90] Wallach, Claisen, B. **8**, 1237 (1875).
[91] Haas, Rev. **14**, 166 (1897).
[92] Vorländer, Janecke, B. **52**, 311 (1919).
[93] Vorländer, Blau, Wallis, A. **345**, 254 (1906).
[94] Bewad, B. **21**, реф. 479 (1888); B. **22**, реф. 250 (1889).
[95] Bewad, J. pr. [2], **63**, 94, 193 (1901).
[96] Mamlock, Wolffenstein, B. **34**, 2499 (1901); см. также Lachmann, B. **33**, 1022 (1900).

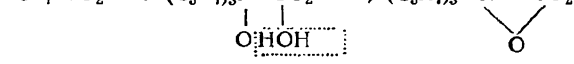
Получение трипропиламиноксида из трипропиламина и H_2O_2 [97]. К 30 *г* трипропиламина добавляют 320 *см*³ 3%-ной перекиси водорода и ацетона до растворения. После окончания реакции раствор концентрируют на водяной бане, удаляют немного неизмененного третичного амина эфиром и извлекают аминоксид из раствора хлороформом. После отгонки хлороформа остается чистый гидрат трипропиламиноксида состава $(C_3H_7)_3N(OH)_2$.

Исчерпывающим алкилированием гидроксиламина можно также получить триалкилоксиды, хотя и с плохим выходом. Необходимо присутствие щелочи, так как в противном случае образуются только диалкилгидроксиламины [98].

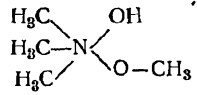
Получение трипропиламиноксида из гидроксиламина и иодистого пропила [99]. 3 *г* хлоргидрата гидроксиламина в пропиловом спирте смешивают с 7 *г* иодистого пропила и избытком пропилата натрия. Через несколько дней нейтрализуют HCl, отгоняют пропиловый спирт в вакууме, обрабатывают остаток едким натром, удаляют образовавшийся дипропилгидроксиламин экстракцией эфиром и извлекают трипропиламиноксид из щелочного раствора при помощи хлороформа. Выход 10%.

Гидратная вода удаляется лишь с трудом. Лучше всего производить очистку возгонкой в вакууме [100].

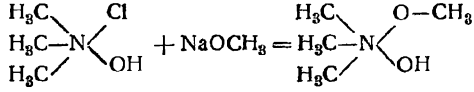
Триалкиламиноксиды не имеют восстановительных свойств, они даже, наоборот, отдают при нагревании свой кислород азотистой кислоте и особенно легко сернистому ангидриду. Но на холоду сернистый ангидрид реагирует с образованием ангидрида N-оксигриалкилсульфаминокислоты [101], например:



Оксиды присоединяют иодистые алкилы (CH_3J, C_2H_5J, C_3H_7J) [102]; при этом безводный оксид дает наилучшие результаты. Так, из триметиламиноксида можно получить иодистый триметилметоксиламмоний, от которого можно отнять под при помощи Ag_2O. Полученное основание



количественно разлагается при упаривании раствора на триметиламин, формальдегид и воду [103]. При присоединении алкоголята (метилата) натрия образуется изомерное соединение [103a]



гидрат триметилметоксиламмония

---

[97] Mamlock, Wolffenstein, B. **33**, 160 (1900); см. также. Dunstan, Soc. **75**, 1008 (1899).

[98] Dunstan, Goulding, Soc. **69**, 839 (1896); **75**, 793 (1899); Goulding, Hantzsch, Hilland, B. **31**, 2058 (1898).

[99] Mamlock, Wolffenstein, B. **34**, 2501 (1901).

[100] Meisenheimer, A. **397**, 287 (1913).

[101] Mamlock, Wolffenstein, B. **34**, 2500, 2502 (1901).

[102] Dunstan, Goulding, например, Soc. **75**, 797 (1899).

[103] Meisenheimer, A. **397**, 289 (1913).

[103a] Meisenheimer, D'odonow, A. **397**, 275, 285, 297 (1913).

которое количественно распадается при упаривании на аминоксид и метиловый спирт. О теоретических рассуждениях по этому поводу см. у Мейзенгеймера (цитировано выше). При отгонке в вакууме трипропиламиноксид распадается на дипропилгидроксиламин и пропилен [104]

$$(C_3H_7)_3N{=}O \longrightarrow (C_3H_7)_2N{-}OH + CH_3{-}CH{=}CH_2$$

Нагревание при обычном давлении ведет к отщеплению кислорода с обратным образованием трипропиламина.

в) Ариламиноксиды

Об открытых ранее других окисях циклических оснований см. стр. 836.

У органических оснований типа $(Ar)—N{=}(Alk)_2$ кислород присоединяется при соприкосновении с перекисью водорода с большей или меньшей легкостью к азоту [105]. При этой реакции существенное значение имеют заместители фенольного ядра, что еще отчетливее видно при употреблении другого окислителя, кислоты Каро, например при получении диметиланилиноксида.

Получение диметиланилиноксида из диметиланилина и моноиадсериой кислоты [106]. В 890 *см*³ слабокислого, охлажденного льдом раствора кислоты Каро (содержащего 7 *г* активного кислорода) вносят порциями при постоянном встряхивании 50 *г* диметиланилина. Масло почти моментально растворяется со слабо желтой окраской; при этом появляется запах нитробензола и, возможно, нитрозобензола. Через 1 час стояния при температуре около 0° посветлевшую жидкость извлекают эфиром для удаления 0,8 *г* нитробензола, затем осторожно (выделение кислорода!) подщелачивают 33%-ной щелочью, на следующий день при необходимости еще раз извлекают эфиром и упаривают до начала выделения масла в фарфоровой чашке на кипящей водяной бане. Если теперь добавить в красновато-коричневую жидкость достаточное количество безводного сульфата натрия в порошке, то окись диметиланилина всплывает на поверхность в виде темнокоричневого масла, а находящийся под ним раствор соли обесцвечивается. После дальнейших 5 мин. нагревания оба слоя разделяют еще теплыми в делительной воронке. Жидкий диметиланилиноксид растворяют в абсолютном спирте и упаривают в вакуум-эксикаторе над серной кислотой; оксид остается в виде быстро и целиком застывающего масла. Выход 55 *г*, что соответствует 97% от теории.

Диортозамещения совершенно исключают возможность образования оксидов (*о-m*-диметилксилидин, диметилмезидин); метильные группы в *о*-положении сильно подавляют эту реакцию [107]. При замещении метила этилом выход падает с 35% для диэтиланилина до 12% для диэтил-*о*-толуидина.

Относительно превращения диметиланилиноксида в *о*- и *р*-диамидофенол см. литературу [108]; о действии сернистой и азотистой кислот, иодистого метила и формальдегида на диметиланилиноксид см. у Бамбергера и Лейдена [109].

---

[104] Mamlock, Wolffenstein, B. **33**, 161 (1900).
[105] Bamberger, Tschirner, B. **32**, 342 (1899); Bamberger, Leyden, B. **34**, 12 (1901).
[106] Bamberger, Rudolf, B. **35**, 1082 (1902).
[107] Bamberger, Rudolf, B. **39**, 4285 (1906).
[108] Bamberger, Tschirner, B. **32**, 1882 (1899).
[109] Bamberger, Leyden, B. **34**, 25 (1901).

г) Отношение к концентрированным кислотам, окиси ртути и перекиси свинца

При наличии нитросоединений, альдегидов и других способных к реакции веществ концентрированная серная кислота переводит третичные ароматические амины количественно в третичные основания ряда дифенила.

Из диметиланилина образуется тетраметиленбензидин [110]. Окись ртути [111], а также перекись свинца [112] производят ту же реакцию.

9. Третичные амины и азотистая кислота [113]

При низких температурах азотистая кислота непосредственно присоединяется к жирным третичным аминам, образуя кристаллические нитриты, которые можно выделить из продуктов реакции хлоргидратов с нитритом калия или натрия посредством отгонки с паром при пониженном давлении. Можно получать эти соединения нейтрализацией свободных аминов азотистой кислотой.

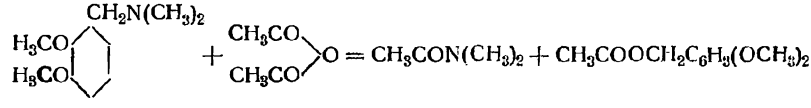
[При взаимодействии третичных аминов с азотистой кислотой имеет значение и кислотность среды. На примере 4,4′-бисдиметиламинобензофенона и 4,4′-бисдиметиламинодифенилметана, а также этильных производных было показано [114], что при малой кислотности происходит расщепление соединения, при средней — образование нитрозаминов, а при сильной — нитрозирование в ядре. *Доп. перев.*]

Нитрит триэтиламина возгоняется в вакууме. Ароматические третичные амины не образуют нитритов: NO-группа входит в ядро.

[Третичные амины в известных условиях способны образовывать N-нитрозамины [114a]. *Доп. перев.*]

10. Отношение к уксусному ангидриду

Уксусный ангидрид расщепляет лишь третичные основания типа $Ar—CH_2—NRR'$, т. е. такие, в которые входит бензильный остаток. При расщеплении образуются обычно диметилацетамид и ацетат бензильного остатка, иногда ацетат этого замещенного остатка [115]. Диметокси-2,3-бензилдиметиламин дает с кипящим уксусным ангидридом диметилацетамид и *о*-вератрилацетат



---

[110] Rosenthal, герм. пат. 127179.
[111] Rosenthal, герм. пат. 127180.
[112] Lauth, C. r. **111**, 886 (1891).
[113] Panchanan Neogi, Proc. **27**, 242 (1911); Soc. **101**, 1610 (1912); Ch. N. **108**, 62 (1913); Soc. **105**, 1270 (1914); Ch. N. **111**, 255 (1915).
[114] Donald, Reade, Soc. **1935**, 53.
[114a] Macmillan, Reade, Soc. **1929**, 2863; C. **1930**. I, 1125.
[115] Tiffeneau, Bl. [4], 9, 825 (1911); Tifeneau, Führer, Bl. [4], **15**, 162 (1914).

В некоторых случаях, как, например, при бензилдиметиламине, приходится нагревать последний в запаянных трубках до 200°.

Другие ангидриды кислот, как янтарный и уксусномасляный ангидриды, также вступают в реакцию: первый очень энергично с выделением CO_2, второй как смесь обоих ангидридов. Муравьиноуксусный ангидрид реагирует уже на холоду с выделением CO и с образованием ацетата взятого основания. Можно вводить в реакцию и бензойный ангидрид.

11. Отношение к хлорангидридам кислот

В бензольном или сероуглеродном растворе сильные третичные основания реагируют большей частью с образованием хлоргидрата взятого основания и полимерного соединения из дегалоидированного хлорангидрида кислоты; в качестве промежуточных продуктов появляются кетоны типа $R'R''C{=}CO$. Необходимо самым тщательным образом исключать следы влаги, так как они ведут к образованию ангидридов кислот (см. ниже). Полимерные продукты относятся к производным пиронона [116].

Получение дегидроуксусной кислоты из триэтиламина и ацетилхлорида [117]. Разбавляют 20 *г* триэтиламина 10-кратным количеством безводного бензола. При хорошем охлаждении в эту жидкость добавляют по каплям бензольный раствор 15,5 *г* свежеперегнанного ацетилхлорида. Бесцветный осадок содержит хлоргидрат триэтиламина, в фильтрате находится дегидроуксусная кислота, образовавшаяся при конденсации 4 молей ацетилхлорида с выделением HCl

$$CH_3COCl - HCl = C_2H_2O$$
$$4CH_3COCl - 4HCl = C_8H_8O_4$$

В большинстве случаев соединяются не 4, а только 3 остатка молекулы (α-этил-β,β′-диметилпирона из трипропиламина и пропионилхлорида) [118]. По-видимому, сперва образуются кетоны, которые затем конденсируются под влиянием оснований.

О получении ангидридов кислот при помощи третичных аминов см. у Ведекинда [119].

В безводном эфире может итти присоединение хлорангидридов карбоновых кислот к третичным основаниям [120]. Хлорангидрид щавелевой кислоты присоединяется к третичным аминам [121]. См. «Циклические основания» (стр. 803).

Ароматические сульфохлориды в общем не реагируют с третичными основаниями (см., однако, четвертичные аммониевые соединения, стр. 792). Однако те сульфохлориды, в которых содержится водород, более подвижный, чем водород бензольного ядра, например бензилсульфохлорид $C_6H_5CH_2SO_2Cl$, дают с сильными третичными основаниями соединения, сходные с теми, которые получаются из хлоридов карбоновых кислот, так называемые

[116] Wedekind, Häussermann, Weisswange, Müller, A. **378**, 261 (1911).
[117] Wedekind, A. **318**, 100 (1901); A. **323**, 247 (1902).
[118] Wedekind, Häussermann, B. **41**, 2297 (1908).
[119] Wedekind, B. **34**, 2070 (1901).
[120] Dehn, Am. Soc. **34**, 1399 (1912).
[121] Jones, Tasker, Proc. **24**, 271 (1908).

«сульфены». Их до сих пор не удалось выделить. Конечным продуктом при реакции между триэтиламином и бензилсульфохлоридом является стильбен; при реакции выделяется SO_2 [122].

$$C_6H_5{-}CH_2{-}SO_2Cl \longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}SO_2$$

$$2C_6H_5{-}CH{=}SO_2 \longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}CH{-}C_6H_5 + 2SO_2$$

12. Отношение к галоидированным эфирам кислот

Эфиры галоидуксусных кислот присоединяются к третичным основаниям (но не к третичным анилинам, кроме диметиланилина) с образованием соединений типа

$$R_3{\equiv}N\begin{matrix}\diagup CH_2{-}COOR\\ \diagdown Hal\end{matrix}$$

Эти соединения хорошо кристаллизуются, чем можно воспользоваться для характеристики кислот [123].

Эфиры галоидированных двухосновных кислот, например броммалоновый эфир, дают другие реакции [124]. Моноxлоруксусная кислота образует с триметиламином хлоргидрат бетаина [125]. Вообще, хлоруксусный эфир дает с третичными, в том числе и циклическими, основаниями хлоргидрат эфира бетаина

$$R_3N \mid Cl{-}CH_2COOC_2H_5 = R_3{\equiv}N(Cl){-}CH_2{-}COOC_2H_5$$

13. Третичные амины и треххлористые соединения мышьяка и фосфора

См. литературу [126].

14. Третичные амины и тионилхлорид

См. Михаэлис и Годшо [127].

15. Третичные амины и хлорид селена

См. Годшо [128].

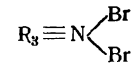
16. Прочие продукты присоединения

Третичные алифатические амины в сероуглероде очень бурно реагируют с бромом с присоединением двух атомов брома. Веро-

---

[122] Wedekind, Schink, B. **44**, 198 (1911).
[123] Wedekind, A. **318**, 104 (1901).
[124] Wedekind, B. **34**, 2077 (1901).
[125] Liebreich, B. **2**, 167 (1869); Scheibler, B. **3**, 155 (1870).
[126] Michaelis, Rabinerson, A. **270**, 139 (1892); Michaelis, A. **260**, 1 (1890).
[127] Michaelis, Godchaux, B. **23**, 553 (1890).
[128] Godchaux, B. **24**, 765 (1891).

ятно, при этом образуются соединения формулы



О вопросах строения этих соединений см. литературу [129].

17. Разложение третичных аминов

См. «Аминогруппа и иминогруппа» стр. 434.

III. Отделение третичных аминов от первичных и вторичных

(ср. стр. 696)

Редко удается выделить третичные амины из смеси их с первичными и вторичными чисто физическими методами, даже если точки кипения их значительно разнятся. Поэтому обычно приходится пользоваться химическими средствами; при этом иногда оказывается уже достаточным использовать различную основность первичных, вторичных и третичных аминов.

1. Разделение путем частичного солеобразования или нейтрализации смеси солей

Прейс [130] предложил для отделения вторичных ариламинов от первичных метод, годный для всех трех оснований: к смеси прибавляют порциями небольшие количества концентрированной H_2SO_4 и сильно встряхивают. Вторичное основание нейтрализуется раньше, чем третичное, и сульфат его может быть отделен промыванием бензолом или спиртом от примеси свободного амина.

Вернер проверил пригодность метода на двух примерах [131].

К хлоргидрату амина прибавляют порциями едкий натр; при отгонке переходят освобожденные в первую очередь третичный и вторичный амины. В отгоне, превращенном обратно в хлоргидраты, определяют на основании содержания галоида отношение вторичного основания к третичному и добавляют по расчету на вторичное основание соляной кислоты (3*N* для бутиламинов и 2*N* для этиламинов), после чего сильно встряхивают. Третичный амин удаляют из раствора отгонкой или извлечением эфиром. Вторичный амин остается в виде хлоргидрата в жидкости.

На первый взгляд такое поведение оснований кажется странным, так как до последнего времени считалось, что основность аминов увеличивается при увеличении количества алкильных групп. Но Вернер [132] безукоризненно доказал, что при стоянии

[129] Norris, Am. Soc. **20**, 51 (1898); Remsen, Am. Soc. **18**, 91 (1896); Hantzsch, Graf, B. **38**, 2157 (1905); Cain, B. **38**, 2715 (1905).
[130] Price, J. Ind. **37**, T 82 (1919); C. **1919**, I, 619.
[131] Werner, Soc. **114**, 901 (1918); **116**, 1012 (1919).
[132] Werner, Soc. **114**, 901 (1918).

спиртового раствора чистого диэтиламина с хлоргидратом триэтиламина диэтиламин количественно связывает соляную кислоту и что уже через 1 час можно отогнать из смеси чистый триэтиламин, хлоргидрат которого получается химически чистым. Можно совершенно так же количественно заместить диэтиламин в хлоргидрате этиламином. Эти опыты коренным образом изменяют старые представления об основности аминов.

2. Разделение на основании различной растворимости [133]

Этот простой способ редко осуществим; например, можно разделить хлоргидраты ди- и тристириламина на основании различной растворимости их в уксусноэтиловом эфире. Хлоргидрат тристириламина легко растворим в этом эфире.

3. Разделение третичных аминов при помощи магнийиодметила

Смесь аминов обрабатывают избытком эфирного раствора магнийиодметила [134], эфир отгоняют и остаток нагревают до 200—280°. Отгоняется чистый третичный амин, так как продукт присоединения при этой температуре распадается. Из остатка можно выделить первичный и вторичный амины едким натром. Этот способ оправдал себя как на алифатических, так и на ароматических аминах.

[4. Разделение на основании различного отношения к хлорсульфоновой кислоте [135]

Для разделения вторичных и третичных аминов можно воспользоваться хлорсульфоновой кислотой. Смесь сухих аминов обрабатывают хлорсульфоновой кислотой, а затем водной щелочью. После этого свободный третичный амин отделяют механически или отгонкой с водяным паром. В остатке сульфаминовая соль вторичного амина, из которой можно отщепить SO_3Na кипячением с кислотой. Разделение количественное. *Доп. перев.*]

О других способах разделения см. «Аминогруппа и иминогруппа» (стр. 434).

Б. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ *

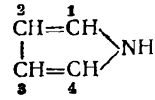
Введение

Циклическими основаниями называются такие соединения, в которых азот входит в ядро. В последующем изложении разобраны в качестве представителей этой группы только важнейшие моногетероатомные циклические образования, кольцо которых состоит

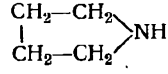
[133] Posner, B. **26**, 1863 (1893).
[134] Hibbert, Wise, Soc. **101**, 344 (1912).
[135] Брит. пат. 270930, 21/319, 1926; C. **1927**, II, 1307.
* О циклических основаниях см. также специальную главу в Дополнениях.

из углерода и одного атома азота, а именно:

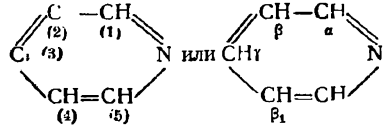
1. Пиррол



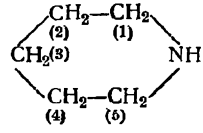
2. Пирролидин



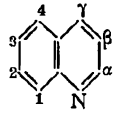
3. Пиридин



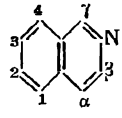
4. Пиперидин



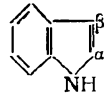
5. Хинолин



6. Изохинолин



7. Индол



и продукты гидрирования

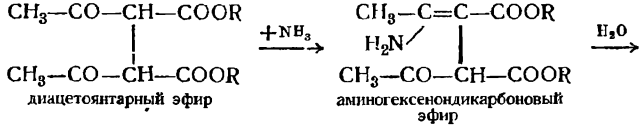
1, 2, 4 и 7 являются вторичными основаниями; 3, 5 и 6 — третичными. Последние переходят при гидрировании также во вторичные основания, например пиридин → пиперидин. Все вторичные основания могут дать путем алкилирования у азота третичные основания. Все третичные основания можно переводить в четвертичные, присоединяя к ним галоидные алкилы.

I. Способы получения

О получении гидрированных оснований из негидрированных см. стр. 826—836.

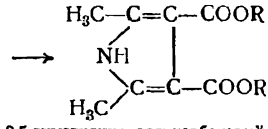
1. Пиррол и пирролидин

1. 1,4-Дикетоны легко переходят с аммиаком и с аминами в производные пиррола [136]. Этот синтез, разработанный Паалем и Кнорром, удается одинаково легко в уксуснокислом, водном и эфирном растворах. В качестве промежуточных продуктов образуются, вероятно, аминокетоны



диацетоянтарный эфир

аминогексендикарбоновый эфир



2,5-диметилпирролдикарбоновый эфир

При помощи этого синтеза можно получить целый ряд производных пиррола, вводя в реакцию, с одной стороны, аммиак, первичные амины, аминокислоты, фенилгидразин или гидроксиламин и, с другой стороны, дикетоны формулы $RCOCH_2CH_2COR$.

Так как многие производные пиррола окрашивают смоченную соляной кислотой сосновую лучину в красный цвет, то этой реакцией можно пользоваться для открытия γ-дикетонов.

[Развитием синтеза пиррола, по Кнорру, является синтез тетрафенилпиррола, предложенный Давидсоном [136a]. Тетрафенилпиррол получается с выходом в 74% при конденсации бензоина с дезоксибензоином в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония. *Доп. перев.*]

2. Кнорр предложил и другой синтез пиррола, основанный на совместном восстановлении кетона с изонитрозокетоном. Из эфиров α-кетокислот и изонитрозопроизводных, например, при восстановлении молекулярной смеси нитрозоацетоуксусного и ацетоуксусного эфиров получается эфир 2,4-диметилпиррол-3,5-дикарбоновой кислоты [137].

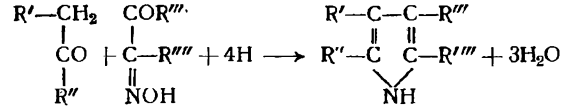
---

[136] Knorr, Rabe, B. **35**, 3801 (1902); Borsche, Fels, B. **39**, 3877 (1906).

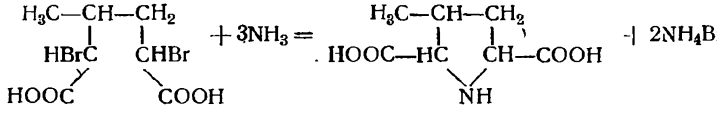
[136a] Davidson, J. org. Chem. **3**, 361 (1938).

[137] Knorr, A. **236**, 296 (1886); B. **35**, 2998 (1902); Piloty, B. **43**, 489 (1910). Об употреблении эфиров β-дикетокислот см. Küster, Schlack, B. **57**, 409 (1924).

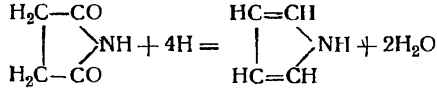
Общая схема этой реакции следующая:



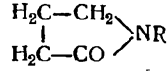
3. По Вильштеттеру, аммиак и алкиламины дают при взаимодействии с 1,4-дибромзамещенными жирными кислотами пирролидинкарбоновые кислоты [138]



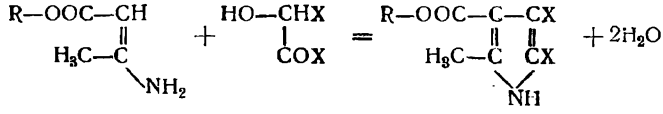
4. Пирролы образуются при восстановлении различных амидов кислот и лактамов. Бел и Бернтсен получили из сукцинимида с цинковой пылью и уксусной кислотой или с водородом и губчатой платиной пиррол



При электролитическом восстановлении сукцинимид и его замещенные по азоту переходят в пирролидон [139]



5. При конденсации аминокротонового эфира с кетоалкоголями типа бензоина образуются пирролы [140]



6. Пиррол можно получить из янтарного диальдегида и аммиака [141].

7. При нагревании аммонийной соли сахарной или слизевой кислот с глицерином до 200° образуется пиррол. Продукты замещения слизевой кислоты дают при этом замещенные пирролы [142].

[При сухой перегонке (при 340—350°) слизевокислого аммония

---

[138] Willstätter, B. **32**, 1290 (1899); **33**, 1160 (1900); **34**, 1818 (1901); **35**, 620, 2065 (1902); A. **326**, 91 (1903).
[139] Tafel, H. **54**, 433 (1906); Emmert, B. **40**, 912 (1907).
[140] Feist, B. **35**, 1558 (1902).
[141] Harries, B. **34**, 1488 (1901); **35**, 1179 (1902).
[142] Pictet, Steinmann, C. **1902**, I, 1927.

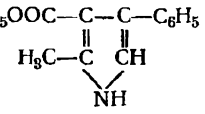
образуется около 31% пиррола и 9% амида слизевой кислоты. Быстрая перегонка повышает выход пиррола [143]. *Доп. перев.*]

8. При пропускании ацетилена и аммиака над катализаторами (колчеданные огарки) или через слабо раскаленные трубки получается пиррол. [При пропускании фурана и аммиака над Al_2O_3 при 450° образуется пиррол, а из метилфурана — метилпиррол [144].

При каталитическом гидрировании диамида янтарной кислоты под давлением (200—400 *ат*) при температуре 250—260° в диоксане с медно-хромовым катализатором получается пирролидин с хорошим выходом. Та же реакция с диамидом глутаровой кислоты и ее производными дает пиперидин и его производные с выходом 70%. Аналогичные результаты получаются при введении в реакцию аминов с гликолями [145]. *Доп. перев.*]

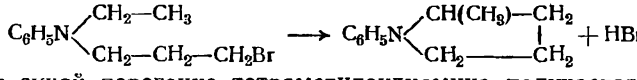
9. Пирролидин — тетрагидропиррол — образуется при восстановлении пиррола [146], а также из δ-хлорбутиламина при отщеплении соляной кислоты [147].

Пример к п. 2. **Эфир 3-фенил-5-метилпиррол-4-карбоновой кислоты** [148]



В раствор 13 *г* ацетоуксусного эфира и 14,8 *г* нитрозоацетофенона в 100 *г* 75%-ной уксусной кислоты вносят постепенно 20 *г* цинковой пыли. Охлаждают водой, так как вначале реакция протекает с сильным выделением тепла; потом нагревают на водяной бане и в конце концов дают вскипеть. Удаляют остатки цинка отсасыванием и выливают жидкость в воду; при этом производное пиррола выпадает в виде масла. Раствор нейтрализуют, извлекают эфиром и перекристаллизовывают затвердевший в охладительной смеси остаток после отгонки эфира из бензола. Выход сырого продукта 12 *г*.

[10. Целый ряд синтезов пирролидина и его производных основан на циклизации жирных галоидалкилированных аминов или диаминов. Так, при перегонке в вакууме N-этил-N-γ-бромпропиланилина образуется N-фенил-α-метилпирролидин [149]



При сухой перегонке тетраметилендиамина получается с хорошим выходом пирролидин.

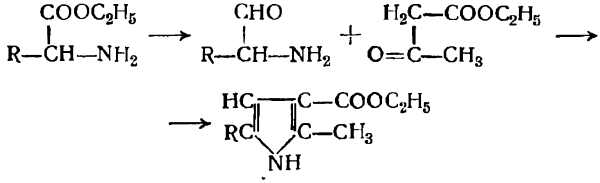
11. При конденсации *p*-толуолсульфамида и 1,4-дибромбутана в водно-спиртовой щелочи образуется N-*p*-толуолсульфонилпирро-

---

[143] Хотинский, Амитин, Корищенко, Укр. хемичн. ж. 8, 297, 301 (1933).
[144] Юрьев, ЖОХ 7, 267 (1937); B. **69**, 440, 1003, 2492 (1936); C. **1937**, I, 1937.
[145] Paden, Adkins, Am. Soc. **58**, 2487 (1936).
[146] Ciamician, Magnaghi, B. **18**, 2079 (1885); Padoa, C. **1906**, I, 1436.
[147] Knorr, Lange, B. **35**, 2998 (1902).
[148] Knorr, Lange, см. там же.
[149] Wolff, B. **58**, 404 (1925).
[150] Keil, B. **59**, 2816 (1926).

лидин. Толуолсульфонильный остаток можно удалить 7-часовым нагреванием в запаянной трубке с HCl до 160° [151].

12. При конденсации аминоальдегидов, полученных восстановлением эфиров аминокислот, с ацетоуксусным эфиром [151а] в присутствии щелочи получаются производные пиррола по схеме

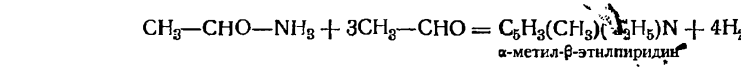


Доп. перев.]

2. Пиридиновые основания

Получение

1. При нагревании альдегидаммиаков одних или с кетонами и альдегидами получаются алкилпиридины [152]



[К такому же типу реакции относится образование 3-метилпиридина при нагревании смеси глицерина, P_2O_5 и аммиака. Промежуточным продуктом здесь является акролеин [153]. *Доп. перев.*]

Можно пользоваться также нагреванием кетонанилов до 250°, выход хороший [153а].

Получение парволина [154]. 4 *г* пропилальдегидаммиака и 6,5 *г* пропионового альдегида нагревают в течение 6 час. в запаянной трубке до 205—210°. Продукт реакции подкисляют соляной кислотой и извлекают примеси неосновного характера многократным встряхиванием с эфиром. Кислый раствор подщелачивают едким натром и отгоняют с водяным паром, причем пиридиновые основания перегоняются. Образовавшееся вторичное основание отделяют при помощи азотистой кислоты и смесь третичных оснований фракционируют.

2. Согласно данным Ганча, ацетоуксусный эфир образует с альдегидом и аммиаком или с альдегидаммиаком производные пири-

---

[151] Müller, Sauerwald, M. **48**, 155 (1927).

[151а] Bun-ichi Toi, Shiro Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan **12**, 316 (1937); C. **1937**, II, 2346.

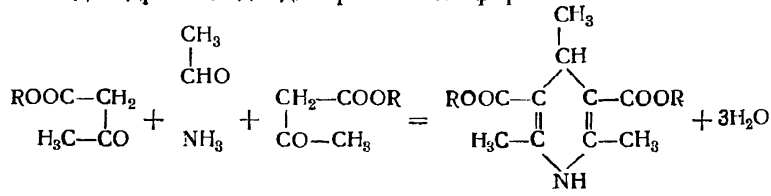
[152] Ador, Bayer, A. **155**, 310 (1870); Чичибабин, Ж. **37**, 1229 (1905); **47**, 703 (1915); B. **60**, 1873 (1927); Ж. **62**, 1201 (1930); Bl. [5], **3**, 762 (1936).

[153] Maier-Bode, Das Pyridin und seine Derivate, Halle, 1934.

[153а] Герм. пат. 363582/3.

[154] Dürkopf, Göttsch, B. **23**, 685, 1110 (1890).

дина. Из ацетальдегида, ацетоуксусного эфира и аммиака получается дигидроколлидиндикарбоновый эфир [155]



Получение эфиров дигидроколлидиндикарбоновой и коллидиндикарбоновой кислот. Прибавляют к 13 *г* свежего альдегидаммиака 5 *г* ацетоуксусного эфира и нагревают до слабого кипения. Когда реакция начинает усиливаться, нагревание прекращают, когда она утихает, снова подогревают. Через 5 мин. реакция заканчивается; в горячую смесь приливают равный объем разбавленной соляной кислоты, после чего масло быстро закристаллизовывается. После перекристаллизации из небольшого количества горячего спирта получают примерно половину взятых исходных продуктов в виде очень чистого эфира дигидроколлидиндикарбоновой кислоты. Для перевода в эфир коллидиндикарбоновой кислоты окисляют полученное вещество в спирте пропусканием газообразной азотистой кислоты.

Исходя из предположения, что при синтезе пиридина, по Ганчу, альдегид в первую очередь конденсируется с ацетоуксусным эфиром в 1,5-дикетонэтилиденбисацетоуксусный эфир, а затем последний с аммиаком замыкается в пиридиновое кольцо, удалось расширить применение этой реакции на все 1,5-дикетоны [156]. Если заменить аммиак эфиром β-аминокротоновой кислоты [157], а также другим амином [158] или алкилиденацетоуксусный эфир эфиром алкилиденмалоновой кислоты [159], то можно получить соответствующие производные пиридина.

Получение эфира γ-фенилдигидро-α-пиколин-β,β′-дикарбоновой кислоты [160]. В круглодонной колбе с обратным холодильником нагревают при 40 *мм* давления на масляной бане до 130°, а потом до 150° смесь из 5 *г* эфира бензальмалоновой кислоты и 2,6 *г* β-аминокротонового эфира. Через 9 час. растворяют продукт реакции в небольшом количестве спирта, причем эфир γ-фенилдигидро-α-пиколин-β, β′-дикарбоновой кислоты выкристаллизовывается с выходом 75%.

Можно избежать образования дигидропроизводных пиридина при работе, по методу Ганча, если применять избыток альдегида; последний окисляет образующиеся дигидропроизводные.

[Ванилин, изованилин, вератровый альдегид, а также бензальдегид и *m*-оксибензальдегид дают при синтезе Ганча хорошие выходы производных пиридина. При введении нитрогруппы в альдегиды, особенно в последние два, выход значительно ухудшается. Две нитрогруппы делают конденсацию невозможной [161]. *Доп. перев.*]

---

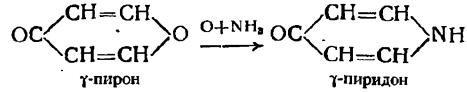
[155] Hantzsch, A. **215**, 8 (1882).
[156] См. особенно Bayer, B. **24**, 1662 (1891); Knoevenagel, B. **31**, 761 (1898); B. **35**, 2172 (1902).
[157] Ladenburg, B. **24**, 1619 (1891); Knoevenagel, B. **31**, 761 (1898).
[158] Синтезы органических препаратов IV, 45 (1936).
[159] Knoevenagel, B. **31**, 761 (1898); **35**, 2390 (1902).
[160] Knoevenagel, B. **31**, 761 (1898).
[161] Hinkel и др., Soc. **1935**, 816.

Описанное Бенари[162] образование эфира дигидро-4-хлор-коллидиндикарбоновой кислоты из дихлорэфира и аминокротонового эфира можно рассматривать как специальный случай пиридинового синтеза Ганча. В качестве промежуточного продукта из дихлорэфира, вероятно, образуется хлорацетальдегид.

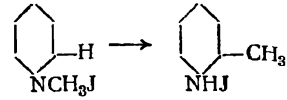
При взаимодействии ацетондикарбонового эфира с альдегидом и аммиаком или первичным амином образуются пиридоны.

Так, из ацетондикарбонового эфира, бензальдегида и метиламина этим способом можно получить N-метил-α,α′-дифенил-γ-пиридон-β,β′-дикарбоновый эфир[163].

3. Заменой кислорода в ядре пирона на NH-группу можно получить производные пиридона. При употреблении первичных аминов образуются N-алкиларилпиридоны[164]



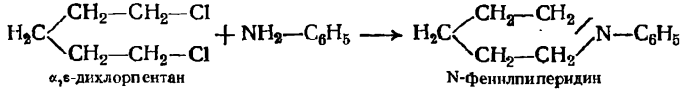
4. При нагревании иодистых алкилов пиридина алкильный остаток переходит от азота в ядро, и образуются гомологи пиридина. При этом алкил всегда занимает γ- или α-положение и никогда не становится в β-положение[164a]



[Алкилпиридины с длинными боковыми цепями хорошо получаются при конденсации алкилхлоридов с 2-пиколином в присутствии амида натрия при 100°[165].

Для синтеза арилпиридинов разработан новый метод[165a]. При введении водного раствора диазония в избыток пиридина при 20—70° получается смесь α-, β- и γ-изомеров арилпиридина. Выход фенилпиридина составляет 40%; разделение изомеров можно произвести путем дробной кристаллизации смеси. *Доп. перев.*]

5. Пиперидин и его N-замещенные образуются при действии α,ε-дихлорпентана на аммиак или амины



[Следует отметить возможность получения пиперидина каталитическим путем. При пропускании окиси пентаметилена и аммиака

---

[162] Benary, B. **44**, 1489 (1911).

[163] Петреико-Крищенко, B. **39**, 1358 (1906); **40**, 2882 (1907); **41**, 1692 (1908); **42**, 2020 (1909).

[164] Leben, B. **29**, 1677 (1896).

[164a] Ladenburg, B. **17**, 722 (1889).

[165] Knight, Shaw, Soc. **1938**, 682.

[165a] Haworth, Helltown, Hey, Soc. **1940**, 349.

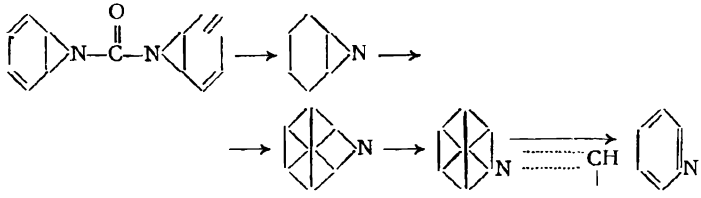
над окисью алюминия при 400—430° образуется пиперидин с выходом в 20% [165б].

Салатиэль, Берч и Гиксон [165в] развили синтез Штара и Гиксона (С. **1934**, II, 3240) получения производных пиперидина и тетрагидропиридина через гриньяровский синтез из δ-хлоралкилнитрилов. Выходы α-арилпроизводных при этом лучше, чем алкил- или циклоалкилпроизводных.

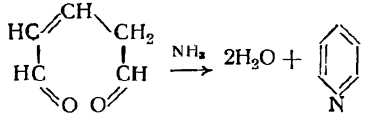
6. При пропускании ацетилена и NH_3 над контактными веществами (окиси Al, Fe, Co, Cr, Ti, Th или Si) или солями, дающими аммониакаты (пемза + $ZnCl_2$, $CdCl_2$ и т. д.), что препятствует возникновению нитрилов, образуются пиридин, пиррол и ацетонитрил. Если, кроме того, добавлять в смесь альдегиды или кетоны, то получается смесь производных пиридина [166]. На этом принципе основаны многочисленные патенты по изготовлению пиридина и его производных.

7. Согласно опытам Курциуса и Берто [167], можно получить небольшие количества пиридиновых оснований в смеси с ароматическими аминами и смолами, если нагревать ароматические углеводороды (бензол до 110—120°, толуол, ксилол и *p*-цимол до 150°) в эмалированном автоклаве с карбонилазидом N_3CON_3 (или сульфурилазидом $N_3SO_2N_3$) в течение $1^1/_2$—$2^1/_2$ час. Пиридиновые основания можно выделить через пикраты. Бензол дает пиридин и анилин, ксилол — *p*-ксилидин и 2,5-лутидин и т. д. При проведении этой реакции с азотистоводородной кислотой N_3H образуются только ароматические амины.

Вероятный ход реакции таков:



8. При конденсации диальдегида цитраконовой кислоты с NH_3 получается пиридин [168]

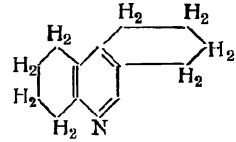


9. При конденсации циклических кетонов с альдегидами и аммиаком могут быть получены пиридиновые основания с конден-

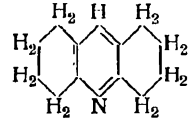
---

[165б] Юрьев, Первова, Сазанова, ЖОХ **9**, 153, 590 (1939).
[165в] Salathiel, Burch, Hixon, Am. Soc. **59**, 984 (1937).
[166] Maier-Bode, Das Pyridin und seine Derivate, Halle 1935.
[167] Curtius, Bertho, B. **59**, 565 (1926); **60**, 1717 (1927).
[168] Baumgarten, B. **57**, 1622 (1924).

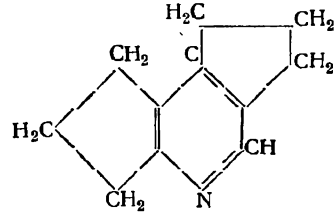
сированными пяти- и шестичленными кольцами, что другим путем осуществить трудно [168а]. При конденсации циклогексанона с CH_2O и аммиаком в присутствии ацетата аммония при 180—200° в автоклаве получено 40% смеси, состоявшей на 85% из октагидрофенантридина



и на 15% из октагидроакридина



Из ацетальдегида и циклопентанона при этом синтезе образуется октагидрометилфенантридин следующего строения:

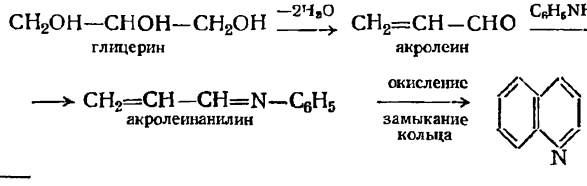


Доп. перев.]

3. Хинолин

1. Для приготовления хинолина и его производных с заместителями в ядре лучше всего пользоваться синтезом Скраупа [169]. Сущность этого синтеза состоит в том, что ароматический амин нагревается с глицерином и серной кислотой в присутствии нитробензола или мышьяковой кислоты в качестве окислителя.

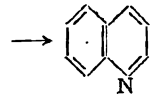
Вероятно, при этом из глицерина сперва отщепляется вода и образуется акролеин, который конденсируется с анилином в акролеинанилин; последний, замыкаясь в кольцо, дает хинолин



[168а] Чичибабин, Bl. [5], **6**, 522 (1939).
[169] Кпйррel, B. **29**, 703 (1896).

[Более вероятна [170] следующая схема реакции с присоединением акролеина к анилину через непредельную связь:

$$C_6H_5NH_2 + CH_2{=}CH{-}CHO \longrightarrow C_6H_5NH{-}CH_2{-}CH_2{-}CHO \xrightarrow[\text{замыкание кольца}]{\text{окисление}}$$



Для придания реакции более спокойного течения рекомендуется вместо избытка глицерина брать другие растворители — нитробензол [171], уксусную кислоту [172], борную кислоту [173] и т. д.

Согласно данным Кларка и Дэвиса, нагревают 80 *г* порошкообразного $FeSO_4$, 865 *г* глицерина, 218 *г* анилина, 170 *г* нитробензола и 400 *см*³ серной кислоты. Выход хинолина достигает 84—91% [174]. В качестве побочных продуктов при синтезе хинолина, по Скраупу, образуются оксихинолины и *p*-аминофенол [175].

Для синтеза трудно доступных β-алкилхинолинов Дарценс и М. Мейер [176] применили способ Скраупа, вводя в реакцию с анилином вместо трудно получаемых β-алкилглицеринов диэтилины или диацетины:

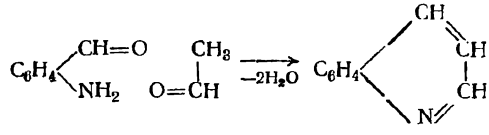
$$C_6H_5NH_2 + C_2H_5O{-}CH_2{-}C(OH)RCH_2{-}OC_2H_5 =$$

$$= C_6H_4\begin{cases} CH{=}C{-}R \\ | \\ N{=}CH \end{cases} + 2C_2H_5OH + H_2O + H_2$$

Доп. перев.]

2. К синтезу Скраупа близок синтез хинальдина Дебнера — Миллера [177]. Хинальдин (*α*-метилхинолин) образуется при нагревании ацетальдегида с анилином и крепкой серной кислотой. Если заменить ацетальдегид другим альдегидом, а анилин другим ароматическим амином, то можно получить целый ряд производных хинолиина. Примеры см. «Аминокислоты, дикетопиперазины и полипептиды» (стр. 851).

3. Широко применим синтез, открытый Фридлендером [178]: *o*-аминобензальдегид конденсируется с ацетальдегидом в хинолин



---

[170] Königs, B. **13**, 911 (1880); Beyer, J. pr. [2], **33**, 424 (1896); Blaise, Maire, Bl. [4], **3**, 671 (1908).

[171] Михайлов, Хим. фарм. пром. 344 (1933).

[172] Cohn, Gustavson, Am. Soc. **50**, 2709 (1928).

[173] Essie, White, Cohn, Am. Soc. **52**, 3685 (1930).

[174] Синтезы органических препаратов, I, 215 (1932).

[175] Sucharda, Mazonsky, B. **69**, 2719 (1936).

[176] Darzens, M. Meyer, Cr. **198**, 1428 (1934).

[177] Miller, B. **25**, 2072, 2864 (1892); **29**, 59 (1896); Bülow, Issler, B. **36**, 4013 (1903); Borsche, B. **41**, 3884 (1908); Bodforss, A. **455**, 41 (1927).

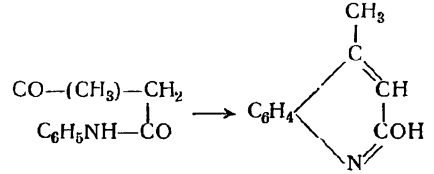
[178] Friedländer, B. **15**, 2572 (1882); **16**, 1833 (1883); **25**, 1752 (1892); Tröger, Gerö, J. pr. [2], **113**, 293 (1926).

Ацетальдегид можно заменить другими соединениями с атомной группировкой $CH_2 - C -$, например альдегидами, ацетоуксусным или малоновым эфиром. Вместо аминобензальдегида можно взять аминобензокетоны или *о*-аминобензойную кислоту [179]. Примеры см. литературу [179а].

4. Оксихинолины образуются при замыкании кольца из анилиновых производных β-кетокислот и β-дикарбоновых кислот [180].

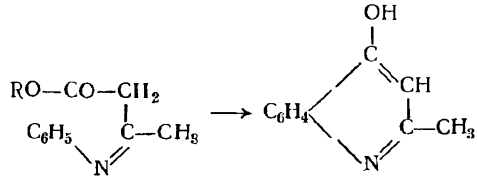
[При синтезе 4-оксихинолинов можно вместо ацетоуксусного эфира применять также производные малонового эфира, этоксиметиленмалоновый и ацетилмалоновый эфиры [180а]. *Доп. перев.*]

Ацетоуксусный анилид (из ацетоуксусного эфира и анилина при 110°) конденсируется в присутствии концентрированных кислот в γ-метил-α-оксихинолин



ацетоуксусный анилид — γ-метил-α-оксихинолин

Ацетоуксусный анил (из ацетоуксусного эфира и анилина при обыкновенной температуре) дает при нагревании до 250° α-метил-γ-оксихинолин [181]:



ацетоуксусный анил — α-метил-γ-оксихинолин

Кроме ацетоуксусного эфира для этой реакции применялись бензоилуксусный, ацетондикарбоновый и малоновый эфиры, а вместо анилина фенилендиамин и гомологи анилина [182].

---

[179] Niementowsky, B. **27**, 1394 (1894); **28**, 2809 (1895); **38**, 2044 (1905).

[179а] Houben, Die Methoden der organischen Chemie, Bd. II.

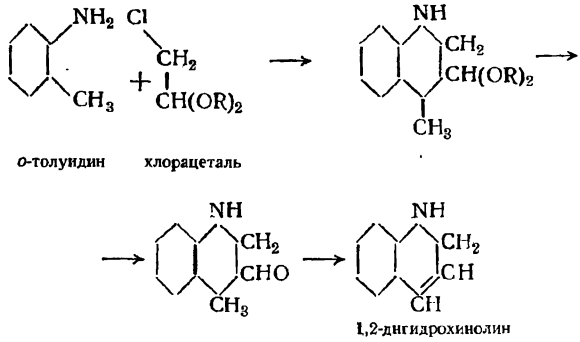
[180] Knorr, A. **236**, 69, 112 (1886).

[180а] Gordon, Jacobs, Am. Soc. **61**, 2890 (1939).

[181] Conrad, Limpach, B. **24**, 2990 (1891).

[182] Besthorn, Garben, B. **33**, 3439, 3448 (1900); Baumgarten, Kärgel, B. **60**, 832 (1927).

С хорошим выходом получаются дигидрохинолин и его гомологи по способу Рэта [183] согласно следующей реакции:



о-толуидин хлорацеталь

1,2-дигидрохинолин

Получение дигидрохинальдина. Нагревают в течение 6 час. 15 *г* ацеталя β-бромпропионового альдегида с 15 *г* *о*-толуидина в трубке в печи, нагретой до 250—260°. Темноокрашенное содержимое вымывают из трубки спиртом и разбавленной соляной кислотой, после чего спирт и кислоту отгоняют. Подщелоченный фильтрат отгоняют с водяным паром, извлекают перегон эфиром и фракционируют эфирный раствор после предварительной сушки. Выход 9 *г* дигидрохинальдина с темп. кип. 234—240°.

При конденсации β-хлорэтилэтилкетона с анилином образуется 4-этилхинолин [184]. Этот метод широко применим и к другим кетонам.

Под влиянием анилина хлоркетон отщепляет HCl, и образовавшийся винилкетон присоединяет по двойной связи 1 моль анилина; образуется β-анилиноэтилэтилкетон. Последний циклизуется под влиянием солянокислого анилина. Часть освобождающегося при циклизации водорода гидрирует некоторое количество хинолина в тетрагидропроизводное.

Каталитическая конденсация ацетилена с ароматическими аминами при комнатной температуре в присутствии Cu_2Cl_2, $CuCl_2$ или $AgNO_3$ приводит к образованию хинальдина и этиланилина с хорошим выходом [185].

Производные хинолина, например *α*-фенилхинолин, можно получать при конденсации ароматических аминов с бензальдегидом и ацетиленом в присутствии $HgCl_2$ [185а].

Имидхлориды, производимые от хлорацетанилида и других хлорацетарилидов, конденсируются при действии $AlCl_3$ или PCl_5

---

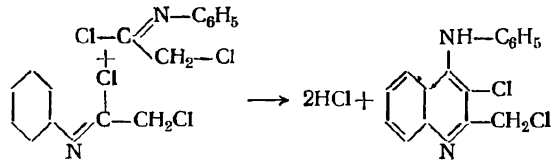
[183] Räth, B. **57**, 554 (1924).

[184] Blaise, Maire, Bl. [4], **3**, 662 (1908); Tseou-Heou-Feo, Bl. [5], **2**, 90 (1935).

[185] Козлов, Федосеев, ЖОХ **6**, 250, 1341 (1936).

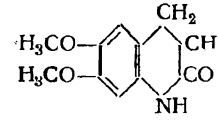
[185а] Козлов, ЖОХ **8**, 413, 419 (1938).

в производные анилинохинолинов, которые могут быть освобождены затем от групп NHC_6H_5 и Cl [186]



Другие анилиды жирных кислот (кроме уксусной) непосредственно дают производные хинолина, например анилид пропионовой кислоты с PCl_5 дает 2-этил-3-метил-4-анилинохинолин. Кетоарилимиды типа $Ar-C(=N-Ar)-CH_2-R$ конденсируются с ароматическими изоцианатами или горчичными маслами с образованием 4-ариламино-2-арилхинолинов [187].

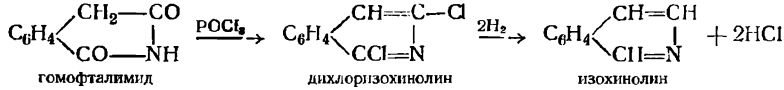
Производные хинолина и диметоксихинолина можно получить, исходя из нитрогидрокоричной кислоты, применяя следующий ход реакции [187а]. При каталитическом восстановлении 3,4-диметокси-6-нитрогидрокоричной кислоты образуется 6,7-диметокси-3,4-дигидрокарбостирил



Последний при нагревании с P_2S_5 или K_2S в ксилоле при 90—95° переходит в 6,7-диметокси-3,4-дигидротиокарбостирил, $C_{11}H_{13}O_2NS$, который каталитическим восстановлением переводится в соответствующий тетрагидрохинолин. Дегидрирование в производное хинолина проводится над палладиевой чернью в присутствии коричной кислоты. *Доп. перев.*]

4. Изохинолин

1. Изохинолин удобно получать по способу Габриэля [188] из гомофталимида, который при нагревании его с хлорокисью фосфора переходит в дихлоризохинолин. При восстановлении последнего образуется желаемое основание



гомофталимид — дихлоризохинолин — изохинолин

2. Об образовании изохинолина из коричного альдоксима, кото-

[186] Braun, Heymons, B. **63**, 3191 (1930); **64**, 227 (1931).

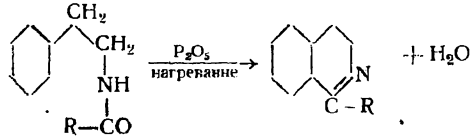
[187] Dziewonsky, Moszew и др., Rocz. **12**, 925 (1932); Dziewonsky, Dymack, Bull. intern. Acad. polon. Sci. Ser. A. 413 (1936).

[187а] Sugasawa, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) **14**, 67 (1938); C. **1938**, II. 1409; **1939**, I, 116.

[188] Gabriel, B. **19**, 1655, 2355 (1886).

рое следует рассматривать с точки зрения бекмановской перегруппировки, см. литературу [189].

3. Синтез изохинолиина из ацил-ω-фенилэтиламина. Бишлер и Напиральский [190] заметили, что при нагревании ацетил- и бензоил-ω-фенилэтиламина с P_2O_5 образуются вещества с основными свойствами, которые эти авторы приняли за замещенные изохинолиины. Реакция протекает по следующей схеме:

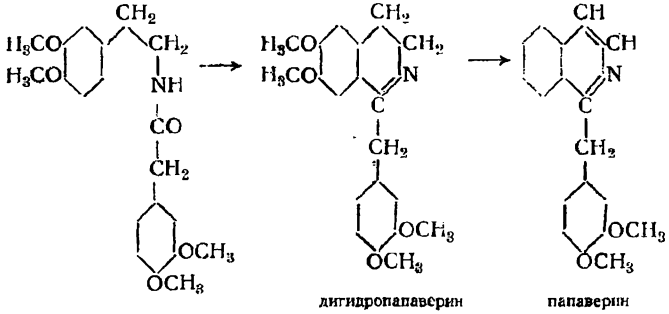


В действительности образование производного изохинолина в этих условиях происходит лишь в незначительной степени. Пиктэ и Кэй [191] улучшили условия реакции тем, что проводили взаимодействие пятиокиси фосфора с амидом при низкой температуре и в растворителе — бензоле, толуоле, ксилоле и т. п.

Согласно их методике поступают следующим образом: растворяют 1 часть амида в 10 частях толуола или ксилола, если нужно при нагревании, и переносят раствор в колбу, содержащую 2 части P_2O_5. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на масляной бане до кипения. Реакция начинается почти мгновенно, растворенный амид абсорбируется пятиокисью фосфора, которая при этом слипается в желтый комок. Через 15 мин. реакция заканчивается. Жидкость сливают декантацией и обрабатывают остаток в колбе водой до растворения. Основание осаждается из раствора едким натром.

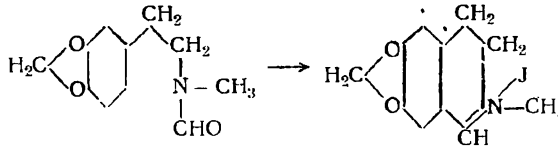
Этим путем из бензоилфенилэтиламина был получен фенилдигидроизохинолин, а из фенацетилфенилэтиламина — бензилдигидроизохинолин.

Из 3,4-диметоксифенилацетил-3,4-диметоксифенилэтиламина был приготовлен дигидропапаверин [192]



[189] Bamberger, Goldschmidt, B. 27, 1954, 2795 (1894).
[190] Bischler, Napieralski, B. 26, 1903 (1893).
[191] Pictet, Kay, B. 42, 1976 (1909).
[192] Pictet, Finkelstein, B. 42, 1979 (1909).

Синтез соединений ряда изохинолина по этому методу разрабатывали также Деккер и Кропп [193]. Они получили среди других соединений гидрастинин из формилметилендиоксифенилэтилметиламина



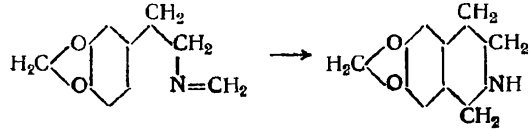
иодистый гидрастинин

[Шпэт [194] улучшил условия реакции тем, что брал в качестве растворителя 20—50-кратное количество тетралина и 3 части P_2O_5. Восстановление он проводил над губчатой платиной. Выход хороший почти со всеми взятыми аминами (N-формил-β-фенилэтиламин и его производные).

Краббэ, Бёлк и Шмидт [194а] рекомендуют вести реакцию с P_2O_5 при более жестких условиях. При этом получаются лучшие выходы. Так, для 1-метил-4-фенилизохинолина выход составил 82%, для 1-метил-3,4-дифенилизохинолина — 58%.

Конденсацию оксифенилэтиламинов можно производить с α-кетокислотами, способными к энолизации (пировиноградная, фенилпировиноградная кислоты и т. д.). Получаются оксиизохинолины с высоким выходом [194б]. *Доп. перев.*]

4. Тетрагидроизохинолиновые соединения легко образуются при нагревании продуктов конденсации альдегидов и фенилэтиламиновых оснований [195]. Так, при нагревании хлоргидрата гомопиперониламина с формальдегидом получается норгидрогидрастинин

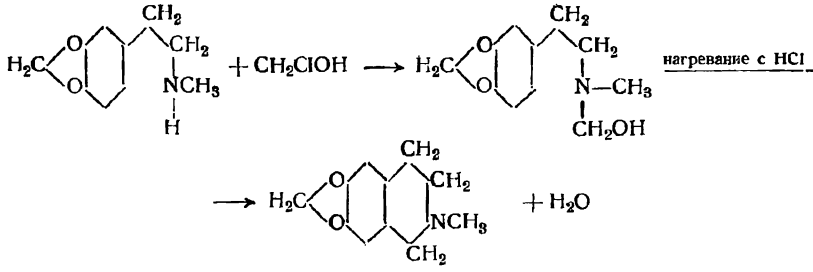


5. Образующиеся из хлорметилового спирта и фенилэтиламинов алкоголи замыкаются при нагревании с соляной кислотой на

---

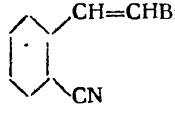
[193] Decker, Kropp, B. 42, 2075 (1909); A. 395, 299 (1913).
[194] Späth и др., B. 63, 134 (1930).
[194а] Krabbe, Böhlk, Schmidt, B. 71, 64 (1938).
[194б] Hahn, Rumpf, B. 71, 2141 (1938).
[195] Decker, A. 395, 292 (1913).

водяной бане в кольцо[196]

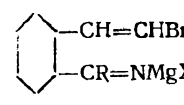


[6. Браун, Блессинг и Кан[197] описывают синтез производных изохинолина. Этот способ состоит в том, что производное этилглицина, N-β-фенилэтилглицин или N-β-толилэтилглицин и бензолсульфохлорид конденсируют в присутствии щелочи. При этом образуется бензолсульфопроизводное, которое под влиянием PCl_5 или $AlCl_3$ замыкается в бензолсульфотетрагидроизохинолин. Первой стадией реакции является отщепление CO-группы, вслед за которой следует циклизация. Бензолсульфогруппа удаляется при омылении и получается тетрагидроизохинолин или его производное.

Новый общий синтез производных изохинолина дали Дэвис, Кэффорд и Осборн[197а]. Цис- или алло-*о*-цианокоричная кислота подвергается действию паров брома. Образовавшаяся *α*, β-дибром-β-*о*-цианофенилпропионовая кислота при обработке паром в присутствии ацетата натрия переходит в транс-бром-*о*-цианостирол



Последний с MgXR дает



После отщепления MgXBr образуется 1-замещенный изохинолин. Этим методом получены: 1-метилизохинолин (выход 13%); 1-фенилизохинолин (15,5%); 1-бензилизохинолин (4%). *Доп. перев.*]

II. Свойства и поведение циклических оснований. Реакции азота в циклических основаниях

1. Превращение вторичных циклических осиований в третичные посредством алкилирования

(см. также «Аминогруппа и иминогруппа», стр. 622)

Обычно алкилирование вторичных оснований при помощи галоидных алкилов протекает так энергично, что вместо третичных

[196] Rosenmund B. pharm. **29**. 200 (1919); Short, Soc. **127**, 269 (1925).
[197] Braun, Blessing, Kahn, B. **57**, 908 (1924); **60**, 102 (1927).
[197а] Davies, Kefford, Osborne, Soc. **1939**, 360.

получаются четвертичные основания[198], поэтому следует сильно разбавлять реакционную смесь подходящими растворителями.

Получение N-метилпиперидина из пиперидина[199]. Смешивают при охлаждении 34 *г* пиперидина в 200 *г* эфира и 28 *г* иодистого метила в 200 *г* эфира. Выделяется иодгидрат четвертичного основания и иодистый пиперидин. Непрореагировавший пиперидин удаляют из эфира при помощи хлористого бензоила, а из раствора удается выделить 20% N-метилпиперидина.

Согласно теоретическим воззрениям (см. «Третичные амины», стр. 777), метилирование формальдегидом и муравьиной кислотой относится к методам, при которых не может итти образование четвертичных оснований[200].

Метилирование гувацина (тетрагидро-γ-пиколиновой кислоты). 3 *г* гувацина в 10 *см*³ воды нагревают в трубке в печи в течение 8 час. при 155—160° с 1,8 *г* раствора формалина (90%) и 2,4 *г* муравьиной кислоты. Содержимое трубки упаривают в вакууме и извлекают абсолютным спиртом, из которого выпадает кристаллическая N-метилтетрагидро-γ-пиколиновая кислота (арекани).

Третичные пирролы получаются из пирролкалия и галоидных алкилов. Следует избегать высоких температур, чтобы воспрепятствовать метилированию ядра[201].

При нагревании 10 частей хлоргидрата пиперидина с 7,5 частями сухого метилового спирта до 200° получается N-метилпиперидин без примеси четвертичной соли[202].

Тетрагидрохинолиикарбоиовые кислоты, имеющие карбоксильные группы в бензольном ядре, не переходят в эфиры при обработке их калийных или серебряных солей иодистым метилом, а дают N-этильные производные (кайролинкарбоновые кислоты)[203].

Относительно окисляющего побочного действия формальдегида при метилировании пирролгидраминов[204], пирролидина и пиперидингидраминов см. литературу[205]. При этом, например, вторичные гидрамины переходят в третичные аминокетоны.

[Об алкилировании третичных оснований при помощи этилового эфира β-бромпропионовой кислоты и бромистого н.-бутила см. у Дрэка и Мак-Элвина[206]. *Доп. перев.*]

---

[198] Для тетрагидрохинолина Hoffmann, Königs, B. **16**, 732 (1833); Emde A. **391**, 92 (1912); для пиперидина Pinner, Franz, B. **38**, 1539 (1905). Влияние растворителя — Knuttel, Ar. **236**, 598 (1898).

[199] Haase, Wolffenstein, B. **37**, 3233 (1904).

[200] Hess, Leibbrandt, B. **48**, 1908 (1915); **50**, 385 (1917); **51**, 806 (1918).

[201] С C_2H_5Br, Chichester, Bell, B. **11**, 1810 (1878); С C_3H_5Br, Ciamician, Dennstedt, B. **15**, 2581 (1882); С C_3H_7J. Zenetti, B. **22**, 2518 (1889), далее Ciamician, Silber, B. **20**, 1369 (1887).

[202] Ladenburg, A. **247**, 56 (1888).

[203] Fischer, B. **17**, 766 (1881); **35**, 2611 (1902).

[204] Hess, B. **43**, 4105 (1913).

[205] Hess, B. **48**, 1886 (1915).

[206] Dracke, Mc Elvain, Am. Soc. **56**, 1810 (1934).

2. Ацилирование вторичных циклических оснований

(См. «Аминогруппа и иминогруппа» стр. 648)

3. Переход третичных оснований в четвертичные

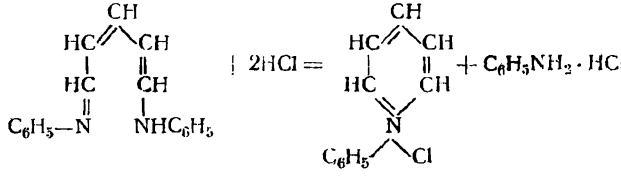
Присоединение галоидных алкилов к третичным циклическим основаниям с образованием четвертичных солей протекает с весьма различной интенсивностью. В некоторых трудно идущих случаях рекомендуется кипятить со спиртовой калийной щелочью и галоидным алкилом.

а) 1. После осторожного предварительного нагревания пиридин реагирует с иодистым метилом очень бурно [207]. Пиколин приходится нагревать около $^1/_2$ мин. до 100°, после чего реакция проходит энергично. Иодистый изобутил, бромистый пропил и другие вступают в реакцию с пиридином только после многочасового нагревания на водяной бане с обратным холодильником. Надо тщательно устранять следы влаги и тщательно сушить пиридин [208].

2. Можно приготовить соли метилпиридиния осторожным прибавлением 1 моля диметилсульфата из капельной воронки в 1 моль пиридина в колбе с обратным холодильником и дальнейшим слабым нагреванием на водяной бане. Эти соли очень гигроскопичны [209].

3. О получении четвертичных солей при помощи эфиров сульфоновых кислот см. литературу [210]; с эфиром пикриновой кислоты см. у Вальтера [211]. При стоянии пиридина с динитроанизолом легко образуется пикрат [212].

4. Четвертичные арилпиридины нельзя получать путем присоединения галоидных арилов. Они образуются при циклизации продуктов расщепления хлористого N-фенилпиридина с ароматическими аминами во время нагревания их с соляной кислотой [213]



---

[207] Anderson, A. **94**, 361 (1855).

[208] Anderson, A. **94**, 361 (1885); Oechsner, de Coninck, Bl. **[2], 40**, 276 (1883); Prescoll, Am. Soc. **18**, 91 (1896).

[209] Decker, Kaufmann, J. pr. [2], **84**, 435 (1911); Meyer, M. **15**, 178 (1894).

[210] Ferns, Lapworth, Soc. **101**, 281 (1912).

[211] Walther, J. pr. **91**, 329 (1915); Kohn, J. pr. **91**, 468 (1915).

[212] Kohn, Grauer, M. **34**, 1753 (1913).

[213] König, J. pr. **69**, 114 (1904); **70**, 19 (1904); **83**, 416 (1911); Zinke, H. **330**, 368 (1904); **333**, 328 (1904); J. pr. **85**, 211 (1912).

Если галоид в ядре активирован одновременным присутствием нитрогруппы, то образование четвертичных оснований происходит уже на холоду (см. выше — действие динитроанизола). Галоидные аралкилы, имеющие галоид в боковой цепи, также легко вступают в соединение (например $C_6H_5 — CH_2Cl$)[214].

б) 1. Интересно отметить различное отношение хинолина и изохинолина к галоидным алкилам: скорость присоединения бромистого аллила к изохинолину примерно в 12 раз больше скорости присоединения его к хинолину[215].

Чтобы умерить энергию реакции, иодистый N-этилхинолин выгоднее готовить не из чистых компонентов, а из раствора их в бензоле или спирте[216].

2. Фенилхинолиниодметилат удобно получать окислением приготовленного, по Фрейнду, N-метил-α-фенилдигидрохинолина.

Получение иодметилата 2-фенилхинолина из иодметилата хинолина и бромфенилмагния[217]. Реакцию проводят с раствором бромфенилмагния (из 39 *г* бромбензола, 6 *г* стружек магния и 150 *см*³ сухого эфира) и 62 *г* иодметилата хинолина. После окончания реакции не выделяют дигидрооснования, а осторожно вводят эфирный раствор в теплый спиртовый раствор 62,5 *г* иода и 50 *г* ацетата натрия. Сразу же выделяется иодметилат 2-фенилхинолина в виде красновато-оранжевых кристаллов, количество которых при сильном охлаждении быстро возрастает. Из маточного раствора можно выделить отгонкой с водяным паром после удаления эфира, спирта и дифенила сильно окрашенное масло, которое после обработки сернистой кислотой и кипящей водой дает чистый иодметилат.

О пространственных затруднениях *о*-замещенных хинолинов и потере способности образовывать с иодистым метилом четвертичные соединения см. литературу[218].

В таких случаях можно получать четвертичные иодиды присоединением диметилсульфата и обменным разложением последнего с иодистым калием[219].

в) Относительно интрамолекулярного алкилирования с образованием четвертичных аммонийных солей в ряду тропина см. литературу[220].

г) Иодметилат акридина[221], а также галоидные алкилаты фенилакридина[222] медленно теряют на свету иодистый метил. Подробный список литературы о галоидных алкилатах акридиния см. у Мейер-Якобсона[222а].

---

[214] Hofmann, B. **14**, 1504 (1881).

[215] Меншуткин. Ж. **34**, 411 (1902); C. **1902**, II, 86; Long, Soc. **99**, II, 2169 (1911); Tomas, Soc. **103**, I, 599 (1912) (измерение скорости).

[216] Decker, B. **33**, 2276 (1900); Markwald, Meyer, B. **33**, 1884 (1900); Kaufmann, Albertini, B. **42**, 3779 (1909).

[217] Kaufmann, Janini, B. **44**, 2674 (1911).

[218] Claus, Decker, J. pr. **39**, 302 (1889); Decker, B. **27**, 1986 (1894); Claus, Hartmann, J. pr. **53**, 204 (1896).

[219] Decker, Kaufmann, J. pr. **84**, 227 (1911).

[220] Willstätter, A. **326**, 4 (1903).

[221] Büngly, Decker, B. **37**, 576 (1904).

[222] Decker, J. pr. **45**, 189 (1892).

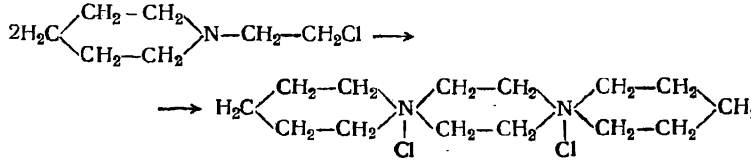
[222а] M.-J. Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. III, стр. 1086.

д) При алкилировании циклических оснований, содержащих аминогруппу в ядре, необходимо защитить ее ацильным остатком [223]. При омылении отщепляются только эти ацильные группы.

е) При нагревании иодалкилатов пиридина [224] и хиолина (здесь не так легко) [225] до 290°, иногда уже при 160—180°, алкил переходит в ядро, причем у пиридина он становится преимущественно в α-γ-положение; частично образуется обратно пиридин. β-Замещенных продуктов получается не более 1%. О влиянии катализаторов (Al, Mg, Cu, CuCl) на эту реакцию см. в литературе [226].

ж) Четвертичные хлорметилаты получаются при нагревании хлоргидратов третичных оснований со спиртом [227].

з) Относительно N-хлорэтилпиперидина и его превращений согласно нижеприведенной схеме см. в литературе [228].



[При действии 2,2′-дииоддиэтилового эфира на пиридин и его производные [228a] можно получить с хорошим выходом четвертичные основания следующего типа:

$$C_5H_5NJ—CH_2—CH_2—O—CH_2—CH_2—JNC_5H_5$$

О биспиперидине из 1,5-дибромпентана и пиперидина см. у Брауна [229].

и) 3-Нитро-4-хлорпиридин соединяется с пиридином в хлористый 3-нитро-4-пиридилпиридиний, который распадается уже при кипячении с водой или HCl [230]. *Доп. перев.*]

4. Циклические гидраты окиси аммониевых оснований и псевдооснований

Соли циклических четвертичных оснований можно переводить в гидраты окисей не только действием окиси серебра, но также и щелочами, частично даже аммиаком [231].

Свободные основания с большей или меньшей скоростью, а гидрат окиси метилакридиния при 0° уже через несколько минут,

---

[223] Decker, Kaufmann, J. pr. **84**, 442 (1911).

[224] Ladenburg, B. **16**, 1410, 2059 (1883); **17**, 772 (1884), **18**, 1589, 2961 (1885); A. **247**, 2, 46 (1888); Lange, B. **18**, 3438 (1885); Чичибабин, Ж. **33**. 249 (1901); Ж. **34**, 133 (1902).

[225] Reher, B. **19**, 2995 (1886); Hove, C. **1907**, I, 235; **1908**, II, 292.

[226] Чичибабин, Ж. **47**, 1297 (1915).

[227] Ostermeyer, B. **18**, 591 (1885).

[228] Knorr, Hörlein, Roth, B. **38**, 3138 (1905).

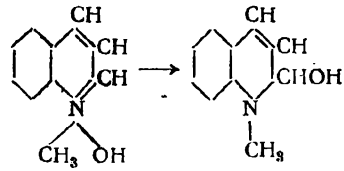
[228a] Rohmann, Zietan, B. **71**, 296 (1938).

[229] Braun, B. **49**, 972 (1916).

[230] Königs, Jung, J. pr. **137**, 14 (1933).

[231] Decker, J. pr. **45**, 179, 191 (1892).

перегруппировываются в третичные основания[232]. Гидроксильная группа при этом перемещается от азота в ядро с образованием N-этил-α-оксидигидридов



I II

Если у одного из углеродов по соседству с карбонильной группой имеется свободный водород, то выделяется 1 моль воды и образуется ненасыщенное третичное основание, которое может с кислотами опять обратно перейти в четвертичную циклическую аммонийную соль.

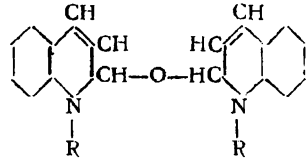
Псевдооснования (II) или циклоаминоли[233] также могут перейти обратно в нормальные аммонийные соединения, если свежеприготовленный их раствор встряхивать с кислотами.

Гидраты окиси аммония гидрированных оснований, конечно, не могут превращаться в псевдооснования, так как изменение валентности азота путем перемещения гидроксила в ядро невозможно из-за отсутствия двойной связи у α-углеродного атома. Для гофмановского разложения (см. стр. 845) поэтому подходят только гидраты окисей гидрированных оснований.

Псевдооснования нельзя перекристаллизовывать из спиртов, так как они очень легко реагируют с последними с образованием хорошо кристаллизующихся алкоголятов[233].

Аммониевые основания амино- и бензоксихинолинов и их производные не обнаруживают тенденции к перегруппировке[234].

В ряде хинолина вместо псевдооснований часто образуются их дигидриды[235]

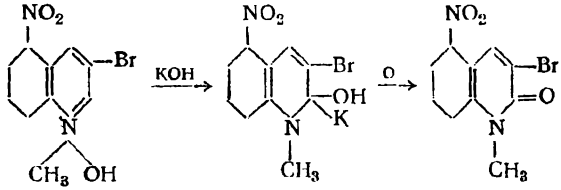


Вторичная спиртовая группа легко окисляется; частично окисление и переход в кетон осуществляются уже кислородом воздуха. Полнее окисление проходит при применении щелочного раствора

[232] Hantzsch, Kalb, B. 32, 3109 (1899); см. также Müller, B. 43, 2610 (1910).
[233] Decker, J. pr. 45, 162 (1892).
[234] Claus, J. pr. 43, 505 (1891); Decker, B. 36, 1169 (1903).
[235] Döbner, A. 242, 265 (1887); Kaufmann, B. 44, 681 (1911).

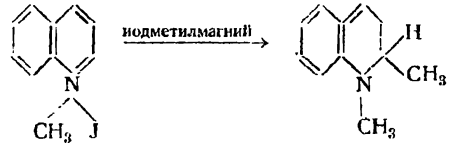
железосинеродистого калия[236]. Образующиеся кетоны называются цикламинонами (пиридоны, хинолоны).

Получение нитро-β-бром-N-метил-α-хинолона из нитро-β-бромхинолиниодметилата. В 20%-ный раствор едкого натра, содержащий избыток железосинеродистого калия, вносят постепенно, порциями, концентрированный раствор иодметилата нитро-β-бромхинолина. После каждой добавки нагревают до 50° и ждут, пока не исчезнет красная окраска и не перестанет увеличиваться кристаллический осадок хинолина. Продукт окисления перекристаллизовывают из горячей разбавленной спиртом уксусной кислоты. Выход количественный.



Так как гидраты окисей *p*-оксихинолиния не могут перегруппировываться в псевдооснования, то для получения *p*-оксихинолонов приходится окислять при помощи железосинеродистого калия псевдооснования *p*-этоксихинолина[237]. Омыление этоксильной группы производят, по Скраупу[238], соляной кислотой при 230—240° или иодистоводородной кислотой[239]. Нитропроизводные хинолоновых оснований, в общем, не окисляются или окисляются лишь с трудом[240].

Гидроксил псевдооснований можно заменить углеродными радикалами, если действовать на соли таких оснований, которые могут переходить под влиянием щелочей в псевдоформу, галоидомагнийалкилами или галоидомагнийарилами. При этом образуются алкилированные или арилированные производные дигидрированных оснований:



Получение N-метил-α-фенилгидрохинолина из хинолиниодметилата. Приготовляют прозрачный раствор магнийбромбензола из 39 *г* бромбензола, 6 *г* магниевых стружек и 150 *см*³ абсолютного эфира. Этот раствор медленно при помешивании приливают через обратный холодильник в колбу, содержащую 62 *г* чистейшего иодметилата хинолина в 100 *см*³ абсолютного эфира. Реакция про-

---

[236] Decker, J. pr. **45**, 181 (1892); B. **25**, 443 (1892); J. pr. **47**, 28 (1893); B. **42**, 1736 (1909).

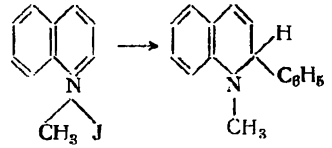
[237] Howitz, Bädlacher, B. **36**, 456 (1903); Decker, Engler, B. **36**, 1179 (1903).

[238] Skraup, M. **2**, 601 (1882).

[239] Decker, Kaufmann, J. pr. **84**, 441 (1911).

[240] Freund, B. **37**, 4666 (1904); **42**, 1101, 1762 (1909).

ходит очень бурно. Через несколько минут четвертичная соль бесследно исчезает без всякого внешнего теплового воздействия. Иногда образуется красно-коричневый вязкий остаток, в котором заключено лишь очень небольшое количество продуктов реакции. Сливают эфир, встряхивают его с водой, разделяют оба слоя и взбалтывают эфирный слой с небольшими количествами солянокислой кислоты (уд. в. 1,1). При разбавлении водой соединенные солянокислые вытяжки мутнеют, и из них выпадает иногда в виде масла, а обычно сразу кристаллизующееся вещество, которое после перекристаллизации из лигроина или 96%-ного спирта образует крупные призмы N-метил-α-фенилдигидрохинолина [241, 242]



О применении этой реакции в ряду алкалоидов см. литературу: котарнин [243], β-цинхонин и β-хинин [244], гидрастинин [245], берберин [246].

5. Отношение к восстановителям

(О восстановительном расщеплении см. стр. 847)

а) Гидрирование пиридина и его производных

1. Тетрагидриды получаются иногда в качестве побочных продуктов при прямом гидрировании гомологов пиридина натрием в абсолютном спирте. Появлению их, повидимому, благоприятствует наличие β-этильной группы [247].

При восстановлении β-коллидина 10-кратным количеством натрия в 100-кратном количестве абсолютного спирта образуется смесь тетра- и гексагидроколлидина. Первый можно извлечь бромированием щавелевокислых солей и экстракцией смеси хлороформом и уксусноэтиловым эфиром в виде дибромида тетрагидроколлидина. Бром из него удаляют обработкой 20%-ной серной кислотой и цинковой пылью [248]. Выход тетрагидрида составляет у α-метил-β-этилпиридина 14—15% [249], у β-этилпиридина 10—11% [250].

О восстановлении никотиновой кислоты в тетрагидроникотиновую (с небольшим выходом, вместе с гексагидроникотиновой) посредством олова и соляной кислоты см. в литературе [251].

---

241 Freund, B. **37**, 4666 (1904); **42**, 1101, 1762 (1909).
242 Kaufmann, Janini, B. **44**, 2674 (1911).
243 Freund, B. **36**, 1521 (1903); **37**, 3334 (1904); **39**, 2219 (1906); **44**, 2353 (1911).
244 Freund, Mayer, B. **42**, 4724 (1909).
245 Freund, Lederer, B. **44**, 2353 (1911); Schibata, B. **45**, 855 (1912).
246 Freund, B. **37**, 4673 (1904); **38**, 2652 (1905); **40**, 2604 (1907).
247 Königs, B. **40**, 3200 (1907).
248 Königs, Bernhart, B. **38**, 3042 (1905).
249 Königs, Bernhart, B. **38**, 3928 (1905); см. также Чичибабин, Ж. **34**, 508 (1902) (α- и γ-бензилпиридин).
250 Königs, B. **40**, 3200 (1907).
251 Johns, Ar. **229**, 691 (1891).

2. Гексагидриды: классическим методом восстановления пиридиновых оснований является разработанный Ладенбургом [252] метод гидрирования большим избытком натрия в кипящем этиловом спирте. Там, где температура кипения этилового спирта низка для проведения реакции, можно употреблять амиловый спирт [253].

Получение пиперидина из пиридина. Растворяют 20 *г* пиридина в объемистой колбе, снабженной обратным холодильником, в 150 *г* абсолютного спирта. В полученный раствор, нагретый на водяной бане, вносят не слишком медленно 75 *г* нарезанного и сохраняемого в эфире натрия. Как только реакция начинает ослабевать или выпадает этилат натрия, прибавляют еще спирта, чтобы довести реакцию как можно скорее до конца. После израсходования всего натрия дают остыть и прибавляют равный объем воды. Затем переносят продукт реакции в медную колбу с двойными стенками и осторожно отгоняют с водяным паром. Дестиллат нейтрализуют соляной кислотой, отгоняют спирт и упаривают досуха. При правильной работе остается почти бесцветный, хорошо кристаллизующийся и мало гигроскопичный хлоргидрат пиперидина. Выход теоретический. После отжимания он уже почти чист, а после перекристаллизации из спирта он получается в химически чистом виде [254], конечно, с некоторыми потерями.

О восстановлении пиридинкарбоновых кислот в гексагидропиридинкарбоновые [255], этилового эфира цинхомероновой кислоты в гексагидроцинхомероновую [256], апофилловой кислоты в N-метилгексагидроцинхомероновую [257] см. литературу.

Пиридон при восстановлении не теряет своего кислорода; образуется 4-оксипиперидин. Напротив, α-хлорпиридин переходит в пиперидин.

3. Кроме того, гексагидриды получаются при электролитическом восстановлении. Согласно данным Аренса, возможно восстановить пиридин и, вероятно, его гомологи электролитически в пиперидин. Если подвергнуть пиридин электролизу в 10-кратном объеме 10%-ной серной кислоты в глиняном сосуде, окруженном 10%-ной серной кислотой, с свинцовым катодом при плотности тока $D_{100} = 12$ А, то можно получить при соответственной продолжительности до 95% теоретического выхода пиперидина [258]. Применение серебряного катода, допущенное в патенте Мерка [259], не рекомендуется Тафелем [260].

Выход зависит от многих факторов; другие авторы [261] не могли получить хоть сколько-нибудь приближающиеся к указанным количества. Пиперидин совсем не образовывался или лишь в неболь-

---

[252] Ladenburg, B. **17**, 156, 388 (1884); **27**, 78 (1894).
[253] Ср. Ladenburg, Karau, B. **25**, 2772 (1892); Auerbach, B. **25**, 3491 (1892); Besthorn, B. **28**, 3151 (1895); Issoglio, C. **1908**, II, 1445.
[254] Ladenburg, A. **247**, 51 (1888).
[255] Ladenburg, B. **24**, 640 (1891).
[256] Königs, Wolff, B. **29**, 2187 (1896).
[257] Königs, Wolff, B. **29**, 2192 (1896).
[258] Ahrens, Z. El. **2**, 577 (1896); Merck, герм. пат. 90308; Z. ang. **1897**, 56.
[259] Герм. пат. 104664; C. **1899**, II, 982.
[260] Tafel, Z. ph. C. **34**, 221 (1900).
[261] Pincussohn, Z. a. Ch. **14**, 395 (1897).

ших количествах. Зато на катоде всегда образовывался упомянутый Аренсом коричневый осадок.

[Мари и Лежен получали 65% выхода при слегка измененных условиях Аренса[262]. *Доп. перев.*]

Можно пользоваться для изготовления катода ртутью[263], кадмием и таллием[264].

При других условиях реакции наряду с пиперидином образуются с выходом в 1,5% γ,γ'-дипиридил и с выходом в 3% α,α'-дипиридил[265]. Об электролитическом восстановлении хелидамовой кислоты в 4-оксипиперидин-2,6-дикарбоновую кислоту см. литературу[266].

4. При каталитическом гидрировании водородом и коллоидной платиной в ряде пиридина легко получаются пиперидины.

Каталитическое гидрирование пиридина в пиперидин. В 50 *см*³ раствора коллоидальной платины, содержащей 0,2 *г* платины и 0,43 *г* гуммиарабика, вводят 50 *см*³ ледяной уксусной кислоты и 3 *г* пиридина. Гомогенная смесь поглощает при встряхивании 2,56 *л* (0° и 760 *мм*) водорода за 70 мин. при 2,55 *л* по теории. Выход пиперидина почти количественный[267].

При слишком длительной реакции или слишком высокой температуре (50°) выход пиперидина может упасть до 10% за счет расщепления до пентана и аммиака[268]. Наоборот, при гидрировании гомологов (α-пиколина, α,γ-лутидина, 2,4,5-коллидина) необходима температура в 45—50°[269].

[В пиридилпирролах пиридиновое кольцо гидрируется легче пиррольного[270]. *Доп. перев.*]

Гидрирование α,α-лутидиновой[271], никотиновой[272], пиколиновой[273] кислот и восстановление дипиколиновой кислоты в гексагидродипиколиновую (N-метильное производное скополина)[274] описано в работах Гесса.

[Никель на глиноземе или кремнеземе не способен гидрировать пиридин в парообразном состоянии, но при добавке небольшого количества платины (0,1 *г* Pt на 25 *г* Ni) реакция идет при 100—150°[275]. Продукт реакции состоит на 75% из пиперидина в смеси с пиридином.

---

[262] Marie, Lejeune, J. ch. ph. **22**, 59 (1925).
[263] Tafel, Z. ph. C. **34**, 220 (1900).
[264] Zerbes, Z. El. **18**, 624 (1912).
[265] Emmert, B. **46**, 1716 (1913).
[266] Emmert, Herterich, B. **45**, 661 (1912).
[267] Skita, W. Meyer, B. **45**, 3592 (1912).
[268] Skita, Brunner, B. **49**, 1600 (1916).
[269] Skita, Brunner, B. **49**, 1601 и сл. (1916).
[270] Overhof, Wibaut, C. **1931**, II, 3483; Eiji, Ochiai, B. **69**, 2238 (1936).
[271] Hess, Fink, B. **48**, 1999 (1915).
[272] Hess, Leibbrandt, B. **50**, 386 (1917).
[273] Hess, Leibbrandt, B. **50**, 389 (1917).
[274] Hess, Wissing, B. **48**, 1908 (1915).
[275] Ушаков, Лифшиц, Жданова, ЖОХ **5**, 993 (1935).

Никель, активированный, по Ренею (ср. Адкинс и Ковert, С. 1933, I, 179), гидрирует пиридин при температуре на 50° ниже, чем никель на кизельгуре [276].

Замещенные в положении 2,6 пиридины легче гидрируются, чем сам пиридин или чем пиридины с заместителями в других положениях. Эфиры типа $C_5H_{10}N(CH_2)_nCOOR$ легко гидрируются в карбинолы, если $n=1$ или 4. Если $n=3$, то спирта получается мало, а при $n=2$ реакция совсем не идет в данном направлении.

При нагревании пиридина с муравьиной кислотой и формальдегидом в запаянной трубке до 175—200° образуется N,N-диметилпиперидинийформиат. Сперва образуется однометильное производное пиридиния, затем происходит восстановление его и, наконец, входит вторая метильная группа [277]. *Доп. перев.*]

5. Выделение азота из пиридинкарбоновых кислот восстановлением амальгамой натрия см. «Восстановительное расщепление» (стр. 847).

6. β-Коницеин (*α*-аллилпиперидин) нельзя восстановить в кониин при помощи натрия и спирта. Эту реакцию можно провести, однако, при помощи иодистоводородной кислоты при 100° с последующим разложением иодированного продукта восстановления, иодкониина, цинковой пылью при 0° [278].

б) Гидрирование хинолина и его производных

Расщепления хинолиновых производных при помощи чисто восстановительных агентов до сих пор не наблюдалось. Зато всегда происходит присоединение водорода к ядру, причем у хинолина и его бромалкилпроизводных это присоединение всегда происходит в азотсодержащей половине кольцевой системы.

Если пиридиновое кольцо в хинолине нагружено алкилами, то водород частично направляется в бензольное кольцо [279]. См. об этом «Тетрагидриды» (стр. 830).

Дигидриды

1. При кипячении хинальдина (2 *г*) с 5-кратным количеством концентрированной соляной кислоты, равным объемом воды и 4 *г* цинковой пыли получается дигидрохинальдин с хорошим выходом, но в бимолекулярной форме [280].

2. Исходным материалом могут с успехом служить хлоралкилаты хинальдина и его гомологов. На хинолинкарбоновые кислоты, изохинолин и кислородсодержащие производные цинк с соляной кислотой не действуют [281].

---

[276] Adkins, Kuick и др., Am. Soc. 56, 2425 (1934).
[277] Mayo, J. org. Chem. 1, 496 (1936).
[278] Löffler, Friedrich, B. 42, 115 (1909).
[279] Braun, Gmelin, Petzold, B. 57, 382 (1924).
[280] Heller, Sourlis, B. 41, 2702 (1908); Heller, B. 44, 2106 (1911).
[281] Heller, B. 47, 2893, 2902 (1914).

3. Сам хинолин при восстановлении его натрием и 96%-ным спиртом переходит на 38% в аморфный димерный дигидрохинолин [282].

4. Димерные дигидриды не восстанавливаются. Правда, при восстановлении цинковой пылью образуется в качестве побочного продукта немного тетрагидрида предположительно за счет гидрирования мономолекулярной формы дигидрида. Но тот же водород в момент выделения катализует реакцию перехода мономолекулярного дигидроосиования в бимолекулярное соединение [283].

5. Мономолекулярные синтетические дигидрооснования Фрейнда [284] можно не только восстанавливать водородом в момент выделения, но при известных условиях и конденсировать [285].

Тетрагидриды

1. При кипячении с оловом и соляной кислотой хинолин переходит на 85% в тетрагидрохинолин без всяких смолистых примесей [286].

По этому методу можно восстанавливать до тетрагидридов хинолинсульфоновые кислоты [287] и *p*-хлорхинолин (иодметилат [288]); *α*-(2)-хлорхинолин отщепляет при этой реакции хлор и переходит в тетрагидрохинолин [289].

[Можно также употреблять для гидрирования хинолина и хинолиновых кислот 3%-ную амальгаму натрия [290]. *Доп. перев.*]

2. Для восстановления спиртом и натрием необходимо пользоваться абсолютным спиртом, так как содержание 4% воды снижает выход тетрагидрохинолина до 43% (одновременно образуется 38% дигидрохинолина) [291].

3. Каталитическое восстановление паров хинолина над никелевым катализатором должно производиться при помощи катализатора, приготовленного при температуре не выше 250—255°. Уже при 270° такой катализатор теряет свою активность, поэтому удобнее восстанавливать его в электрической печи.

По методу Сабатье-Сандерана при этих условиях и 160—180° получается до 70% тетрагидрохинолина.

Для выделения гидрооснования обрабатывают продукт реакции уксусным ангидридом; происходит ацетилирование. Промывают

---

[282] Bamberger, Lengfeld, B. **23**, 1142 (1890); Bamberger, Williamson, B. **27**, 1465, сноска (1894).

[283] Heller, B. **47**, 2895 (1914).

[284] Freund, B. **37**, 4666 (1904); **42**, 1101 (1909).

[285] Heller, B. **47**, 2899, 2901, 2902 (1914).

[286] Wagner, B. **12**, 1481 (1879); **13**, 2400 (1880); Hoffmann, Königs, B. **16**, 728 (1883).

[287] Sellmann, Lange, B. **20**, 3087 (1887); Claus, Heermann, J. pr. **42**, 345 (1890); Claus, Günther, J. pr. **55**, 94 (1897); Claus, J. pr. **55**, 230 (1897).

[288] Braun, B. **49**, 1109 (1916); Braun, Grabowski, Rawig, B. **46**, 3171 (1913).

[289] Friedländer, Ostermeier, B **15**, 334 (1882).

[290] Clusa, Barattini, G. **56**, 131 (1926).

[291] Bamberger, Williamson, B. **27**, 1465, сноска (1894).

продукт реакции разбавленной соляной кислотой для удаления неизменеиного хинолина и омыляют кипячением с HCl [292].

Каталитическое гидрирование с коллоидальной платиной проводят при следующих условиях. Смешивают раствор 0,7 *г* хлорной платины и такого же количества гуммиарабика в 50 *см*³ воды с 5 *см*³ коллоидального раствора платины с содержанием 0,01 *г* платины и встряхивают с водородом. Затем в полученный коллоидный раствор платины прибавляют 10 *г* хинолина и 50 *см*³ ледяной уксусной кислоты и встряхивают с водородом при 3 *ат* избыточного давления. Останавливают реакцию после поглощения 3,44 *л* водорода (0° и 760 *мм*) [293].

[Усовершенствованная методика дана тем же автором в 1924 г. [294]. *Доп. перев.*]

Каталитическое гидрирование с никелем под давлением. При этой реакции образуются тетрагидросоединения, в которых водород в зависимости от числа, характера и расположения алкильных групп в обоих ядрах входит то в бензольное, то в пиридиновое ядро. 2-Метилхинолин дает 4% бензолтетрагидридов, 3-метилхинолин — 33%, 3-амилхинолин — 44%, 2,3-диметилхинолин — 80%. Если бензольное ядро загружено алкильными остатками, то гидрирование его затрудняется.

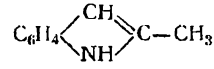
Декагидриды

1. Самым удобным методом получения является способ Паааль-Скита, описанный выше (см. «Тетрагидриды»). Восстановление следует продолжать в течение 9 час., причем поглощение водорода достигает 8,76 *л* (0° и 760 *мм*) против 8,69 *л* по теории [295].

2. Для полноты обзора следует указать еще способ Сабатье и одно видоизменеиие его.

При пропускании паров хинолина или хинальдина вместе с водородом при 130—140° над очень активным никелем Сабатье и Мюра получили декагидрохинолин с выходом в 65% и декагидрохинальдин с прекрасным выходом [296].

3. Если же пропускать пары хинолина вместе с водородом при 260—280° над восстановленным никелем, то шестичленное кольцо пиридина переходит в пятичленное, и образуется метилкетол



наряду с небольшими количествами метил-*о*-толуидина и толуидина [297].

4. При действии водорода на хинолин в течение 12—20 час. при 240° и 10 *ат* давления получается чистый декагидрохинолин [298].

5. Гидрирование тетрагидрохинолина, не выполнимое по Ладенбургу, не дает практических результатов и при

---

[292] Darzens, C. r. **149**, 1002 (1909).
[293] Skita, Meyer, B. **45**, 3594 (1912).
[294] Skita, B. **57**, 1977 (1924).
[295] Skita, Meyer, B. **45**, 3594 (1912).
[296] Sabatier, Murat, C. r. **158**, 309 (1914).
[297] Padoa, Carughi, Rnd. **15**, II, 113 (1906); C. **1906**, II, 1011.
[298] Ипатьев, B. **41**, 992 (1908).

действии концентрированной иодистоводородной кислоты и фосфора [299]. В качестве побочного продукта получается, однако, немного гексагидрида [300].

6. Декагидро-*р*-толухинолин можно получить из *α*-циан-*р*-толухинолина по способу Ладенбурга [301].

7. Гидрирование цинхонина описано у Тафеля [302].

8. Каталитическое гидрирование винильной группы в комплексе хинина [303] и гидрирование купреина [304] см. в литературе.

[9. Садиков и Михайлов применяли для гидрирования Os и Ce и получали в зависимости от соотношения катализаторов и температуры тетра-, гекса- и декахинолины [305]. *Доп. перев.*]

в) Изохинолин

1. Метод Ладенбурга с натрием и спиртом дает лучшие результаты, чем восстановление оловом [306] и соляной кислотой.

Получение тетрагидроизохинолина из изохинолина [307]. Растворяют 15 *г* изохинолина в 300 *г* абсолютного спирта и постепенно вносят в кипящую в колбе с обратным холодильником жидкость 30 *г* металлического натрия. После полного восстановления разбавляют раствором едкого натра, водой и экстрагируют эфиром (или отгоняют с водяным паром). Эфирно-спиртовую вытяжку подкисляют соляной кислотой и перегоняют. Остаток пересыщают щелочью и опять экстрагируют эфиром. Из полученного раствора осаждают тетрагидроизохинолин сероводородом в виде дитиокарбоната. Это соединение при кипячении с крепкой соляной кислотой распадается на свои компоненты. Так как и это очищенное основание может еще содержать примесь тетрагидрохинолина (проверка с диазосульфаниловой кислотой на образование красителя) [308], его оставляют для дальнейшей очистки на один день в слабокислом растворе с взвешенной диазосульфаниловой кислотой. Если после этого пересытить раствор едким натром и отогнать с паром, то переходит совершенно чистый тетрагидроизохинолин, а небольшая примесь тетрагидрохинолина, осевшая при осаждении сероуглеродом, остается в остатке в виде окрашенной соли.

Этим способом можно восстановить и иодметилат изохинолина [309].

2. 3-Метилтетрагидроизохинолин образуется при 3-часовом нагревании 3,4,1-метилоксихлоризохинолина (1,3 *г*) с 10 *см*^{3} иодистоводородной кислоты (темп. кип. 127°) и 0,5 *г* красного фосфора до 200° [310].

3. N-алкилтетрагидроизохинолины получаются при двукратном восстановлении соответствующих изохинолингалоидал-

---

[299] Bamberger, B. **22**, 353 (1889).
[300] Bamberger, Lengfeld, B. **23**, 1138 (1890).
[301] Finger, Breitwieser, J. pr. **79**, 455 (1909).
[302] Tafel, B. **34**, 3299 (1901); Freund, Bredenberg, A. **407**, 43 (1915).
[303] Paal, герм. пат. 23413.
[304] Giemsa, Halberkann, B. **51**, 1329 (1918).
[305] Садиков, Михайлов. B. **61**, 1801 (1928).
[306] Hoogewerff, Dorp, Rec. **4**, 125 (1885); **5**, 305 (1886).
[307] Schmidt, Ar. **237**, 564 (1899).
[308] Bamberger, Dieckmann, **B. 26**, 1205 (1893).
[309] Emde, **A. 391**, 97 (1912).
[310] Gabriel, Colmann, B. **33**, 992 (1900).

килатов с 12-кратным количеством дымящей соляной кислоты и $3^1/_2$-кратным количеством олова [311].

4. Об электролитическом восстановлении наркотина см. в литературе [312].

г) Пиррол

1. Можно осуществить присоединение двух водородов к пирролу и его производным с образованием пирролинов при помощи цинковой пыли и соляной кислоты. Применявшаяся ранее [313] уксусная кислота неудобна в том отношении, что она при восстановлении алкилированных пирролов слишком медленно выделяет водород, и появляется опасность омыления [314]. При производных пиррола рекомендуется добавлять кислоту в смесь основания, цинковой пыли и воды; при самом пирроле следует действовать наоборот.

Получение пирролина из пиррола [315]. Прибавляют по каплям 5 *г* пиррола в смесь из 20 *г* цинковой пыли в 50 *см*³ 20%-ной соляной кислоты. Затем прибавляют еще 30—40 *см*³ дымящей HCl. Во время реакции смесь сильно взбалтывают и следят, чтобы температура поднималась не выше 20—25°. Реакция продолжается около $1^1/_2$ час. Пересыщают продукт реакции щелочью и отгоняют осиование с водяным паром; отгон нейтрализуют и упаривают досуха. Разбавляют сухой остаток раствором едкого кали (1 : 1) и нагревают сперва с обратным холодильником, чтобы удалить образовавшийся при восстановлении в качестве побочного продукта аммиак, а затем отгоняют и основание. Перегон сушат твердой калийной щелочью, а затем окисью бария. Пирролин кипит при 90°; он очень гигроскопичен.

Получение 2,5-диметилпирролина из 2,5-диметилпиррола [316]. Прибавляют избыток цинковой пыли в смесь равных объемов 2,5-диметилпиррола и воды и затем при сильном встряхивании и постоянной температуре (30—40°) вводят сперва 20%-ную, потом дымящую соляную кислоту. При малых количествах (около 20 *г* 2,5-диметилпиррола) восстановление заканчивается в 10—15 мин. Конец реакции можно установить по отсутствию реакции с сосновой лучиной. Продукт реакции подщелачивают и отгоняют с водяным паром. Диметилпирролин, обладающий сильными основными свойствами, осаждают из отгона твердой щелочью и очищают перегонкой. Нагреванием с BaO удаляют последние упорно задерживающиеся следы воды. Выход около 27% от теории.

2. Натрий и спирт не восстанавливают пиррола [317].

3. Пирролин-*α*-карбоновую кислоту можно получить при двухдневном встряхивании амида пиррол-*α*-карбоновой кислоты с иодистоводородной кислотой (уд. в. 1,96) и иодистым фосфонием при 35° [318].

4. Электролитическое восстановление пиррола и производных в пирролин.

Суспендируют пирролы в очень разбавленной кислоте и проводят электролиз их при одновременном размешивании через диа-

---

[311] Wedekind, Oechslen, B. **34**, 3986 (1901).
[312] Tinzi, Freund, B. **45**, 2322 (1912).
[313] Ciamician, Dennstedt, G. **13**, 395 (1883); B. **16**, 1536 (1883).
[314] Ciamician, B. **37**, 4244 (1904).
[315] Knorr, Rabe, B. **34**, 3497 (1901); герм. пат. 116335.
[316] Knorr, Rabe, B. **34**, 3497 (1901).
[317] Schlink, B. **32**, 947 (1899).
[318] E. Fischer, Gerlach, B. **45**, 2454 (1912).

фрагму, применяя свинцовые электроды и плотность тока в 1А на 1 *см*². При электролизе пиррола выход почти количественный [319].

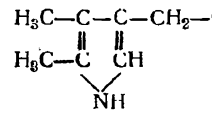
д) Пирролины

1. Восстановление пирролинов в пирролидины нагреванием дигидридов с иодистоводородной кислотой и красным фосфором до 240—250° дает плохие выходы [320,321,322].

Получение N-метилпирролидина из N-метилпирролина [323]. Нагревают до 250° в течение 7 час. 2 *г* основания с 2 *г* красного фосфора и 10 *см*³ иодистоводородной кислоты. Для очистки пирролиновое основание переводят в хлоргидрат и затем выделяют обратно щелочью.

2. 2-Пропилпирролин можно восстановить двухчасовым нагреванием с оловом и 20%-ной соляной кислотой [324].

3. Изогемопиролл



(5 *г*), наоборот, приходится после 6½-часового нагревания с HJ (уд. в. 1,96) и 5 *г* красного фосфора до 235° еще дополнительно восстанавливать каталитически, чтобы полностью перевести в изогемопирролидин. То же относится и к филлопирролу — 2,3,5-триметил-4-этилпирролу [325].

4. При каталитическом гидрировании пирролов и пирролиов требуются особые меры предосторожности, чтобы исключить все следы кислорода, присутствие которых ведет к образованию соединений красного цвета ряда пиррола. Необходимо перед реакцией освободить катализатор [326] и раствор пиррола [327] от следов кислорода путем встряхивания с водородом. Соответствующие приборы описаны в литературе [328]. Восстановление обычно тянется днями, но дает хорошие выходы (около 75%).

Растворителем для пиррола служит исключительно ледяная уксусная кислота. Для пирролинов можно брать также эфир [328].

5. По методу Сабатье и Сандерана обычно получают выходы лишь около 25%.

---

[319] Dennstedt, герм. пат. 127086; Winter, Patente I, 1129.
[320] Ciamician, Magnaghi, B. **18**, 2079 (1885).
[321] Ciamician, Piccinini, B. **30**, 1789 (1897).
[322] Knorr, Rade, B. **34**, 3498, 3500 (1901).
[323] Ciamician, Piccinini, B. **30**, 1789 (1897).
[324] Gabriel, B. **42**, 1264 (1909).
[325] Willstätter, Asahina, A. **385**, 215 (1911).
[326] Hess, B. **46**, 3120 (1913).
[327] Willstätter, Hatt, B. **45**, 1472 (1912); Loew, B. **23**, 289 (1890).
[328] Willstätter, Asahina, A. **385**, 207 (1911), см. также Willstätter, Waser, B. **43**, 1176 (1910); Willstätter, Hatt, B. **45**, 1477 (1912); Padoa, Rnd. **15**, I, 219 (1906); C. **1906**, I, 1436.

[Согласно Юрьеву, N-метил-, N-этил- и N-пропилпирролы легко восстанавливаются при пропускании паров их над платиной, нанесенной на асбест при 160° в соответственные пирролидины [329]. *Доп. перев.*]

6. Пирролидоны и другие кислородсодержащие производные пиррола восстанавливаются по методу Ладенбурга амиловым спиртом и натрием [330].

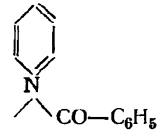
7. Пирролидинкарбоновых кислот до сих пор не удалось получить путем восстановления.

[Согласно Путохину, при гидрировании над окисью платины удается с большим трудом получить пирролидинкарбоновую кислоту из пирролкарбоновой [331]. См. также литературу [332]. *Доп. перев.*]

е) Отношение четвертичных оснований к восстановлению

При действии амальгамы натрия на галоидные алкилы пиридиния Гофман получил ряд соединений, которые рассматривались частично как N,N-диалкилтетрагидро-α,α-дипиридилы [333], а частично как γ,γ-дипиридилы [334]; бензилпроизводное считалось бензилпиридинием [335]; теперь установлено, что строение их соответствует формуле N,N-дибензил-γ,γ-дипиридиния [336].

Однако при обработке цинковой пылью продукта соединения пиридина с хлористым бензоилом получаются соединения пиридиния со свободным радикалом [337]



6. Отношение к окислителям

а) Отношение к перекиси водорода. Образование окисей по азоту

1. Разбавленная перекись водорода не действует на пиридин, но переводит пиперидин в окись с кислородом, присоединенным к азоту. Это соединение, принятое сначала за δ-аминовалериановый альдегид, относится к классу окисей, известных также в алифатическом ряду, и является первым открытым представителем этого класса (см. также литературу [338]).

---

[329] Юрьев, ЖОХ 4, 1258 (1934).
[330] Tafel, B. 20, 250 (1887); Blaise, Houillon, C. r. 142 1543 (1906).
[331] Путохин, Ж. 62, 2216 (1931).
[332] Cay, Schmidt, Am. Soc. 48, 1933 (1926).
[333] Hoffmann, B. 14, 1505 (1881).
[334] Emmert, B. 52, 1351 (1919); 53, 370 (1920).
[335] Weitz, A. 425, 187 (1921).
[336] Weitz, B. 55, 395 (1922).
[337] Weitz, A. 425, 187 (1921).
[338] Wolffenstein, B. 25, 2785 (1892); 26, 2991 (1893) (пиперидин и α-пипеколин); β-пипеколин и коннин: Wolffenstein, B. 28, 1459 (1895); копеллидин: Levy, B. 28, 2273 (1895).

2. Такой же способностью легко присоединять кислород обладают третичные алкилированные (или арилированные) у азота пиперидины, в то время как ацилированные у азота производные (формил-, изовалерил-, бензоил- и т. д. пиперидины) не изменяются даже при воздействии на них перекиси в течение $^3/_4$ года.

Берут 3—10%-ный раствор перекиси водорода. Реакцию обычно проводят в ацетонном растворе в течение ряда дней, иногда применяют перемешивание. Конец реакции можно установить по исчезновению маслянистого слоя на поверхности водного раствора или по потреблению H_2O_2, последние следы которой разрушают губчатой платиной.

Получение окиси бензилпиперидина из бензилпиперидина[339]. 20 *г* бензилпиперидина смешивают с 50 *г* 10%-ной перекиси водорода и 106 *г* ацетона и оставляют стоять до потребления всего количества перекиси. Отгоняют ацетон, удаляют непрореагировавший бензилпиперидин эфиром и выделяют из остатка после упаривания воды окись бензилпиперидина в виде больших гигроскопичных кристаллов.

Об окиси по азоту метил-, этил-[340], пропил-, изоамил- и бензилпиперидина и метил-α- и β-пипеколина[341] см. соответствующую литературу.

3. Производные пирролидина также образуют окиси.

Оксиникотин можно получить, если оставить на несколько недель 5 *г* никотина с 125 *г* 2,5%-ной перекиси водорода и небольшим количеством губчатой платины до исчезновения запаха никотина. Раствор затем упаривают в вакууме при 40—50°, растворяют светложелтый сироп в спирте и еще раз упаривают в вакууме. Оксиникотин выделяется в виде очень гигроскопичной кристаллической массы, которую переводят в платиновую соль[342].

4. Продукты реакции вторичных оснований (см. выше, 1) следует рассматривать как вторичные N,N'-гидроксиламины, а продукты реакции третичных оснований с простой связью у азота — как третичные гидроксиламины. Окиси вторичных оснований можно алкилировать; получающиеся при этом алкилированные по азоту окиси идентичны с окисями N-алкилпиперидинов, полученных окислением N-алкилпиперидинов.

Метилирование окиси пиперидина[343]. Растворяют 1 *г* окиси пиперидина в 8 *см*^{3} безводного эфира и добавляют 1,4 *г* иодистого метила. После однодневного стояния на холоду выпадают кристаллы иодметилата, которые перекристаллизовывают из ацетона и эфира до тех пор, пока они не перестанут восстанавливать фелингову жидкость. Осаждение эфиром из ацетонового раствора следует вести с осторожностью, так как иначе иодметилат превращается в масло и размазывается.

5. В отношении остальных реакций (отношение к восстановителям, нагревание) окиси пиперидинов сходны с окисями алкиламинов. Об отношении окисей алкилпиперидинов к сернистой кислоте

---

[339] Auerbach, Wolffenstein, B. **32**, 2517 (1899).
[340] Wernick, Wolffenstein, B. **31**, 1553 (1898).
[341] Merling, B. **25**, 3123 (1892).
[342] Pinner, Wolffenstein, B. **24**, 63 (1891); **25**, 1428 (1892); Pinner, Ar. **231**, 390 (1893); B. **28**, 456 (1895); Auerbach, Wolffenstein, B. **34**, 2412 (1901).
[343] Haase, Wolffenstein, B. **37**, 3223 (1904).

и о выделении ангидридов N-алкил-N-оксипиперидинсульфоновых кислот см. в литературе [344].

6. Перекись водорода не действует на тетрагидрохинолин [345], но N-метилтетрагидрохинолин переходит на 80% в окись кайролина после 4½ дней обработки 3%-ной перекисью водорода [346].

После 8-дневной обработки тетрагидроизохинолина (50 *г*) 1 *л* 1,5%-ной перекиси водорода в 500 *г* ацетона также образуется окись, которую можно выделить дробной перегонкой в вакууме (18 *мм*, 160—170°). Из нижекипящих фракций сероуглерод осаждает дитиокарбонат тетрагидроизохинолина, после удаления которого из фильтрата можно выделить остаток окиси [347].

7. Об аминоокисях морфина, кодеина, дионина и тебаина, а также подробное исследование свойств окиси кодеина см. литературу [348, 349].

б) Отношение к другим окислителям

Здесь будут рассмотрены лишь те окислители, которые не вызывают расщепления кольца. Главным образом речь будет итти о переводе гидрированного основания в менее или совсем не гидрированное соединение.

Галоиды в качестве окислителей

Окисление пиперидина в пиперидеин (тетрагидропиридин) лучше всего производить бромом и едким кали в сильно разбавленных растворах [350].

Получение α-метилпиперидеина из α-пипеколина. Вносят в 5—10%-ный раствор хлоргидрата α-пипеколина избыток (1—2 моля на 1 моль хлоргидрата) брома, затем медленно добавляют 5%-ный раствор едкого натра в количестве, соответствующем взятому брому. Смесь часто встряхивают и нагревают на водяной бане до полного растворения. Полученную таким образом кислую жидкость подщелачивают и отгоняют.

Пиперидин нельзя окислить в пиридин даже при нагревании с концентрированным спиртовым раствором иода до 100° [351]. Но зато переход из ряда пиперидина в ряд пиридина удается при нагревании с крепкой серной кислотой до 300° [352], при энергичной обработке бромом [353], при нагревании с нитробензолом до 250—260° [354] и, лучше всего, при нагревании с ацетатом серебра в уксуснокислом растворе до 180° [355].

---

[344] Auerbach, Wolffenstein, B. **32**, 2509 (1899).
[345] Maass, Wolffenstein, B. **30**, 2189 (1897).
[346] Meisenheimer, A. **385**, 138 (1911).
[347] Maass, Wolffenstein, B. **30**, 2190 (1897); **31**, 2689 (1898).
[348] Freund, Speyer, B. **43**, 3310 (1910).
[349] Freund, Speyer, B. **44**, 2339 (1911).
[350] Ladenburg, B. **20**, 1645 (1887); Sobecki, B. **41**, 4109 (1908); Hofmann, B. **18**, 111 (1895).
[351] Schmidt, Ar. **237**, 562 (1899).
[352] Königs, B. **12**, 2341 (1879).
[353] Hofmann, B. **16**, 587 (1883).
[354] Lellmann, Geller, B. **21**, 1921 (1888).
[355] Tafel, B. **25**, 1621 (1892).

При окислении тетрагидрохинолина бромом образуется трибромхинолин, при действии серной кислоты получается хинолинсульфокислота [356]. Лучше всего нагревание вести с нитробензолом в трубке [357] или с иодом [358].

Окисление при помощи иода получило особое значение при исследованиях в ряде алкалоидов со времени работ Шмидта [359].

Обычно для проведения реакции растворяют основание в спирте и оставляют стоять некоторое время со спиртовым раствором иода на холоду или при нагревании. Иногда целесообразно добавлять соли, связывающие кислоты, например ацетат натрия. По этому способу, например, проведено было окисление дигидрогидрастинина в гидрастинин [360].

[Согласно исследованиям Айелло [360а] по окислению аминопирролов 2,3,5-трифениламинопиррол переходит при кипячении с $FeCl_3$ в уксуснокислой среде в трифенилпирроленил-4-гидроксиламин $C_{22}H_{18}ON_2$ с темп. пл. 168°; при окислении H_2O_2 в уксуснокислой среде образуются еще другие продукты реакции. С PbO_2 образуется красное вещество с темп. пл. 170°—2,4,6-трифенилиминопирроленин. *Доп. перев.*]

Окисление при помощи ртутных соединений

Очень хорошим окислителем является ацетат ртути, который превосходит по удобству работы и по однозначности результатов даже иод. Он переводит тетрагидрохинолин на 75% в хинолин [361].

Согласно исследованиям Гадамера [362] ацетат ртути при этом переходит из двухвалентного в одновалентное соединение ртути, которое выпадает в осадок. По весу этого осадка можно судить о количественной стороне идущей реакции.

Ниже приведен пример окислительной реакции, состоящей не в удалении водорода, а в введении гидроксильной группы.

Получение папавериноола из папаверина [363]. Размешивают в 50 *см*³ воды 10,2 *г* папаверина, не содержащего криптопина, и нагревают на водяной бане, постепенно добавляя ледяной уксусной кислоты, до растворения. Таким же способом растворяют 20,4 *г* ацетата двухвалентной ртути (содержание 93,7%) в 50 *см*³ горячей воды и 10 *см*³ разбавленной уксусной кислоты. После соединения растворов и добавления 50 *см*³ промывной воды температура смеси достигает 65°. Оставляют стоять на 24 часа при комнатной температуре, затем нагревают 2 часа до 70°. Жидкость окрашивается в оливково-зеленый цвет, и

---

[356] Hoffmann, Königs, B. **16**, 737 (1883).
[357] Lellmann, Rausch, B. **22**, 1390 (1889).
[358] Schmidt, Ar. **237**, 563 (1899).
[359] Schmidt, Ar. **225**, 155 (1887); **232**, 149 (1894); **234**, 490, 534 (1896).
[360] Герм. пат. 267272; C. **1913**, II, 2066.
[360а] Ajello, G. **68**, 602, 681 (1938).
[361] Tafel, B. **27**, 824 (1894).
[362] Gadamer, Ar. **253**, 274 (1915); B. pharm. **29**, 156 (1919); Legerlotz, Ar. **256**, 123 (1918).
[363] Gadamer, A. **253**, 284 (1915).

выпадает соединиение ртути. Осадок после охлаждения отделяют фильтрованием; количество его равняется 12 *г*, а по уравнению реакции

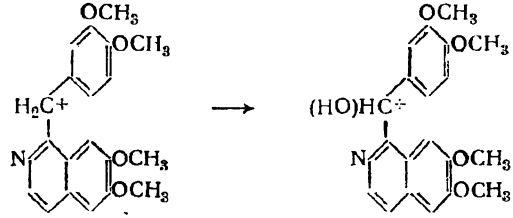
$$\underset{339}{C_{20}H_{21}NO_4} + 2\underset{636}{(CH_3COO)_2Hg} + H_2O = \underset{355}{C_{20}H_{21}NO_5} + \underset{518}{(CH_3COO)_2Hg_2} + 2CH_3COOH$$

должно бы получиться 15,6 *г*.

Холодный фильтрат разбавляют 5%-ной соляной кислотой, причем образуется осадок, который, повидимому, состоит из ртутноорганического соединения. Для его разложения жидкость насыщают сероводородом и нагревают в токе H_2S, пока осадок сернистой ртути не приобретет чистого черного цвета.

После подщелачивания содой экстрагируют хлороформом и перекристаллизовывают перешедший в него папаверинол из спирта.

Выход 9,2 *г* вместо 10,7 *г*.



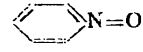
папаверин папаверинол

При реакции углерод, обозначенный знаком плюс, подвергся окислению. При углублении реакции в этом месте происходит разрыв молекулы, например у лауданозина [364].

Окись ртути применялась для окисления дигидрохинальдиновых оснований, суспендированных в кумоле [365].

Следует упомянуть еще о хромовой кислоте в ледяной уксусной кислоте и бихроматс в соляной кислоте.

[При действии пербензойной кислоты в бензольном растворе пиридин, хинолин, изохинолин и хинальдин образуют N-окиси [366]



Перекись дибензоила действует на пиридин иначе: окиси не образуется, но происходит присоединение фенильного и бензоильного остатка с образованием $C_6H_5C_5H_4N$ и $C_6H_5COOC_5H_4N$ и выделением CO_2 и бензола [367].

N-алкилпиперидины отщепляют при действии азотистой кислоты в уксуснокислой среде алкил без разрыва кольца с образованием N-нитрозопиперидинов. Если алкил сложный (например октил), реакция почти не происходит.

Большое значение приобрело каталитическое дегидрирование

---

[364] Gadamer, Ar. **253**, 284 (1915).
[365] Heller, B. **44**, 2108 (1911).
[366] Meisenheimer, B. **59**, 1848 (1926).
[367] Overhoff, Tilmann, Rec. **48**, 993 (1929).

циклических оснований. Над 30%-ными Pt или Pd на асбесте при 360° пирролидин лишь незначительно переходит в пиррол [368].

Зелинский и Юрьев дегидрируют пирролидин над Pd на асбесте при 160°, а над Rh на асбесте уже при 100° [369].

Почти количественный выход изохинолина получили Рейхерт и Гофман [370], работая по методу Шпэта [371]. Растирают тетрагидроизохинолин с 10—15% палладиевой черни и нагревают на песочной бане до начала выделения водорода, а затем до 170°. Продукт реакции извлекают хлороформом.

Удобный путь получения папаверина состоит в каталитическом дегидрировании легко доступных гидропроизводных папаверина (из вератрола).

Получение папаверина [372]. 2 *г* палладиевой черни + 50 *см*³ дигидрофелландрена (растворитель) кипятят 3 мин., добавляют 95 *г* дигидропапаверина, кипятят 5 час., охлаждают в струе CO_2 до 150° и быстро фильтруют. При охлаждении папаверин выпадает почти целиком.

При нагревании пиридина с водным раствором персульфата калия ($K_2S_2O_8$) на водяной бане с обратным холодильником образуется персульфат 2-пиридилпиридиния с выходом в 44% из расчета на персульфат [373]. Для изолирования его переводят в трудно растворимый перхлорат. Согласно Дорронсоро [374], персульфат натрия разрушает пиридин.

Нагревают 1 *г* пиридина с 40 *г* $Na_2S_2O_8$ в 200 *см*³ воды 8—10 час. на водяной бане до 70—80°. Выделяется CO_2. 82% азота пиридина переходит в NH_3 и 10% в HNO_3. Неокисленными остаются 8% пиридина.

Об окислении пиридиниевых и хинолиниевых оснований с $K_3[Fe(CN)_6]$ см. литературу [374а]. *Доп. перев.*]

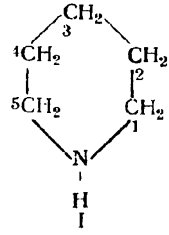
7. Расщепление кольца у циклических оснований

Расщепление колец у циклических оснований основано в принципе на том же явлении, как и распад вторичных, третичных и четвертичных оснований с открытой цепью. Последние отличаются от первых только тем, что все атомы водорода аммиака у них замещены самостоятельными радикалами, а в циклических осно-

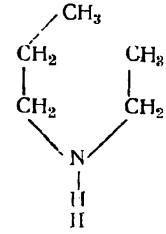
---

[368] Wibaut, Molster и др., Rec. **49**, 1127 (1930).
[369] Зелинский, Юрьев, B. **64**, 101 (1931)
[370] Reichert, Hofmann, B. pharm. **274**, 281 (1936),
[371] Späth, B. **63**, 134 (1930).
[372] Kindler, Peschke, B. pharm. **272**, 236 (1934).
[373] Baumgarten, Dammann, B. **66**, 1633 (1933).
[374] Dorronsoro, C. **1928**, I, 1192.
[374а] Sugasawa, Sugimoto, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) **15**, 49 (1939); C. **1939**, II, 410, 3088.

ваниях два таких радикала соединены при помощи связи между углеродами



пиперидин



этилпропиламин

В соединении (II) при соответствующих условиях можно разорвать одну из связей между углеродом и азотом и получить первичный амин; соединение (I) можно подвергнуть аналогичной операции. Разница только та, что остаток, отделившийся от азота, остается в молекуле благодаря второй связи у третьего С-атома. Методы расщепления различны для вторичных, третичных и четвертичных оснований; кроме того, играет роль природа циклического основания. Наиважнейшие способы следующие:

1. Для вторичных оснований:

Расщепление галоидными соединениями фосфора по методу Брауна.

2. Для третичных оснований:
   а) Метод с бромцианом по Брауну.
   б) Гипохлоритный метод Вильштеттера.
   в) Метод Гадамера с хлоругольным эфиром.
   г) Метод Дильса с азодикарбоновым эфиром.
3. Для четвертичных оснований:
   а) Гофмановский распад.
   б) Восстановительное расщепление.
4. Различные методы расщепления кольца.

а) Вторичные основания

Пятихлористый и пятибромистый фосфор реагируют с бензоильными производными вторичных циклических оснований подобно тому, как они действуют на вторичные основания с открытой цепью; в конце концов, после ряда промежуточных продуктов образуются хлорированные или бромированные амины с открытой углеродной цепью или же происходит отщепление азота, и получаются дигалоидные соединения с открытой цепью. Этот метод, предложенный Брауном [375], так же как и способ отщепления алкилов от вторичных алифатических аминов галоидными соединениями фосфора, имеет большое значение, тем более, что тот же автор дополнил его другим методом для расщепления третичных

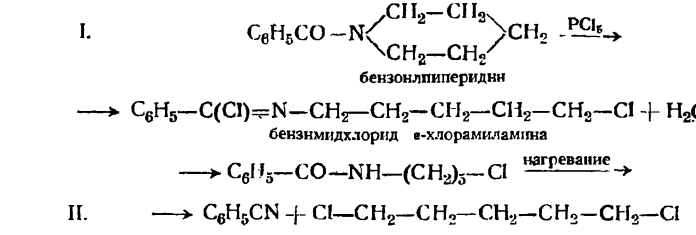
[375] Braun, B. **37**, 2812, 2915, 3210, 3583, 4581, 4723 (1904); **42**, 2035, 2219, 2532 (1909); **43**, 1352, 3209 (1910); **45**, 1262 (1912); **46**, 3169 (1913); **47**, 3023 (1914); **49**, 501, 977, 1283, 2613, 2625 (1916); **50**, 50 (1917).

аминов и циклических оснований при помощи бромистого циана.

Этот способ чрезвычайно плодотворен не только при выяснении вопросов строения, но и как синтетический метод, так как образующиеся при действии галоидных соединений фосфора (и бромистого циана) дигалогениды и галоидированные амины находят самое разнообразное применение.

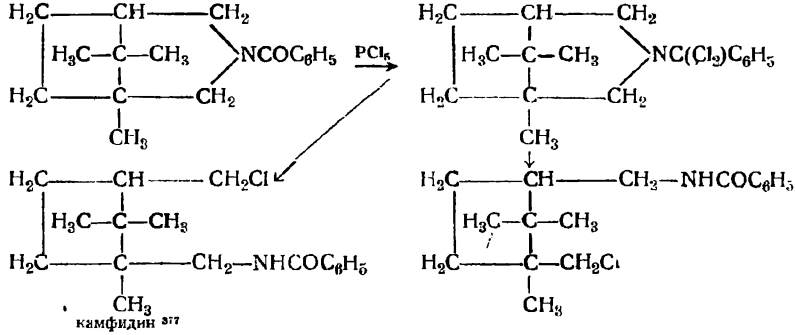
Подробно об этом методе см. «Аминогруппа и иминогруппа» (стр. 564 и сл.). Здесь приводится лишь несколько примеров его выполнения и течения реакции.

Расщепление кольца пиперидина происходит согласно следующей схеме [376]:

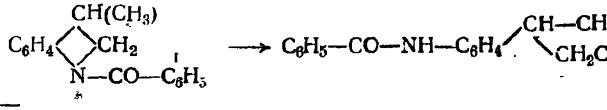


Расщепление кольца пиперидина

О расщеплении кольца пиперидина и получении γ-хлорамиламина, дихлорпентана и т. д. см. «Аминогруппа и иминогруппа». Более сложные циклические основания ведут себя аналогично, например:

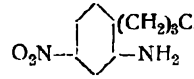


Бензоилдигидроскатол [378] переходит в *о*,δ-хлоризопропилбензанилид

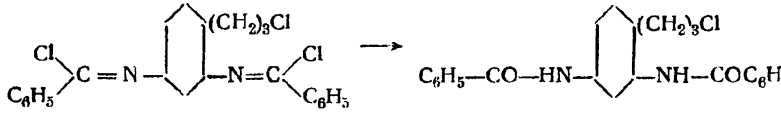


[376] Braun, B. **37**, 2915 (1904).
[377] Braun, B. **42**, 1429 (1909).
[378] Braun, B. **45**, 1912 (1912).

7-Нитротетрагидрохинолин [379] образует 2-хлорпропил-5-нитроанилин



7-Аминотетрагидрохинолин [379] переходит через хлорид бензимида в дибензоил-2,4-диаминофенилпропилхлорид



б) Третичные циклические основания

Расщепление третичных циклических оснований может быть достигнуто несколькими методами, которые можно разделить на прямые и косвенные. Первые позволяют непосредственно разлагать имеющееся третичное основание; при вторых приходится сперва переводить основание в четвертичное соединение. Поэтому косвенные методы будут рассмотрены далее (стр. 845).

Метод бромистого циана по Брауну

Об этом методе см. «Аминогруппа и иминогруппа» (стр. 564). То же самое касается и гипохлоритного метода Вильштеттера (см. «Аминогруппа и иминогруппа», стр. 577).

Действие хлоругольного эфира на третичные циклические основания

Действие хлоругольного эфира на третичные циклические основания [380] протекает так же, как и реакция с бромистым цианом. При этом в зависимости от прочности связи азота в ядре происходит или отщепление алкилов или разрыв кольца. В качестве промежуточного продукта образуется не поддающийся выделению продукт присоединения с пятивалентным азотом, связанным с двумя электроотрицательными группами.

Реакция заходит дальше, чем при действии бромистого циана: под влиянием водной щелочи происходит отщепление HCl и образование ненасыщенного соединения.

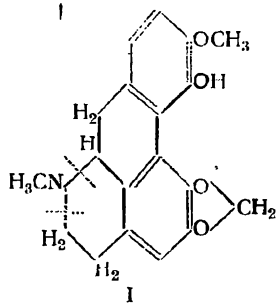
Расщепление азотсодержащего ядра бульбокапнина (I), мыслимое в двух направлениях (II и III), протекает в действительности

---

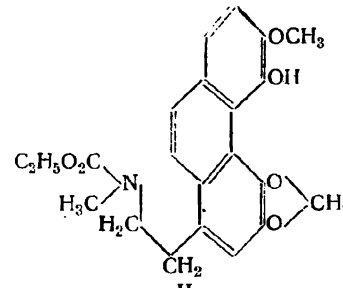
[379] Braun, B. 46. 3169 (1913).
[380] Gadamer, Knoch, Ar. 259, 135 (1921).

только в сторону образования соединения (II). При расщеплении лауданозина также вместо двух возможных получается только одно вещество. В присутствии пиридина из первоначального продукта реакции образуется наряду с неизмененным пиридином, хлоргидратом его и CO_2 небольшое количество хлористого этилпиридина. Морфин, кодеин, тебаин образуют с хлоругольным эфиром, так же как и с бромистым цианом, несколько стадий продуктов разложения. У тебаина идет количественное расщепление кольца, у морфина и кодеина в основном происходит только этерификация гидроксильной группы.

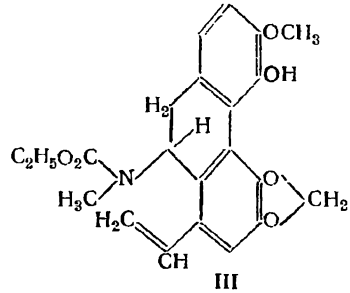
Сфера действия хлоругольного эфира менее обширна, чем бромистого циана. Пиперидиновое и пиррольное ядра, а также ядро тетрагидрохинолина очень устойчивы по отношению к этому реактиву, ядро тетрагидроизохинолина значительно легче разрушается. Поэтому хлоругольный эфир может считаться мягким, действующим уже при обыкновенной температуре групповым реактивом на производные тетрагидроизохинолина.



I



II



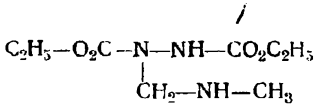
III

Метод Дильса с азодикарбоновым эфиром

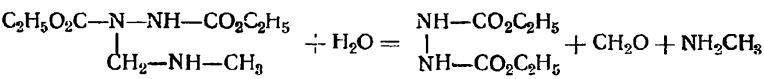
Очень легко действующим и широко применимым методом для отщепления алкильных групп от аминов является способ Дильса и Фишера, основанный на расщеплении продуктов присоединения эфиров азодикарбоновых кислот и аминов[381]. Этот способ пригоден и для разложения алкалоидов с алкильной группой у азота.

[381] Diels, Fischer, B. 47, 2043 (1914).

Диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты соединяется, например, с диметиламином в красиво кристаллизующееся соединение с вероятной формулой [382]



Это соединение распадается при нагревании с разбавленными кислотами на гидразоэфир, формальдегид и монометиламин



Аналогичную реакцию удалось установить и для метилпиперидина, атропина, морфина и кодеина.

При проведении этой реакции нагревают выделенный продукт присоединения азодикарбонового эфира и амина с соляной кислотой на водяной бане. Можно произвести отщепление алкильных групп также и без выделения промежуточного продукта.

Получение N-диметилкодеина из кодеина. В раствор 10 *г* кодеина в 30 *см*³ метилового спирта вносят по каплям, избегая слишком бурной реакции, 10 *см*³ азоэфира. По окончании реакции метиловый спирт отгоняют при слабом нагревании в вакууме и оставляют продукт реакции на водяной бане при 40° до тех пор, пока он не превратится в светложелтую, хрупкую массу, которую растворяют в 40 *см*³ 0,1*N* HCl и нагревают на водяной бане; через некоторое время начинается сильное выделение формальдегида. Нагревание следует продолжать, пока выделение не прекратится. При охлаждении красно-коричневый раствор застывает в густую кристаллическую кашу, которую отфильтровывают, промывают небольшим количеством ледяной воды и перекристаллизовывают из 50%-ного спирта. Выход 4 *г*.

в) Расщепление четвертичных оснований (см. также стр. 562)

По Гофману

Циклические аммониевые основания распадаются при перегонке, так же как и основания с открытой цепью, на спирт (или воду), насыщенный углеводород и третичный амин [383]. В зависимости от прочности ядра может произойти и расщепление его [384].

Гидрат окиси N-диметилпиперидиния распадается с расщеплением ядра по схеме I.

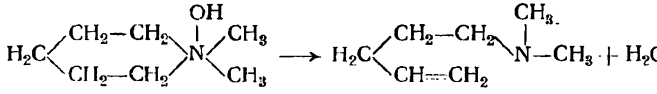
---

[382] Diels, Fritzsche, B. **44**, 3021 (1911); Diels, Paquin, B. **46**, 2008 (1913).

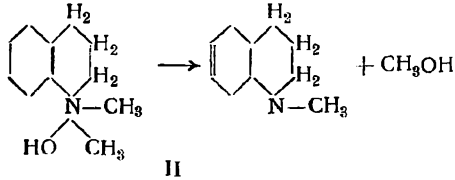
[383] Hofmann, B. **14**, 661 (1881).

[384] Ladenburg, B. **16**, 2058 (1883); Merling, **B. 17**, 2139 (1884); **19**, 2628 (1886); A. **264**, 310 (1891); Willstätter, B. **33**, 365 (1900).

Напротив, гидрат окиси N-диметилтетрагидрохинолиния при этой реакции теряет только метильную группу (II)



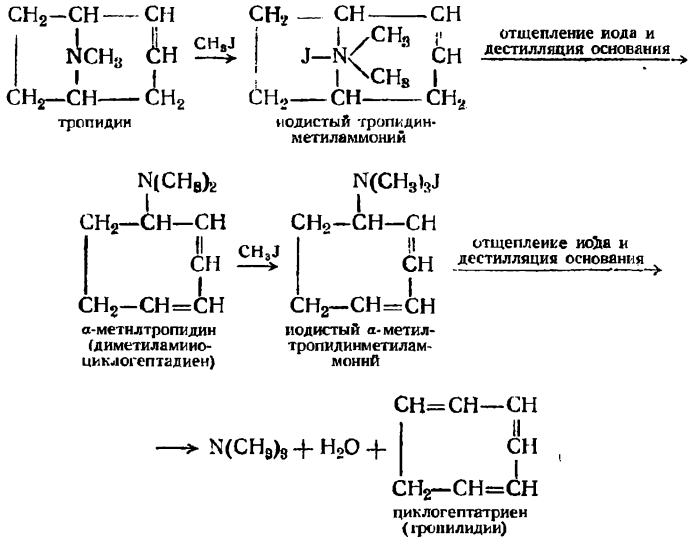
I



II

Этот старинный метод разложения с расщеплением кольца циклических оснований одновременно с приложением этого же метода к образующимся основаниям с открытой цепью сыграл большую роль при определении строения алкалоидов.

Повторным алкилированием азотсодержащих продуктов разложения с образованием четвертичных оснований, переводом их в свободные основания и перегонкой удалось во многих случаях выделить углеродный скелет, лежавший в основе исследуемого соединения[385]. В качестве примера приведем распад тропидина в циклогептатриен (тропилидин)

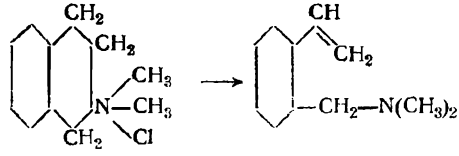


[385] Обширная сводка литературы см. M-J. Bd. II, t. 3, 1923.

О технике расщепления подробно см. «Третичные амины» стр. 781. Дальнейшее в литературе [386].

Восстановительное расщепление амальгамой натрия по Эмде

Относительно техники расщепления см. «Третичные амины». По этому методу хлористый диметилпипериди́ний не расщепляется [387], а хлористый N-диметилтетрагидроизохинолиний распадается с образованием *о*-винилбензилдиметиламина



Полученный ненасыщенный амин чище, чем тот продукт, который можно выделить после расщепления по Гофману. Дальнейший распад до *о*-метилстирола протекает также очень гладко, в то время как метод Гофмана не применим для разложения тех аминов, которые образовались с расщеплением связи C—N со стороны вторичного углеродного атома [388].

Хлористый N-диметилтетрагидрохинолиний [389] может расщепляться по этому методу; при этом образуется 60% γ-диметиламинопропилбензола и 40% кайролина (N-метилтетрагидрохинолина). Для выделения кайролина из смеси его переводят в нитрозопроизводное или при помощи формальдегида в производное дифенилметана; оба эти соединения не летучи с водяным паром.

Расщепление хлористых метилпропилтетрагидрохинолиния и N-диметилтетрагидро-*р*-N-диметилтетрагидро-*р*- и *о*-толухинолиния описано в литературе [390].

Хлористый метилаллилтетрагидрохинолиний отщепляет целиком аллильную группу и переходит исключительно в кайролин [390].

При восстановительном расщеплении хлористого диметилдигид-

---

[386] Merling, B. **24**, 3108 (1891); A. **264**, 314 (1891); Ladenburg, B. **16**, 2057 (1883); Willstätter, B. **33**, 368 (1900); Knorr, B. **39**, 1414 (1906); Pschorr, B. **40**, 1980 (1907); Braun, B. **33**, 2728, 2734 (1900); **35**, 1270 (1902); **36**, 2286, 2651 (1903); **42**, 2532 (1909); **64**, 2610 (1931).

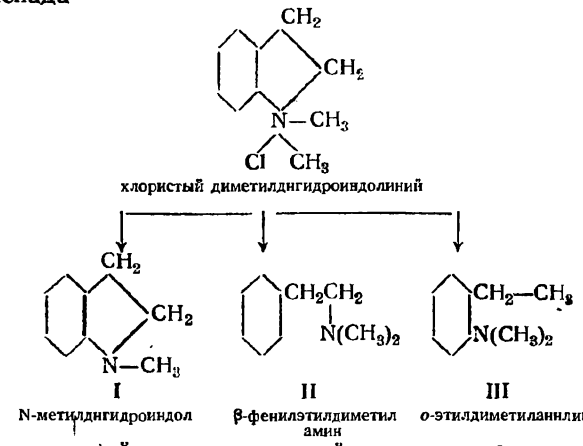
[387] Emde, Apl. **25**, 752 (1910).

[388] Emde, A. **391**, 93, 98 (1912).

[389] Braun, B. **49**, 501 (1916).

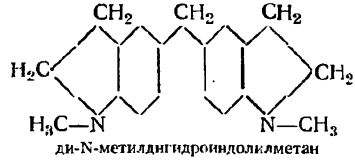
[390] Braun, B. **50**, 50 (1917).

роиндолиния образуются все три теоретически возможных продукта распада [392].



Разделение этой смеси оснований довольно затруднительно, но его можно произвести по методу, данному Брауном.

Расщепление хлористого диметилдигидроиндолиния. Иодистый N-диметилдигидроиндолиний (из N-метилдигидроиндола и CH_3J) подвергают обменному разложению со свежеосажденным хлористым серебром. Затем в концентрированный раствор образовавшегося хлорида вносят порциями двойное против теории количество 5%-ной амальгамы натрия; начинает выпадать бурое масло, количество которого постепенно растет. Примерно через 8 час. оно достигает более 90% от теории. Полученный продукт обрабатывают на водяной бане избытком формальдегида и соляной кислоты, добавляют щелочь и отгоняют с водяным паром. В отгоне около 11 *г* (из 40 *г* сырого продукта) вещества основного характера; главная масса остается в неперегоняющемся остатке в виде густого затвердевающего при охлаждении масла. Оно представляет собой производное дифенилметана, образовавшееся из формальдегида и N-метилдигидроиндола (I)



ди-N-метилдигидроиндолилметан

. Чтобы разделить соединения (II и III), обрабатывают смесь на холоду иодистым метилом, причем (II) переходит в четвертичный иодид $C_6H_5—CH_2—CH_2—N(CH_3)_3J$, а (III) в качестве аналога диметил-*о*-толуидина остается неизмененным. Количество соединения (I) равняется 75%, (II) равняется 8% и (III) 17%.

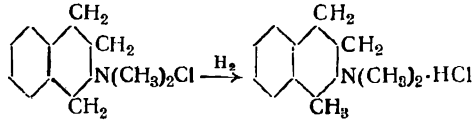
При восстановительном расщеплении можно, так же как и при методе с бромистым цианом, делать заключения об относительной прочности отдельных колец.

Из того факта, что у индола количество образовавшегося циклического соединения (I) равно 75%, а у хинолина всего 40%,

[392] Braun, B. 49, 1283 (1916).

можно сделать вывод, что ядро хинолина легче распадается при восстановительном расщеплении, чем ядро индола. При распаде гидратов окисей N-диметилтетрагидрохинолиния и N-диметилдигидроиндолиния, по Гофману, происходит только отщепление метилового спирта без расщепления кольца.

[Для восстановительного расщепления четвертичных оснований можно также пользоваться каталитическим методом [393]. Катализатором служат $Pd\text{-}BaSO_4$ или окись платины-платиновая чернь. Реакция ведется при комнатной температуре, без давления, в растворе ледяной уксусной кислоты. Тетрагидрохинолиний переходит в фенопропиламин, а тетрагидроизохинолиний и его производные дают соответственно *о*-толилэтиламин и его производные. Например, N-диметилтетрагидроизохинолиний распадается количественно по схеме



Под влиянием амальгамы натрия распад идет с образованием *о*-винилбензилдиметиламина. *Доп. перев.*]

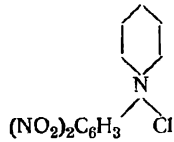
г) Различные методы расщепления кольца

1. При нагревании пиперидина с иодистоводородной кислотой до 300° происходит расщепление его на аммиак и н.-пентан.

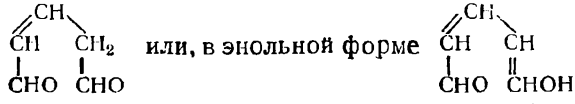
2. При окислении пиперидина перекисью водорода образуются δ-аминовалеральдегид и амид н.-глутаровой кислоты [394].

3. Окисление бензоилпиперидина перманганатом калия ведет к образованию δ-бензоиламино-н.-валериановой кислоты [395].

4. Динитрохлорбензол присоединяется к пиридину [396] с образованием соединения с формулой

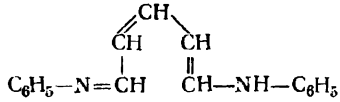


Это соединение легко распадается на производные глутарового альдегида



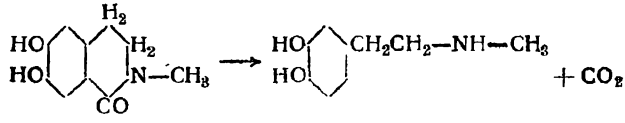
[393] Emde, Kull, B. pharm. **272**, 469 (1934).
[394] Maass, Wolffenstein, B. **31**, 2691 (1898).
[395] Schotten, B. **17**, 2544 (1884).
[396] Zincke, A. **330**, 368 (1904); **333**, 328 (1904); J. pr. **85**, 211 (1912).

В присутствии анилина оно дает кроме динитроанилина вещество строения

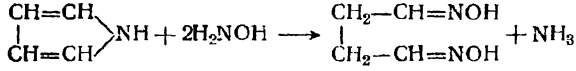


5. Производные *l*-кетотетрагидроизохинолина расщепляются при нагревании с концентрированной соляной кислотой. Реакция идет с выделением углекислоты; образуются производные фенилэтиламина [397].

Получение 3,4-диоксифенилэтилметиламина. Нагревают в течение нескольких часов 10 *г* *l*-кето-6,7-диокси-2-метилтетрагидроизохинолина в 60 *см*³ концентрированной соляной кислоты до 160—170°



Ядро пиррола удается расщепить при помощи гидроксиламина; сам пиррол при этой реакции переходит в сукцинидальдоксим



[Окисление пиридина смесью $KMnO_4 + H_2SO_4$ (в эквив. колич.) при 70° быстро ведет к полному разрушению пиридина с выделением CO_2. Азот переходит в аммиак и частично в азотную кислоту [398]. Хинолин, изохинолин и пиперидин распадаются в этих условиях уже без нагревания.

При нагревании гомологов пиридина и хинолина с двуокисью селена в ксилоле или амиловом спирте до 125° происходит окисление в соответствующие карбоновые кислоты [399].

Гидрогенизация хинолина с MoS_3 под давлением в 100—110 *ат* и 210—220°, ведущая к образованию тетрагидрохинолина, при более высоких температурах ведет к распаду; образуются гидрированные производные анилина и его гомологов [400].

Трейбс описывает расщепление пиридина при помощи $CHCl_3$ и NaOH. Через несколько недель взаимодействия с пиридином при обыкновенной температуре в продуктах реакции можно обнаружить HCN и β-винилакриловую кислоту $CH_2=CH-CH=CH-CO_2H$ [401].

Вероятно, реакция идет по следующей схеме:

$$C_5H_5N + CHCl_3 + 5NaOH = C_5H_5O_2Na + NaCN + 3NaCl + 3H_2O$$

Доп. перев.]

---

[397] Pyman, Soc. **97**, 264 (1910).
[398] Délépine, C. r. **184**, 206 (1927).
[399] Henze, B. **67**, 750 (1934).
[400] Рапопорт, ЖОХ **9**, 1456 (1936).
[401] Treibs, A. **497**, 297 (1932).

АМИНОКИСЛОТЫ, ДИКЕТОПИПЕРАЗИНЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ[1]

Перевод и дополнения кандидата химических наук *М. М. Ботвиник* под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова*

Аминокислоты

Аминокислоты содержат карбоксильную COOH- и аминную NH_2- или NR_2-группы. Аминогруппа связана с углеродом так же прочно, как и у аминов.

Многие аминокислоты встречаются в животных и растительных тканях в качестве главной составной части белков. Вследствие этого они тесно связаны с жизненными процессами и будут в дальнейшем рассмотрены особо.

Аминокислоты различаются по числу и положению аминогрупп. Они будут рассмотрены в следующем порядке.

1. α-Моноаминокислоты, например α-аминопропионовая кислота (аланин) $CH_3CH(NH_2)COOH$.

2. β,γ-Моноаминокислоты, например β-аминомасляная кислота $CH_3CH(NH_2)CH_2COOH$.

3. Моноаминодикарбоновые кислоты, например α-аминоглютаровая кислота (глютаминовая) $HOOCCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$.

4. Диаминокислоты, например α,ε-диаминокапроновая кислота (лизин) $NH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$.

При введении новых заместителей образуются новые классы аминокислот:

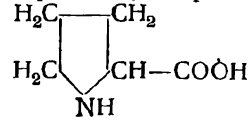
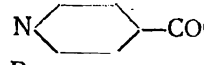
5. а) Оксиаминокислоты (заместитель OH), например серин — β-окси-α-аминопропионовая кислота $(OH)CH_2CH(NH_2)COOH$, тирозин — *p*-оксифенилаланин $OHC_6H_4CH_2CH(NH_2)COOH$.

б) Тиоаминокислоты, как цистеин $(SH)CH_2CH(NH_2)COOH$ и т. д.

---

[1] Глава включает методы синтеза, свойства и основные методы анализа аминокислот, дикетопиперазинов и полипептидов, опубликованные до 1941 г. Более поздние данные о синтезе и свойствах этих соединений вошли в „Дополнения". Раздел, посвященный методам анализа аминокислот, полипептидов и дикетопиперазинов, остался без изменений: последние современные методы в нем не отражены. Однако, приведенные методы анализа не потеряли своего значения и могут быть рекомендованы для исследования смесей аминокислот.

Новые методы анализа (хроматографический, микробиологический, изотопный и др.) настолько обширны и интересны, что им следует посвятить отдельную монографию.

6. Аминокислоты в более широком смысле, содержащие основной азотистый остаток в гетероцикле, например α-пирролидинкарбоновая кислота (пролин)  , γ-пиридинкарбоновая кислота  .

7. Бетаины. Внутренние соли аминокислот, содержащие третичную аминогруппу, например бетаин $(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2\overset{-}{C}O$.

А. ПОЛУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ

I. Получение α-моноаминокислот

1. Действие аммиака на галоидозамещенные кислоты *

$$CH_2Cl—COOH + 2NH_3 = CH_2(NH_2)—COOH + NH_4Cl$$

Этот метод наиболее прост и удобен, так как галоидированные жирные кислоты в большинстве случаев легко доступны и реакционноспособны. Этим способом могут быть получены почти все виды аминокислот. Для введения аминогруппы употребляют аммиак в виде его водных и спиртовых растворов. Замещение происходит при комнатной температуре в течение одного или нескольких дней или же при непродолжительном нагревании в запаянных трубках до высокой температуры. В некоторых случаях целесообразно пользоваться жидким аммиаком без растворителя (об условиях см. «Аминогруппа и иминогруппа», стр. 435).

Для реакции имеют значение почти исключительно хлор- или бромпроизводные, реже иодпроизводные кислот. Особенно реакционноспособными являются бромсодержащие соединения. Так как, кроме того, они обычно и более доступны, чем хлорпроизводные, то ими преимущественно и пользуются.

Реакция между галоидированными кислотами и аммиаком идет не только в вышеуказанном направлении. Образующиеся сначала аминокислоты, в свою очередь, реагируют с галоидозамещенными кислотами с образованием иминокислот

$$Cl—CH_2—COOH + 2NH_3 = NH_2—CH_2—COOH + NH_4Cl$$

$$\underset{}{Cl—CH_2—COOH} + \underset{\text{гликоколь}}{NH_2—CH_2—COOH} + NH_3 = \underset{\text{дигликоль-имино-кислота}}{NH—(CH_2—COOH)_2} + NH_4Cl$$

При малом избытке аммиака иминокислоты становятся главным продуктом реакции. В некоторых случаях вместо аминокислот

* См. Дополнения.

образуются амиды кислот. Так, бромянтарная кислота дает маламиновую кислоту[1а] $COOH — CHOH — CH_2 — CONH_2$. Одновременно при соответствующих условиях образуется до 18% аспарагиновой кислоты. Лишь при замене аммиака его производными реакция протекает более гладко.

Для получения гликоколя Перкин и Дюппа[2] нагревали бромуксусную кислоту с аммиаком, а Кагур[3] — хлоруксусную кислоту с раствором аммиака в разбавленном спирте. Для получения бо́льших количеств Краут[4] дает следующий метод.

Получение гликоколя. К 12—13 *л* 26,5%-ного водного аммиака прибавляют по каплям при механическом перемешивании 1 *кг* монохлоруксусной кислоты, растворенной в равном количестве воды. Через 24 часа главную массу избыточного аммиака удаляют просасыванием воздуха, а затем выпаривают жидкость на водяной бане до полного удаления аммиака. Оставшийся раствор кипятят со свежеосажденной окисью меди и отфильтровывают. Из темносинего фильтрата можно выделить главную массу медной соли гликоколя кристаллизацией или же вместо этого фильтрат можно выпарить досуха, вновь растворить в 2 *л* воды и высадить медную соль прибавлением 2 *л* абсолютного спирта. Через 24 часа медную соль гликоколя отфильтровывают и промывают последовательно 60, 80 и 90%-ным спиртом до исчезновения окраски и реакции на хлор в промывных водах. Затем медную соль растворяют в воде, обрабатывают небольшим количеством свежеосажденной гидроокиси алюминия, насыщают сероводородом и несколько минут кипятят; при этом сернистая медь хорошо осаждается. Осадок промывают горячей водой, содержащей сероводород, до тех пор, пока фильтрат при кипячении с окисью меди не перестанет окрашиваться. После сгущения водного раствора гликоколь выкристаллизовывается в виде бесцветных кристаллов.

[Робертсон[5] изучал скорость и направление реакции между водным раствором хлоруксусной кислоты и аммиаком и нашел, что содержание гликоколя в растворе повышается до 86% при соотношениях аммиака и хлоруксусной кислоты 60 : 1.

Ортен и Хилл[6] использовали данные Робертсона и довели выход сырого продукта до 72—74%. Отделение гликоколя от NH_4Cl осуществлялось обработкой 95%-ным метиловым спиртом.

Получение гликоколя. К 4 *л* водного раствора аммиака (уд. в. 0,9) прибавляют постепенно и при взбалтывании 94,5 *г* монохлоруксусной кислоты. После полного растворения последней колбу закрывают пробкой и оставляют стоять 48 час. при комнатной температуре. Бесцветную или слабо желтую жидкость концентрируют затем на водяной бане в вакууме приблизительно до 200 *см*³. Концентрированный раствор разбавляют водой до 250 *см*³ и переносят в двухлитровый стакан. Затем постепенно прибавляют при перемешивании 1500 *см*³ (6 объемов) 95%-ного метилового спирта и ставят на 4—6 час. в холодильный шкаф для полной кристаллизации гликоколя. Жидкость декан-

---

[1а] Walden, Lutz, B. **30**, 2795 (1897); Lutz, B. **35**, 4369 (1902); **41**, 841 (1908); см. также Fischer, Reif, A. **363**, 119 (1908); Fischer, Raske, B. **40**, 1051 (1907).

[2] Perkin, Duppa, A. **108**, 112 (1858).

[3] Cahours, A. **109**, 30 (1859).

[4] Kraut, A. **266**, 295 (1891).

[5] Robertson, Am. Soc. **49**, 2889 (1927).

[6] Orten, Hill, Am. Soc. **53**, 2797 (1931); см. также Boutwell, Kuick, Am. Soç. **52**, 4166 (1930); Benedict, Am. Soc. **51**, 2277 (1929).

тируют через бюхнеровскую воронку, а оставшиеся кристаллы суспендируют в 500 *см*³ 95%-ного метилового спирта и фильтруют. Стакан обмывают дважды 100—120 *см*³ 95%-ного метилового спирта, окончательно промывают гликоколь небольшими порциями эфира и сушат на воздухе. Выход 54—55 *г*, что составляет 72—74% от теории.

Если вещество дает положительную реакцию на аммиак (проба Несслера) и на хлор (с $AgNO_3$), то его перекристаллизовывают. Для этого кристаллы растворяют при нагревании в 210—215 *см*³ воды и осаждают 1250 *см*³ (5 объемами) 95%-ного метилового спирта. Вновь оставляют в холодильном шкафу и обрабатывают, как указано выше. Выход 64—65%.

Краузе[7] предложил действовать аммиаком на медную соль хлоруксусной кислоты и довел выход гликоколя до 70%. Он считает, что продукт получается при этом более чистым.

Тоби и Эйрс[8] получали аланин из α-бромпропионовой кислоты с выходом 65—68%. Очистка проводилась метанолом. *Доп. перев.*]

Из моноброммасляной кислоты получают **аминомасляную кислоту**

$$CH_3{-}CH_2{-}CH(Br){-}COOH + 2NH_3 =$$
$$= CH_3{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}COOH + NH_4Br$$

Получение α-аминомасляной кислоты[9]. В 400 *г* водного раствора аммиака, насыщенного при 0°, вносят небольшими порциями и при хорошем охлаждении 100 *г* броммасляной кислоты. Прозрачный раствор нагревают 6 час. при 100° в запаянных трубках. Образовавшуюся желтую жидкость выпаривают на водяной бане до начала кристаллизации. Сконцентрированный раствор обрабатывают пятикратным объемом 95%-ного спирта и оставляют стоять на 3 часа при комнатной температуре. Для полной очистки растворяют выделившуюся аминокислоту в четырехкратном количестве воды и осаждают спиртом, как указано выше. Перекристаллизацию повторяют несколько раз. Выход 57% от теории.

Отделение аминокислот от одновременно образующихся хлористого и бромистого аммония обычно проводится окисью свинца. Свинец удаляют затем сероводородом, а последний кипячением[10]. Для полноты удаления галоида рекомендуется брать значительный избыток окиси свинца и прибавлять его не сразу, а постепенно. Бромистый аммоний благодаря своей способности к диссоциации может быть удален повторным выпариванием водного раствора *.

[Выход значительно повышается, если удалять соли аммония экстракцией метиловым спиртом; см. стр. 918 и ссылку[6] на стр. 853. *Доп. перев.*]

Таким путем можно получать очень большое число аминокислот.

Для повышения выходов были испробованы различные видоизменения методов и прибавки. Ненцкий[11] нагревал хлоруксусную

---

[7] Krause, Ch. Z. **55**, 666 (1931).

[8] Tobie, Ayres, Am. Soc. **59**, 950 (1937).

[9] E. Fischer, B. **33**, 2388 (1900).

[10] Clark, Fittig, A. **139**, 202 (1866); см. также Cocker, Lapworth, Soc. **1931**, 1391.

[11] Nencki, B. **16**, 2827 (1883); Cheronis, Chikago Meeting, sept. 10—15 (1933); Pitsburg Meeting (1936) Am. Soc.

* См. Дополнения.

кислоту с трехкратным по весу количеством сухого порошкообразного углекислого аммония в открытой колбе на сернокислотной бане и получил 20% теоретического количества гликоколя. Часто к водному раствору аммиака прибавляют соду[12] или углекислый аммоний[13].

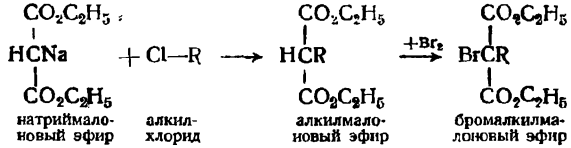
Получение α-аминоизовалериановой кислоты[14]. 500 *г* α-бромизовалериановой кислоты нагревают 8 час. в железном автоклаве при 100° со 1500 *г* водного аммиака, насыщенного при 15°, и 500 *г* порошкообразного углекислого аммония. Давление доходит до 5—6 *ат*. Затем открывают автоклав и образовавшуюся светлокоричневую жидкость доводят еще раз до кипения. При этом иногда выпадает гидрат окиси железа. Его отфильтровывают и раствор упаривают до $^1/_3$ объема. Уже при упаривании, в большей степени при охлаждении, выпадает главная масса аминокислоты в виде почти бесцветных кристаллов. Для выделения остатка маточник слабо подкисляют соляной кислотой, выпаривают досуха и извлекают 1 *л* 80%-ного спирта. При этом хлоргидрат аминокислоты переходит в раствор. При пропускании в фильтрат газообразного аммиака через некоторое время выпадает аминокислота, а аммонийные соли остаются в растворе.

Во избежание рацемизации оптически активные галоидокислоты следует обрабатывать возможно осторожнее[15].

Кислоты с более длинной углеродной цепью также реагируют с аммиаком. При 7—8-часовом нагревании α-монобромстеариновой кислоты с избытком спиртового раствора аммиака до 135—140° образуется *α-аминостеариновая кислота*[16].

Метод малонового эфира*

Малоновый эфир содержит метиленовую группу, водород которой может замещаться как на натрий, так и на бром. Основываясь на этих свойствах, Э. Фишер[17] разработал общий метод синтеза α-бромпроизводных кислот, которые после обработки аммиаком дают аминокислоты



натриймалоновый эфир | алкилхлорид | алкилмалоновый эфир | бромалкилмалоновый эфир

Замещенный эфир нагревают 2—3 часа в запаянной трубке при 50—60° с пятикратным количеством бромистоводородной кислоты (уд. в. 1,78), омыляя его в соответствующую кислоту. Последняя

[12] Mauthner, Suida, M. **9**, 735 (1888); **11**, 373 (1890).

[13] Walden, Lutz, B. **30**, 2795 (1897); Lutz, B. **35**, 4369 (1902); **41**, 841 (1908), см. также Fischer, Reif, A. **363**, 119 (1908); Fischer, Raske, B. **40**, 1051 (1907).

[14] Slimmer, B. **35**, 400 (1902).

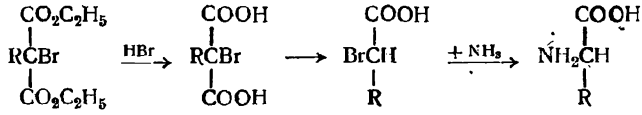
[15] Fischer, Carl, B. **39**, 3996 (1906).

[16] Hell, Sadomsky, B. **24**, 2395 (1891).

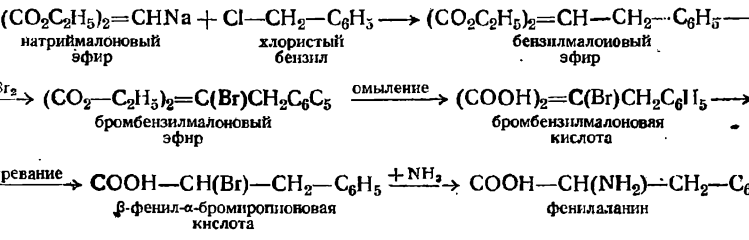
[17] E. Fischer, Schlotterbeck, B. **37**, 2362 (1904); Fischer, Schmitz, B. **39**, 351 (1906).

* См. Дополнения.

при нагревании до 140—150° теряет молекулу угольной кислоты. Затем действуют аммиаком



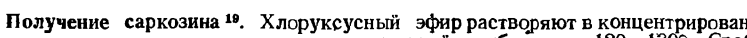
Этим методом был, например, получен фенилаланин:



Указанная последовательность реакций может быть изменена. Так, можно сначала омылить замещенный малоновый эфир, а потом бромировать.

Получение изобутилброммалоновой кислоты[18]. 14,5 *г* натрия растворяют в 10-кратном количестве спирта и прибавляют 100 *г* малонового эфира и 90 *г* изобутилбромида. Полученную смесь нагревают 4—5 час. с обратным холодильником до исчезновения щелочной реакции. Выделенный обычным способом изобутилмалоновый эфир омыляют концентрированным раствором едкого кали следующим образом: 100 *г* эфира вливают при комнатной температуре в раствор 208 *г* едкого кали в 167 *г* воды и взбалтывают. При нагревании смеси до кипения эфир омыляется. Кислоту бромируют затем по методу Фишера[18], растворяя 50 *г* ее в сухом эфире и постепенно прибавляя $1^1/_3$ моля брома. Образовавшаяся изобутилброммалоновая кислота при нагревании в вакууме отщепляет угольную кислоту и переходит в α-бромизокапроновую, которая постепенно перегоняется.

Если вместо аммиака подействовать на галоидированные кислоты аминами, то образуются замещенные аминокислоты. Хлоруксусная кислота дает с метиламином метиламиноуксусную кислоту (саркозин, метилгликоколь)



Получение саркозина[19]. Хлоруксусный эфир растворяют в концентрированном растворе метиламина и нагревают в запаянной трубке при 120—130°. Свободный метиламин удаляют выпариванием, а соль его разрушают кипячением с баритовой водой до исчезновения запаха метиламина. Барит удаляют серной кислотой и фильтрат сгущают до сиропа. Полученную таким образом солянокислую соль растворяют в воде, разлагают углекислым серебром, обесцвечивают животным углем и вновь сгущают до сиропа. Через несколько дней последний нацело закристаллизовывается.

---

[18] E. Fischer, B. **37**, 3062 (1904).
[19] Volhard, A. **123**, 261 (1862).

[Саркозин можно получить действием диметилсульфата на N-бензолсульфоглицин с последующим отщеплением бензолсульфокислоты [20]. *Доп. перев.*] *

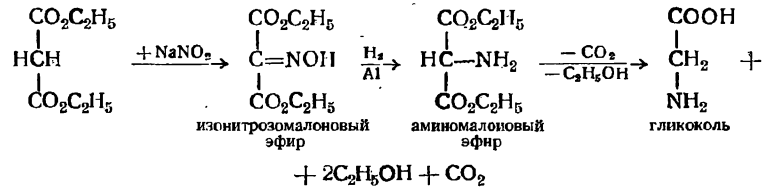
Метиламин употребляется в водном, спиртовом или бензольном растворах.

Варьируя амины и кислоты, можно получить большое число соединений [21].

Если вместо аммиака употреблять третичные амины, то получаются не аминокислоты, а бетаины [22].

В 1923 г. Путохин [23] впервые применил аминомалоновый эфир для синтеза аминокислот. Им был получен пролин с выходом 23%. В 1930 г. Лёкен и Церше использовали эту реакцию как общую для синтеза аминокислот.

При действии на малоновый эфир в уксуснокислой среде нитритом натрия получается изонитрозомалоновый эфир с 90%-ным выходом. Последний восстанавливается амальгамой алюминия в аминомалоновый эфир, который при омылении и отщеплении угольной кислоты дает аминокислоту



$$+ 2C_2H_5OH + CO_2$$

Авторы получили гликоколь, лейцин, фенилаланин и аминоаллилуксусную кислоту.

Получение лейцина. 1. Получение нитрозомалонового эфира [24]. К раствору 160 *г* малонового эфира в 180 *г* ледяной уксусной кислоты прибавляют малыми порциями 190 *г* нитрита натрия, растворенного в возможно меньшем количестве воды. Прибавление ведут медленно, особенно вначале, добавляя последующую порцию после прекращения выделения газа. Реакционную смесь, разделившуюся на 2 слоя, помещают в делительную воронку, дают отстояться в течение нескольких часов и отделяют верхний слой. Его растворяют в двукратном объеме эфира, нейтрализуют очень слабым раствором $NaHCO_3$, промывают несколько раз водой и после отгонки растворителя перегоняют в вакууме. Темп. кип. 172° при 12 *мм*. Выход 80—90% от теории.

2. Получение аминомалонового эфира. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, по-

---

[20] Cocker, Lapworth, Soc. **1931**, 1894. [Саркозин выгоднее получать из кофеина гидролизом последнего баритом. *Прим. ред.*]

[21] Heintz, A. **129**, 35 (1864); **132**, 1 (1864); Lindenberg, J. pr. **12**, 244 (1875); DuVillier, A. ch. [5], **20**, 188 (1880).

[22] E. Fischer, B. **40**, 5000 (1907); Willstätter, B. **35**, 603 (1902); Koerner, Menozzi, B. **16**, 2670 (1883).

[23] Путохин, B. **56**, 2213 (1923); Locquin, Cerchez, Bl. [4], **47**, 1386 (1930); Cerchez, Bl. [4], **47**, 1381 (1930). О приготовлении амальгамы алюминия см. Cerchez (цитировано выше).

[24] Locquin, Cerchez, C. r. **186**, 1360 (1928); Bl. [4], **47**, 1280 (1930).

* См. Дополнения.

мешают 25 *г* изонитрозомалонового эфира и 200 *см*³ эфира. Затем прибавляют амальгаму алюминия, приготовленную из 6 *г* алюминиевых пластинок, и пускают мешалку. Тотчас же начинается реакция, и эфир закипает. Когда кипение эфира несколько замедлится, прибавляют из капельной воронки 36 *г* воды, добавляя ее с такой скоростью, чтобы эфир продолжал слегка кипеть. От способа введения воды зависит выход. Опыт длится 4—5 час. Затем дают жидкости отстояться, переливают ее в круглодонную колбу, снабженную воздушным холодильником, нагревают на бане до кипения эфира, быстро фильтруют, экстрагируют несколько раз осадок гидрата окиси алюминия кипящим эфиром и вытяжки, если они загрязнены, фильтруют. Затем отгоняют растворитель и остаток разгоняют в вакууме. Аминомалоновый эфир перегоняется при 116—118° при 12 *мм* или при 122—123° при 16 *мм*. Выход 65% от теории[24а].

3. α-Аминоизобутилмалоновый эфир[23]. Растворяют 1 моль аминомалонового эфира в приблизительно двукратном по весу количестве абсолютного спирта и прибавляют небольшими порциями этилат натрия, приготовленный из теоретического количества натрия в 15-кратном количестве спирта[24б]. Смесь окрашивается в красный цвет, и выпадает натрийаминомалоиат. После прибавления всего количества этилата натрия оставляют стоять на полчаса и прибавляют сразу 1 моль изобутилнодида. Затем тщательно закупоривают реакционную склянку и нагревают на соляной бане до тех пор, пока реакция смеси не станет нейтральной (10—12 час.), после этого жидкость отделяют от выпавшего иодистого натрия. Главную массу спирта отгоняют в вакууме, остаток растворяют в небольшом количестве воды и извлекают 3—4 раза эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой, удаляют растворитель и перегоняют в вакууме. Темп. кип. 136° при 14 *мм*; 132° при 11 *мм*. Выход 55% от теории.

14. Получение лейцина[23]. Нагревают аминоизобутилмалоновый эфир с большим избытком воды (приблизительно 20-кратное количество) в течение 6—8 час. в автоклаве при 150°. Лейцин идентифицируют в виде бензоильного производного.

Ридеман и Дюн[25] указывают на следующие недостатки синтеза аминокислот из аминомалонового эфира: 1) выход аминомалонового эфира низок; 2) алкилирование его приводит не только к С-алкильным, но и к N-алкильным производным; 3) аминомалоновый эфир мало стоек. Авторы предлагают поэтому: 1) вести синтез с N-бензоиламиномалоновым эфиром; 2) получать эфир изонитрозомалоновой кислоты по методу Буво и Валя[25а] с бутилнитритом и восстанавливать его до аминомалонового эфира, пользуясь катализатором Ренея по Левину и Шормюллеру[25б]; 3) бензоилировать амииомалоновый эфир в присутствии пиридина; 4) омылять и декарбоксилировать С-алкил-N-бензоиламиномалоновый эфир бромистоводородной кислотой. Описание синтеза см. Дополнения.

Были синтезированы: фенилаланин, лейцин, аспарагиновая кислота, валин, норлейцин[25в] и ряд других аминокислот. *Доп. перев.*]

[24а] Еще лучшие результаты дает восстановление с катализатором Ренея; см. об этом Schmidt, The chemistrty of the aminoacids, 1938; Levene, Schormüller, J. Bi. **106**, 595 (1934).

[24б] Амииомалонат натрия можно готовить также из раствора аминомалоиового эфира, окиси этилена и натрия. *Прим. ред.*

[25] Redemann, Dunn, J. Bi. **130**, 341 (1939).

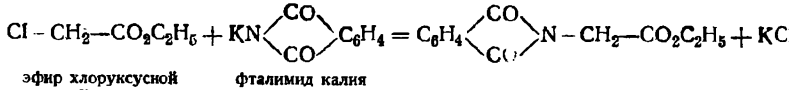
[25а] Bouveault, Wahl, Bl. [3], **29**, 960 (1903).

[25б] Covert, Adkins, Am. Soc. **54**, 4116 (1932); Levene, Schormüller, J. Bi. **106**, 595 (1934).

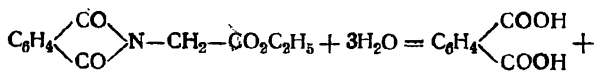
[25в] Painter, Am. Soc. **62**, 232 (1940).

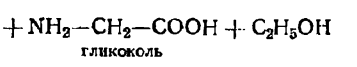
2. Синтез с фталимидом калия
(см. стр. 461 и сл.)

Вместо того чтобы действовать на галоидозамещенные кислоты аммиаком, часто рекомендуют пользоваться фталимидным методом Габриэля [26]. Этим избегают возможности образования побочных продуктов (иминокислот) и лучше используют иногда очень дорогое исходное вещество. Расщепление образующихся фталильных производных идет лучше всего при нагревании с сильными кислотами. Выход аминокислот в некоторых случаях почти количественный



эфир хлоруксусной кислоты — фталимид калия





гликоколь

Если обработкой щелочью перевести эфир фталилгликоколя в гликокольфталоиловую кислоту $C_6H_4(COOH)-CO-NH-CH_2-COOH$, то дальнейшее расщепление идет уже при кипячении с кислотой в колбе с обратным холодильником.

Получение гликоколя. 100 *г* фталимида калия нагревают с 65 *г* эфира хлоруксусной кислоты до 140—150°. Содержимое колбы выливают еще горячим в чашку и после остывания размельчают и растворяют в кипящем 50%-ном спирте. Получают 117 *г* эфира фталилгликоколя.

Этот эфир разлагают двумя способами. По одному из них эфир фталилгликоколя нагревают в запаянной трубке до 200° с концентрированной соляной кислотой; при этом образуются фталевая кислота, хлористый этил и гликоколь. Расщепление идет почти количественно. По второму способу 1 моль эфира фталилгликоколя нагревают в течение короткого времени до кипения с 2 молями едкого кали (10%-ный раствор) и раствор после охлаждения обрабатывают 2 молями дымящей соляной кислоты. Выделившуюся гликокольфталоиловую кислоту обливают двукратным по весу количеством 20%-ной соляной кислоты и нагревают с обратным холодильником при взбалтывании. После 2-часового кипячения, во время которого выделяется фталевая кислота, раствору дают остыть. Раствор содержит хлоргидрат гликоколя наряду с небольшим количеством фталевой кислоты.

[Шрётер [27] предложил действовать на α-галоидированные кислоты ароматическими сульфамидами, в частности *p*-толуолсульфамидом. При этом образуются толуолсульфоаминокислоты; последние при нагревании с концентрированной HCl распадаются на аминокислоту и *p*-толуолсульфокислоту. Были получены гликоколь и аланин. *Доп. перев.*]

---

[26] Gabriel, Kroseberg, B. **22**, 426 (1889); Goedeckemeyer, B. **21**, 2688 (1888); Gabriel, B. **23**, 1767 (1890); **24**, 1365 (1891).

[27] Schroeter, Z. ang. **39**, 1460 (1926).

3. Действие аммиака и синильной кислоты на альдегиды и кетоны *

В 1850 г. Штрекер[28] нашел реакцию, которая позволила получать аминокислоты с бо́льшим на один атом содержанием углерода, чем в исходных альдегидах. Так, из ацетальдегида, аммиака и синильной кислоты получается аланин (см. стр. 514 и след.):

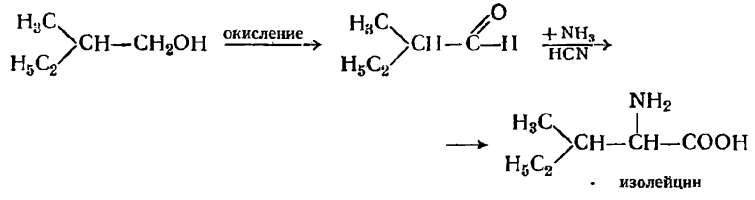
I. $CH_3—CHO + NH_3 = CH_3—CH(OH)—NH_2$

II. $CH_3—CH(OH)—NH_2 + HCN = CH_3—CH(NH_2)—CN + H_2O$

III. $CH_3—CH(NH_2)—CN + 2H_2O = CH_3—CH(NH_2)—COOH + NH_3$

Таким же образом из изобутилового альдегида $(CH_3)_2=CH—CHO$ получают α-аминоизовалериановую кислоту[29] $(CH_3)_2=CH—CH(NH_2)—COOH$, из энантового альдегида — аминокаприловую кислоту[30].

Найденный Эрлихом[31] в патоке изолейцин был им же синтезирован следующим образом:



изолейцин

Так называемый гидробензамид Плёхля $(C_6H_5—CH=N)_2=CHC_6H_5$, получающийся при действии аммиака на бензамид, дает фениламиноуксусную кислоту[32].

Изовалериановый альдегид, полученный окислением амилового спирта бихроматом калия, образует при действии аммиака и синильной кислоты[33] и последующем омылении рацемический лейцин.

Получение рацемического лейцина[34]. 50 *г* изовалерианового альдегида растворяют в 100 *см*³ абсолютного эфира и насыщают при охлаждении сухим аммиаком; образующуюся во время реакции воду отделяют в делительной воронке. Эфирный раствор встряхивают с небольшим количеством углекислого калия, фильтруют и выпаривают в вакууме при температуре не выше 25°. Маслянистый остаток изовалерианового альдегидаммиака, обычно сразу кристаллизующийся, тотчас же суспендируют в 100 *см*³ воды и обрабатывают постепенно, при охлаждении 36 *см*³ 50%-ной синильной кислоты.

---

[28] Strecker, A. **75**, 27 (1850).
[29] Lipp, A. **211**, 359 (1882).
[30] Erlenmeyer, Sigel, A. **176**, 341 (1875).
[31] Erlich, B. **37**, 1809 (1904); C. **1905**, II, 156.
[32] Plöchl, B. **13**, 2118 (1880); **14**, 1139 (1881); см. также Tiemann, Köhler, B. **14**, 1976 (1881) и Erlenmeyer, B. **11**, 147 (1878).
[33] О получении синильной кислоты см. „Циангруппа".
[34] Э. Фишер, Руководство для получения органических препаратов, 1911.
* См. Дополнения.

Суспензию оставляют на 12 час., часто взбалтывая. Затем к реакционной смеси прибавляют 600 *см*³ разбавленной соляной кислоты (400 *см*³ HCl уд. в. 1,19 и 200 *см*³ воды); при этом выделяется осадок, собирающийся в комки. После длительного кипячения осадок растворяется. Тогда прибавляют еще 200 *см*³ воды и вновь кипятят 2 часа. Для удаления соляной кислоты раствор выпаривают на водяной бане, а остаток нагревают с 60 *см*³ воды и слегка пересыщают аммиаком. Выпавший после охлаждения лейцин отфильтровывают на нуче и промывают холодной водой до полного удаления хлористого аммония. Выход около 25 *г*. Выход зависит от качества исходного изовалерианового альдегида. Для полной очистки лейцина растворяют в сравнительно большом количестве горячей воды и кипятят с животным углем. Из охлажденного фильтрата выкристаллизовывается аминокислота. Оставшийся в маточнике лейцин выделяют сгущением раствора или осаждением спиртом.

Две первые операции, указанные выше в уравнениях (I) и (II), можно проводить в обратном порядке: получить сначала цианги дрин и затем превратить его обработкой аммиаком в аминонитрил. Тиман[35] получил этим способом целый ряд аминокислот как жирного, так и ароматического рядов:

$$\text{I. } CH_3CHO + HCN = CH_3CH(OH)-CN$$

$$\text{II. } CH_3-CH(OH)-CN + NH_3 = CH_3-CH(NH_2)-CN + H_2O$$

Реакция идет с альдегидами и кетонами.

Проведение реакции[36]. В толстостенной бутылке, испытанной под давлением, обрабатывают альдегиды или кетоны точно эквивалентным количеством 20—30%-ной водной синильной кислоты, повышая очень медленно температуру водяной бани. Ароматические альдегиды, и особенно кетоны, реагируют несколько медленнее, чем алифатические альдегиды, поэтому их обрабатывают HCN в течение более продолжительного времени при 100° в бане с раствором хлористого кальция. Полученные цианги дрины альдегидов или кетонов смешивают с эквивалентным количеством спиртового раствора аммиака. Если жидкость и через несколько часов будет явно пахнуть аммиаком, ее нагревают в закрытом сосуде, повышая постепенно температуру до 100°. Целесообразнее всего обработать полученный спиртовый раствор концентрированной соляной кислотой и оставить постоять, затем прибавить разбавленной соляной кислоты и омылить при нагревании с обратным холодильником.

Этим методом получают из ацетона α-аминоизомасляную, из диэтилкетона — α-аминодиэтилуксусную[37], из метилэтилкетона — α-аминометилэтилуксусную кислоты[38].

Чтобы избежать работы со свободной синильной кислотой, был поставлен целый ряд исследований.

По Уреху[39], к точно эквивалентному количеству порошкообразного цианистого калия прибавляют эфирный раствор альдегида или кетона и затем постепенно по каплям концентрированную серную кислоту в количестве, необходимом для разложения цианистого калия.

---

[35] Tiemann, B. **13**, 381 (1880).
[36] Tiemann, B. **14**, 1957 (1881).
[37] Tiemann, Friedländer, B. **14**, 1967 (1881).
[38] Slimmer, B. **35**, 400 (1902).
[39] Urech, A. **164**, 259 (1872); см. также фр. пат. 746641, 1/12 1932 (2/6 1933).

Первые две реакции можно также проводить вместе. Под давлением альдегиды[40] и кетоны[41] реагируют непосредственно с цианистым аммонием, образуя аминонитрилы.

Еще более удобным оказался метод, предложенный Зелинским с сотрудниками[42]. Водные или водно-спиртовые растворы цианистого калия и хлористого аммония реагируют в эквимолекулярных соотношениях с альдегидами и кетонами жирного, ароматического и гидроароматического рядов.

Получение α-аминодиэтилуксусной кислоты[42а]. 7,6 *г* цианистого калия и 6,4 *г* хлористого аммония растворяют в 40 *см*³ воды и прибавляют 10 *г* диэтилкетона и 35 *см*³ метилового спирта. Выделяющуюся иногда соль растворяют прибавлением воды. Смесь нагревают около 6 час. при 50—60°, затем добавляют половиный объем дымящей соляной кислоты и на другой день насыщают хлористоводородным газом.

Через 24 часа разбавляют водой, кипятят два часа и выпаривают в вакууме. Остаток солей извлекают смесью эфира и спирта до прекращения реакции с окисью меди (проба на содержание аминокислоты). Получающуюся после отгонки эфира и спирта смесь хлористого аммония и хлоргидрата аминокислоты обрабатывают, как обычно.

[В 1931 г. этот метод был вновь подвергнут подробному изучению Кокером и Лэпвортсом. Авторы нашли, что выход очень сильно зависит от степени чистоты употребляемых веществ. Особенно существенно полное отсутствие щелочных металлов, поэтому авторы рекомендуют проводить реакцию с синильной кислотой и аммиаком. Гидролиз аминонитрила проводят при помощи серной кислоты, которую удаляют углекислым барием. Подробности см. в литературе[43].

Для получения гликоколя часто пользуются метиленаминоацетонитрилом $CH_2=N-CH_2-CN + H_2O = CH_2O + NH_2-CH_2-COOH$. Так, Кларк и Тэйлор [Синтезы органических препаратов, I, 74 (1932)] омыляют метиленаминоацетонитрил бромистоводородной кислотой и отделяют гликоколь от бромистого аммония экстракцией метиловым спиртом в присутствии пиридина.

Энслоу и Кинг омыляют нитрил последовательно серной кислотой и баритом и доводят выход гликоколя до 83%[43а].

Получение гликоколя[43б]. В теплый раствор 48 *г* серной кислоты в 125 *см*³ спирта вливают 34 *г* (0,5 моля) метиленаминоацетонитрила. Реакцию ведут в склянке с притертой пробкой. При взбалтывании нитрил растворяется, и идет выделение формальдегида. Сернокислая соль аминоацетонитрила выпадает в виде больших прямоугольных пластинок. После нескольких часов стояния при 0° соль отфильтровывают и промывают спиртом, охлажденным льдом. Выход 67,2 *г*, что соответствует 87% от теории.

---

[40] Любавин, Ж. **1**, 504 (1881).

[41] Гулевич, В. **33**, 1900 (1900); Гулевич, Васмус, В. **39**, 1181 (1906).

[42] Стадников, Зелинский, В. **39**, 1722 (1906); Ж. **38**, 722 (1906); **40**, 790, 792 (1908); см. также Синтезы органических препаратов, II, 11, 16 (1932).

[42а] Rosenmund, B. **42**, 4473 (1909).

[43] Cocker, Lapworth, Soc. **1931**, 1391.

[43а] Гораздо выгоднее извлекать сначала аминонитрил эфиром, а затем омылять его в эфирном растворе соляной или серной кислотой. *Прим. ред.*

[43б] Anslow, King, Soc. **1929**, 2463.

В фарфоровую чашку наливают 500 *см*³ воды, вносят 270 *г* гидрата окиси бария $[Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O]$ и доводят раствор почти до кипения. Затем добавляют сернокислую соль аминоацетонитрила и кипятят до исчезновения запаха аммиака. Объем жидкости должен быть постоянным. Обычно реакция идет 2,5—3 часа. Для количественного удаления иона бария смесь обрабатывают 50%-ной серной кислотой, осадок отфильтровывают и тщательно промывают. Выпадающие по мере концентрирования раствора кристаллы гликоколя отфильтровывают. После перекристаллизации из воды получают 31,5 *г* гликоколя, т. е. 84% от теории. *Доп. перев.*]

Для ароматических аминов совершенно аналогичный метод был еще ранее опубликован Бухерером [44].

Замещенные аминокислоты получают по методу Штрекера при замене аммиака аминами [45]. [Так, например, Каневская [46] получила цианогидриновым методом метилтирозин, заменив аммиак метиламином. *Доп. перев.*] Однако с повышением молекулярного веса аминов их реакционная способность падает.

[А. Киприянов и Г. Киприянов [47] получали этим методом алкаминокислоты. Заменив аммиак этаноламином, они получили фенилоксэтиламиноуксусную, диметилоксэтиламиноуксусную и оксэтиламиноуксусную кислоты. Реакция идет при комнатной температуре. *Доп. перев.*]

О получении по этому методу бетаинов см. «Получение бетаинов», стр. 906.

По исследованиям Стадникова [48], механизм реакции Штрекера, повидимому, следующий: сначала образуются оксинитрилы $R-CH(OH)-CN$, а из последних аминонитрилы. Так как эти соединения могут, в свою очередь, реагировать друг с другом с образованием нитрилов иминодикарбоновых кислот, то последние часто составляют значительную часть конечных продуктов

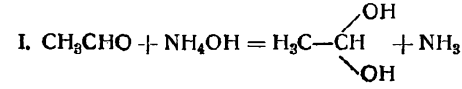
$$R-CH(OH)-CN + R-CH(NH_2)-CN = \begin{matrix} R-CH-CN \\ \diagdown\!NH \\ R-CH-CN \end{matrix}$$

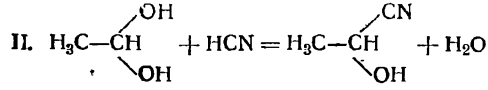
[В 1925—26 г. реакция была подробно исследована Санье [49], который указал на следующий механизм реакции. Альдегид реагирует с аммиаком с образованием гидроальдегида, который с синильной кислотой образует оксинитрил. Последний дает с аммиаком аминонитрил. Две молекулы аминонитрила дают нитрилы иминодикарбоновых кислот, которые также образуются при реакции

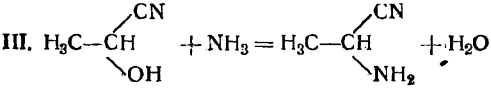
---

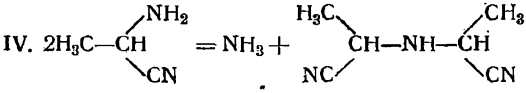
[44] Герм. пат. 157510, 5 дек. 1904; Bucherer, B. **39**, 2033 (1906).
[45] Tiemann, Piest, B. **14** 1982 (1881).
[46] Каневская J. pr. [2], **124**, 48 (1929).
[47] А. Киприянов, Г. Киприянов, ЖОХ **2** [64], 585 (1932); А. Киприянов, Рашкова, ЖОХ 7, 1026 (1937).
[48] Стадников, B. **40**, 1015 (1907); **44**, 48 (1911).
[49] Sannié, Bl. [4], **37**, 1557 (1925); Bl. [4], **39**, 254 (1926).

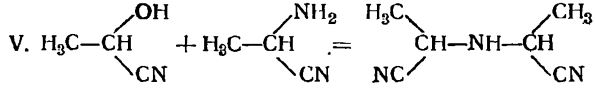
оксинитрила с аминонитрилом. Дальнейшие конденсации приводят к образованию гидроцианальдина











Доп. перев.]

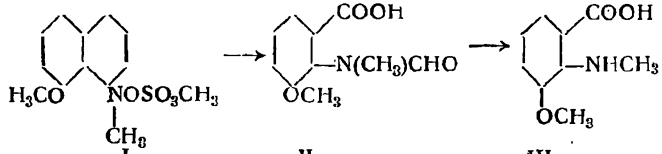
4. Методы окисления *

Получение аминокислот из аминосоединений введением карбоксила при помощи окисления имеет только ограниченное значение, ибо большинство аминоальдегидов и аминокетонов трудно доступно.

В качестве примера упомянем получение аминодиметилуксусной кислоты $(CH_3)_2C(NH_2)COOH$ окислением диацетонамина [50].

Кауфман и Ротлин [51] получили метиловый эфир *m*-метокси-о-метиламинобензойной кислоты (дамасценин) очень изящным методом, расщепляя хинолиновое ядро окислением.

8-Метоксихинолин дает с диметилсульфатом продукт присоединения (I), который при окислении $KMnO_4$ в нейтральной среде на холоду переходит в формилдамасцениновую кислоту (II). После обработки последней метиловым спиртом и соляной кислотой образуется дамасценин (III)



I II III

[50] Heintz, A. **198**, 50 (1879).
[51] Kaufmann, Rothlin, B. **49**, 578 (1916).
* См. Дополнения.

5. Методы восстановления *

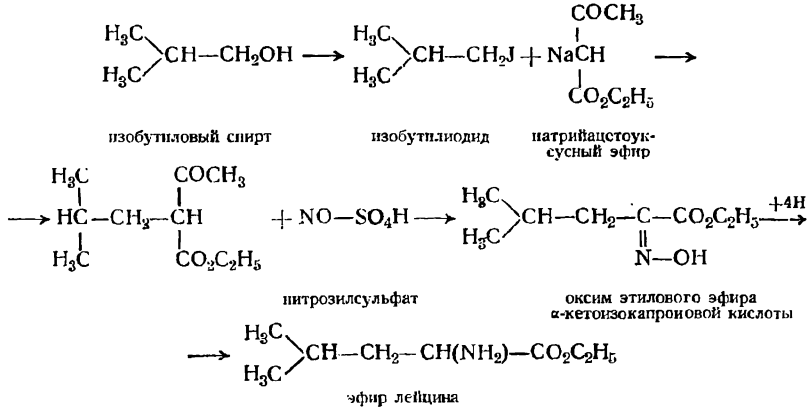
Продукты конденсации кетокислот с гидроксиламином (оксимы, изонитрозокислоты) гидразинами, так же как нитро-, нитрозо- и цианкарбоновые кислоты, как правило, восстанавливаются до аминокислот.

Особое значение имеют легко доступные изонитрозокарбоновые кислоты, которые получаются из кетокислот под действием гидроксиламина или из производных карбоновых кислот действием азотистой кислоты.

а) Восстановление изонитрозосоединений *

Буво и Лёкэн [52] восстанавливают до соответствующих аминокислот эфиры α-оксиминокислот общей формулы $RCN(OH)COOR$.

Синтез лейцина идет по следующей схеме:



По этой же схеме из вторичного бутилиодида $CH_3(C_2H_5)CHJ$ получается изолейцин. См. также стр. 857.

О синтезах из изонитрозокарбоновых кислот и об их восстановлении до аминокислот по Гренахеру [53] будет в дальнейшем указано особо.

[Шемин и Хербст [53a] восстанавливали оксимы кетокислот в спиртовой или водноспиртовой среде на окиси платины по Адамсу. Ими получены аланин с 85%-ным и фенилаланин с 81%-ным выходами. *Доп. перев.*]

Роданин и его гомологи, алкилированные и арилированные по азоту, очень легко конденсируются с альдегидами и отчасти

---

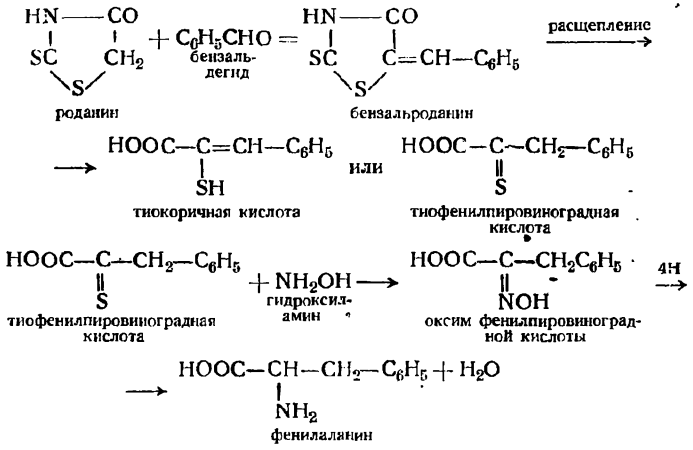
[52] Bouveault, Locquin, Bl. [3], **31**, 1055, 1180 (1909); Bouveault, Locquin, C. r. **141**, 115 (1905); см. также стр. 857.

[53] Gränacher, H. c. A. **5**, 610 (1922).

[53a] Shemin, Herbst, Am. Soc. **60**, 1951, 1954 (1938); см. также McIlwain, Richardson, Bl. J. **33**, 44 (1939).

* См. Дополнения.

с кетонами. Продукты конденсации легко расщепляются щелочными агентами. Так, например, из бензальроданина получается тиокоричная кислота, которая гладко реагирует в своей таутомерной форме, как тиофенилпировиноградная кислота. Последняя легко дает оксим, который восстанавливается амальгамой натрия в аминокислоту. Схема реакции следующая:



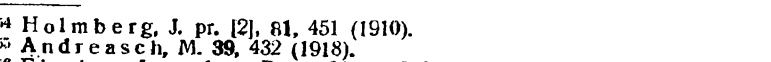
Роданин[54] получается легко из сероуглерода, аммиака и натриевой соли хлоруксусной кислоты.

Получение фурилаланина[55]. 2 *г* фурилтиопировиноградной кислоты растворяют в небольшом количестве спирта и кипятят в течение короткого времени с гидроксиламином. Затем раствор упаривают и мажущийся остаток растворяют в небольшом количестве едкого натра. Смесь охлаждают льдом и высаживают оксим кислоты соляной кислотой. Он выпадает в виде быстро застывающего масла.

3 *г* полученного оксима растворяют в 15-кратном количестве абсолютного спирта и прибавляют свежеприготовленную 2%-ную амальгаму натрия. Смесь нагревают на водяной бане, поддерживая все время кислую реакцию концентрированной молочной кислотой; как только восстановление закончится, сливают раствор со ртути и охлаждают в охладительной смеси; при этом выпадает главная масса фурилаланина. Его перекристаллизовывают из кипящего 80%-ного спирта.

б) Восстановление производных гидразина *

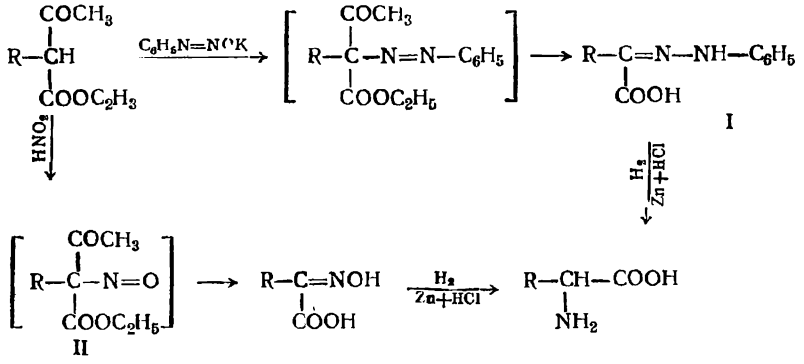
Фишер и Журдан[56] получили аланин сочетанием фенилгидразина с пировиноградной кислотой



[54] Holmberg, J. pr. [2], **81**, 451 (1910).
[55] Andreasch, M. **39**, 432 (1918).
[56] Fischer, Jourdan, B. **16**, 2241 (1883).
* См. Дополнения.

Аналогично из фенилглиоксиловой кислоты образуется фениламиноуксусная кислота[57]. См. также п. 7, стр. 878.

[Феофилактов с сотрудниками[57а] разработали метод получения аминокислот из алкилпроизводных ацетоуксусного эфира. При действии на них диазобензолом или азотистой кислотой образуется гидразон (I) или оксим кетокислоты (II), которые восстанавливаются цинком и соляной кислотой в спирте до аминокислоты



Синтезированы аланин, лейцин, изолейцин, валии и фенилаланин.

Эта реакция идет также с бензилмалоновым и бензилциануксусиым эфирами, из которых был получеи фенилаланин[57б]. *Доп. перев.*]

в) Восстановление нитросоединений

При нитровании малонамида получается нитромалонамид, который суспендируется в воде и восстанавливается амальгамой натрия. При последующем кипячеии образуется аминомалоновая кислота[58]. Нитрозоянтарная кислота восстанавливается в аминоянтарную *.

6. Методы конденсации *

а) Конденсация альдегидов с гиппуровой кислотой и т. д. *

Гиппуровая[59] кислота легко конденсируется с альдегидами в присутствии уксусного ангидрида и уксуснокислого натрия. Согласно уравнению, при этом образуются так называемые азлактоны — индиферентные желтоокрашенные вещества, которые при

---

[57] Elbers, A. **227**, 344 (1885).

[57а] Феофилактов, ЖОХ **10**, 247 (1940); Феофилактов, Зайцева, ЖОХ **10**, 258 (1940); Феофилактов, Виноградова, ЖОХ **10**, 255 (1940).

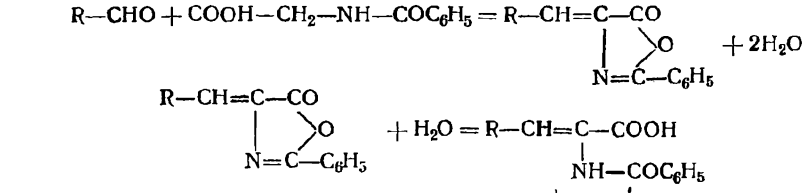
[57б] Феофилактов, Виноградова, ЖОХ **10**, 260 (1940).

[58] Ruhemann, Orton, Soc. **67**, 1007 (1895).

[59] Erlenmeyer мл., A. **275**, 1 (1893); **307**, 70 (1899); **337**, 207 (1904).

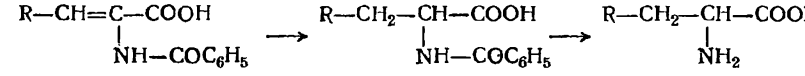
* См. Дополнения.

обработке кислотами или щелочами присоединяют воду и переходят в ненасыщенные кислоты



Эфиры этих кислот образуются при конденсации эфиров гиппуровой кислоты с альдегидами под действием натрия или этилата натрия. Другие ацилированные производные гликоколя также коиденсируются с альдегидами, например ацетуровая и фенацетуровая кислоты.

Восстановление этих ненасыщенных кислот приводит к α-аминокислотам; ацильный остаток отщепляется действием минеральных кислот



Таким путем можно синтезировать фенилаланин и тирозин. В других случаях восстановление ненасыщеиных кислот идет с трудом.

[Делёфе[60] проводил восстаиовление бензоиламиноакриловых кислот 30%-ным избытком амальгамы натрия.

Харингтон и Мак-Кертней[61] предложили вести восстановлеиие иодистоводородной кислотой и красным фосфором в среде уксусного ангидрида. При этом идет восстановление с одновременным отщеплением ацильной группы. Авторы получили фенилаланин с 88%-ным и тирозин с 60%-ным выходами, а также 3,4-диоксифенилаланин, который по старому методу получить не удавалось.

В некоторых случаях лучше вести реакцию с эфирами кислот.

Шемин и Хербст восстанавливали α-ацетаминокоричную кислоту над окисью платины по Адамсу и получили циклогексилаланин[61a].

Если заменить гиппуровую кислоту саркозином или креатинином, то можно получить N-метилированные аминокислоты[62]. *Доп. перев.*]

б) Конденсация α-кетокислот с аммиаком *

При нагревании вышеупомянутых ненасыщенных кислот с аммиаком образуются насыщенные ациламиокислоты, которые

---

[60] Deulofeu, A. s. esp. **32**, 152, 159 (1934); C. **1934**, II, 2823; B. **67**, 1542 (1934).

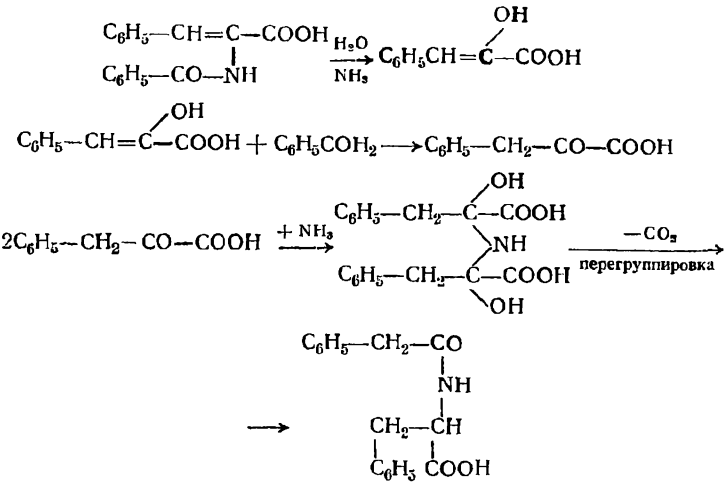
[61] Синтезы органических препаратов, **IV**, 93 (1936); см. также Harington, McCarteney, Bl. J. **21**, 852 (1927); Lamb, Robson, Bi. J. **25**, 1231 (1931).

[61a] Shemin, Herbst, Am. Soc. **61**, 2471 (1939).

[62] Deulofeu, B. **67**, 1542 (1934); Deulofeu, Mendivelzua, B. **68**, 783 (1935); см. также Boyd, Robson, Bi. J. **29**, 546 (1935).

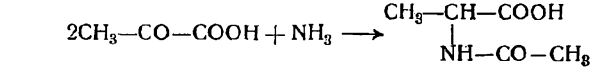
* См. Дополнения.

являются гомологами кислот, получающихся при восстановлении [63]. Полагают, что промежуточными продуктами при этой реакции являются α-оксокислоты



Подробности см. у Эрленмейера [64].

При непосредственном действии аммиака на α-кетокислоты получаются ацилированные α-аминокислоты. Из пировиноградной кислоты получают ацетилаланин



Ионг [65] насыщал пировиноградную кислоту твердым углекислым аммонием, прибавлял к полученной смеси еще такое же количество пировиноградной кислоты и нагревал на водяной бане до прекращения выделения углекислого газа.

Из фенилпировиноградной кислоты и аммиака образуется фенилацетилфенилаланин [66], из бензилпировиноградной кислоты — фенилпропионилбензилаланин [67].

[При каталитическом гидрировании α-кетокислот в растворе аммиака получаются соответствующие α-аминокислоты. Выход достигает 60% [68].

Получение фенилаланина. 5 *г* фенилпировиноградной кислоты встряхивают в аппарате Вильштеттера с 30 *см*³ 23%-ного спиртового аммиака и 1 *г* платины. Для восстановления пользуются промытым электролитическим водоро-

[63] Erlenmeyer, Kunlin, A. **307**, 146 (1899); Erlenmeyer, Halsey, A. **307**, 138 (1899).

[64] Erlenmeyer, A. **337**, 200 (1904).

[65] Jong, Rec. **19**, 259 (1900).

[66] Erlenmeyer, Kunlin, A. **307**, 146 (1899).

[67] Bougeault, C. **1921**, I, 811.

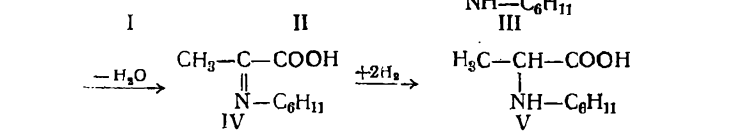
[68] Knoop, Oesterlin, Z. physiol. Ch. **148**, 294 (1925).

дом, очищенным щелочным раствором гидросульфита. Реакция идет при комнатной температуре и заканчивается через 2½ часа. Из сгущенного фильтрата выпадает 3,1 *г* (62%) чистого фенилаланина с темп. пл. 263°.

Вместо платины можно пользоваться также палладием, который в отличие от платины не образует золя. Катализаторы готовились по Вильштеттеру или Фельгену. В дальнейшем было установлено [69]: 1) достаточно брать на 1 моль кислоты 2 моля аммиака, 2) реакцию можно вести и с другими восстановителями; например, с закисным железом получено 17%, с цистеином — 10% фениламиноуксусной кислоты.

Скита и Вульф [69а] дополнили исследования Кнопа. Так, они нашли, что этиламин легко реагирует с глиоксиловой и пировиноградной кислотами с образованием соответствующих N-этил-глицина и -аланина, если продукты конденсации восстанавливать в слабо кислой водноспиртовой среде в присутствии коллоидной платины. Далее оказалось, что при действии на водноспиртовый раствор пировиноградной кислоты аммиаком в таких условиях, чтобы аммиак находился в нижнем слое, а раствор оставался бы кислым, получается конденсированное соединение, которое при гидрировании дает 30% аланина.

При действии на пировиноградную кислоту (I) шиффовым основанием (II) (например N-этилиденциклогексиламином) вытесняется альдегид и образуется N-алкилаланин (V). В качестве промежуточных соединений образуются окси- (III) и имино-кислоты (IV), которые в некоторых случаях удалось выделить



Шенхаймер и Ратнер [69б] используют метод Кнопа и Остерлина для синтеза аминокислот с тяжелым азотом. *Доп. перев.*]

в) Коиденсация глицинангидрида с альдегидами

Аналогичным синтезу Эрленмейера является метод Сасаки [70], который конденсирует глицинангидрид с альдегидами в 3,6-диал-

---

[69] Knoop, Oesterlin, Z. physiol. Ch. **170**, 186 (1927).

[69а] Skita, Wulff, A. **453**, 190 (1927); **455**, 17 (1927).

[69б] Schoenheimer, Ratner, J. Bi. **127**, 307 (1939).

[70] Sasaki, B. **54**, 163 (1921); Sasaki, Hashimoto, Z. physiol. Ch. **146**, 253 (1929); Richardson, Welch, Calvert, Am. Soc. **51**, 3074 (1929); Ueda, C. **1928**. I, 1047, 2618.

килиден-2,5-дикетопиперазины, восстанавливает их и расщепляет до аминокислоты

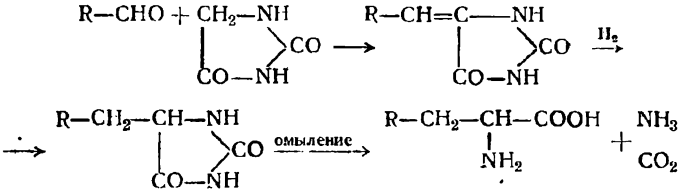
Выходы превосходны.

Получение тирозина. 5,7 *г* глицинового ангидрида и 17 *г* анисового альдегида нагревают 6 час. при 120—130° с 16,5 *г* уксуснокислого натрия и 25 *г* уксусного ангидрида. Застывшую после охлаждения массу обрабатывают теплой водой и промывают спиртом. Выход 9,5 *г*.

5 *г* полученного вещества кипятят 3 часа с 50 *см*³ иодистоводородной кислоты (уд. в. 1,7) и 5 *г* красного фосфора, затем прибавляют еще 6 *г* фосфора и кипятят еще 5 час. При этом одновременно идет восстановление и омыление. Выход тирозина 4,5 *г*, или 90% от теории.

[г) Конденсация гидантоина с альдегидами

При действии альдегидов на гидантоин образуется ненасыщенное соединение, которое после восстановления и омыления дает аминокислоту



Бойд и Робсон[71] указывают, что выходы значительно улучшаются, если вести конденсацию в присутствии смесей пиридина и пиперидина или пиридина и диэтиламина, а восстановление гидантоинов проводить водным или спиртовым растворами сульфидов.

Так, ими был получен триптофан с выходом 60%[71a]. *Доп. перев.*] *

7. Карбоксилирование аминосоединений

Метод этот применим лишь в тех случаях, когда доступны исходные продукты — хлор- или бромалкиламины, и когда энергичное воздействие, необходимое для введения карбоксильной группы, не влияет на аминогруппу.

Взаимодействие галоидированных аминов с цианистым калием не представляет интереса для получения α-моноаминокислот жирного ряда. Для получения же ароматических аминокислот, если нет

[71] Boyd, Robson, Bl. J. **29**, 542, 546 (1935).

[71a] Boyd, Robson, Bl. J. **29**, 2256 (1935); см. также Deulofeu, Z. physiol. Ch. **204**, 214 (1932); **211**, 1 (1932).

* См. Дополнения.

другого более удобного способа, можно в некоторых случаях пользоваться методом Розенмунда [72].

Получение *p*-аминобензойной кислоты из броманилина. 10 *г* *p*-бромаинлина, 20 *г* цианистого калия и 5 *г* цианистой закиси меди растворяют в 40%-ном спирте и нагревают 10—15 час. до 220°. Образовавшуюся аминобензойную кислоту выделяют после охлаждения обычными методами.

Реакция протекает в две фазы:

$$NH_2—C_6H_4—Br + KCN = NH_2—C_6H_4—CN + KBr$$
$$NH_2—C_6H_4—CN + 2H_2O = NH_2—C_6H_4—COOH + NH_3$$

Медная соль служит катализатором в первой фазе реакции.

По исследованиям Губена [73] и его сотрудников, карбоксилирование ароматических аминов может быть проведено по типу синтеза салициловой кислоты по Кольбе. Магнийгалоидные производные вторичных и третичных ариламинов присоединяют углекислоту, которая при нагревании переходит в ядро, образуя карбоксильную группу.

Поскольку изучен механизм этой реакции, можно полагать, что она идет по следующей схеме:

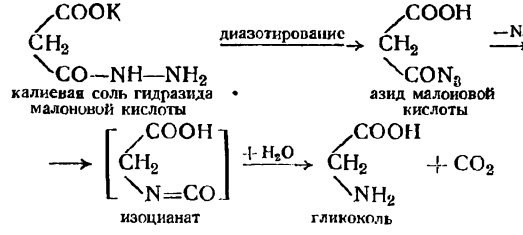
$$R—NH(R') \rightarrow R—N(R')Mg—Hal \rightarrow R—N(R')—COOMg—Hal \rightarrow \text{перегруппировка}$$

Получение диметиламинобензойной кислоты. Смесь из 11,5 *г* магниевых опилок, 200 *см*³ диметиланилина, 50 *г* метиланилина и 144 *г* иодистого этила обрабатывают при охлаждении сухим углекислым газом. Последний быстро поглощается. Затем нагревают 15 час. при 190—200°, пропуская ток углекислого газа. При 100° начинается сильное выделение газа; одновременно в холодных частях прибора возгоняется белое вещество. Полученную прозрачную коричневую канифолеподобную массу разлагают после охлаждения разбавленной уксусной кислотой. Получают 28 *г* *p*-диметиламинобензойной кислоты.

Этот очень интересный синтез позволяет при благоприятных условиях получать третичные аминокислоты с выходом до 50%. У вторичных аминов выход значительно ниже, особенно он падает у тех аминов, у которых азот связан с радикалами, бо́льшими, чем метил или этил.

8. Особые методы *

1. По Курциусу и Зиберу [74], калиевую соль гидразида малоновой и метилмалоновой кислот можно превратить в гликоколь и алаин.



[72] Rosenmund, B. **52**, 1749 (1919).

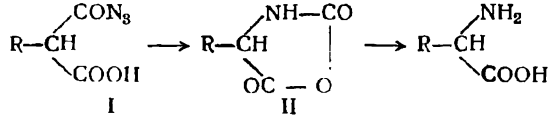
[73] Houben, Schottmüller, B. **42**, 3729 (1909); Houben, Schottmüller, Freund, B. **42**, 4488 (1909); Houben, Freund, B. **42**, 4815 (1909); **46**, 3833 (1913).

[74] Curtius, Sieber, B. 54, 1430 (1921); **55**, 1543 (1922); Curtius, J. pr. [2], **125**, 211 (1930); см. также Sah, C. **1937**, I. 1924; J. Chinese Chem. Soc. 4, 198 (1936).

* См. Дополнения.

Иногда при этом получают вместо изоцианата ангидрид N-карбоновой кислоты, например $C_6H_5-CH_2-CH<^{CO-O}_{NH-CO}$

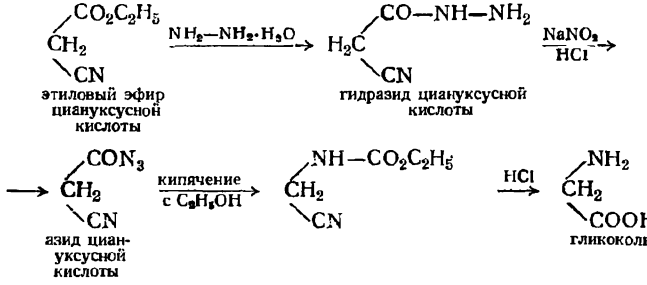
Реакция идет гладко и с алкилированиой малоновой кислотой. В тех случаях, когда алкилмалоназидкислота (I) трудно растворима в воде, целесообразно выделить ее и обработать самостоятельно. В качестве промежуточных соединений образуются N-карбоновые ангидриды (II), полученные в свое время Лёксом. Последние при выпаривании с HCl переходят в хлоргидраты аминокислот



I II

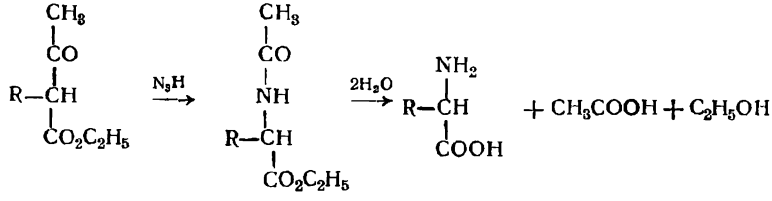
Подробности см. у Курциуса [74].

[В 1936 г. Дараиский [75] опубликовал метод получения аминокислот из алкилциануксусной кислоты, аналогичный методу Курциуса. Схема реакции следующая:



Им были получены α-амино-н.-валериановая кислота (выход 31%), лейцин и α-аминоизоамилуксусная кислота.

2. Шмидт [76] показал, что β-кетокислоты реагируют с азотистоводородной кислотой с образованием ацетильных производных аминокислот. После омыления получаются свободные аминокислоты с выходом 80—98%. Автор получил гликоколь, α-аминомасляную кислоту, лейцин, фенилаланин, аспарагиновую кислоту и др.



[75] Darapsky, J. pr. **146**, 250 (1936).
[76] Schmidt, B. **57**, 704 (1924).

Адамсон [76a] нашел, что малоновая кислота при реакции с азотистоводородной кислотой отщепляет CO_2 и образует гликоколь с выходом 25%. Автор полагает, что при действии N_3H на гомологи малоновой кислоты можно будет получать любые аминокислоты.

3. При нагревании бисульфитного производного глиоксаля в спиртовой среде с алифатическими аминами образуются амиды аминокислот с выходом в 60—70% [77]. *Доп. перев.*]

II. Получение β-,γ-,δ-... аминокислот

Галоидопроизводные соединения, соответствующие этим кислотам, обычно трудно доступны. Кроме того, по мере удаления галоида от карбоксила увеличивается способность галоидозамещенных кислот переходить в амиды оксикислот [78]. Поэтому для получения β-,γ-,δ... амиокислот пользуются особыми методами.

1. Получение из галоидопроизводных *

1. Габриэль [79] получил γ-аминомасляную кислоту следующим образом:

$$\underset{\text{триметиленбромид}}{Br(CH_2)_3—Br} + KCN = KBr + Br—(CH_2)_3—CN$$

$$Br—(CH_2)_3—CN + K—N=(CO)_2=C_6H_4 \longrightarrow \underset{\text{фталимид калия}}{C_6H_4=(CO)_2=N—(CH_2)_3—CN} + KBr$$

$$C_6H_4=(CO)_2=N—(CH_2)_3—CN + 4H_2O = C_6H_4(COOH)_2 + NH_2(CH_2)_3COOH + NH_3$$

2. Тот же синтез можно провести при помощи натриймалонового эфира [80]:

$$Br(CH_2)_2—Br + K—N=(CO)_2=C_6H_4 \longrightarrow KBr + C_6H_4=(CO)_2=N—(CH_2)_2—Br$$

$$\underset{\text{β-бромэтилфталимид}}{C_6H_4=(CO)_2=N—(CH_2)_2—Br} + \underset{\text{натриймалоновый эфир}}{NaHC=(CO_2C_2H_5)_2} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_4=(CO)_2=N—(CH_2)_2—CH=(CO_2C_2H_5)_2 \longrightarrow NH_2—(CH_2)_3—COOH$$

Аналогичным образом при замене бромэтилфталимида бромпропилфталимидом получается гомопиперидиновая кислота [δ-амиовалериановая кислота $NH_2—(CH_2)_4—COOH$].

Получение солянокислой соли δ-аминовалериановой кислоты. 3 *г* натрия растворяют в 30 *см*³ спирта и обрабатывают образовавшуюся кашицу 21 *г* малонового эфира. К сделавшейся прозрачной жидкости прибавляют 30 *г* γ-бромпропилфталимида. Смесь кипятят 4 часа с обратным холодильником и

[76a] Adamson, Soc. **1939**, 1564.
[77] Maurer, Woltersdorf, Z. physiol. Ch. **254**, 18 (1938).
[78] Lutz, B. **41**, 1491 (1910); C. **1910**, I, 908.
[79] Gabriel, B. **22**, 3337 (1889).
[80] Aschan, B. **24**, 2449 (1891).
* См. Дополнения.

выливают затем в воду. Спирт и непрореагировавший малоновый эфир отгоняют с водяным паром, а маслянистый нелетучий остаток извлекают эфиром. После выпаривании эфирного слоя остается светложелтое масло, которое через несколько часов затвердевает в твердую кристаллическую массу — фталимидопропилмалоновый эфир (выход 80%). Для дальнейшей работы очищать кристаллы не нужно. Эфир нагревают 3 часа примерно до 170° с 5 ч. соляной кислоты (уд. в. 1,13). Выпавшую фталевую кислоту отфильтровывают и промывают холодной водой; фильтраты упаривают на водяной бане до сиропа, который при охлаждении застывает в волокнистую слегка гигроскопическую массу и представляет легко растворимый хлоргидрат [81].

Удлиняя углеродную цепь, связанную с фталильным остатком, и применяя замещенный малоновый эфир, можно получить другие гомологи и производные [82].

3. Наконец, следует еще привести схему получения ε-аминокапроновой кислоты. Триметиленхлорбромид $ClCH_2-CH_2-CH_2-Br$, обработанный последовательно цианистым калием и феполятом натрия, образует γ-феноксибутиронитрил $C_6H_5O-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, который при восстановлении дает δ-феноксибутиламин $C_6H_5O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$.

Если в этом соединении защитить аминогруппу фталильным остатком, то можно при кипячении с бромистым водородом заместить феноксигруппу бромом. Последующая реакция с натриймалоновым эфиром и расщепление приводят к ε-аминокислоте [83]

$C_6H_5O(CH_2)_4-NH_2$ [δ-фсноксибутиламин (с фталевым ангидридом)] ⟶

⟶ $C_6H_5O(CH_2)_4-N=C_8H_4O_2$ [δ-феноксибутилфталимид (кипячение с бромистоводородиой кислотой)] ⟶

⟶ $Br-(CH_2)_4-N=C_8H_4O_2$ [δ-бромбутилфталимид (с натриймалоновым эфиром)] ⟶

⟶ $(C_2H_5CO_2)_2=CH-(CH_2)_4-N=C_8H_4O_2$ [фталимидобутилмалоновый эфир (расщеплеиис)] ⟶

⟶ $NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ (ε-аминокапроновая кислота)

2. Действие аммиака на ненасыщенные кислоты *

β-Аминокислоты получаются при действии на α,β-двойную связь ненасыщенных кислот аммиаком или гидроксиламиином [84]. Из кротоновой кислоты с хорошим выходом получается β-аминомасляная кислота

$$CH_3-CH=CH-COOH + NH_3 \longrightarrow CH_3-CH(NH_2)-CH_2-COOH$$

Получение β-аминомасляной кислоты. 25 *г* кротоновой кислоты растворяют в 200 *см*³ 20%-ного водного раствора аммиака и нагревают 10 час. при 100—105° в запаянных трубках. Затем упаривают до сиропообразной консси-

[81] Gabriel, Aschan, B. **24**, 1365 (1891); Gabriel, B. **23**, 1769 (1890).
[82] Aschan, B. **23**, 3692 (1890).
[83] Gabriel, Maass, B. **32**, 1266 (1899); ср. также Manasse, B. **35**, 1367 (1902).
[84] Стадников, Ж. **41**, 900 (1909).
* См. Дополнения.

стенции, растворяют в воде, удаляют аммиак окисью свинца, осаждают свинец сероводородом, фильтруют и вновь выпаривают до сиропа. Последний после внесения затравки быстро закристаллизовывается [85]. При нагревании до более высокой температуры происходит расщепление до кротоновой кислоты [86].

Эфир акриловой кислоты при нагревании с избытком спиртового раствора аммиака до 110—115° переходит в β-аланин [87]

$$CH_2{=}CH{-}CO_2C_2H_5 + NH_3 \longrightarrow CH_2(NH_2){-}CH_2{-}COOH$$

Диметилакриловая кислота дает при 18-часовом нагревании в автоклаве с 10-кратным количеством концентрированного водного раствора аммиака β-аминоизовалериановую кислоту [88].

[Скуди [89] действовал аммиаком на бензальмалоновый эфир и после гидролиза образовавшегося соединения получал β-амино-β-фенилаланин.

Филиппи и Гальтер [90] дают подробный обзор литературы о действии аммиака на непредельные кислоты и приходят к следующим выводам:

α,β-ненасыщенные кислоты дают, главным образом, β-аминокислоты; β,γ-ненасыщенные кислоты дают амиды кислот; γ,δ-аминокислоты, повидимому, не реагируют. *Доп. перев.*]

3. Получение из гидроксиламина и ненасыщенных кислот

При непродолжительном нагревании коричной кислоты с раствором свободного гидроксиламина в метиловом спирте получается почти исключительно оксаминогидрокоричная кислота; при более длительном нагревании в этиловом спирте образуется фенил-β-аланин (β-аминогидрокоричная кислота) [91]

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}COOH + NH_2OH \longrightarrow C_6H_5{-}CH(NH_2){-}CH_2{-}COOH$$

Получение β-аминогидрокоричной кислоты [92]. При употреблении солянокислого гидроксиламина поступают следующим образом: 60 *г* металлического натрия растворяют в 2 *л* спирта и к еще горячему раствору прибавляют порциями при взбалтывании тоже горячий раствор 180 *г* технического солянокислого гидроксиламина в возможно меньшем количестве воды. Затем быстро охлаждают, отсасывают выпавший хлористый натрий и прозрачный раствор кипятят в течение 5 час. со 180 *г* коричной кислоты. Выпадающие при охлаждении небольшие количества оксаминовой кислоты отфильтровывают. После сгущения фильтрата выделяется аминокислота.

---

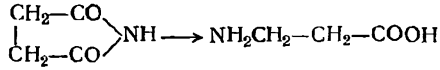
[85] Engel, C. r. **106**, 1677 (1888).
[86] Fichter, Labhardt, B. **42**, 4714 (1909).
[87] Wender, B. **22**, реф. 736 (1889); Dakin, J. Bi. **99**, 531 (1933).
[88] Slimmer, B. **35**, 408 (1902).
[89] Scudi, Am. Soc. **57**, 1279 (1935).
[90] Philippi, Galter, M. **51**, 260 (1929); см. также Morsch, M. **60**, 50 (1932); **61**, 299 (1932).
[91] Posner, B. **36**, 4310 (1903); **39**, 3515 (1906).
[92] Posner, B. **38**, 2320 (1905).

4. Методы окисления

При окислении пиперилуретана дымящей азотной кислотой и нагревании в запаянной трубке выше 100° получается пиперинова я кислота[93]. β-Аминовалериановая кислота получается при окислении диацетонамина[94].

5. Гофмановская перегруппировка амидов кислот

При действии на сукцинимид брома и щелочи образуется β-аланин[95]

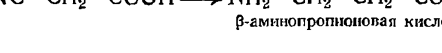


Аналогичным образом из фталимида образуется антраниловая кислота (см. стр. 590).

6. Методы восстановления *

Действием азотной кислоты на изовалериановую кислоту Бредт[96] получил β-нитроизовалериановую кислоту, которую он восстановил оловом и соляной кислотой в β-аминоизовалериановую кислоту. Тафель[97] получил γ-аминовалериановую кислоту из гидразона левулиновой кислоты. Реакция идет через следующие стадии: 1) получение фенилгидразона левулиновой кислоты, 2) восстановление[98], 3) получение 5-метилпирролидона[99], 4) расщепление 5-метилпирролидона:

Циануксусная кислота дает при восстановлении цинком и серной кислотой β-аминопропионовую кислоту[100]



---

[93] Schotten, B. **21**, 2235 (1888).
[94] Heintz, A. **198**, 42 (1879).
[95] Hoogewerff, Dorp, Rec. **10**, 6 (1891); Holm, Ar. **242**, 590 (1904); Franchimont, Friedmann, Rec. **25**, 75 (1906); см. также Синтезы органических препаратов, V, 7 (1938).
[96] Bredt, B. **15**, 2320 (1882).
[97] Tafel, B. **19**, 2415 (1886).
[98] Knorr, B. **22**, 169 (1889); см. т. II.
[99] Tafel, B. **22**, 1862 (1889).
[100] Augustin, Post, B. **8**, 1557 (1875); см. также Knoop, Btr. **6**, 150 (1904/05); Knoop, Hoessli, B. **39**, 1477 (1906).
* См. Дополнения.

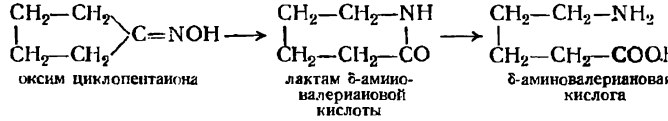
7. Получение из аммиака и β-кетокислот *

Из других реакций, приводящих к β-аминокислотам, следует еще упомянуть о действии аммиака на ацетоуксусный эфир [101]. При пропускании газообразного аммиака в охлажденный ацетоуксусный эфир, растворенный в двойном объеме эфира, образуется β-аминокротоновая кислота $CH_3-C(NH_2)=CH-COOH$. Очень целесообразно суспендировать в жидкости азотнокислый аммоний, что повышает адсорбцию аммиака.

[По Кнопу и Остерлину [102], при этой реакции образуется эфир иминомасляной кислоты $CH_3-C(=NH)-CH_2CO_2C_2H_5$, восстановить который в соответствующую аминокислоту им не удалось. Скита и Вульф [103] показали, что ацетильное производное этого эфира $CH_3-C(=N-COCH_3)-CH_2CO_2C_2H_5$ гладко восстанавливается водородом в присутствии коллоидной платины с образованием эфира ацетил-β-аминомасляной кислоты. При замене аммиака аминами получаются эфиры β-алкиламинокислот, которые гидролизуются уже при кипячении с водой. Этим способом были получены β-фенил-, β-изоамил-, β-этил и β-циклогексил-аминомасляные кислоты. *Доп. перев.*]

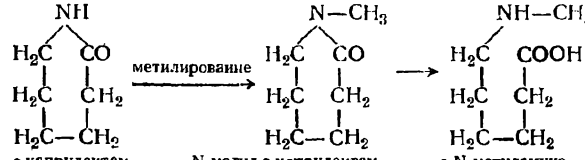
8. Перегруппировка циклических кетоксимов (см. стр. 615)

При действии концентрированной серной кислоты на оксимы циклических кетонов с последующим расщеплением образовавшегося лактама можно получить δ-, ε-, ζ-аминокислоты [104]



оксим циклопентаиона — лактам δ-амиловалериановой кислоты — δ-аминовалериановая кислота

Аналогичным образом из циклогексанонизооксима получается при метилировании и последующем расщеплении ε-метиламинокапроновая кислота



ε-каприлактам — N-метил-ε-каприлактам — ε-N-метиламинокапроновая кислота

---

[101] Konrad, Epstein, B. **20**, 3052 (1887); Behrend, B. **32**, 544 (1899); Knövenagel, B. **32**, 853 (1899); Behrend, Meyer, Buchholz, A. **314**, 200 (1901).

[102] Knoop, Oestrelien, Z. physiol. Ch. **148**, 298 (1925).

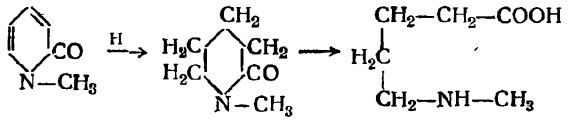
[103] Skita, Wulff, A. **453**, 190 (1927).

[104] Wallach, A. **312**, 171 (1880).

* См. Дополнения.

9. Расщепление циклических соединений *

Ружичка получил δ-метиламиновалериановую кислоту при каталитическом восстановлении N-метил-α-пиридона и расщеплении его соляной кислотой [105]



10. Перегруппировка ненасыщенных иминоэфиров

Аналогичным реакции присоединиения аммиака к ненасыщенным соединиениям является метод, основаниый на интрамолекулярной перегруппировке α-,β-ненасыщенных иминоэфиров в эфиры β-аминокислот. Подобную перегруппировку наблюдали у иминоэфира коричной кислоты, который в щелочной среде быстро превращается в эфир β-фенил-β-аминопропионовой кислоты [106]

$$\underset{\text{иминоэфир коричной кислоты}}{C_6H_5{-}CH{=}CH{-}C(=NH){-}OR} \xrightarrow{H_2O,\ \text{щелочь}} \longrightarrow [C_6H_5{-}CH{=}CH{-}C(OH){-}(NH_2){-}OR] \longrightarrow \underset{\text{эфир β-фенил-β-аминопропионовой кислоты}}{C_6H_5{-}CH(NH_2){-}CH_2{-}CO{-}OR}$$

Перегруппировка иминоэфира коричной кислоты в эфир β-фенил-β-аминопропионовой кислоты. Нитрил коричной кислоты с эфириоспиртовым раствором соляной кислоты дает порошкообразное хлористоводородиое соединение. Оно превращается в соль иминоэфира только после двухиедельного стояния. Соль промывают эфиром, сушат и вносят в разбавленный водиый раствор щелочи. Смеси дают постоять в течение некоторого временн и затем осаждают соляной кислотой хлоргидрат илн лучше азотной кислотой еще менее растворимый нитрат эфира β-февил-β-аминопропноновой кислоты. Выход хороший.

[11. Особые методы *

В 1926 г. Родионов и сотрудники [107] предложили метод получения арил-β-аминокислот сочетанием альдегидаммиака и малоновой кислоты.

Можно представить следующие схемы реакции:

$$\text{I.}\begin{cases} R{-}CHO + NH_3 \longrightarrow R{-}CH{=}NH + H_2O \text{ или } R{-}CH(OH){-}NH_2 \\ R{-}CH{=}NH + CH_2(COOH)_2 \longrightarrow R{-}CH(NH_2){-}CH{=}(COOH)_2 \\ R{-}CH(NH_2){=}CH{-}(COOH)_2 \longrightarrow R{-}CH(NH_2){-}CH_2{-}COOH + CO_2 \end{cases}$$

$$\text{II.}\begin{cases} R{-}CHO + CH_2(COOH)_2 \longrightarrow RCH{=}CH{-}COOH + H_2O \\ R{-}CH{=}CHCOOH + NH_3 \longrightarrow RCH(NH_2){-}CH_2{-}COOH \end{cases}$$

---

[105] Ruzicka, H. c. A. 4, 472 (1921).
[106] Houben, Pfankuch, частное сообщение.
[107] Родионов, Малевинская, B. 59, 2952 (1926); Родионов, Федорова, B. 60, 805 (1927); Родионов, Холмогорцева, Am. Soc. 51, 847 (1929); Родионов, Постовская, Am. Soc. 51, 841 (1929).
* См. Дополнения.

Эквимолекулярные количества альдегида и малоновой кислоты нагревают до начала реакции на кипящей водяной бане с небольшим избытком спиртового раствора аммиака; в дальнейшем реакция идет без нагрева. Выделяется углекислота, и смесь становится сначала жидкой, а затем вновь затвердевает. Твёрдый остаток растворяют в воде, прибавляя соду, и фильтруют. Производные коричной кислоты удаляют подкислением и фильтрат конденсируют до выпадения хлоргидрата аминокислоты. Выделение свободной аминокислоты проводится, как обычно: переведением в натриевую соль с последующим подкислением уксусной кислотой или через медную соль и разложением последней сероводородом.

Авторы получили β-пипсронил-β-аминопропионовую, β-метанитрофенил-β-амиионропионовую, β-фенил-β-аминопропионовую, β-пиперонил-β-метиламинопропионовую кислоты и т. д. *Доп. перев.*]

III. Получение моноаминодикарбоновых кислот

Моноаминодикарбоновые кислоты занимают своего рода промежуточное положение. Так, аспарагиновая кислота

$$HOOC-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-COOH$$

является одновременно α- и β-аминокислотой, а глютаминовая кислота α- и γ-аминокислотой и т. д.

1. Получение из галоидопроизводных

Для получения α-аминоадипиновой кислоты Зёренсен исходил из γ-хлорбутиронитрила. Последний сочетают с натрий-малоновым эфиром, полученный продукт бромируют и обрабатывают фталимидом калия. После омыления и отщепления угольной и фталевой кислот получают аминоадипиновую кислоту

$$CN-CH_2-CH_2-CH_2Cl + NaCH(CO_2C_2H_5)_2 \longrightarrow (C_2H_5O_2C)_2=CH-(CH_2)_3-CN \xrightarrow{Br_2}$$
$$\longrightarrow (C_2H_5O_2C)_2=CBr(CH_2)_3-CN + C_6H_4=(CO)_2-NK \longrightarrow$$
$$\longrightarrow (C_2H_5O_2C)_2=C\begin{matrix}(CH_2)_3-CN\\ N=(CO)_2=C_6H_4\end{matrix} \longrightarrow$$
$$\longrightarrow HOOC-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

2. Действие аммиака на ненасыщенные дикарбоновые кислоты *

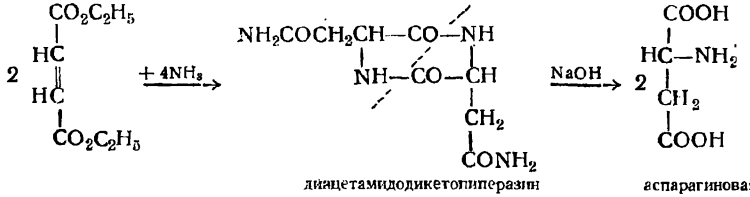
При непосредственном действии аммиака на фумаровую или малеиновую кислоту образуется аспарагиновая кислота[108]

$$COOH-CH=CH-COOH + NH_3 = COOH-CH(NH_2)-CH_2-COOH$$

[108] Engel, C. r. **104**, 1805 (1887). О получении в автоклаве больших количеств см. Curtius, J. pr. [2], **70**, 204 (1904).

* См. Дополнения.

[В 1933 г. Дюнн и Фокс [109] получили аспарагиновую кислоту с выходом до 60%. Сущность метода заключалась в следующем: диэтиловый эфир фумаровой кислоты при нагревании со спиртовым раствором аммиака образует диацетамидодикетопиперазин, который после омыления дает аспарагиновую кислоту. Последнюю для лучшей очистки и кристаллизации переводят в медную соль



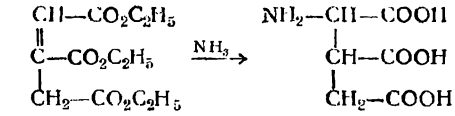
Получение аспарагиновой кислоты. 1. Диацетамидодикетопиперазин. Реакцию ведут в толстостенных бутылках. 82 *г* (4,8 моля) сухого газообразного аммиака и 172 *г* (1,0 моль) диэтилового эфира фумаровой кислоты (темп. кип. 213—215°) растворяют в 1100 *см*³ 99,85%-ного спирта. Смесь помещают в 5 толстостенных бутылок, закупоривают резиновыми пробками и завертывают в материю.

Склянки кипятят на водяной бане в течение 24 час. Затем отделяют выпавшие кристаллы, а раствор выпаривают в вакууме досуха. Остаток и первоначально полученные кристаллы перекристаллизовывают из воды. Получаются иглы, которые разлагаются около 250°.

2. Медная соль аспарагиновой кислоты. Полученный сырой продукт (1) нагревают с 750 *см*³ 6 *N* NaOH в колбе с обратным холодильником на масляной бане в течение 6 час. Раствор нейтрализуют 6 *N* HCl по индикатору метилрот и фильтруют. К фильтрату прибавляют горячий раствор моногидрата уксуснокислой меди (220 *г* в 1450 *см*³ дестиллированной воды). Через 1 час начинают выпадать светлосиние кристаллы медной соли. Смесь оставляют на ночь в холодильнике и выпавший объемистый осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

3. Аспарагиновая кислота. Сырой продукт (2) суспендируют в 2 *л* 1 *N* уксусной кислоты в колбе на 4 *л* и насыщают сероводородом. Если при разложении создать небольшое давление и вести разложение при взбалтывании, то реакция заканчивается примерно через 2 час. Смесь осторожно кипятят 30 мин., фильтруют и фильтрат сгущают до начала кристаллизации. Прибавляют 3 *л* 95%-ного спирта, ставят на ночь в холодильник, фильтруют и сушат кристаллы при 55° в течение 24 час. Маточный раствор сгущают в вакууме до выпадения кристаллов, которые очищают через медную соль. Выход чистой аспарагиновой кислоты: 1-я порция — 64 *г*, 2-я — 14 *г*, всего 78 *г*, т. е. 59% от теории.

Гриншейн [110] синтезировал α-аминотрикарбаллиловую кислоту из эфира аконитовой кислоты



Доп. перев.]

[109] Dunn, Fox, J. Bi. **101**, 493 (1933).
[110] Greenstein, J. Bi. **109**, 529 (1935).

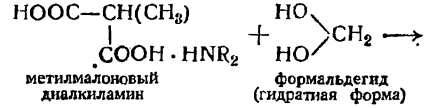
3. Методы восстановления *

При восстановлении α-оксиминокетоадипиновой кислоты образуется α-аминоадипиновая кислота [111]

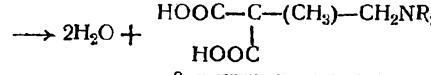
$$HOOC{-}C{=}(NOH){-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow COOH{-}CH(NH_2){-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

4. Методы конденсации

β-Аминокислоты и β-аминодикарбоновые кислоты могут быть получены по методу Манниха и Катэра [112] действием формальдегида на соли алкилированных малоновых кислот с аминами



метилмалоновый диалкиламин — формальдегид (гидратная форма)



β-диалкиламинодиметилмалоновая кислота

Реакция протекает лучше всего с моноалкилированными малоновыми кислотами и вторичными аминами. В иных случаях образуются сложные смеси, которые плохо разделяются. β-Аминодикарбоновые кислоты легко отщепляют углекислоту и амин с образованием ненасыщенных кислот.

Если β-аминодикарбоновые кислоты этерифицировать, то можно превратить их в β-аминокислоты; но это превращение идет не всегда и не гладко. После отщепления угольной кислоты образуются непосредственно эфиры монокарбоновых кислот.

Аминооксидикарбоновые кислоты получаются, по Манниху и Борот [113], из тартроновой кислоты, формальдегида и аминов.

[5. Цианогидриновый метод

Кейматсу и Сугасава [114] получили глютаминовую кислоту из полуальдегида янтарной кислоты, цианистого калия и аммиака.

---

[111] Dieckmann, B. 38, 1654 (1905); McIlwain, Richardson, Bl. J. 33, 44 (1939).

[112] Mannich, Kather, B. 53, 1368 (1920); Mannich, Ganz, B. 55, 3486 (1922).

[113] Mannich, Bauroth, B. 55, 3504 (1922).

[114] Keimatsu, Sugasawa, J. pharm. Soc. Japan № 531, 33 (1926); C. 1926, II, 1129.

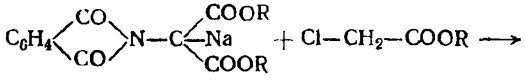
* См. Дополнения.

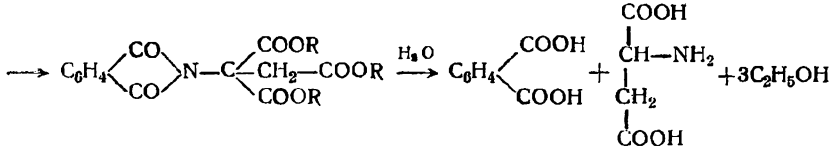
6. Малоновый синтез *

В 1931 г. Дюнн, Смарт, Ридеманн и Броун [115] получили из аминомалонового эфира и этилового эфира β-бромпропионовой кислоты глютаминовую кислоту с выходом в 51,8%.

Дюнн и Смарт [116] получили аспарагиновую кислоту сочетанием Na-производного фталимидомалонового эфира с эфиром хлоруксусной кислоты. Полученное соединение дает после гидролиза хлоргидрат аспарагиновой кислоты. Выход аспарагиновой кислоты 33%.

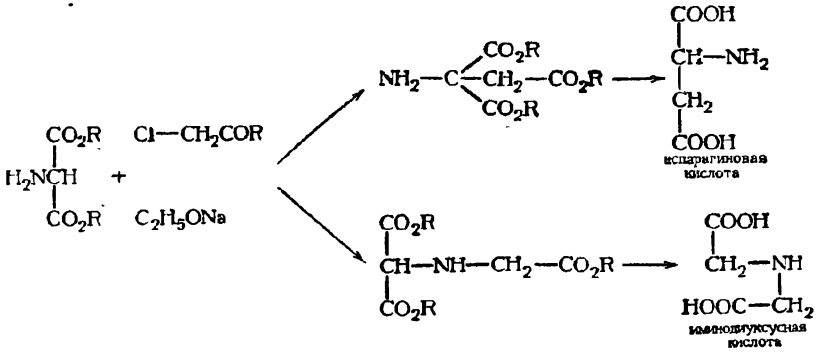
Реакция идет сравнительно гладко только с хлоруксусной кислотой. β-Хлорпропионитрил, этиленбромид, этиленхлорид, метиленхлорид и эфир β-хлорпропионовой кислоты дают нестойкие соединения





Кейматсу и Като [117] получили аспарагиновую кислоту из аминомалонового эфира, хлоруксусного эфира и алкоголята натрия. Наряду с аспарагиновой образуется имиодиуксусная кислота.

Реакция идет по следующей схеме:



Выход аспарагиновой кислоты 55%. *Доп. перев.*]

[115] Dunn, Smart, Redemann, Brown, J. Bi. **94**, 599 (1931).

[116] Dunn, Smart, Proc. Soc. exp. biol. Med. **27**, 1038 (1930); J. Bi. 89, 41 (1930); C. **1931**, I, 58. 592.

[117] Kelmatsu, Kato, J. pharm. Soc. Japan **49**, 111, 123 (1929); C. **1929**, II, 2552.

* См. Дополнения.

IV. Замещенные аминокислоты

Оксиаминокислоты

Оксиаминокислоты содержат наряду с аминогруппой еще гидроксильную группу. Прототипом их является α-амино-β-оксипропионовая кислота $CH_2(OH) — CH(NH_2) — COOH$ (серин). Для получения оксиаминокислот служат следующие методы.

1. Реакция галоидированных оксикислот с аммиаком *

Изосерин (β-амино-α-оксипропионовая кислота) $CH_2(NH_2) — CH(OH) — COOH$ был получен Фишером и Лёксом [118] из эпихлоргидрина $Cl — CH_2 — \underset{\diagdown O \diagup}{CH} — CH_2$. Они окисляли его азотной кислотой до β-хлормолочной кислоты и нагревали последнюю 4 часа в автоклаве с 23%-ным водным аммиаком при 130°.

Для получения α-амино-γ-оксимасляной кислоты (VI) Фишер и Блюменталь [119] бромировали феноксиэтилмалоновую кислоту (I). Образовавшуюся α-бром-γ-феноксиэтилмалоновую кислоту (II) превращали нагреванием выше ее температуры плавления в α-бром-γ-феноксимасляную (III), которая при действии 25%-ного водного аммиака переходила в α-аминофеноксимасляную кислоту (IV). При кипячении последней с четырехкратным количеством бромистоводородной кислоты (48% HBr) отщеплялся фенол и образовывался бромгидрат α-амино-бутиролактона (V). Бромистоводородная кислота удалялась углекислым серебром, а серебро — сероводородом. При сгущении раствора на водяной бане лактон превращался в аминокислоту (VI):

I. $C_6H_5O—CH_2—CH_2—CH(COOH)_2 \longrightarrow$

$\longrightarrow$ II. $C_6H_5O—CH_2—CH_2—CBr(COOH)_2 \longrightarrow$

$\longrightarrow$ III. $C_6H_5O—CH_2—CH_2—CH(Br)COOH \longrightarrow$

$\longrightarrow$ IV. $C_6H_5O—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—COOH \longrightarrow$

$\longrightarrow$ V. $CH_2—CH_2—CH(NH_2 \cdot HBr)—CO \longrightarrow$

$\longrightarrow$ VI. $CH_2OH—CH_2—CH(NH_2)—COOH$

В некоторых случаях дибромпропионовая кислота замещает на аминогруппу только один атом галоида, а второй атом замещается на гидроксил. Таким образом, получают α-окси-β-аминопропионовую кислоту (изосерин) [120].

---

[118] Fischer, Leuchs, B. **35**, 3794 (1902); см. также Curtius, J. pr. [2], **70**, 201 (1904).

[119] Fischer, Blumenthal, B. **40**, 106 (1907); см. далее Fischer, Kramer, B. **41**, 2728 (1908).

[120] Neuberg, Mayer, Bi. Z. **3**, 116 (1907); Neuberg, Ascher, Bi. Z. **6** 559 (1908).

* См. Дополнения.

[Вуд и дю Виньо [120a] нашли, что при реакции эквимолекулярных количеств этилата натрия с этиловым эфиром α,β-дибромпропионовой кислоты образуется 80—85% эфира β-этокси-α-бромпропионовой кислоты, из которого аминированием и омылением получается серин с 47%-ным выходом. *Доп. перев.*]

2. Омыление галоидированных аминокислот

1. Фталимидный метод (стр. 859) был использован Зёренсеном [121] также для получения оксиаминокислот. В следующей схеме представлены реакции получения α-амино-δ-оксивалериановой кислоты (V).

Натрийфталимидмалоновый эфир (I) обрабатывается большим избытком триметиленбромида (II); образующийся γ-бромпропилфталимидмалоновый эфир (III) реагирует с уксуснокислым калием, а ацетат (IV) омыляется натриевой щелочью и выпаривается с соляной кислотой:

$$C_6H_4(CO)_2N{-}CNa(CO_2C_2H_5)_2 + Br{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}Br \longrightarrow$$
$$\text{I} \qquad\qquad \text{II}$$
$$\longrightarrow C_6H_4(CO)_2N{-}C(CO_2C_2H_5)_2{-}(CH_2)_3Br + CH_3COOK \longrightarrow$$
$$\text{III}$$
$$\longrightarrow C_6H_4(CO)_2N{-}C(CO_2C_2H_5)_2{-}(CH_2)_3{-}OOC{-}CH_3 \longrightarrow$$
$$\text{IV}$$
$$\longrightarrow HOOC{-}CH(NH_2){-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2OH$$
$$\text{V}$$

В качестве побочного продукта образуется пролин. [О видоизменениях метода приготовления фталимидмалонового натрия и условиях омыления см. у Кинга и Робинзона [121a].

Митра [122] получил этим же методом серин. *Доп. перев.*]

2. Широкое распространение получил также метод Фишера и Цемплена [123]. Под действием карбоната кальция в водной или спиртовой среде целый ряд α-бромзамещенных кислот, у которых защищена аминогруппа, меняет галоид на гидроксил. Защитная группа отщепляется затем нагреванием с баритовой водой или соляной кислотой. Так, из δ-(*m*-нитробензоил-амино)-α-бромвалериановой кислоты получается δ-амино-α-оксивалериановая кислота

$$NO_2{-}C_6H_4{-}CO{-}NH(CH_2)_3{-}CHBr{-}COOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow NO_2{-}C_6H_4{-}CO{-}NH(CH_2)_3{-}CH(OH)COOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow NH_2(CH_2)_3{-}CH(OH){-}COOH$$

[120a] Wood, du Vigneaud, J. Bi. **134**, 413 (1940).

[121] Sörensen, Compt. rend. trav. lab. Carlsberg, **6**, 137 (1905); C. **1905**, II, 399; **1908**, II, 680; Z. physiol. Ch. **56**, 250 (1908); см. также Tomita, Fukagawa, Z. physiol. Ch. **158**, 58 (1926).

[121a] King, Robinson, Soc. **1932**, 1433.

[122] Mitra, J. Indian Chem. Soc. **7**, 799 (1930); C. **1931**, I, 1433.

[123] Fischer, Zemplén, B. **42**, 4878 (1909).

Аналогично этому из ε-бензоил-амино-α-бромкапроновой кислоты образуется ε-амино-α-оксикапроновая кислота и из γ-фталимидо-α-броммасляной кислоты — γ-амино-α-оксимасляная кислота.

3. Действие синильной кислоты и аммиака на замещенные альдегиды (см. стр. 860) *

Гликолевый альдегид $CH_2OH-CHO$ обрабатывают сначала аммиаком, затем 25%-ной синильной кислотой. После омыления получают серин $CH_2OH-CH(NH_2)-COOH$[124] (α-амино-β-оксипропионовая кислота). Лёкс и Гейгер заменяют трудно доступный в больших количествах гликолевый альдегид этоксиацетальдегидом. Хлорацеталь (I) переходит под действием этилата натрия в этоксиацеталь (II), который при кипячении с разбавленной серной кислотой дает этоксиацетальдегид (III):

$$\text{I. } Cl-CH_2-CH(OC_2H_5)_2 \longrightarrow \text{II. } (C_2H_5O)-CH_2-CH(OC_2H_5)_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{III. } C_2H_5O-CH_2-CHO$$

Получение серина [125]. 130 *г* сырого этоксиацетальдегида обрабатывают приблизительно 1 молем аммиака, растворенного в метиловом спирте, и оставляют стоять на 2—5 дней. К бесцветному раствору прибавляют 24 *см*³ безводной синильной кислоты (1 моль). Если после 2—3-дневного стояния при комнатной температуре раствор окрасится в коричнево-красный цвет, можно начинать омыление образовавшегося аминонитрила. Для этого жидкость вливают в равный объем охлажденной льдом концентрированной соляной кислоты (уд. в. 1,19) и оставляют стоять не менее чем на 24 часа. Выпавший хлористый аммоний отфильтровывают и промывают смесью равных количеств охлажденной льдом соляной кислоты и спирта. Фильтрат сгущают в вакууме и остаток кипятят в течение часа с 300 *см*³ бромистоводородной кислоты (уд. в. 1,49). Затем раствор упаривают и обесцвечивают животным углем. Фильтраты сгущают, остаток обливают спиртом и отфильтровывают выпавший бромистый аммоний. После прибавления к фильтрату водного аммиака до щелочной реакции выпадает кристаллический почти бесцветный серин, который перекристаллизовывают из разбавленного спирта. Выход 35—40% от теории (22,6—25,8 *г*).

[Дюнн, Ридеманн и Смит [126] внесли ряд изменений [126a]. Омыление аминонитрила проводят 40%-ной бромистоводородной кислотой, причем реакционную смесь помещают в колбу Вюрца, снабженную нисходящим холодильником, конец которого погружен в 6*N* раствор NaOH. Бромистоводородную кислоту прибавляют постепенно из капельной воронки. При такой монтировке прибора идет отгонка HCN, спирта и бромистого этила. Аммиак и ион брома удаляют кипячением с углекислым свинцом и окисью свинца. Свинец удаляют сероводородом. Серин высаживают из сгущенного обесцвеченного раствора 95%-ным спиртом. Выход сырого продукта 64%; после перекристаллизации — 40%. *Доп. перев.*]

---

[124] Fischer, Leuchs, B. **35**, 3787 (1902).
[125] Leuchs, Geiger, B. **39**, 2645 (1906).
[126] Dunn, Redemann, Smith, J. Bl. **104**, 511 (1934).
[126a] Авторы получают этоксиальдегид из моноэтилового эфира гликоля.
* См. Дополнения.

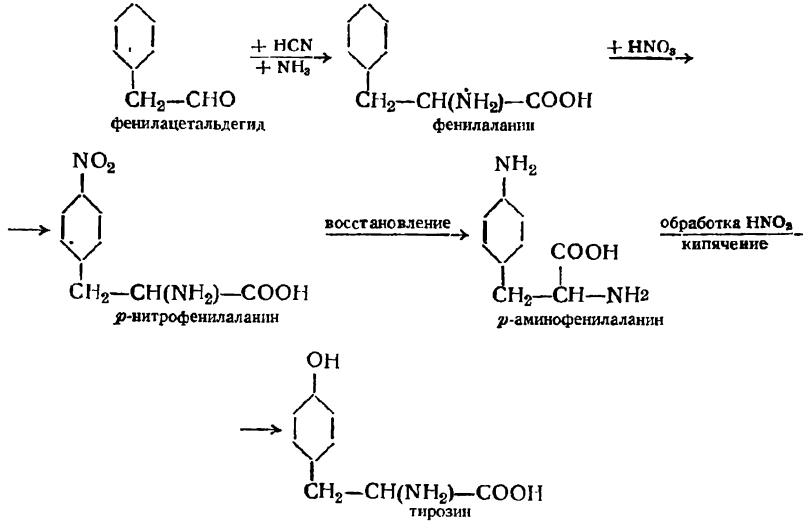
Из альдоля $CH_3-CH(OH)-CH_2CHO$ получают *α*-амино-γ-оксивалериановую кислоту $CH_3-CH(OH)-CH_2-CH(NH_2)-COOH$. Альдозы реагируют аналогично. Галактоза переходит в алагептозаминокислоту. *d*-Арабиноза дает *d*-глюкозаминовую кислоту, которую можно восстановить в природный глюкозамин [127].

В нижеследующем случае Фурно [128] пользовался несколько видоизмененным методом. Монохлорацетон (I) обрабатывается синильной кислотой и образующийся нитрил (II) омыляется. Полученная кислота (III) реагирует с аммиаком или амином под давлением:

$$\text{I. } CH_2Cl-CO-CH_3 \longrightarrow \text{II. } CH_2Cl-C(OH)(CN)CH_3 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{III. } CH_2Cl-C(CH_3)(OH)-COOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow (R'R''N)-CH_2-C(OH)(CH_3)-COOH$$

Другой возможностью для получения изосерина является действие HCN на аминоацетальдегид или аминоацеталь [129].

Тирозин можно получить из фенилацетальдегида [130]



Аминогруппа, находящаяся в ядре, реагирует с азотистой кислотой тотчас же, а аминогруппа в цепи — только при избытке нитрита. Примером аналогичного диференцированного отношения

---

[127] Fischer, Leuchs, B. **36**, 24 (1903).
[128] Герм. пат. 198306; C. **1908**, I, 1956.
[129] Neuberg, Mayer, Bi. Z. **3**, 116 (1907). Оксиаминокислоты можно получить видоизмененным Зелинским методом с KCN и NH_4Cl. См. Зелинский, Дельгин, Ж. **41**, 722 (1909).
[130] Erlenmeyer, Lipp, A. **219**, 171 (1883).

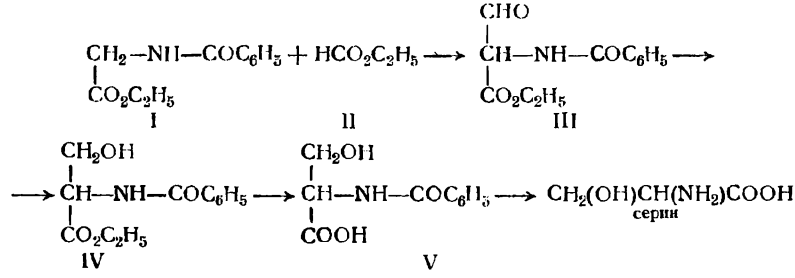
к HNO_2 двух аминогрупп в одной и той же молекуле являются следующие реакции.

Монобромгидрат диаминопропионовой кислоты дает с азотистокислым серебром изосерин[131]. При действии азотистокислого бария на диаминоянтарную кислоту Нейберг и Зильберман[132] получили оксиаминоянтарную кислоту.

[Фишер и Фельдман[133] получили этим же методом из ацетон-*d*-глицеринового альдегида или, еще лучше, из 1,2,5,6-диацетонманнита α-амино-β,γ-диоксимасляную кислоту, а из ацетон-*l*-виннокислого альдегида α,α-диамино-β,β-диоксиадипиновую кислоту. *Доп. перев.*]

4. Методы восстановления *

Синтез серина из эфира гиппуровой кислоты был разработан Эрленмейером младшим[134]. Эфир гиппуровой кислоты (I) конденсируют с эфиром муравьиной кислоты (II). Образовавшийся эфир формилгиппуровой кислоты (III) восстанавливают в эфирном растворе амальгамой натрия в эфир бензоилсерина (IV). Последний омыляют щелочами до монобензоилсерина (V). Бензоильную группу отщепляют нагреванием с очень разбавленными кислотами



[Харингтон и Рендэлл[135] восстанавливали эфир α-изонитрозоацетондикарбоновой кислоты по Вильштреттеру над палладием на угле и получили β-оксиглютаминовую кислоту.

Адкинс и Рив[135a] восстанавливали α-оксиминоацетоуксусный эфир на катализаторе Ренея и после омыления получали α-амино-β-оксимасляную кислоту. Эти же авторы предложили отделять *d,l*-треонин от аллотреонина фракционированной кристаллизацией из спирта. *Доп. перев.*]

---

[131] Ellinger, B. **37**, 335 (1904).

[132] Neuberg, Bi. Z. **1**, 282 (1906).

[133] H. O. L. Fischer, Feldmann, H. c. A. **19**, 538 (1936); H. O. L. Fischer, Feldmann, B. **65**, 1211 (1932); см. также Votocek, Lukes, Coll. Trav. Chim. Tchécoslov. **7**, 424 (1935). C. **1936**, II, 195.

[134] Erlenmeyer мл., B. **35**, 3769 (1902); A. **337**, 231 (1904).

[135] Harington, Randall, Bi. J. **25**, 1917 (1931); Levene, Schormüller, J. Bi. **106**, 595 (1934).

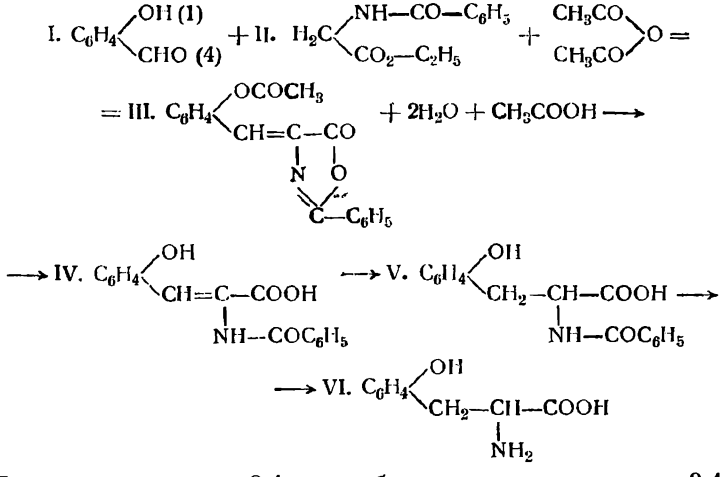
[135a] Adkins, Reeve, Am. Soc. **60**, 1328 (1938).

* См. Дополнения.

5. Методы конденсации *

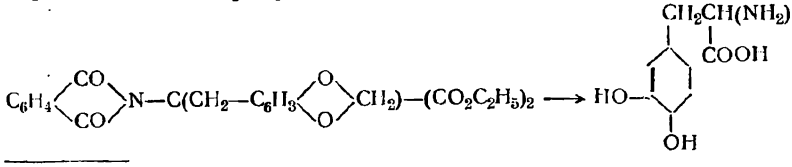
а) Конденсация замещенных альдегидов с гиппуровой кислотой *

При конденсации *p*-оксибензальдегида (I) в присутствии уксусного ангидрида с эфиром гиппуровой кислоты (II) образуется ацетильное производное азлактона (III)[136], которое расщепляется щелочами. Полученный продукт (IV) дает при восстановлении бензоилтирозин (V), который после 8-часового нагревания до 150° с концентрированной соляной кислотой переходит в тирозин (VI)[137]:



Таким же путем из 3,4-диоксибензальдегида получается 3,4-диоксифенилаланин[138].

Это же соединение было получено Стефеном и Вейцманом[139] при взаимодействии пиперонилбромида $H_2C<^{O}_{O}>C_6H_3-CH_2Br$ с эфиром фталиминомалоновой кислоты и последующем омылении образовавшегося продукта



---

[136] Автор рассматривает его как лактимид $R-CH(-CO-)NCOC_6H_5$

[137] Erlenmeyer мл., Halsey, B. **30**, 2981 (1897); **A. 307**, 138 (1899).

[138] Funk, Soc. **99**, 554 (1914); Deulofeu, Mendivelzua, Z. physiol. Ch. **219**, 233 (1933); см. также Deulofeu, B. **69**, 2456 (1936).

[139] Stephen, Weizmann, C. **1914**, II, 34.

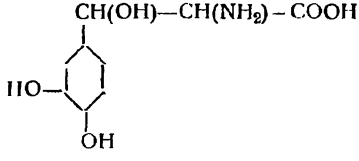
* См. Дополнения.

[Об изменении условий восстановления см. получение α-аминокислот, стр. 868. *Доп. перев.*]

б) Конденсация замещенных альдегидов с гликоколем

При конденсации в щелочной среде гликоколя с ароматическими альдегидами Эрленмейер младший[140] получил фенилсерин и ряд других гомологов. Бензойный альдегид и гликоколь дают при отщеплении воды бензилиденгликоколь $C_6H_5 — CH = N — CH_2 — COOH$, который конденсируется с еще одной молекулой альдегида в бензилиденфенилсерин $C_6H_5 — CH = N — CH — (COOH) — CH(OH) — C_6H_5$ и даст при подкислении фенилсерин.

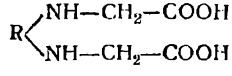
Метод этот имел ограниченное применение, так как лишь немногие альдегиды дают эту реакцию. Розенмунд и Дорнзафт[141] разработали его в общедоступный метод для ароматических альдегидов. По этому способу альдегиды конденсируют с эфиром гликоколя при помощи металлического натрия. При этом, так же как в методе Эрленмейера, 2 моля альдегида реагируют с 1 молем эфира гликоколя. Продукт реакции дает при подкислении фенилсерин. Среди других соединений этим методом было получено материнское вещество адреналина — 3,4-диоксифенилсерин



Получение диоксифенилсерина. 30 *г* дикарбэтоксипротокатехового альдегида обливают раствором 5,5 *г* эфира гликоколя в сухом эфире. После того как жидкости перемешаются, прибавляют 2,5 *г* натрия в виде проволоки. Когда реакция закончится, фильтруют и обрабатывают желтый прозрачный раствор по каплям спиртовым раствором соляной кислоты до прекращения выделения масла, которое растворяют в воде.

После сгущения раствора выкристаллизовывается хлоргидрат эфира дикарбэтоксидиоксифенилсерина. Эфирные группы отщепляют обработкой последнего 6 молями 1*N* едкого натра в атмосфере водорода. При нейтрализации может быть выделен свободный диоксифенилсерин.

Альдегиды жирного ряда не реагируют в вышеуказанном направлении, а образуют алкилбисиминокарбоновые кислоты[142]



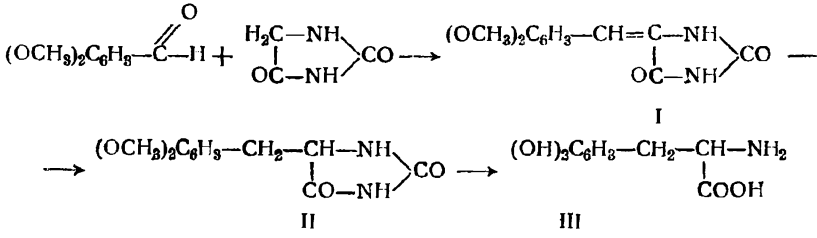
---

[140] Erlenmeyer мл., A. **284**, I, 36 (1895).
[141] Rosenmund, Dornsaft, B. **52**, 1734 (1919).
[142] Rosenmund, Dornsaft, B. **52**, 1748 (1919).

[в) Конденсация замещенных альдегидов с гидантоином

Дёлофе[143] получает оксиаминокислоты с оксигруппой в ядре конденсацией альдегидов с гидантоином.

Так, 2,4-диметоксибензальдегид дает с гидантоином в присутствии уксусного ангидрида и ацетата натрия 2,4-диметоксибензальгидантоин (I). Последний при восстановлении амальгамой натрия в растворе NaOH переходит в 2,4-диметоксибензилгидантоин (II). После гидролиза едким баритом и деметоксилирования получают 2,4-диоксифенилаланин (III)



I

II

III

6. Получение из непредельных кислот

β-Окси-α-аминокислоты могут быть получены из непредельных кислот или их эфиров[144]. Метод основан на способности уксуснокислой ртути присоединяться к двойной связи в α-положение

эфир кротоновой кислоты

α-ацетомеркуро-β-метокси-масляная кислота

α-броммеркуро-β-метокси-масляная кислота

α-бром-β-метоксимасляная кислота

α-амино-β-оксимасляная кислота

По Абдергальдену и Хейнсу[145], метод дает такие же хорошие выходы, как и фталимидный. Выбор того или иного способа зависит только от исходных продуктов.

Синтез α-амино-β-оксимасляной кислоты[145a]. Получение ртутного производного кротоновой кислоты (1). 640 *г* (2 моля) уксусно-

---

[143] Deulofeu, Z. physiol. Ch. **219**, 233 (1933); B. **69**, 2456 (1936).

[144] Schrauth, Geller, B. **55**, 2783 (1922); Abderhalden, Heyns, B. **67**, 530 (1934); Schiltz, Carter, J. Bi. **116**, 793 (1936); West, Krummel, Carter, J. Bi. **122**, 605 (1937); West, Carter, J. Bi. **119**, 103 (1937).

[145] Abderhalden, Heyns, B. **67**, 530 (1934).

[145a] West, Carter, J. Bi. **119**, 103 (1937); см. также Прокофьев, Ботвинник, Доклады АН СССР **25**, 488 (1939); Ботвинник, Морозова, Самсонова, Доклады АН СССР **30**, 132 (1941).

кислой ртути частично растворяют в 3 *л* горячего метанола, прибавляют 172 *г* (2 моля) кротоновой кислоты и сильно встряхивают до полного растворения. Через 2—4 часа стояния при комнатной температуре начинает выделяться осадок, бо́льшая часть которого выпадает через 48 час. Его отфильтровывают и промывают метанолом. При дальнейшем стоянии выпадает еще некоторое количество соли. Всего получают 640 *г*. Ртутное производное кротоновой кислоты нерастворимо в обычных органических растворителях. При 75—125° оно разлагается, превращаясь в новое вещество, которое при определении точки плавления разлагается при 170—180°.

α-Бром-β-метоксимасляная кислота (2). 320 *г* соединения (1) растворяют в растворе KBr (180 *г* на 1 *л* воды). Небольшой черный осадок отфильтровывают, а фильтрат наливают в 4-литровый стакан, охлаждают льдом и подвергают действию прямых солнечных лучей.

Затем из капельной воронки в течение 10—15 мин. прибавляют раствор 160 *г* брома и 180 *г* KBr в 300 *см*³ воды и экстрагируют один раз эфиром для удаления небольшого количества лакриматора (если бромирование вести не на свету, то реакция идет 1—3 часа). Прибавляют 200 *см*³ 40%-ной HBr и раствор экстрагируют эфиром 6 раз по 500 *см*³. Для выделения небольшого количества кислоты, остающейся в водном слое, раствор концентрируют и экстрагируют вновь эфиром. Все эфирные вытяжки промывают один раз небольшим количеством воды и сушат. После отгонки эфира получают 175—185 *г* (88—93%) кислоты, которую сохраняют в вакуум-эксикаторе. Для дальнейших операций очистки не требуется.

α-Амино-β-метоксимасляная кислота. Неочищенный продукт (2) нагревают с 10-кратным количеством 25%-ного раствора аммиака 2 часа в склянке под давлением на водяной бане. Затем выпаривают жидкость в вакууме по возможности досуха, растворяют вновь в воде и еще раз упаривают для наиболее полного удаления аммиака.

Вязкую массу, получающуюся после удаления из реакционной смеси аммиака, обрабатывают ацетоном. После 1—2-дневного стояния образуется светло-коричневый осадок (3). Для получения чистой α-амино-β-метоксимасляной кислоты его растворяют в минимальном количестве горячей воды и обрабатывают 9 объемами спирта. После повторной обработки удается получить более или менее чистую кислоту, не содержащую NH_4Br. Однако при этом имеют место большие потери, поэтому целесообразнее переводить ее в α-амино-β-оксимасляную кислоту без предварительной очистки.

α-Амино-β-оксимасляная кислота. Осадок (3) кипятят 2 часа с обратным холодильником с 6 весовыми частями 48%-ной бромистоводородной кислоты. Раствор концентрируют в вакууме до $^1/_3$ первоначального объема и отфильтровывают выпавший бромистый аммоний. Фильтрат упаривают в вакууме досуха и прибавляют два раза воду для удаления HBr. Остаток растворяют в воде, обрабатывают аммиаком до ясно щелочной реакции и раствор вновь концентрируют до начала кристаллизации. Затем к нагретому на паровой бане раствору прибавляют 4 объема спирта и оставляют стоять на ночь при комнатной температуре. Выпавшую аминокислоту и бромистый аммоний отфильтровывают и перекристаллизовывают из 80%-ного спирта. Выход в пересчете на кротоновую кислоту 45—55%.

Оксиаминокислоты могут быть получены еще целым рядом других методов. Из них следует отметить метод Меликова[146] (получение из хлоргидринов кислот и аммиака) и метод Егорова[147] (получение из динитрокислот с последующим восстановлением цинком в соляной кислоте). Однако во всех случаях получается смесь α- и β-оксиаминокислот, которые до сих пор разделить не удалось[145].

---

[146] Меликов, А. **234**, 197 (1896); Зелинский, Ж. **16**, 687 (1884); см. также Burch, Soc. **1930**, 310.

[147] Егоров, Ж. **35**, 466 (1903).

Серин синтезирован Шильтцем и Картером [147а] из метилового эфира акриловой кислоты с выходом 30—40%.

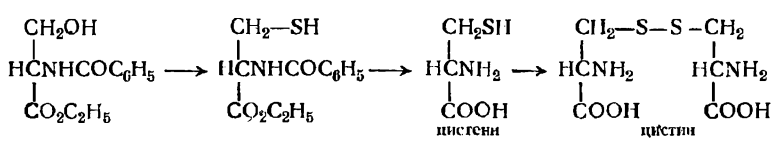
Вест, Круммель и Картер [147б] показали, что α-бром-β-метоксимасляная кислота — промежуточный продукт при синтезе треонина — может быть также получена действием брома на раствор кротоновой кислоты в метиловом спирте в присутствии $AgNO_3$. Однако в этих условиях образуется только аллотреонин.

В 1936 г. Кноп с сотрудниками [148] нашли, что при действии на δ-фенил-β-окси-α-бромвалериановую кислоту азидом натрия и последующем восстановлении водородом на PtO_2 получается только δ-фенил-β-окси-α-аминовалериановая кислота. Они же установили, что при действии тетраацетата свинца на бензоилпроизводные серина и изосерина окисляется только последнее. По мнению авторов, это может служить методом для разделения α- и β-оксиаминокислот.

Канао и Инагава [149] указывают на получение δ,δ-диалкил-(фенил)-δ-окси-γ-аминовалериановых кислот при щелочном омылении α-пирролидонил-(α)-диалкилфенилкарбинолов. *Доп. перев.*] *.

Тиоаминокислоты

Среди замещенных аминокислот следует еще упомянуть о цистине [150] — одной из важнейших составных частей белка. Он получается при окислении цистеина $CH_2(SH) — CH(NH_2) — COOH$ кислородом воздуха [151]. Синтетически его получают из эфира бензоилсерина, который обрабатывают пятисернистым фосфором [152], отщепляют бензоильную группу и окисляют



[По Вуду и дю Винью [152а], цистин получается по следующей схеме: бензилмеркаптан конденсируют с полиоксиметиленом в присутствии HCl в $C_6H_5CH_2SCH_2Cl$, который дает с натрийфталимидмалоновым эфиром этиловый эфир S-бензилтиометилфталимид-

---

[147а] Schiltz, Carter, J. Bi. **116**, 793 (1936).

[147б] West, Krummel, Carter, J. Bi. **122**, 605 (1938).

[148] Knoop, Dilt, Heckstedeп, Maier, Merz, Härle, Z. physiol. Ch. **239**, 30 (1936).

[149] Kanao, Inagawa, C. **1928**, II, 51.

[150] Baumann, Z. physiol. Ch. **8**, 299 (1883/4); Brenzinger, Z. physiol. Ch. **16**, 552 (1892); Friedmann, Btr. **3**, 1 (1902). О так называемой аутоксидации цистеина см. Sakuma, Bi. Z. **142**, 68 (1923).

[151] Erlenmeyer мл., B. **36**, 2720 (1903); Erlenmeyer, Stoop, A. **337**, 236 (1904).

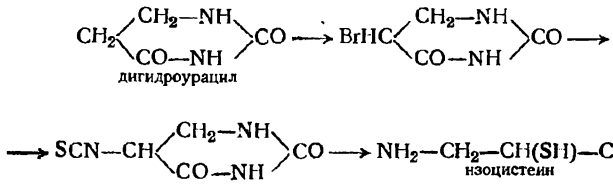
[152] Erlenmeyer мл., A. **337**, 248 (1904).

[152а] Wood, du Vigneaud, J. Bi. **131**, 267 (1939).

* См. Дополнения.

малоновой кислоты. Последний гидролизуют до S-бензилцистина, который переводят в мезо- и *d,l*-цистин обработкой натрием в жидком аммиаке. *Доп. перев.*]

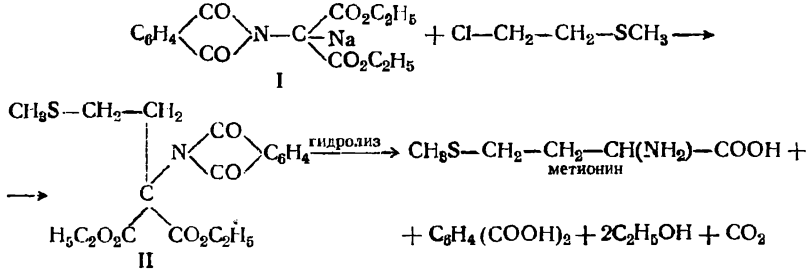
Изоцистеин (α-тио-β-аминопропионовая кислота) был получен Габриэлем [152б] из дигидроурацила. Последний бромировали, обрабатывали роданистым калием и расщепляли под давлением



[Шёберль [152в] получил изоцистеин действием Na_2S_2 на α-бром или α-хлор-β-аминопропионовую кислоту. При окислении последнего иодом получается изоцистин с выходом 36%.

Цистеин может быть получен, по Бергманну и Михалису [153], гидрированием *l*-цистина в растворе 1*N* соляной кислоты в присутствии палладиевой черни. Выход почти количественный.

В 1923 г. Мюллер выделил из белка новую аминокислоту — γ-метокси-α-аминомасляную $CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$, которая была названа метионином. Синтез ее был разработан Барджером и Койном [154] и Барджером и Вайксельбаумом [155] *. Натриевое производное этилового эфира фталимидмалоновой кислоты (I) дает с 1-меттио-2-хлорэтаном диэтиловый эфир 1-меттио-3-фталимидопропан-3-3-дикарбоновой кислоты (II), который при гидролизе и отщеплении CO_2 переходит в метионин



[152б] Gabriel, B. **38**, 630 (1905).
[152в] Schöberl, Braun, A. **542**, 274 (1931).
[153] Bergmann, Michalis, B. **63**, 987 (1930).
[154] Barger, Coyne, Bl. J. **22**, 1417 (1928).
[155] Barger, Weichselbaum, Bi. J. **25**, 997 (1931); Синтезы органических препаратов, IV, 62 (1936); см. также Windus, Marvel, Am. Soc. **52**, 2575 (1930) и Hill, Robson, Bi. J. **30**, 248 (1936).
* См. Дополнения.

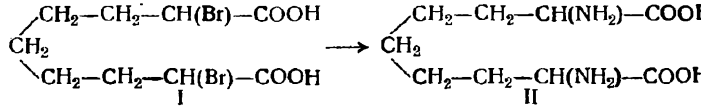
Паттерсон, Дайер и дю Виньо [156] получили из бензилтиоэтилмалоновой кислоты ди-N-метилгомоцистин и N-метилметионин.

О синтезе метионина, содержащем радиоактивный изотоп серы, см. литературу [156a]. *Доп. перев.*] *

V. Диаминокислоты

1. Получение взаимодействием аммиака и галоидозамещенных кислот (ср. стр. 852)

α,α′-Дибромазелаиновая кислота (I) дает при действии водного аммиака в присутствии углекислого аммония диаминоазелаиновую кислоту (II) [157]



Дибромпропионовая кислота образует диаминопропионовую кислоту

$$CH_2Br—CHBr—COOH \longrightarrow CH_2(NH_2)—CH(NH_2)—COOH$$

Получение диамиопропионовой кислоты [158]. 10 *г* дибромпропионовой кислоты нагревают в стеклянной трубке 6 час. при 100—110° с 50—60 *г* насыщенного на холоду 40%-ного раствора аммиака.

Под действием концентрированного раствора аммиака в безводном спирте дибромянтарная кислота переходит в диаминоянтарную [159] COOH—CH(NH$_2$)—(CH(NH$_2$)—COOH.

Кислоты с двумя замещенными аминогруппами у одного и того же углеродного атома были получены Вильштеттером [160].

Метиловый эфир дииодуксусной кислоты смешивают с сильно охлажденным 25%-ным раствором диметиламина в бензоле. При разбавлении эфиром выделяется иодгидрат диметиламина. После сгущения эфирного раствора метиловый эфир тетраметилдиаминоуксусной кислоты очищают фракционированием

$$CHJ_2CO_2CH_3 \longrightarrow CH[N(CH_3)_2]_2—CO_2CH_3$$

Аналогично получается диметиловый эфир тетраметилдиаминомалоновой кислоты $C[N(CH_3)_2]_2(CO_2CH_3)_2$

2. Фталимидный метод

Фталимидный метод оказался особенно пригодным для синтеза диаминокислот.

---

[156] Patterson, Dyer, du Vigneaud, J. Bi. **116**, 277 (1936).
[156a] Tarver, Schmidt, J. Bi. **130**, 67 (1939).
[157] Neuberg, Z. physiol. Ch. **45**, 92, (1905); Bi. Z. **1**, 290 (1906).
[158] Klebs, Z. physiol. Ch. **19**, 311 (1894).
[159] Lehrfeld, B. **14**, 1816 (1881).
[160] Willstätter, B. **35**, 1382 (1902).
* См. Дополнения.

Синтез α-δ-диаминовалериановой кислоты, по Фишеру [161], представлен следующими уравнениями:

$$C_6H_4{=}(CO)_2{=}NK + BrCH_2{-}CH_2{-}CH_2Br \longrightarrow C_6H_4{=}(CO)_2{=}N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2Br$$

фталимид калия — пропиленбромид

$$C_6H_4{=}(CO)_2{=}N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2Br + Na{-}CH{=}(CO_2C_2H_5)_2 \longrightarrow$$

натриймалоновый эфир

$$\longrightarrow C_6H_4{=}(CO)_2{=}N(CH_2)_3{-}CH{=}(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{+Br} \rightarrow$$

γ-фталимидопропилмалоновый эфир

$$\longrightarrow C_6H_4{=}(CO)_2{=}N{-}(CH_2)CBr{=}(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{\text{омыление}} \rightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_4{=}(CO)_2{=}N{-}(CH_2)_3{-}CBr{=}(COOH)_2 \xrightarrow{\text{нагревание до 140—150°}} \rightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_4{=}(CO)_2{=}N{-}(CH_2)_3{-}CHBr{-}COOH \xrightarrow{+NH_3} \rightarrow$$

δ-фталимидо-α-бромвалериановая кислота

$$\longrightarrow C_6H_4{=}(CO)_2{=}N{-}(CH_2)_3{-}CH(NH_2Br){-}COOH \xrightarrow[\text{с HCl}]{\text{расщепление}} \rightarrow$$

$$\longrightarrow NH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}COOH$$

δ-α-диаминовалериановая кислота

Две последние стадии процесса проводятся следующим образом.

20 *г* фталимидобромвалериановой кислоты нагревают 12 час. в запаянной трубке при 50—55° со 100 *см*³ водного раствора аммиака, насыщенного при 0°. Образовавшуюся жидкость выпаривают на водяной бане, а остаток нагревают еще 12 час. в запаянной трубке при 100° со 100 *см*³ концентрированной соляной кислоты (уд. в. 1,19). После охлаждения отфильтровывают выпавшую фталевую кислоту и выпаривают солянокислый раствор на водяной бане. Для полного удаления фталевой кислоты остаток извлекают несколько раз эфиром. При этом получают слегка окрашенную полукристаллическую кашицу, которая содержит хлористый аммоний и хлоргидрат диаминовалериановой кислоты.

При замене пропиленбромида этиленбромидом получается α,γ-диаминомасляная кислота [162].

Этому методу аналогичен метод Зёренсена [163]

$$C_6H_4{=}(CO)_2{=}N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CBr(CO_2C_2H_5)_2 + KN{=}(CO)_2{=}C_6H_4 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (C_2H_5CO_2)_2{=}C\begin{cases}(CH_2)_3{-}N{=}(CO)_2{=}C_6H_4\\ N{=}(CO)_2{=}C_6H_4\end{cases} \longrightarrow$$

γ-фталимидопропил-фталимидмалоновый эфир

$$\longrightarrow (COOH)_2{=}C\begin{cases}(CH_2)_3{-}NH{-}CO{-}C_6H_4{-}COOH\\ NH{-}CO{-}C_6H_4{-}COOH\end{cases} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow NH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}COOH\ *$$

[3. Действие аммиака и синильной кислоты на альдегиды

Кеиматсу и Сугасава [163а] получают орнитин циангидриновым синтезом из γ-бензаминомасляного альдегида. *Доп. перев.*]

[161] E. Fischer, B. **34**, 454 (1901); см. Tomita, Karashima. Z. physiol. Ch. **158**, 58 (1926).

[162] E. Fischer, B. **34**, 2900 (1901).

[163] Sörensen, Compt. rend. trav. labor. Carlsberg **6**, 32 (1902); **7**, 85 (1908,; C. **1908**, II, 680; King, Robinson, Soc. **1932**, 1433.

[163а] Keimatsu, Sugasawa, J. pharm. Soc. Japan **48**, 10 (1928); C. **1928**, I, 2077.

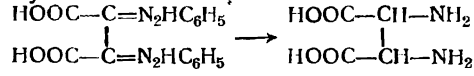
* См. Дополнения.

4. Действие аммиака на ненасыщенные кислоты с двумя двойными связями

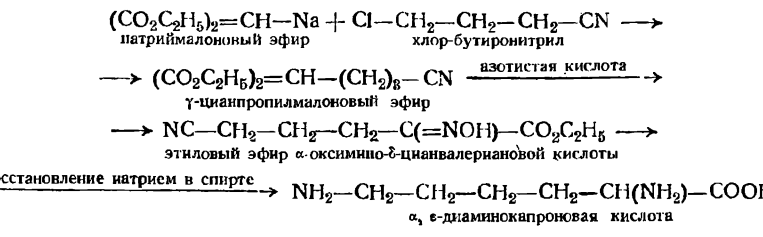
При нагревании до 150° смеси сорбиновой кислоты $CH_3-CH=CH-CH=CH-COOH$ с аммиаком получается диаминокапроновая кислота[164]. Таким же образом из β-винилакриловой кислоты $CH_2=CH-CH=CH-COOH$ образуется диаминовалериановая кислота[165].

5. Методы восстановления

Тафель[166] восстанавливал дифенилгидразондикетоянтарную кислоту амальгамой натрия при 2—4° и получил диаминоянтарную кислоту

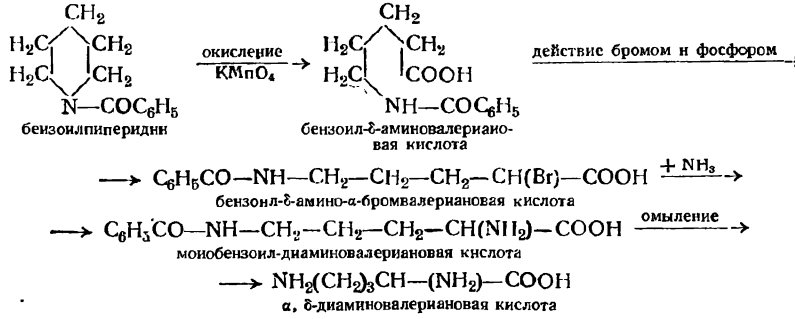


Рацемический лизин был получен следующим образом[167]:



6. Расщепление циклических соединений *

При синтезе α,δ-диаминовалериановой кислоты Фишер и Цемплен[168] исходили из бензоилпиперидина



---

[164] E. Fischer, Schlotterbeck, B. **37**, 2357 (1904).
[165] E. Fischer, Raske, B. **38**, 3607 (1905).
[166] Tafel, Farchy, B. **26**, 1980 (1893); Tafel, Stern, B. **38**, 1589 (1905); ср. также Traube, B. **35**, 4121 (1902).
[167] E. Fischer, Weigert, B. **35**, 3772 (1902).
[168] E. Fischer, Zemplén, B. **42**, 1023 (1909).
* См. Дополнения.

Браун [169] синтезировал инактивный лизин по следующим стадиям:

$$C_5H_{10}{=}N{-}COC_6H_5 \xrightarrow{+\,PCl_5} C_6H_5CO{-}NH(CH_2)_5Cl \xrightarrow{+\,KCN}$$

бензоилпиперидин

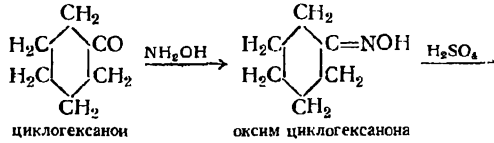
$$\longrightarrow C_6H_5CO{-}NH(CH_2)_5{-}CN \xrightarrow{\text{омыление нитрильной группы}}$$

$$\longrightarrow C_6H_5CONH(CH_2)_5{-}COOH \xrightarrow{Br_2} C_6H_5{-}CONH{-}(CH_2)_4CH{-}(Br){-}COOH \longrightarrow$$

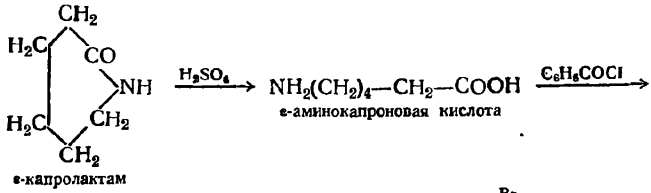
$$\xrightarrow{+\,NH_3} C_6H_5{-}CONH(CH_2)_4{-}CH\begin{matrix}\diagup COOH \\ \diagdown NH_2\end{matrix} \xrightarrow{\text{отщепление бензоильной группы}}$$

$$\longrightarrow NH_2{-}(CH_2)_4{-}CH(NH_2){-}COOH$$

[Эк и Марвел [170] получили лизин из циклогексанона



циклогексанон — оксим циклогексанона



ε-капролактам — ε-аминокапроновая кислота

$$\longrightarrow C_6H_5CONH{-}CH_2{-}(CH_2)_4{-}COOH \xrightarrow[I^-]{Br_2}$$

ε-бензоиламинокапроновая кислота

$$\longrightarrow C_6H_5CO{-}NH{-}CH_2{-}(CH_2)_3{-}CH(Br){-}COOH \longrightarrow$$

ε-бензоиламино-α-бромкапроновая кислота

$$\xrightarrow[\text{омыление}]{NH_3 \text{ и последующее}} NH_2{-}CH_2{-}(CH_2)_3{-}CH(NH_2){-}COOH$$

лизин

Выход 22% из расчета на циклогексанон. Авторы отмечают, что все предложенные ранее методы или очень сложны или не дают хороших выходов.

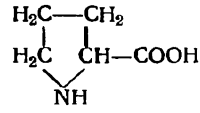
Адамсон [171] получает ε-капролактам действием N_3H на циклогексанон и доводит выход лизина до 60%.

Адамсон установил, что при действии на α-аминодикарбоновую кислоту азотистоводородной кислотой карбоксил, наиболее отдаленный от аминогруппы, заменяется на NH_2. Так, из *d*-глютаминовой, α-аминоадипиновой и α-аминопимелиновой кислот получены соответственно α,γ-диаминомасляная кислота (выход 42%), *d,l*-орнитин (выход 75%) и *d,l*-лизин (выход 74%).

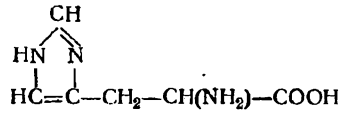
[169] Braun, B. **42**, 839 (1909).
[170] Eck, Marvel, J. Bi. **106**, 387 (1934).
[171] Adamson, Soc. **1939**, 1564; см. также Karrer, Schlosser, H. c. A. **6**, 411 (1923); Karrer, Escher, Widmer, H. c. A. **9**, 301 (1926).

VI. Аминокислоты в более широком понятии

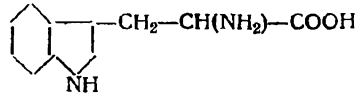
К этой группе можно отнести те аминокислоты, которые содержат основной азотистый остаток в гетероцикле, как, например, пролин (α-пирролидинкарбоновая кислота)



или же в другой особой группировке, например в виде гуанидинового остатка. Некоторые из этих аминокислот представляют лишь специальный интерес и поэтому будут только упомянуты. Например, гистидин *



триптофан *



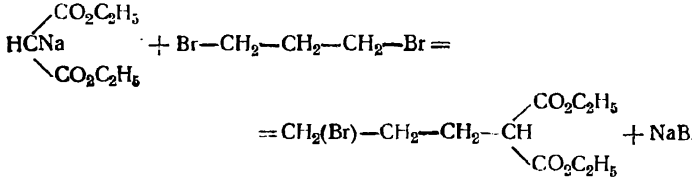
индол-3-α-аминопропионовая кислота

1. Пирролидинкарбоновые кислоты

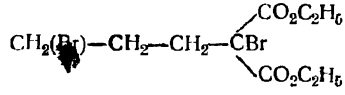
α-Пирролидинкарбоновая кислота получается при циклизации δ-амино-α-бромвалериановой кислоты [172].

Удобный синтез представлен следующей схемой.

Натриймалоновый эфир дает с триметиленбромидом на холоду бромпропиленмалоновый эфир, который выделяется фракционированной перегонкой в вакууме



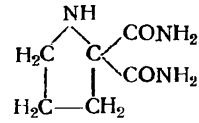
При действии на него бромом в индиферентных растворителях получается α,δ-дибромпропилмалоновый эфир



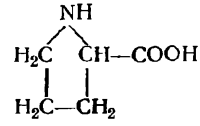
[172] Fischer, Zemplén, B. 42, 1023, 4878 (1909).

* См. Дополнения, а также стр. 871.

При нагревании последнего до 140° с аммиаком, лучше всего в растворе метилового спирта, получают с хорошим выходом амид



который после омыления соляной кислотой или баритовой водой отщепляет углекислоту и образует пирролидинкарбоновую кислоту[173]



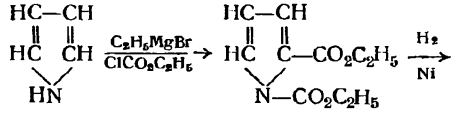
Лёкс[173a] получил оксипирролидинкарбоновую кислоту из δ-хлор-α-бром-γ-валеролактона.

[Путохин[174] получал пролин восстановлением α-пирролкарбоновой кислоты над окисью платины. Восстановление шло медленно. Из реакционной смеси пролин выделялся в виде медной соли. Выход 23%. Над окисью палладия восстановление не идет. По Хеймонсу[175], можно получить пролин восстановлением δ-амино-α,α-дихлорвалериановой кислоты амальгамой натрия с выходом 47%.

При восстановлении α-оксимино-δ-хлор-γ-валеролактона над окисью платины получается α-амино-δ-хлор-γ-валеролактонацетат, который при обработке водным раствором аммиака переходит в оксипролин[175a].

В 1936 г. Сигнайго и Адкинс[176] синтезировали пролин с выходом 60%.

Пиррол реагировал одновременно с магнийбромэтилом и эфиром хлоругольной кислоты с образованием 1,2-дикарбэтоксипиррола. Последний восстанавливался водородом над никелем до 1,2-дикарбэтоксипирролидина, который омылялся разбавленной серной кислотой и переходил в пролин



---

[173] Willstätter, B. **33**, 1160 (1900); Willstätter, Ettlinger, A. **326**, 99 (1904).

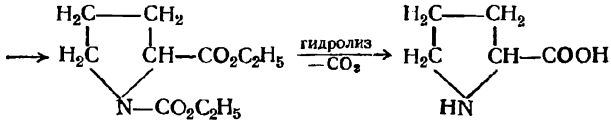
[173a] Leuchs, B. **38**, 1937 (1905); Leuchs, Felser, B. **41**, 1726 (1908).

[174] Путохин, Ж. **62**, 2216 (1930).

[175] Heymons, B. **66**, 846 (1933).

[175a] McIlwain, Richardson, Bl. J. **33**, 44 (1939).

[176] Signaigo, Adkins, Am. Soc. **58**, 1122 (1936).



При восстановлении ацетата α-оксимино-δ-хлор-γ-валеролактона оловом и соляной кислотой получается α-амино-δ-хлор-γ-валеролактонацетат, который замыкается в оксипролин [176а]. *Доп. перев.*]

2. Гуанидокислоты

а) Получение из галоидозамещенных кислот

Гуанидокислоты получаются при действии на галоидированные жирные кислоты концентрированными водными растворами гуанидина

$$CH_3—CH(Br)—COOH + NH_2—C(=NH)—NH_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow CH_3—CH—[NH—C(=NH)—NH_2]—COOH + HBr$$

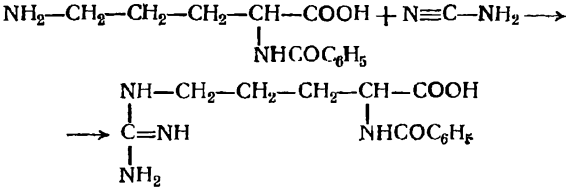
б) Получение из аминокислот и цианамида

При взаимодействии с цианамидом аминокислоты превращаются в гуанидокислоты

$$NH_2—CH_2—COOH + N\equiv C—NH_2 \longrightarrow NH_2(NH)=C—NH—CH_2—COOH$$

Получение аргинина. 7,1 *г* α-монобензоилорнитина, 20 *г* цианамида и 75 *см*³ 0,4 *N* раствора гидрата окиси бария растворяют в 50 *см*³ воды и оставляют стоять при комнатной температуре. Через 4 недели образуется обильный грубозернистый осадок, который состоит главным образом из гуанидосоединения. Примесь дициандиамида удаляют теплой водой, в которой последний растворим.

При кипячении с соляной кислотой отщепляется бензоильный остаток и образуется недеятельный аргинин [177]



в) Получение из аминокислот и мочевины

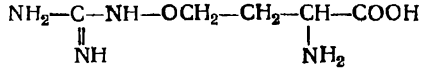
[Куртц [177а] предлагает синтезировать цитруллин (α-амино-δ-карбаминовалериановая кислота) нагреванием комплексной медной соли орнитина с избытком мочевины в запаянной трубке. Выход составляет 65—71% и во много раз превышает выходы ранее предложенных методов.

[176а] Феофилактов, Онищенко, ЖОХ **9**, 331 (1939).

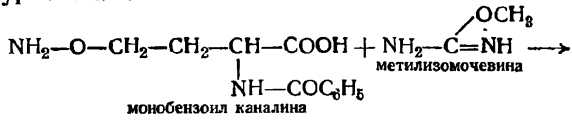
[177] Sörensen, B. **43**, 643 (1910).

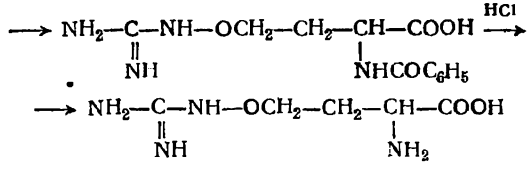
[177а] Kurtz, J. Bi. **122**, 477 (1938); Wada, Bi. Z. **224**, 420 (1930).

Китагава [177б] получает канаванин (α-амино-γ-гуанидиноксимасляная кислота) [177в].



сочетанием монобензоила каналина с метилизомочевиной по следующему уравнению:





Доп. перев.]

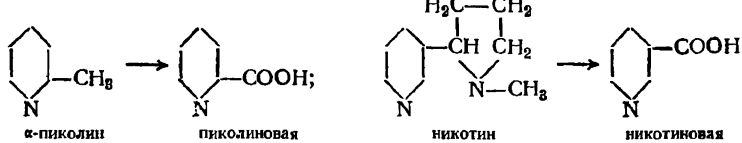
3. Карбоновые кислоты пиридинового ряда

Пиридиновые кислоты различают по положению и числу карбоксильных групп, например:

Пиридин-α-карбоновая	кислота	— пиколиновая	кислота
» -β-	»	»	— никотиновая	»
» -γ-	»	»	— изоникотиновая	»
» -α,β-дикарбоновая	»	— хинолиновая	»
» -α,γ-	»	»	— лутидиновая	»
» -α,β'-	»	»	— изоцинхомероновая	»

а) Методы окисления

Карбоновые кислоты пиридина и его гомологов получают при окислении гомологов пиридина перманганатом калия. При этом могут быть разрушены как боковые цепи значительной длины, так и кольца, связанные с пиридиновым ядром [178]. При окислении никотина образуется никотиновая кислота, из хинолина — хинолиновая кислота (α, β-пиридиндикарбоновая)



[177б] Kitagawa, J. Biochem (Japan) **23**, 181 (1936); **24**, 107 (1936); **25**, 23 (1937).

[177в] Предлагаемая формула не вполне соответствует действительности. *Прим. ред.*

[178] Hoogewerff, Dorp, A. **204**, 84 (1880); Ladenburg, A. **247**, 25 (1888).

Получение никотиновой и пиколиновой кислот[179]. В кипящий раствор перманганата (180 *г* $KMnO_4$ в 4,5 *л* воды), помещенного в объемистую колбу с обратным холодильником, вносят 50 *г* технического α-пиколина. В начале прибавления гасят горелку, ибо вследствие начинающейся реакции выделяется значительное количество тепла. Иногда реакцию регулируют охлаждением. После того как весь перманганат прореагирует, отфильтровывают гидрат окиси марганца и отгоняют часть жидкости, чтобы удалить непрореагировавший пиколин. Осадок гидрата окиси марганца, который всегда содержит значительное количество калиевых солей образовавшихся кислот, кипятят несколько раз с водой и отжимают. Остаток от отгона и промывные воды соединяют вместе и сгущают в токе углекислого газа примерно до 2 *л*. Затем точно нейтрализуют серной кислотой и продолжают сгущение. Выпадающий сернокислый калий отфильтровывают, а из фильтрата удаляют воду выпариванием со спиртом до густого сиропа. Остаток обрабатывают 50 *см*³ спирта, в котором растворяется пиколиновая кислота. Никотиновая кислота остается в осадке. Ее перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Раствор, содержащий пиколиновую кислоту, сгущают в вакууме до сиропа, который через 14 дней застывает нацело. Кислоту можно перекристаллизовать из этилового спирта.

[Никотиновая кислота может быть получена также окислением никотина азотной кислотой. Выход 63—74% [180]. *Доп. перев.*]

Получение хинолиновой кислоты (пиридиндикарбоновой кислоты)[181]. 40 *г* ортохинолинсульфокислоты растворяют в едком кали, разбавляют примерно 1 *л* воды и прибавляют постепенно 5%-ный раствор перманганата калия (140 *г*). Вначале окислитель быстро реагирует. Если реакция замедляется, то нагревают на водяной бане. Отфильтрованный от окиси марганца раствор обрабатывают серной кислотой почти до нейтральной реакции и слабощелочную жидкость сгущают. Выпавший сернокислый калий отсасывают и к сгущенному маточному раствору прибавляют трехкратный объем спирта. Из горячего раствора отфильтровывают остатки сернокислого калия и после отгонки спирта обрабатывают оставшуюся массу избытком разбавленной серной кислоты. При этом получают большое количество хинолиновой кислоты в виде кристаллической кашицеобразной массы.

[Зухарда [182] окислял 8-оксихинолин концентрированной азотной кислотой и получал около 100% хинолиновой кислоты.

Получение хинолиновой кислоты. 500 *г* 8-оксихинолина в виде небольших кусочков вносят в 10-литровую колбу, снабженную обратным холодильником, и обливают 50 *г* воды. Затем прибавляют в течение 8 час. по каплям и при охлаждении водой 1000 *г* азотной кислоты (уд. в. 1,52) и оставляют на ночь. На другой день нагревают на водяной бане до прекращения сильного выделения окислов азота, охлаждают и прикапывают еще 1500 *г* азотной кислоты. Вновь нагревают, прибавляют еще 2500 *г* азотной кислоты и продолжают нагревать на водяной бане в течение 8 час. Затем содержимое колбы переносят в фарфоровую чашку и выпаривают на бане до начала кристаллизации. После охлаждения растирают кристаллы в ступке, фильтруют через стеклянный фильтр и промывают сначала 30%-ной азотной кислотой, а затем водой. После сгущения маточника выделяют еще некоторое количество хинолиновой кислоты. Для очистки хинолиновую кислоту нагревают на водяной бане с 1000 *г* 40%-ной уксусной кислоты, фильтруют и промывают водой. Выход 500—550 *г*.

---

[179] Weidel, B. **12**, 1992 (1879); Hess, Leibbrand, B. **50**, 385 (1917); см. также Singer, McElvain, Am. Soc. **57**, 1135 (1935).
[180] Синтезы органических препаратов, I, 142 (1932).
[181] O. Fischer, Renouf, B. **17**, 755 (1884).
[182] Sucharda, B. **58**, 1727 (1925).

Хинолиновую кислоту можно получить окислением хинолина перекисью водорода в кислой среде и в присутствии сернокислой меди как катализатора [183].

Бромпроизводные хинолина при окислении перманганатом дают хинолиновую кислоту [184]. При нагревании до 100° 5-бром-8-нитрохинолина с нитрующей смесью образуется до 50% хинолиновой кислоты [185].

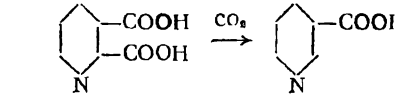
Генце окисляет гомологи пиридина и хинолина окисью селена [186]. *Доп. перев.*]

б) Методы конденсации

Многочисленные синтезы пиридинового кольца из других циклических соединений также приводят к карбоновым кислотам. Таков, например, метод Ганча [187], который заключается в том, что альдегиды (1 моль) реагируют в присутствии аммиака с эфирами β-кетокислот (2 моля), образуя дигидропиридиновые производные. Последние могут быть легко переведены в пиридиновые соединения окислением азотистой кислотой (подробности см. «Циклические основания», стр. 803).

в) Отщепление углекислоты у пиридинполикарбоновых кислот

Монокарбоновые кислоты получаются также при отщеплении углекислоты от поликарбоновых кислот, которые иногда легко доступны [188]



хинолиновая кислота (α,β-пиридиндикарбоновая кислота) — β-пиридинкарбоновая кислота

Это превращение происходит при нагревании чистых поликарбоновых кислот или, еще лучше, при кипячении с ледяной уксусной кислотой [189], изовалериановой кислотой или фенолом [190]. Особенно легко отщепляется карбоксил в α-положении.

4. Карбоновые кислоты хинолинового ряда

Хинолинкарбоновые кислоты получаются при следующих реакциях.

---

[183] Stix, Bulgatsch, B. **65**, 11 (1932).
[184] Ukai. Akiya, J. pharm. Soc. Japan **48**, 82 (1928); C. **1928**, II, 993.
[185] Dikshoorn, Rec. **48**, 550 (1929).
[186] Henze, B. **67**, 750 (1934).
[187] Hantzsch, A. **215**, 6 (1882); B. **18**, 1744 (1885).
[188] Hoogewerff, Dorp, Rec. **1**, 121 (1882); Camps, Ar. **240**, 353 (1902).
[189] Hoogewerff, Dorp, B. **14**, 974 (1881).
[190] Königs, Mengel, B. **37**, 1336 (1904).

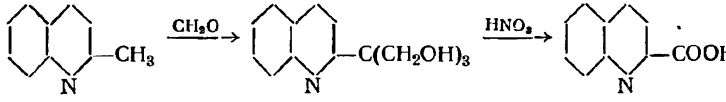
1. Взаимодействие хинолинсульфокислот с цианистым калием или синеродистым железом [191].

Эти методы позволяют ввести карбоксильную группу в бензольное ядро хинолина.

2. Взаимодействие аминов по реакции Зандмейера [192].

3. Окисление боковой цепи до карбоксила [193].

При этом надо отметить следующее: если вести окисление гомологов хинолина нагреванием с концентрированной азотной кислотой, то кроме окисления алкила в карбоксил может иметь место и нитрование ядра. Окисление метильных групп в α- и γ-положениях облегчается предварительной конденсацией их с формальдегидом и последующим кипячением образовавшихся спиртов с азотной кислотой. Например:



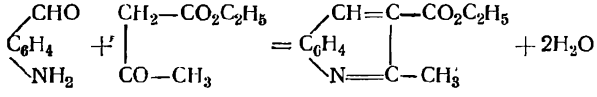
триметилолхинальдин (иногда в смеси с моно- и диметилолсоединениями)

Горячий сернокислый раствор хромовой кислоты также служит окислителем. В соединениях, содержащих несколько насыщенных боковых цепей, окисляется до карбоксила, как правило, только одна.

Цинхонин окисляется сернокислым раствором бихромата калия в цинхониновую кислоту [194].

[Нагреванием хинолин-2,4-дикарбоновой кислоты с нитробензолом можно получить цинхониновую кислоту с 90%-ным выходом [194а]. *Доп. перев.*]

4. Для получения карбоновых кислот можно с успехом использовать синтез хинолина по Фридлендеру [195]. Из *о*-аминобензальдегида и ацетоуксусного эфира в присутствии щелочи образуется уже на холоду эфир α-метилхинолин-β-карбоновой кислоты



---

[191] O. Fischer, Körner, B. **17**, 765 (1884); Richard, B. **23**, 3489 (1890).

[192] Rist, B. **23**, 3485 (1890); см. также Decker, Remfry, B. **38**, 2775 (1905).

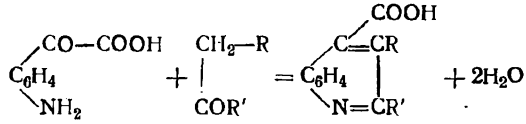
[193] Döbner, Miller, B. **15**, 3076 (1882); **16**, 2472 (1883); Lellmann, Alt, A. **237**, 310 (1887); Rohde, B. **22**, 267 (1889); Miller, B. **23**, 2252 (1890); Königs, Mengel. B. **37**, 1323 (1904); Besthorn, Ibele, B. **39**, 2329 (1906); Ellinger, Flamand, B. **39**, 4389 (1906); Edinger, Bühler, B. **42**, 4314 (1909).

[194] Decker, Remfry, J. pr. [2], **79**, 344 (1909).

[194а] Renshaw, Friedmann, Am. Soc. **61**, 3320 (1939).

[195] Friedländer, Göhring, B. **16**, 1836 (1883); Hantzsch, B. **19**, 37 (1886); Koller, Strang, M. **50**, 48 (1928).

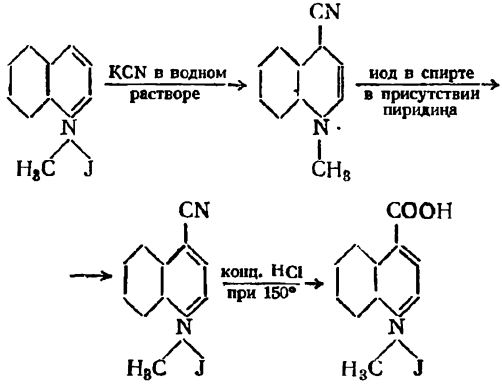
5. Еще более общим является метод Пфитцингера (см. [193]), который получил при конденсации изатиновой кислоты (*о*-аминобензоилмуравьиная кислота) с кетоном производные цинхониновой кислоты по уравнению



где R и R′ могут быть одинаковыми или различными и обозначают водород, алкил, арил, карбоксил и т. п.

Получение α,γ-хинолиндикарбоновой кислоты [196]. К охлажденному раствору 5 *г* изатина в 50 *см*³ горячего 33%-ного едкого кали прибавляют по каплям и при охлаждении 5,25 *г* пировиноградной кислоты. Смесь оставляют стоять при комнатной температуре. Уже через 3—4 часа начинается выделение тонких игл и через 48 час. жидкость превращается в кашицу, состоящую из кристаллов калиевой соли α-,γ-хинолиндикарбоновой кислоты.

6. Четвертичные производные цинхониновой кислоты образуются, по Кауфману, по следующей схеме [197]:



[7. При галоидировании хинальдина в присутствии ацетата натрия образуется 3-галогенид, который при омылении дает хинальдиновую кислоту с количественным выходом [198]. *Доп. перев.*]

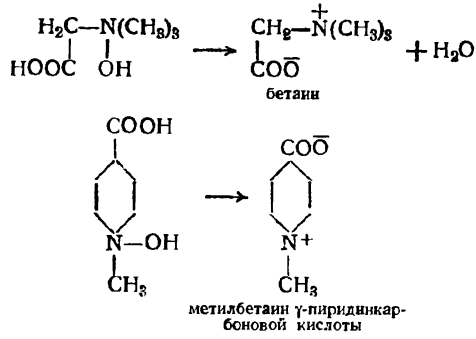
VII. Получение бетаинов

Бетаинами называют соединения, которые получаются при образовании внутренних солей полностью алкилированных аминокис-

---

[196] Pfitzinger, J. pr. [2], **56**, 283 (1897); **66**, 263 (1902); Ornstein, B. **40**, 1088 (1907); герм. пат. 270487 и 293703.
[197] Kaufmann, B. **51**, 119, 121 (1918).
[198] Hammic, Soc. **123**, 2882 (1923).

лот. Строение их вытекает из следующих формул:



бетаин

метилбетаин γ-пиридинкарбоновой кислоты

Это обычное представление о строении бетаинов находится в противоречии со взглядами Пфейффера [199]. Последний считает, что все соединения этого класса имеют дипольное строение, т. е. предполагает наличие положительных и отрицательных зарядов [199a] $^-O—CO—CH_2—N(CH_3)_3^+$.

В соответствии с Ленгмюром [200] и Бьеррумом Пфейффер придает аминокислотам также аналогичное дипольное строение. Например $^+H_3N—CH_2—COO^-$.

Различают α-, β-, γ- . . . бетаины.

1. Получение из галоидозамещенных кислот и третичных аминов

Методы соответствуют ранее описаным методам получения аминокислот (см. стр. 852). Например:

$$Cl—CH_2—COOH + N(CH_3)_3 = (CH_3)_3N^+—CH_2—COO^-$$

2. Исчерпывающее метилирование аминокислот

Это самый важный способ, так как при его помощи можно перевести в бетаины все аминокислоты. При этом пользуются или иодистым алкилом и калийной щелочью [201] или, если речь идет о получении метилированных бетаинов, диметилсульфатом [202]. Последний метод применим и для количественного определения аминокислот, так как дает прекрасные выходы.

Реакцию ведут в водношелочном растворе: с диметилсульфатом при комнатной температуре, а с диэтилсульфатом при слабом нагревании на водяной банс.

---

[199] Pfeiffer, B. 55, 1762 (1922).

[199a] Это представление является сейчас общепринятым. *Прим. ред.*

[200] Langmuir, Am. Soc. 42, 274 (1920); C. 1920, III, 1; Bjerrum, Z. physiol, Ch. 104, 147 (1923); см. также Ашмарин, Успехи биологич. химии, вып. XI, 1936.

[201] Engeland, B. 42, 2962 (1909).

[202] Novák, B. 45, 834 (1912); Engeland, Z. physiol. Ch. 120, 130 (1922).

Отвешенное количество аминокислоты растворяют в колбе емкостью 300—500 *см*³ в возможно меньшем объеме воды, нейтрализуют чистым КОН и прибавляют попеременно небольшими порциями высчитанные количества концентрированного раствора едкого кали и диалкилсульфата. Следующую порцию диалкилсульфата прибавляют только после того, как после частого встряхивания колбы нацело исчезнет алкилирующий агент.

При работе с диметилсульфатом происходит сильное выделение тепла, и смесь следует охлаждать проточной водой. Диэтилсульфат реагирует медленнее, поэтому целесообразно подогревать реакционную смесь до 60°. После исчезновения диалкилсульфата еще щелочной раствор кипятят в течение получаса для разложения непрореагировавшего эфира серной кислоты, нейтрализуют разбавленной серной кислотой и упаривают до сиропа. Наконец, соответствующей обработкой отделяют образовавшийся бетаин от щелочных солей и удаляют серную кислоту хлористым барием. При этом образуются хлоргидраты бетаинов[203]. См. также действие диазометана на аминокислоты, стр. 928.

3. Омыление бетаинонитрилов

При взаимодействии диалкилированных аминонитрилов с иодистыми алкилами образуются соли, которые с окисью серебра дают четвертичные основания. При омылении баритовой водой эти нитрилы $R_3N(OH)-CH_2-CN$ переходят в бетаины[204]. Диалкилированные аминонитрилы могут быть получены по методу Штрекера (см. стр. 860).

4. Получение из эфиров диалкилированных аминокислот

Эфиры диалкиламинокислот изомерны бетаинам

$$\begin{matrix} CH_2N(CH_3)_2 \\ | \\ CO-OCH_3 \end{matrix} \rightleftarrows (CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-C\overline{O}O$$

Из этой схемы следует, что изомеры могут претерпевать перегруппировку, которая частично обратима. При нагревании метилового эфира диметиламиноуксусной кислоты в течение 8 час. в запаянной трубке при 200° последний переходит почти нацело в бетаин; в свою очередь, если перегонять бетаин при 300°, образуется значительное количество эфира диметиламиноуксусной кислоты[205].

Превращение эфира в бетаин имеет место только в вышеуказанном случае, напротив почти все α-бетаины при нагревании переходят в эфиры. О поведении β- и γ-бетаинов см. стр. 938.

---

[203] Novák, B. **45**, 834 (1912).
[204] Klages, Margolinsky, B. **36**, 4188 (1903).
[205] Willstätter, B. **35**, 584 (1902); Willstätter, Kahn, B. **37**, 1853 (1904); Braun, B. **35**, 3374 (1902); см. также Kuhn, Giral, B. **68**, 387 (1935).

Б. СВОЙСТВА, ПОВЕДЕНИЕ И РЕАКЦИИ АМИНОКИСЛОТ

1. Общие свойства

При обсуждении свойств и поведения аминокислот основное внимание будет обращено на аминокислоты, принимающие участие в построении белка, следовательно, в первую очередь на соединения жирного ряда и особенно на α-аминокислоты.

Характеристика других аминокислот: пиридиновых, хинолиновых и бетаинов, см. стр. 936 и сл.

1. *Внешний вид.* Чистые аминокислоты представляют белые хорошо кристаллизующиеся вещества.

2. *Вкус.* Многие из них, главным образом получаемые из природных веществ, имеют сладкий вкус. Однако вкус различен и зависит от строения молекулы, в частности от стереохимической конфигурации [206]. Аминодикарбоновые кислоты кислые.

3. *Растворимость.* Свободные аминокислоты за исключением лейцина, тирозина и цистина легко растворимы в воде и слабо растворимы в спирте и эфире [207]. См., например, выделение аминомасляной кислоты (стр. 854). Пролин легко растворим в горячем спирте. Из концентрированного водного раствора аминокислоты высаживаются ацетоном [208].

[О растворимости аминокислот в воде и спирте см. прилагаемые таблицы [208а] (стр. 910—912). *Доп. перев.*]

4. *Общие свойства.* Аминокислоты содержат основную (NH_2) и кислую (COOH) группы. В связи с этим они могут давать соли как с кислотами, так и со щелочами. Аминокислоты являются гетероионными соединениями.

Водные растворы их реагируют нейтрально или слабо кисло [209].

В спирте проявляются их кислые функции, поэтому в растворе 97%-ного спирта аминокислоты можно оттитровать по фенолфталеину [210] (см. «Разделение и количественное определение аминокислот», стр. 963).

Если вследствие химической реакции ослабевает специфический характер одной из групп, то ясно выступают свойства другой группы.

Так, эфиры аминокислот реагируют как основания, а ацилированные аминокислоты, напротив, ведут себя, как ясно выраженные кислоты.

---

[206] E. Fisher, B. **35**, 2662 (1902); Sternberg, A. f. A. (His, Engelmann), Physiol. Abt. **1899**, 367; C. **1899**, II, 58; E. Fischer, B. **39**, 453, 2320, 2948 (1906); Heiduschka, Komm, Z. ang. **38**, 291 (1925).

[207] Cohn, McMeekin, Edsall, J. Weare, Am. Soc. **56**, 2270 (1934); McMeekin, Cohn, Weare, Am. Soc. **57**, 626 (1935); Dalton, Schmidt, J. Bi. **103**, 553 (1933); **109**, 241 (1935); Dunn, Ross, Read, J. Bi. **103**, 579 (1933).

[208] Weyl, Z. physiol. Ch. **65**, 246 (1910).

[208а] Dunn, Ross, J. Bi. **125**, 309 (1938). Dunn, Ross, Read, J. Bi. **103**, 579 (1933).

[209] H. Meyer, M. **21**, 914 (1900); см. также Ашмарин, Успехи биологич. химии XI (1936); Charnefzky, Schmidt, J. Bi. **97**, 333 (1932).

[210] Willstätter, Waldschmidt-Leitz, B. **54**, 2988 (1921).

t°	*d*-Аланин	*d,l*-Аланин	*l*-Аспарагиновая кислота	*d,l*-Аспарагиновая кислота	Дииод-*d,l* тирозин
0	127,3	121,1 (12,11)	2,09 (0,2235)	2,62 (0,3161)	0,204
5	134,3	129,9	2,49	3,22	0,265
10	141,7	137,8	2,96	4,12	0,318
15	149,6	146,9	3,53	5,12	0,396
20	157,8	156,7	4,20	6,33	0,494
25	166,5	167,2 (16,58)	5,00 (0,5393)	7,78 (0,8160)	0,617
30	175,7	178,3	5,96	9,50	0,769
35	185,4	190,2	7,10	11,55	0,959
40	195,7	202,9	8,45	13,95	1,197
45	206,5	216,4	10,07	16,75	1,493
50	217,9	230,9 (23,48)	11,99 (1,254)	20,00 (2,098)	1,862
55	229,9	246,3	14,29	23,75	2,32
60	242,6	262,7	17,01	28,04	2,90
65	256,0	280,2	20,27	32,91	3,61
70	270,2	299,0	24,14	38,40	4,51
75	285,1	318,9 (32,18)	28,75 (2,714)	44,56 (4,794)	5,62
100	373,0	440,4 (43,2)	68,93 (4,88)	85,94 (9,94)	17,00
$\frac{S^{100}}{S^\circ}$	2,93	3,64	32,9	32,8	83,3

t°	*d,l*-Норлейцин	*d,l*-Фенилаланин	*l*-Тирозин	*l*-Аспарагин	*l*-Цистин	*d*-Изолейцин
0	8,43 (0,9085)	9,97 (1,009)	0,196 (0,0225)	8,49	0,0502	37,91
5	8,90	10,61	0,232	11,05	0,0587	38,31
10	9,43	11,33	0,274	14,29	0,0686	38,83
15	10,03	12,15	0,324	18,38	0,0812	39,47
20	10,71	13,07	0,384	23,51	0,0938	40,25
25	11,49 (1,182)	14,11 (1,418)	0,453 (0,0479)	29,89	0,1095	41,17
30	12,36	15,29	0,537	37,79	0,1281	42,23
35	13,36	16,63	0,635	47,50	0,1498	43,45
40	14,49	18,15	0,752	59,37	0,1751	44,83
45	15,79	19,88	0,889	73,77	0,2048	46,41
50	17,27 (1,800)	21,87 (2,201)	1,052 (0,1100)	91,18	0,2394	48,18
55	18,95	24,13	1,245	112,0	0,2799	50,17
60	20,88	26,71	1,473	136,8	0,3272	52,40
65	23,09	29,70	1,742	166,2	0,3826	54,88
70	25,66	33,12	2,061	200,6	0,4472	57,65
75	28,61 (2,881)	37,08 (3,696)	2,438 (0,2378)	240,9	0,5229	60,76
100	52,29 (4,70)	68,86 (6,53)	5,650 (0,492)	551,7	1,142	82,55
$\frac{S^{100}}{S^\circ}$	6,20	6,91	28,8	65,1	22,8	2,18

[210a] Dalton, Schmidt, J. Bi. **103**, 553 (1933); **109**, 244 (1935).
[210б] Dunn, Ross, Read, J. Bi. **103**, 579 (1933).

d-Глутаминовая кислота	*d,l*-Глютаминовая кислота	Гликоколь	*d,l*-Изолейцин	*d,l*-Лейцин	*l*-Лейцин
3,41 (0,3451)	8,55 (0,8309)	141,8 (14,31)	18,26 (1,750)	7,97 (0,8812)	22,70
4,11	10,18	160,3	18,84	8,23	22,81
4,95	12,13	180,4	19,52	8,56	23,01
5,96	14,46	202,0	20,31	8,94	23,32
7,17	17,22	225,2	21,23	9,39	23,74
8,64 (0,8878)	20,54 (2,643)	249,9 (25,31)	22,29 (2,188)	9,91 (1,181)	24,26
10,40	24,47	275,9	23,50	10,51	24,90
12,52	29,16	303,2	24,89	11,21	25,68
15,08	34,75	331,6	26,47	12,03	26,58
18,16	41,41	361,0	28,28	12,97	27,64
21,86 (2,228)	49,34 (8,165)	391,0 (40,15)	30,34 (3,020)	14,06 (1,764)	28,87
26,32	58,80	421,8	32,70	15,31	30,28
31,69	70,06	452,6	35,39	16,78	31,89
38,16	83,50	483,5	38,48	18,48	33,74
45,94	99,50	513,9	42,01	20,46	35,81
55,32 (5,34)	118,6	543,9 (57,49)	46,07 (4,827)	22,76 (2,840)	38,23
140,0	284,9	671,7 (75,2)	78,02 (9,04)	42,06 (4,83)	56,38
41,1	33,3	4,74	4,27	5,28	2,48

d,l-Метионин	*l*-Фенилаланин	*d,l*-Серин	Таурин	*l*-Триптофан	*d,l*-Валин	Примечание
18,18	19,83	22,04	39,31	8,23	59,6 (7,011)	$\frac{S^{100}}{S^{0}}$ — отношение растворимости аминокислот при 100° к растворимости при 0°. Все данные рассчитаны в *г* на 1000 *г* воды. В скобках приведены данные Дюниа, Росса и Рида [210б], в которых указано количество аминокислоты, растворимое в 100 *г* воды.
20,64	21,50	26,20	48,78	8,72	61,3	
23,40	23,29	31,03	59,92	9,27	63,3	
26,50	25,24	36,58	72,91	9,88	65,6	
29,95	27,35	42,95	87,84	10,57	68,1	
33,81	29,65	50,23	104,8	11,36	70,9 (7,441)	
38,12	32,13	58,52	123,8	12,23	74,2	
42,90	34,82	67,87	144,9	13,23	77,7	
48,24	37,73	78,42	167,8	14,35	81,7	
54,15	40,89	90,24	192,6	15,62	86,1	
60,70	44,31	103,4	218,8	17,06	91,1 (9,424)	
67,95	48,02	118,0	246,2	18,70	96,7	
75,95	52,04	134,1	274,2	20,57	102,8	
84,78	56,40	151,8	302,6	22,70	109,7	
94,52	61,11	171,1	330,5	25,14	117,1	
105,2	66,24	192,1	357,6	27,95	126,1 (13,31)	
176,0	99,00	322,4	457,6	49,87	188,1 (20,0)	
9,68	5,00	14,63	11,68	6,07	3,16	—

Растворимость аминокислот в водном этиловом спирте

	Растворяется в 100 г растворителя при							
	0°				25°			
	25%	50%	75%	95%	25%	50%	75%	95%
d,l-Аланин	3,84	1,16	0,305	0,0167	7,09	2,52	0,573	0,0329
d,l-Аспарагиновая кислота	0,0703	0,0267	0,0111	—	0,266	0,0992	0,0317	0,0020
d-Глютаминовая кислота	0,0855	0,0371	0,0163	—	0,292	0,131	0,0370	0,0044
Глицин	3,95	1,03	0,200	0,0080	8,72	2,47	0,448	0,0172
d,l-Норлейцин	0,275	0,147	0,0995	0,0192	0,625	0,453	0,266	0,0417
d,l-Серин	0,530	0,146	0,0304	0,0008	1,54	0,461	0,0470	0,0028
d,l-Лейцин	0,251	0,118	0,0693	0,0116	0,493	0,318	0,175	0,0258
d,l-Валин	2,10	0,769	0,269	0,0277	3,30	1,53	0,570	0,0569

	Растворяется в 100 г растворителя при							
	45°				60°			
	25%	50%	75%	95%	25%	50%	75%	95%
d,l-Аланин	10,6	4,25	0,949	0,0545	15,9	6,68	1,48	0,0851
d,l-Аспарагиновая кислота	0,680	0,255	0,0608	0,0042	1,53	0,588	0,132	0,0129
d-Глютаминовая кислота	0,811	0,378	0,0885	0,0127				
Глицин	15,0	4,62	0,756	0,0294	24,5	8,03	1,23	0,0488
d,l-Норлейцин	1,12	0,918	0,518	0,0759	2,02	1,76	0,944	0,134
d,l-Серин	3,14	0,985	0,185	0,0058	5,99	1,88	0,318	0,0152
d,l-Лейцин	0,853	0,633	0,323	0,0471	1,45	1,16	0,584	0,084
d,l-Валин	5,10	2,74	0,999	0,0979	7,44	4,49	1,62	0,167

Примечание. Содержание спирта показано в объемных процентах при 20°. *Доп. перев.*]

В тех случаях, когда одна из групп количественно превалирует, аминокислота приобретает характерные для этой группы свойства. Так, например, диаминомонокарбоновые кислоты являются сильно основными, а моноаминодикарбоновые кислоты — сильно кислыми соединениями.

5. *Реакции*[211] *. Растворы аминокислот дают следующие цветные реакции:

а) Многие аминокислоты окрашиваются с хлорным железом в кроваво-красный цвет[212].

б) С раствором сернокислой или хлористой меди они дают темносинее окрашивание. γ-, δ-, ε-Аминокислоты эту реакцию не дают[213].

в) [При нагревании с 1%-ным водным раствором трикетогидринденгидрата (нингидрин) в нейтральной среде (pH 6,5—7,5)

[211] Hofmeister, A **189**, 21 (1877); Raciborski, Anz. 553 (1906); C. **1907** I, 1596.

[212] Hofmeister, A. **189**, 6 (1877).

[213] Fischer, Zemplén, B. **42**, 4883 (1909).

* См. Дополнения.

α-аминокислоты дают сине-фиолетовое окрашивание (нингидриновая реакция Руэманна) [214].

Эту окраску легко отличить от окраски, которую дает нингидрин с альдегидами и сахарами. При взбалтывании реакционной смеси с амиловым спиртом последний окрашивается в сине-фиолетовый цвет, если в растворе были аминокислоты [215].

Аминокислоты окисляются нингидрином и изатином до альдегидов, которые легко обнаружить димедоном. Соединения, получающиеся из альдегидов, образовавшихся при реакции изатина или нингидрина с лейцином, норлейцином и изолейцином, обладают разными температурами плавления [215а].

В колбу Кьельдаля вносят 200 *мг* исследуемой аминокислоты, столько же изатина и 50—60 *см*³ воды. Приемником служит промывная склянка с 100 *см*³ 1%-ного водноспиртового раствора димедона. Колбу Кьельдаля нагревают с одновременным очень сильным просасыванием воздуха. Вскоре на дне приемника выделяется димедоновое производное альдегида. Его отфильтровывают и дважды перекристаллизовывают из водноспиртового раствора. Раствор димедона готовят растворением 1 *г* вещества в 6—7 *см*³ абсолютного спирта и разбавлением водой до 100 *см*³. Полученный раствор нагревают до исчезновения мути и через 12 час. фильтруют.

Аминокислоты дают с аллоксаном темнорозовое окрашивание. Пролин не реагирует.

Аминокислоты реагируют в щелочной среде с *p*-нитробензоилхлоридом и пиридином, образуя быстро исчезающую глубокую синюю окраску [215б].

Несколько *мг* аминокислоты растворяют в 1—2 *см*³ воды, прибавляют 5—6 капель 40%-ного NaOH и переслаивают раствор 1—2 *см*³ пиридина. Несколько кристаллов *p*-нитробензоилхлорида растворяют в небольшом количестве бензола и прибавляют этот раствор к первому. При встряхивании появляется окраска, исчезающая через 1—5 мин.

Серин, аспарагиновая и глютаминовая кислоты, цистин и цистеин дают фиолетовую окраску.

С *m*-динитробензолом некоторые аминокислоты окрашиваются в фиолетовый цвет [215в].

Некоторые характерные реакции отдельных аминокислот:

Тирозин, триптофан и фенилаланин при нагревании с концентрированной азотной кислотой окрашиваются в желтый цвет (ксантопротеиновая реакция).

---

[214] Ruhemann, Trans. Soc. chem. Ind. **97**, 2025 (1910); Abderhalden, Schmidt, Z. physiol. Ch. **72**, 37 (1911); **85**, 143 (1913); Halle, Löwenshein, Pribram, Bi. Z. **55**, 357 (1913); Cherbuliez, Herzenstein, H. c. A. **17**, 1440 (1934).

[215] Садиков, Зелинский, Bi. Z. **141**, 105 (1923).

[215а] Abderhalden, Z. physiol. Ch. **252**, 81 (1938).

[215б] Edlbacher, Litvan, Z. physiol. Ch. **265**, 241 (1940).

[215в] Péronnet, Truhaut, J. pharm. [8] **18**, 339 (1933); Truhaut, J. pharm. [8], **25**, 216 (1937).

Тирозин дает с милоновым реактивом красное окрашивание (иногда только при некотором стоянии или нагревании) [с фосфорномолибденовой кислотой — синее окрашивание[216]. С раствором 1,2-нитрозонафтола в спирте и с крепкой азотной кислотой тирозин дает красное окрашивание[217]. *Доп. перев.*]

Триптофан дает с бромной водой фиолетовое окрашивание, которое исчезает при избытке реагента[218].

[При прибавлении к раствору триптофана глиоксиловой кислоты (раствор глиоксиловой кислоты получают восстановлением щавелевой кислоты амальгамой натрия) и осторожном переслаивании концентрированной серной кислотой появляются фиолетовое и зеленое кольца (реакция Либермана).

С альдегидами (муравьиный, бензойный и т. д.) триптофан дает различные окраски, например с формалином и HCl окрашивается в фиолетовый цвет (реакция Вуазинэ).

При нагревании щелочного раствора *цистина* с уксуснокислым свинцом выпадает сернистый свинец.

Цистеин окрашивается с раствором *о*-бензохинона в хлороформе сначала в желтый, потом в красный цвет[219].

При реакции с хлорной медью в растворе концентрированной HCl[219а] — *метионин* окрашивается в глубокий коричнево-оранжевый цвет.

Имидазольное кольцо *гистидина* дает с диазосульфокислотой в содовом растворе вишнево-красное окрашивание. Эту реакцию дает и тирозин (реакция Паули).

По Гебауэр-Фюльнегу[219б] реакция идет лучше с несульфированными аминами, например с *р*-нитроанилином.

Аргинин дает со щелочным раствором *α*-нафтола и NaClO или NaBrO красное окрашивание; при избытке гипохлорита или бромита окраска пропадает (реакция Сакагуши)[220].

Фенилаланин обрабатывают 2 *см*³ нитрующей смеси (10 *г* азотнокислого калия в 100 *см*³ крепкой серной кислоты) и нагревают 20 мин. на кипящей водяной бане. Смесь разбавляют водой, охлаждают, прибавляют 5 *см*³ 15%-ного водного раствора солянокислого гидроксиламина и прибавляют избыток концентрированного раствора аммиака. На границе появляется фиолетовое кольцо[221].

Гликоколь. К щелочному раствору гликоколя (2*N* NaOH) прибавляют 8 капель водного раствора ортофталевого диальдегида[221а], встряхивают и через 10 сек. добавляют 10 капель концентрированной соляной кислоты — тотчас же появляется интенсивное красно-

---

[216] Folin, Looney, J. Bi. **51**, 421 (1922).
[217] Gerngross, Voss, Herzfeld. B. **66**, 435 (1933).
[218] Hopkins, Cole, J. Pharm. **27**, 418 (1902).
[219] Dyer, Baudisch, J. Bi. **95**, 483 (1932); Baudisch, Dyer J. Bi. **99**, 485 (1933).
[219а] Kolb, Toennies, J. Bi. **131**, 491 (1939).
[219б] Gebauer-Fülnegg, Z. physiol. Ch. **191**, 222 (1930).
[220] Sakaguchi, J. Biochem. (Japan) **5**, 133 (1925).
[221] Kapeller-Adler, Bi. Z. **252**, 185 (1932).
[221а] Приготовление см. стр. 971.

фиолетовое или фиолетовое окрашивание. Эту реакцию дают также триптофан и аммиак [222].

Оксипролин дает с вторичными спиртами (например с метилгексилкарбинолом, вторичным каприловым спиртом) и перекисью водорода, или перекисью натрия в присутствии соляной кислоты желтороэовую окраску (реакция Морзе) [223].

При нагревании пролина и оксипролина с изатином в ледяной уксусной кислоте появляется синее окрашивание. Полипептиды реагируют только в том случае, если пролин стоит в начале молекулы [224]. *Доп. перев.*]

Диазореакция (см. также эфиры, стр. 920). Для ее проведения аминокислоты нужно предварительно перевести в эфиры.

Исследуемое вещество (как правило, достаточно нескольких сотых грамма) помещают в пробирку, прибавляют абсолютный спирт и пропускают хлористоводородный газ до насыщения. Избыток спирта удаляют нагреванием на голом пламени; если же боятся разложения аминокислоты, — то на часовом стекле на водяной бане. Прибавляют еще несколько капель спирта и выпаривают вновь, как можно полнее, чтобы удалить избыток соляной кислоты. Во всех случаях остается густой сироп, легко растворимый в спирте и воде и представляющий хлоргидрат эфира аминокислоты. Его растворяют в пробирке в возможно меньшем количестве холодной воды, переслаивают бо́льшим количеством эфира и прибавляют несколько капель концентрированного водного раствора нитрита натрия. Образовавшееся диазосоединение тотчас же извлекают в эфирный слой для избежания его дальнейшего разложения. После упаривания отделенного эфирного слоя остается эфир диазотированной жирной кислоты, обычно в виде желтых маслянистых капелек с очень своеобразным запахом. Последние при прибавлении концентрированной соляной кислоты выделяют азот, сильно при этом вспениваясь. Соединение становится тотчас же бесцветным и представляет эфир соответствующей хлорированной кислоты, что обнаруживается по совершенно изменившемуся интенсивному запаху.

Диазореакция дает возможность определить, содержит ли соединение, обладающее свойствами аминокислоты, первичную незамещенную аминогруппу [225].

Аминокислоты выделяют из раствора азотнокислой закисной ртути свободную ртуть уже на холоду, быстрее при нагревании.

На дизамещенные эфиры аминокислот действовали гриньяровским реактивом. При действии магнийэтилбромидом на эфир диэтиламиноуксусной кислоты образуется диэтилоксэтилдиэтиламин $OH-C(C_2H_5)_2-CH_2N(C_2H_5)_2$ [226].

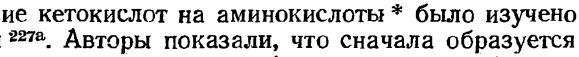
[Бетцихе, Менгер и Вольф [226а] показали, что также реагируют хлоргидраты эфиров незамещенных и ацилированных аминокислот. Из эфиров гликоколя, аланина, бензоилфенилаланина, фениламиноуксусной кислоты и бензоиллейцина получаются соответствующие аминоспирты с выходами в среднем до 60%. Также реагируют и эфиры ацилированных пептидов.

---

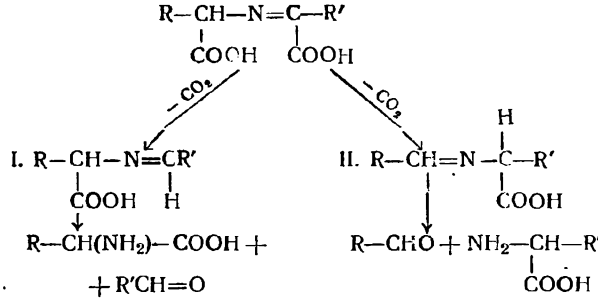
[222] Zimmermann, Z. physiol. Ch. **189**, 4 (1930).
[223] Morse, J. Bi. **100**, 373 (1933).
[224] Grassmann, Arnim, A. **509**, 288 (1934); **519**, 192 (1935).
[225] Curtius, B. **17**, 959 (1884).
[226] Paal, Weldenkaff, B. **39**, 810 (1906).
[226а] Bettzieche, Menger, Wolf, Z. physiol. Ch. **160**, 270 (1926; **161**, 178 (1926); см. также McKenzie, Wills, Soc. **127**, 283 (1925); Kanao, Inagawa, J. pharm. Soc. Japan **48**, 40 (1928); C. **1928**, II, 50.

При действии на аминокислоты N-пиридинсульфотриоксидом в воднощелочной среде образуются сульфоаминокислоты. Сульфогруппа становится по азоту. Получены производные гликоколя, цистина, тирозина, пролина и др.; их калиевые соли легко растворимы в воде [227].

Действие кетокислот на аминокислоты * было изучено Гербстом и Энгелем [227а]. Авторы показали, что сначала образуется шиффово основание, которое затем декарбоксилируется с образованием альдегида и аминокислоты



Распад шиффова основания может идти по двум направлениям. I — без смещения двойной связи; в этом случае образуется исходная аминокислота и альдегид за счет кетокислоты; II — двойная связь перемещается: тогда получается новая аминокислота и альдегид — за счет исходной аминокислоты. Характер распада зависит от радикалов



6. *Определение.* Большинство аминокислот не имеет резкой точки плавления, а только температуру разложения [228] (см. также стр. 987). Некоторые из них плавятся только в запаянных капиллярах, в открытых же — сублимируются [229].

Поэтому для характеристики аминокислот наряду с элементарным анализом имеют значение, главным образом, производные (см. ниже).

Оптически активные аминокислоты идентифицируют также по их оптическому вращению.

7. *Производные* (см. также «Разделение и количественное определение аминокислот», стр. 939).

Соли *. Аминокислоты образуют соли, как с основаниями, так

---

[227] Baumgarten, Z. physiol. Ch. **171**, 62 (1927); Baumgarten, Marqgraff, Dammann, Z. physiol. Ch. **209**, 145 (1932).

[227а] Herbst, Am. Soc. **58**, 2239 (1936); Herbst, Engel, J. Bi. **107**, 505 (1934).

[228] Dunn, Brophy, J. Bi. **93**, 221 (1932); Mc Meckin, Cohn, Weare, Am. Soc. **57**, 626 (1935).

[229] Lipp, A. **211**, 359 (1862); E. Fischer, Mouneyrat, B. **33**, 2388 (1900).

* См. Дополнения.

[Таблица температур плавлений аминокислот
(по Дюнну и Брофи[228])

Наименование	Температура °С	Наименование	Температура °С
Гликоколь	289—292	*d*-Глютаминовая кислота .	247—249
d,l-Алаин.	297	*d,l*-Глютамниовая кислота .	225—227
l-Лейцин	337	*d,l*-Аспарагиновая кислота	278—280
d,l-Изолейцин	292	*l*-Тирозин.	342—344
d,l-Норлейцин	327	*d,l*-Фенилаланин	318—320
d,l-Валин	292	*d,l*-Лейцин	332

Доп. перев.]

и с кислотами. Из соединений с тяжелыми металлами надо отметить медные соли, которые обладают хорошей кристаллизационной способностью и иногда трудной растворимостью (см. выделение гликоколя в виде медной соли стр. 853)[230].

[Абдергальден и Шнитцлер изучили подробно их свойства.

Сернокислая окисная ртуть в щелочной среде осаждает аминокислоты. Викери и Гордон[231] и Эверетт, Шеппард и Джонсон[232] изучили условия осаждения и нашли, что некоторые аминокислоты осаждаются нацело, например: гликоколь, гистидин, лейцин, лизин, триптофан, аргинин и др. *Доп. перев.*]

При длительном стоянии при 0° из концентрированного водного раствора аминокислоты насыщенного хлористоводородным газом, выкристаллизовывается хлоргидрат глютаминовой кислоты.

Для выделения аминокислот часто пользуются соединениями с пикриновой кислотой[233].

Пример. Не слишком разбавленный раствор диаминовалериановой кислоты обрабатывают пикриновой кислотой. При нагревании образуется темно-желтая прозрачная жидкость, а при охлаждении выделяется коричневое масло. Последнее после длительного потирания стеклянной палочкой и сильного охлаждения застывает в желтый кристаллический порошок[234].

Доэрти, Штайн и Бергман[234а] описывают соединения аминокислот с 26 различными ароматическими сульфокислотами. Многие из них дают труднорастворимые соли. Бергман и Штайн[234б] нашли, что нафталин-β-сульфокислота дает с рядом аминокислот почти нерастворимые соли (назилаты), которые можно использовать для разделения. Таким путем можно получить *l*-лейцин с выходом 83—97%, не содержащий примеси метионина.

---

[230] E. Fischer, Mouneyrat, B. **33**, 2391 (1900); Z. physiol. Ch. **35**, 75 (1902); B. **34**, 458 (1901); Abderhalden, Schnitzler, Z. physiol. Ch. **163**, 94 (1927).

[231] Vickery, Gordon, J. Bi., **103**, 543 (1933).

[232] Everett, Shappard, Johnson, J. Bi **104**, I (1934).

[233] E. Fischer, B. **34**, 454 (1901); **35**, 3775 (1902).

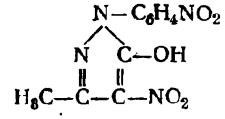
[234] E. Fischer, B. **38**, 3609 (1905).

[234а] Doherty, Stein, Bergmann, J. Bi. **135**, 487 (1940); Fitzgerald, Trans. Roy. Soc. Canada Sect. III [3], **31**, 153 (1937).

[234б] Bergmann, Stein J. Bi. **129**, 609 (1939).

Фосфорновольфрамовая кислота осаждает моноаминокислоты только из не слишком разбавленных растворов[235], диаминокислоты — также из очень разбавленных растворов.

Пикролоновая кислота (1-*p*-нитрофенил-3-метил-4-нитро-5-пиразолон)



дает с аргинином и гистидином хорошо кристаллизующиеся соли, трудно растворимые в воде[236].

Пример. 1 *г* гистидина, растворенного в небольшом количестве воды, обрабатывают 1,7 *г* пикролоновой кислоты, которая была растворена в спирте при нагревании. Выпадают желтые хлопья, количество которых через 16 час. достигает 2,58 *г* вместо 2,7 *г*. Монопикролонат перекристаллизовывают из 80 частей кипящей воды[237].

[Аргинин и гистидин осаждаются количественно в виде моно- и дифлавианатов (флавиановая кислота — 2,4-динитро-1-нафтол-7 сульфокислота)[238].

Аргинин, пролин, оксипролин[239], гистидин[240] и лизин[241] осаждаются солью Рейнеке.

Аминокислоты дают с роданиловой кислотой $[Cr(CNS)_4 — — (C_6H_5 — NH_2)_2]H$ соединения, называемые роданилатами[242].

Пролинроданилат отличается малой растворимостью, чем пользуются для его выделения из белка (см. ниже).

Руфиановая кислота (1,4-диоксиантрахинон-2-сульфокислота) дает трудно растворимые соли с гистидином, аргинином, лизином, тирозином, фенилаланином, триптофаном и т. д. Соли хорошо кристаллизуются[243].

По Шнейдеру[244], лизин осаждается стифниновой кислотой (тринитрорезорцином) из водноспиртового раствора почти количественно. *Доп. перев.*]

Свободные аминокислоты выделяют из их хлоргидратов разложением эквивалентным количеством окиси серебра или прибавлением высчитанного количества этилата натрия или метилата натрия

---

[235] E. Fischer, B. **39**, 546 (1906); Levene, Beatty, Z. physiol. Ch. **47**, 149 (1906).

[236] Steudel, Z. physiol. Ch. **37**, 219 (1902/3); Abderhalden, Einbeck, Z. physiol. Ch. **62**, 331 (1909).

[237] Brigl, Z. physiol. Ch. **64**, 337 (1910).

[238] Kossel, Staudt. Z. physiol. Ch. **156**, 270 (1926); Kossel, Gross, Z. physiol. Ch. **135**, 167 (1924).

[239] Kapfhammer, Eck, Z. physiol. Ch. **170**, 294 (1927).

[240] Kapfhammer, Spörer, Z. physiol. Ch. **173**, 245 (1928).

[241] Grassmann, Lang. Bi. Z. **269**, 223 (1934).

[242] Bergmann, J. Bi. **110**, 476 (1930).

[243] Zimmermann, Z. physiol. Ch. **188**, 180 (1930); **189**, 155 (1930); **192**, 124 (1930).

[244] Schneider, Collegium **1940**, 97; C. **1940**, I, 3275.

после определения в отдельной пробе содержания хлора. О применении окиси свинца см. стр. 854.

Аминокислоты дают с нейтральными солями двойные соединения, например А — MeX, 2А — MeX, 4А — MeX (где А — аминокислота). Вследствие этого аминокислоты можно разделять подобно белкам высаливанием [245].

Эфиры [246*]. При действии галоидалкилов на металлические соли аминокислот обычно образуются алкилированные по азоту соединения; напротив, по методу Курциуса и Гебеля [247] получаются эфиры с хорошим выходом. Свободные эфиры выделяются из соответствующих хлоргидратов действием окиси серебра или еще проще по способу Э. Фишера [248].

Этерификация [249]. Аминокислоту обливают большим количеством спирта и пропускают хлористоводородный газ до насыщения раствора. Хлористый водород получают прибавлением по каплям концентрированной серной кислоты к концентрированной соляной кислоте или поваренной соли, смоченной HCl. Выделяющийся газ пропускают для осушки через две промывные склянки с концентрированной серной кислотой. Ток газа должен быть довольно сильным. Во время пропускания хлористоводородного газа спиртовый раствор вскипает. Лучше всего дать тогда жидкости остыть и затем вновь пропускать хлористый водород до полного насыщения.

Получение свободного эфира гликоколя [250]. 50 *г* хлоргидрата эфира гликоколя обливают 25 *см*³ воды; при этом происходит только частичное растворение. Смесь переслаивают 100 *см*³ эфира и обрабатывают при сильном охлаждении 40 *см*³ 33%-ного раствора едкого натра. Под конец прибавляют сухой зерненый углекислый калий в таком количестве, чтобы водный слой превратился в густую кашицу. После сильного встряхивания эфирный раствор сливают, а остаток извлекают еще 2—3 раза небольшими порциями эфира. Соединенные эфирные вытяжки профильтровывают и встряхивают последовательно 10 мин. с сухим углекислым калием и несколько часов с окисью кальция или бария. Для получения безводного эфира необходима тщательная просушка. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Эфир гликоколя кипит при 43—44° и 11 *мм* давления.

[Разложение хлоргидрата эфиров аминокислот можно производить также гидратом окиси бария или высчитанным количеством этилата натрия. Еще лучше разложение идет окисью свинца по Зелинскому [250а]. *Доп. перев.*]

О применении этерификации для разделения аминокислот см. у Е. Фишера [251] и Абдергальдена [252], а также стр. 953.

---

[245] Pfeiffer, Angern, Z. physiol. Ch. **133**, 180 (1924); Pfeiffer Wittka, B. **48**, 1041, 1289 (1915); Pfeiffer, Z. ang. **36**, 137 (1923).

[246] См. также «Разделение и количественное определение аминокислот». (стр. 939).

[247] Curtius, Goebel, J. pr. [2], **37**, 159 (1888).

[248] E. Fischer, B. **34**, 433 (1901).

[249] Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden II 475, 1910.

[250] E. Fischer, B. **34**, 433 (1901).

[250а] Зелинский, Ж. **43**, 1091 (1911).

[251] E. Fischer, Z. physiol. Ch. **33**, 151 (1901).

[252] Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden II. 475 и след.; Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, t. 7, I.

* См. Дополнения.

Эфир γ-аминомасляной кислоты тотчас же переходит в пирролидон.

Характерным для эфиров α-аминокислот является образование диазосоединений [253] (см. стр. 915)

$$C_2H_5O_2C{-}CH_2{-}NH_2 \cdot HCl + NaNO_2 = C_2H_5O_2CHCN_2 + NaCl + 2H_2O$$

хлоргидрат эфира гликоколя — диазоуксусный эфир

Аминогруппа эфиров обладает такой же реакционной способностью, как и аминогруппа жирных первичных аминов. В отличие от свободных кислот эфиры растворимы в спирте, серном эфире и бензоле.

Под действием жидкого аммиака эфиры переходят в амиды кислот [254].

При встряхивании эфиров при комнатной температуре с раствором аммиака в метиловом спирте, насыщенном при 0°, также получаются амиды кислот.

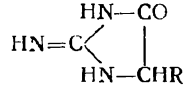
Так, из глицинового эфира после 20-часовой обработки получается 55,7% амида [255].

При нагревании под давлением эфиры переходят в дикетопиперазины.

Наряду с хорошо изученными метиловыми и этиловыми эфирами аминокислот получены эфиры других спиртов. Так, из натриевой соли аминокислоты и α-хлоргидрина образуются глицериновые эфиры [256] — кристаллические соединения, очень легко растворимые в воде, легко в метиловом спирте и почти не растворимые в остальных органических растворителях. Бутиловые эфиры более стойки и менее летучи, чем этиловые эфиры [257].

При прибавлении к хлоргидратам эфиров метилоранжа или при действии на свободные эфиры гелиантином получаются гелиантаты — кристаллические соединения с резкой точкой плавления [258], которые можно, вероятно, использовать для идентификации. Аминокислоты и пептиды не реагируют.

По Абдергальдену и Зикелю [259], эфиры аминокислот реагируют с гуанидином и образуют гуанидинокислоты



Эфир гликоколя реагирует количественно, эфир тирозина на 55% и т. д. Эфиры дипептидов не реагируют.

[253] См. также Curtius, Darapsky, Müller, B. **41**, 3161 (1908).
[254] Fischer, Königs, B. **37**, 4599 (1904); Königs, Mylo, B. **41**, 4427 (1908); Bergell, Wülfing, Z. physiol. Ch. **64**, 348 (1910); см. далее Bergell, Z. physiol. Ch. **51**, 207 (1907); Bergell, Feigl, Z. physiol. Ch. **54**, 258; **55**, 173 (1908).
[255] Yang, Rising, Am. Soc. **53**, 3183 (1931).
[256] Weizmann, Haskelberg, C. r. **189**, 104 (1929); Bl. [4], **51**, 59 (1932).
[257] Morgan, Soc. **1926**, 79; см также след. ссылку.
[258] Gurin, Segal, Am. Soc. **58**, 2107 (1936).
[259] Abderhalden, Ciekel, Z. physiol. Ch. **173**, 51 (1928); **175**, 68 (1928).

Оксиаминокислоты дают эфиры и по гидроксилу. Получены эфиры фосфорной кислоты с серином, тирозином и оксипролином [260]. *Доп. перев.*]

Ацильные и другие N-производные аминокислот*. N-производные имеют большое значение для характеристики и изолирования аминокислот, в особенности для расщепления последних на оптически активные компоненты. Ацильные производные, получающиеся при замене одного водорода в NH_2-группе на кислотный остаток, например, бензоилаланин

$$CH_3CHNHCOC_6H_5$$
$$\quad\quad|$$
$$\quad\quad COOH$$

обладают значительно более выраженным кислым характером, чем собственно аминокислоты. О значении этого факта см. «Расщепление аминокислот на оптически активные компоненты» (стр. 988).

Из числа относящихся сюда производных следует отметить: формильные и ацетильные соединения, далее соединения с: хлоругольным эфиром (карбэтоксисоединения и карбобензоксисоединения), бензоилхлоридом, *p*- [261] и *m*- [262] нитробензоилхлоридом, бензолсульфохлоридом, *p*-, нитробензосульфохлоридом, толуолсульфохлоридом [262a], β-антрахинонсульфохлоридом [263], цианатами (карбамидные соединения) [264], фенилизоцианатом, фосгеном (карбонильные соединения), карбэтоксилизоцианатом [265], 4-нитротолуол-2-сульфохлоридом [266], *α*-нафтилизоцианатом [267], β-нафталинсульфохлоридом [268], *d*-камферсульфохлоридом [269], динитрохлорбензолом [270], динитробензоилхлоридом (см. сноску [273б]).

Получение формил-*d*, *l*-лейцина [271]. Лейцин нагревают 3 часа на водяной бане с 1½-кратным количеством безводной продажной муравьиной кислоты (98,5%). Вместо холодильника можно пользоваться короткой вытянутой в капилляр трубкой. Затем отгоняют возможно полнее в вакууме при 20 *мм* растворитель. Оставшийся сироп нагревают еще 3 часа при 100° с тем же количеством муравьиной кислоты, растворитель опять отгоняют и операцию повторяют еще раз. После третьей обработки остаток после удаления растворителя закристаллизовывается. Для растворения непрореагировавшего лейцина осадок растирают с 1½-кратным (приблизительно) количеством нормальной соляной кислоты, охлажденной льдом, и хорошо отсасывают. Для полного удаления соля-

---

[260] Levene, Schormüller, J. Bi. **100**, 583 (1933); **105**, 547 (1934); **106**, 595 (1934).
[261] Fischer, Jakobs, B. **39**, 2942 (1906).
[262] Fischer, Zemplén, B. **42**, 2989 (1909).
[262a] McChesney, Swann, Am. Soc. **59**, 1116 (1937).
[263] Hinsberg, B. **33**, 3526 (1900).
[264] Boyd, Bi. J. **27**, 1838 (1933).
[265] E. Fischer, A. **340**, 123 (1905).
[266] Siegfried, Z. physiol. Ch. **43**, 69 (1904).
[267] Fischer, Bergell, B. **35**, 3779 (1902).
[268] Neuberg, Manasse, B. **38**, 2359 (1905).
[269] Neuberg, Ascher, Bi. Z. **1**, 380 (1906).
[270] Abderhalden, Blumberg, Z. physiol. Ch. **65**, 318 (1910).
[271] Fischer, Warburg, B. **38**, 3998 (1905); см. также Дополнения.
* См. Дополнения.

ной кислоты осадок промывают очень тщательно небольшим количеством ледяной воды. После просушки в вакууме получается почти бесцветный сырой продукт в количестве 80% от теории. Его растворяют в трехкратном количестве горячей воды. После сильного охлаждения фильтрат застывает в густую кристаллическую кашицу.

[Реакция между аминокислотой и муравьиной кислотой обратима и не доходит до конца. Выход значительно повышается, если удалять образующуюся во время реакции воду. Для этой цели Штайгер [271а] рекомендует прибавлять к реакционной смеси толуол и отгонять образовавшуюся тройную смесь. Им получены формил-*d,l*-валин,-*d,l*-лейцин и -*d,l*-фенилаланин с 95%-ным выходом. *Доп. перев.*]

Формильные производные характеризуются легкой расщепляемостью.

Бензоилирование аминокислот протекает гладко только в том случае, если реакция ведется в водном растворе в присутствии $NaHCO_3$ или $KHCO_3$ с большим избытком хлористого бензоила.

Получение бензоилаланина [272]. К раствору 3 *г* аланина в 30 *см*³ воды прибавляют 22 *г* порошкообразного двууглекислого натрия и небольшими порциями 14,5 *г* хлористого бензоила и сильно встряхивают. Опыт ведут при комнатной температуре. Приблизительно через 1 час весь хлористый бензоил исчезает, и, если отфильтрованную жидкость пересытить соляной кислотой, то образуется густая кашицеобразная кристаллическая масса, состоящая из бензойной кислоты и бензоилаланина. После продолжительного стояния осадок отфильтровывают, промывают и сушат. Для удаления бензойной кислоты осадок кипятят несколько раз с лигроином. После одной перекристаллизации из горячей воды получают 4,5 *г* чистого препарата.

Диаминокислоты [273] дают дибензоильные производные. [Оксиаминокислоты дают моно- или дибензоильные производные в зависимости от условий опыта.

Картер, Хандлер и Мелвил [273а] нашли, что при бензоилировании оксиаминокислот хлористым бензоилом в пиридине при 0° образуются азлактоны.

3,5-Динитробензоилхлорид дает с аминокислотами хорошо кристаллизующиеся соединения с резкой точкой плавления.

0,75 *г* гликоколя растворяют в 20 *см*³ 1 *N* NaOH, прибавляют 2,32 *г* тонко размельченного 3,5-динитробензоилхлорида и сильно встряхивают. Жидкость окрашивается в глубокий красный цвет. Через несколько минут фильтруют и подкисляют разбавленной соляной кислотой. Тотчас же выкристаллизовывается динитробензоилпроизводное. Выход 2,1 *г* (80%); темп. пл. 179°.

Аспарагиновая кислота и тирозин не реагируют. Автор указывает на возможность использования этих производных для разделения аминокислот [273б]. *Доп. перев.*]

[271а] Steiger, J. Bi. **86**, 695 (1930).

[272] E. Fischer, B. **32**, 2453 (1899); Schultze, Z. physiol. Ch. **29**, 467 (1900).

[273] E. Fischer, B. **34**, 462 (1901); Sörensen, Compt. rend. trav. lab. Carlsberg **7**, 85 (1908); C. **1908**, II, 684. Sörensen, Andersen, Z. physiol. Ch. **56**, 250 (1908).

[273а] Carter, Handler, Melville, J. Bi. **129**, 359 (1939).

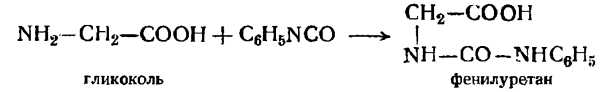
[273б] Saunders, Bi. J. 28, 580 (1934): Soc. **1938**, 1397.

С нафталинсульфохлоридом аминокислоты образуют слабо растворимые в воде соединения.

Получение нафталинсульфопроизводного[273]. 2 моля нафталинсульфохлорида растворяют в эфире и прибавляют 1 моль аминокислоты, растворенной в эквивалентном количестве 1 *N* раствора едкого натра. Смесь взбалтывают механически при комнатной температуре и через каждые 1—1½ часа прибавляют к реакционной смеси еще 3 раза такое же количество нормальной щелочи. Затем отделяют водный слой от эфирного, если требуется, просветляют животным углем и пересыщают соляной кислотой. Выпадает трудно растворимое нафталинсульфопроизводное.

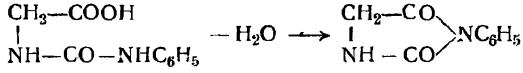
Не смешивать с трудно растворимой натриевой солью β-нафталинсульфокислоты[275].

Фенилизоцианат образует с аминокислотами фенилуреидокислоты[276]



гликоколь — фенилуретан

При кипячении этих соединений с разбавленной соляной кислотой получаются хорошо кристаллизующиеся гидантоины[277]



Реакция *d,l*-лейцина с фенилизоцианатом. К сильно охлажденному раствору 1 *г d,l*-лейцина в 8 *см*³ нормального едкого кали прибавляют небольшими порциями 1 *г* фенилизоцианата, каждый раз сильно встряхивая жидкость до исчезновения запаха фенилизоцианата. Опыт длится полчаса. Затем жидкость обесцвечивают встряхиванием с животным углем. При подкислении выпадает вязкая масса, которая быстро закристаллизовывается (1,82 *г*). Ее растворяют в теплом спирте и обрабатывают горячей водой до появления мути.

[При действии на аминокислоты циановокислым калием[278]* образуются карбаминовые соединения, которые при обработке кислотой дают гидантоины. Этим методом получены гидантоины почти всех аминокислот, встречающихся в белке. При действии на аминокислоты О-метил-изомочевиной образуются гуанидокислоты с выходами от 60 до 95%[279].

Ацетильные производные аминокислот получаются с 85—100%-ным выходом при пропускании тока кетена в водный или щелочной раствор аминокислот.

Таким способом получены ацетильные производные гликоколя, *d,l*-аланина, *d,l*-лейцина, *d,l*-фенилаланина, тирозина и *d,l*-глютаминовой кислоты[280].

---

[274] E. Fischer, B. **35**, 3779 (1902).
[275] E. Fischer, B. **39**, 4144 (1906).
[276] Paal, B. **27**, 974 (1894); E. Fischer, B. **33**, 2381, 2386 (1900).
[277] Mouneyrat, B. **33**, 2393 (1900).
[278] Boyd, Bi. J. **27**, 1838 (1933); см. также Wessely, John, Z. physiol. Ch. **170**, 167 (1927).
[279] Kapfhammer, Müller, Z. physiol. Ch. **225**, 1 (1934).
[280] Bergmann, Stern, B. **63**, 437 (1930); Jackson, Cahill, J. Bi. **126**, 37 (1938).
* См. Дополнения.

Ацетилирование аминокислот кетеном в щелочной среде идет без рацемизации. В кислой среде и при избытке кетена получаются оптически недеятельные производные аминокислот[280в] (см. также «Расщепление аминокислот на оптически активные компоненты», стр. 988).

Аминокислоты дают в растворе 2*N* NaOH с мезилхлоридом (метансульфохлорид) моно- и димезильные производные[280б]. С хлорангидридом *p*-аминобензолсульфокислоты в эфирном растворе гликоколь, аланин и тирозин дают кристаллические производные с выходом, близким к количественному[280в]. *Доп. перев.*]

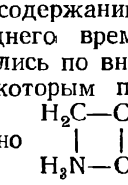
О галогенацильных соединениях см. «Полипептиды» (стр. 1001).

Хлорангидриды аминокислот*. Хлорангидриды аминокислот[281] имеют большое значение при синтезе полипептидов. При их получении следует придерживаться следующих строго определенных условий:

1) хлорируемая аминокислота или полипептид должны быть абсолютно сухими.

2) аминокислоту или полипептид следует тонко размельчить и просеять или же переосадить таким образом, чтобы они выпали в возможно более мелком виде[282].

Незначительным различием в содержании влаги следует объяснить тот факт, что до последнего времени признавали две формы гликоколя, которые отличались по внешнему виду, физическим и химическим свойствам и которым приписывали формулы $NH_2 - CH_2 - COOH$, соответственно



По Бильцу[283], обе формы идентичны и различаются только загрязнением небольшим количеством влаги*.

Получение солянокислого хлорангидрида лейцина. 5 *г* чистого инактивного лейцина тщательно размельчают, просеивают через тонкое сито и очень тщательно просушивают. Затем его обливают 100 *см*³ свежеперегнанного хлористого ацетила, быстро прибавляют после охлаждения 6 *г* (1 моль) свежего и быстро размельченного пятихлористого фосфора и взбалтывают на болтушке в течение 2 час. при комнатной температуре. Реакцию ведут в стеклянном цилиндре на 200 *см*³ с притертой пробкой. Пятихлористый фосфор исчезает полностью, и аминокислота превращается в солянокислый хлорангидрид, который образует с жидкостью очень тонкую густую, но кристаллическую кашицу. Для того чтобы быть вполне уверенным в том, что полученное вещество не содержит более исходного лейцина, что необходимо при получении пре-

---

[280в] Jackson, Cahill, J. Bi. **126**, 37 (1938); Cahill, Burton, J. Bi. **132**, 161 (1940); Neuberger, bi. J. **32**, 1452 (1938).

[280б] Helferich, Grünert, A. **545**, 178 (1940); Helferich, Mittag. B. **71**, 1480 (1938).

[280в] Mazza, Migliardi, Rnd. [6], **2**², 152 (1938); C. **1939**, I, 2960.

[281] Max, A. **369**, 276 (1909); см. также Gabriel, B. **40**, 2649 (1907).

[282] E. Fischer, B. **38**, 605 (1905).

[283] H. Biltz, Paetzold, B. **55**, 1066 (1922).

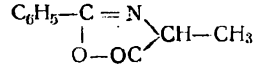
* См. Дополнения.

парата для анализа, целесообразно прибавить еще 1,5 г размельченного пятихлористого фосфора и взбалтывать в течение 1 часа. Весь пятихлористый фосфор растворяется. При этом, конечно, теряется небольшое количество хлорангидрида лейцина. Полученный продукт отфильтровывают и промывают хлористым ацетилом и петролейным эфиром. При этом должен быть совершенно исключен доступ влаги, что достигается при помощи особой аппаратуры [284].

Получение хлорангидрида гиппуровой кислоты [284]. 1 часть тонко размельченной и просеянной через волосяное сито гиппуровой кислоты взбалтывают в течение некоторого времени при комнатной температуре с 10 частями свежеперегнанного хлористого ацетила и 1,3 части грубо размельченного пятихлористого фосфора. Главная масса гиппурилхлорида выпадает при этом в виде бесцветного кристаллического вещества; его отсасывают, промывают петролейным эфиром, тщательно избегая влаги, и сушат в вакууме над пятиокисью фосфора.

При сильном охлаждении маточника или при быстром выпаривании его в вакууме можно получить вторую меньшую порцию кристаллов.

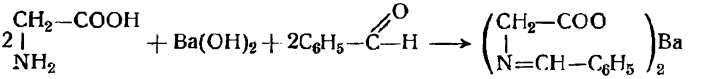
Хлорангидриды бензоиламинокислот получают еще и другим путем. При нагревании бензоилаланина в течение 20 мин. с уксусным ангидридом на водяной бане образуется бензоилаланин-лактимон (азлактон).



В эфирном растворе эти соединения присоединяют молекулу HCl и переходят в хлорангидриды бензоиламинокислот [285].

Оксиаминокислоты при нагревании с бензойным или уксусным ангидридами образуют ненасыщенные азлактоны [286].

Соединения с альдегидами*. Аминокислоты дают соединения с бензойным, оксибензойным и другими ароматическими альдегидами. Особое значение имеет трудно растворимое бензилиденовое производное аргинина, в виде которого можно выделять эту аминокислоту из белка [287]. Реакцию ведут в щелочной среде



гликоколь — бариевая соль бензилиденгликоколя

N-алкилиденаминокислоты получаются по методу Шайблера и Неефа [287а].

---

[284] E. Fischer, B. **38**, 605 (1905).

[285] Mohr, Stroschein, B. **42**, 2521 (1908); J. pr. **81**, 52 (1910).

[286] Erlenmeyer, Frühstück, A. **284**, 136 (1895); Ботвиник, Прокофьев, Зелинский. Доклады АН СССР, **30**, 128 (1941).

[287] Bergmann, Zervas, Z. physiol. Ch. **152**, 282 (1926); Gerngross, Bi. Z. **108**, 89 (1920); Bergmann, Ensslin, Zervas, B. **58**, 1034 (1925); Gulland, Mead, Soc. **1933**, 210.

[287а] Scheibler, Neef, B. **59**, 1500 (1926).

* См. Дополнения.

В кислой среде многие аминокислоты дают с формальдегидом моно-, ди- и триметилпроизводные [288]. Например, β-аланин дает моно-, ди- и триметилаланин; α-фенил-α-аминомасляная кислота дает 72% диметилового производного.

Наряду с этим идет частичное разложение с образованием аминов, а в некоторых случаях образуются сложные соединения.

О реакции аминокислот с формальдегидом в щелочной среде см. стр. 966. *Доп. перев.*]

Азиды. Азиды аминокислот были исследованы Курциусом [289]. Гидразид гликоколя соединяется с хлорангидридом или азидом кислоты с образованием ацетильного производного. Последнее под действием азотистой кислоты дает азид

$$\underset{\text{эфир гликоколя}}{NH_2CH_2CO_2C_2H_5} + \underset{\text{гидразингидрат}}{NH_2—NH_2 \cdot H_2O} = \underset{\text{глицингидразид}}{NH_2—CH_2—CO—NH—NH_2} + C_2H_5OH + H_2O$$

$$C_6H_5CO—NH—CH_2CO—NH—NH_2 + HNO_2 \longrightarrow$$

$$\underset{\text{гиппурогидразид}}{}$$

$$\longleftarrow \underset{\text{гиппуразид}}{C_6H_5CO—NH—CH_2CON_3} + 2H_2O$$

[N-Ацетиламиноацетоновые производные. При нагревании с уксусным ангидридом и пиридином аминокислоты дают N-ацетиламиноацетоновые производные [290]

$$R—CH_2—CH(NH_2)—COOH \longrightarrow R—CH_2—\underset{\displaystyle NH—COCH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}}—COCH_3$$

Пиридин действует, повидимому, каталитически. Аналогично ведут себя коллидин, никотиновая кислота и лютидин.

Соли карбаминовых кислот. При пропускании углекислого газа в баритовый или известковый раствор аминокислот образуются кальциевые или бариевые соли карбаминовых кислот

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\overset{\displaystyle |}{CH_2}}—COOH + Ba(OH_2) + CO_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle NH—COO}{\overset{\displaystyle |}{CH_2}}—COO\diagdown\!\diagup Ba + 2H_2O$$

бариевая соль карбаминовой кислоты

Аналогично реагирует сероуглерод [291].

Реакция использована для разделения аминокислот. *Доп. перев.*]

8. *Расщепление аминокислот микроорганизмами.* Аминокислоты разлагаются микроорганизмами самым различным образом, что обусловливается преимущественно окислительным и восстанови-

[288] Clarke, Gillespie, Weisshaus, Am. Soc. **55**, 4571 (1933); Zeleny, Gortner, J. Bi. **90**, 427 (1931).

[289] Curtius, J. pr. [2], **70**, 57 (1904).

[290] Dakin, West, J. Bi. **78**, 91 (1928); Levene, Steiger, J. Bi. **74**, 689 (1927); **79**, 95 (1928).

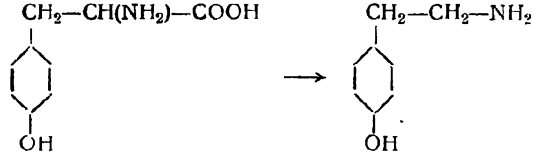
[291] Siegfried, Ergebn. d. Physiol. **9**, 334 (1910); Kingston, Schryver, Bi. J. **18**, 1070 (1924).

тельным действиями. Обычно подвергаются изменению аминогруппа и карбоксил. Особенно интересны те процессы, которые идут под действием определенных видов бактерий (главным образом аиаэробных) и приводят к отщеплению углекислоты и образованию амина. Как биогенные амины эти продукты распада белка играют очень важную роль в физиологии растений и животных [292].

Из α, δ-диаминовалериановой кислоты образуется путресцин

$$NH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—COOH \rightarrow NH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—NH_2$$

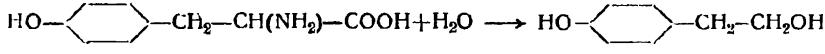
Из тирозина — *p*-оксифенилэтиламин



Как нашел Эрлих [293], α-аминокислоты расщепляются при спиртовом брожении дрожжами до спирта. Эта реакция является, повидимому, общей для всех α-аминокислот; при этом аминогруппа замещается на гидроксил

$$R—CH(NH_2)—COOH + H_2O = R—CH_2OH + NH_3 + CO_2$$

В качестве примера подобного превращения приведем переход тирозина в *p*-оксифенилэтиловый спирт (тирозол)



В большую стеклянную колбу наливают раствор 1200 *г* тростникового сахара (рафинад) в 10 *л* водопроводной воды, вносят 15 *г* чистого тирозина (из шелка) и кипятят до полного растворения аминокислоты. После быстрого охлаждения раствор переливают в объемистую стеклянную бутыль, снабженную автоматическим затвором, и обрабатывают 600 *г* свежеполученных обыкновенных пивных дрожжей, тщательно растирая их и взбалтывая для наиболее равномерного распределения в жидкости. Вскоре начинается брожение, которое ведут при комнатной температуре до полного исчезновения сахара (3—4 дня). После этого дрожжи отфильтровывают через пористую колбу из необожженной глины или через большой бумажный фильтр. Прозрачный фильтрат сгущают на водяной бане до сиропа. Сироп смешивают с 5—6 частями спирта, отфильтровывают нерастворившиеся частицы и отгоняют спирт на водяной бане. Оставшийся раствор слабо подщелачивают бикарбонатом натрия и экстрагируют эфиром в экстракторе Зельмановича или Гейде до полного извлечения тирозола. Эфирную вытяжку сушат прокаленным сернокислым натрием и из фильтрата осторожно отгоняют эфир.

В остатке ароматное масло с запахом меда и воска, окрашенное в желтый или красно-коричневый цвет, которое вскоре застывает.

---

[292] Ackermann, Kutscher, Z. physiol. Ch. **69**, 265 (1910).

[293] Ehrlich, B. **40**, 1047 (1907); Bl. Z. **1**, 8 (1906); **2**, 52 (1908); Lw. Jbb. 1900 Erg., Bd. V, 289; B. **44**, 139 (1911); см. также Masakazu, Jamada, Bull. ag. Chem. Soc. Japan **11**, 19 (1935); Glimm, Nitzsche, Bi. Z. **268**, 444 (1934).

Его размазывают на пористой тарелке и сушат. После перекристаллизации получают 8,5 *г* чистого тирозола с темп. пл. 93°.

9. *Превращение аминокислот в оксикислоты* действием азотистой кислоты

$$R—CH(NH_2)—COOH + HNO_2 = R—CH(OH)—COOH + H_2O + N_2$$

Как установил Фишер [294], вальденовская перегруппировка при этом не имеет места.

При большем избытке крепкой соляной кислоты вместо оксикислот образуются хлорированные жирные кислоты [295].

О действии азотистой кислоты на эфиры аминокислот см. Скиннер [296].

10. *Замена аминогруппы на галоид* при обработке нитрозилгалогенидом [297]

$$R—CH(NH_2)—COOH + NOBr = R—CHBr—COOH + H_2O + N_2$$

При этом меняется направление оптического вращения, т. е. происходит так называемое вальденовское обращение и частично рацемизация.

Получение эфира *d*-бромянтарной кислоты из эфира *l*-аспарагиновой кислоты [298]. 25 *г* этилового эфира *l*-аспарагиновой кислоты растворяют в 125 *см*³ 20%-ной бромистоводородной кислоты, охлажденной охладительной смесью, и прибавляют 35 *г* брома. Сперва образуется темнокрасное масло — пербромид $C_8H_{10}NO_4Br_3$. При пропускании в раствор сравнительно сильного тока окиси азота, частом взбалтывании и длительном охлаждении вскоре начинается выделение азота, и пербромид постепенно исчезает, превращаясь в темное масло. После 2-часового частого взбалтывания реакция заканчивается, что устанавливается по прекращению выделения азота. Затем сильной струей воздуха удаляют основную массу брома, восстанавливают следы его осторожным прибавлением сернистой кислоты и экстрагируют масло эфиром. Выделение бромированного эфира производится обычными методами.

γ-Аминокислоты не реагируют с NOBr.

11. *Исчерпывающее метилирование* *. При исчерпывающем метилировании диметилсульфатом α-аминомонокарбоновые кислоты переходят преимущественно в бетаины [299] (см. «Получение бетаинов», стр. 906).

[С диазометаном аминокислоты дают бетаины или метилированные эфиры [300]. Для образования бетаинов необходимо, чтобы аминокислоты находились в форме гетерополярных ионов.

Тонко размельченные аминокислоты обливают в конической колбе влажным эфирным раствором диазометана и оставляют стоять при 15—20°. Когда выделение газа замедлится, прибавляют еще несколько капель воды. После обесцвечивания главную

---

[294] E. Fischer, Skita, Z. physiol. Ch. **33**, 190 (1901).
[295] Jochem, Z. physiol. Ch. **31**, 119 (1900).
[296] Barker, Skinner, Am. Soc. **46**, 403, 731 (1924).
[297] Tilden, Marschall, Soc. **67**, 494 (1895); Walden, B. **28**, 2766 (1895); Zemplèn, Csüros, B. **62**, 2118 (1929).
[298] E. Fischer, Raske, B. **40**, 1054 (1907).
[299] Novàk, B. **45**, 831 (1912).
[300] Kuhn, Brydowna, B. **70**, 1333 (1937).
* См. Дополнения.

массу эфира отгоняют и остаток заливают свежей порцией диазометана. Так повторяют до тех пор, пока раствор в течение ночи не будет оставаться желтым. Вслед за тем раствор просушивают поташом, отгоняют эфир и из остатка выделяют эфир аминокислоты или перегонкой в вакууме или в виде соответствующих производных (хлоргидрат, иодгидрат и т. д.).

Бетаин выделяется из нерастворимой в эфире части золотохлористоводородной кислотой.

Из гликоколя	получено	80%	бетанна	
Из аланина	„	49%	„	и 42% эфира
Из пролина	„	45%	„	и 50% „
Из лейцина	„	38%	„	и 45% „
и др.				

Реакцию можно также вести, пропуская газообразный диазометаи в водный раствор аминокислоты.

Алкилирование эфиров β-аминокислот идет с трудом. Наряду с основным процессом идет дезаминирование, и образуются эфиры ненасыщенных кислот.

Значительно лучшие результаты получаются при гидрировании смеси эфира β-аминокислоты и альдегида над окисью платины [300а]. *Доп. перев.*]

12. *Отношение к окислителям* *. При действии в обычных условиях на аминокислоты азотистой кислотой образуются соответствующие оксикислоты [301]. Однако, если растворить или суспендировать окисляемое вещество в 10-кратном количестве концентрированной соляной кислоты и прибавлять по каплям молярное количество азотистокислого натрия, то образуются хлорзамещенные жирные кислоты с количественным выходом [302].

а) При действии перекиси водорода аминокислоты переходят в низшие альдегиды: лейцин — в изовалериановый альдегид; α-аминоизовалериановая кислота — в изобутиловый альдегид [303]; изосерин и диаминопропионовая кислота — в аминоуксусный альдегид [304].

[При окислении перекисью водорода в кислой среде гликоколь распадается до аммиака и двуокиси углерода, а в аммиачной среде образует мочевину [305]. *Доп. перев.*]

б) Подобный же распад имеет место при действии на аминокислоты гипохлорита натрия [306]. Реакция протекает, по всей види-

---

[300а] Décombe, C. r. **191**, 945 (1930).

[301] Herzog, A. **351**, 264 (1907).

[302] Jochem, Z. physiol. Ch. **31**, 119 (1900).

[303] Dakin, Bi. J. **4**, 63, (1908).

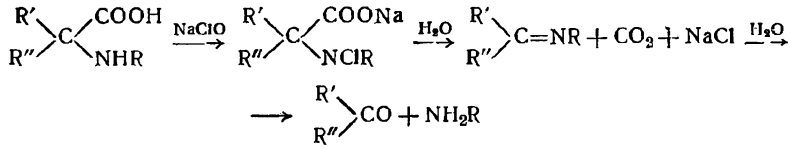
[304] Neuberg, Bi. Z. **20**, 533 (1909); см. также Fearon, Montgomery, Bi. J. **18**, 576 (1924); Raper, Bi. J. **26**, 2000 (1932).

[305] Fichter, Kuhn, H. c. A. **7**, 167 (1924).

[306] Langheld, B. **42**, 392, 2362 (1909); см. также Wright, Bi. J. **20**, 524 (1926); Lieben, Bauminger, Bi. Z. **261**, 387 (1933); Normann, Bi. J. **30**, 484 (1936).

* См. Дополнення.

мости, по следующей схеме:



Следует тщательно избегать избытка гипохлорита натрия. Лучше всего это достигается при прибавлении по каплям хорошо охлажденной смеси аминокислот и гипохлорита натрия в токе водяного пара. Разложение происходит моментально.

Кислоты с четвертичной или ацилированной аминогруппой эту реакцию не дают.

Таким путем Лянгхельд расщепляет:

$CH_2(NH_2)-COOH$—гликоколь до HCHO—формальдегида

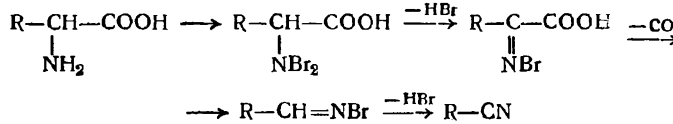
$C_6H_5CH_2-CH(NH_2)-COOH$—феинлаланин до $C_6H_5CH_2COH$—фенилацетальдегида

$HO-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)-COOH$—тирозин до $OH-C_6H_4CH_2COH$—*p*-оксифенилацетальдегида

$(CH_3)_2-C(NH_2)-COOH$—аминодиметилуксусиую кислоту до CH_3COCH_3—ацетона и т. д.

В кислой среде идет хлорирование аминокислот [307].

в) [При действии на аминокислоты гипобромитом в щелочной среде [308] образуются нитрилы с меньшим числом углеродных атомов



Исключение представляет гликоколь, который в щелочной среде реагирует с тремя, а в нейтральной с четырьмя с половиной молекулами гипобромита с распадом до аммиака и углекислоты. Ацилированные аминокислоты не расщепляются. *Доп. перев.*] *

г) По сообщению Дэкина[309], аминокислоты можно окислять до альдегидов натрий-*p*-толуолсульфохлорамидом (хлорамин); последний имеет перед гипохлоритом натрия то преимущество, что его раствор, так же как продукты его распада, нейтральны.

---

[307] Wright, Bi. J. **30**, 1661 (1936).

[308] Goldschmidt, Wiberg, Nagel, Martin, A. **458**, 1 (1927); см. также Brigl, Held, Hartung, Z. physiol. Ch. **173**, 129 (1928); Friedmann, Morgulis, Am. Soc. **58**, 909 (1936); Wright, Bi. J. **30**, 1661 (1936).

[309] Dakin, C. **1916**, II, 1142; Bi. J. **10**, 319 (1916); C. **1917**, II, 799; Bi. J. **11**, 79 (1917).

* См. Дополнения.

Мононатриевая соль глютаминовой кислоты дает с 1 молем хлорамина полуальдегид янтарной кислоты с очень хорошим выходом. Напротив, с 2 молями образуются большие количества β-цианпропионовой кислоты.

Из валина был получен изомасляный альдегид, из изолейцина — метилэтилуксусный альдегид.

д) По Траубе [310], хлорноватистая кислота или водный раствор хлора дают хлорированные по азоту хлорпроизводные аминокислоты; например N-дихлорпроизводные эфиров гликоколя и аланина.

е) Азиды аминокислоты дают, по Курциусу [311], альдегиды.

ж) Из числа аминокислот, входящих в состав белка, под действием двуокиси хлора изменяются тирозин, 3,4-диоксифенилаланин, триптофан, гистидин и цистин [312].

з) Под действием озона аминокислоты расщепляются до CO_2, NH_3 и альдегида или кетона [313].

[и) Аминокислоты [314] окисляются хромовой смесью с выделением аммиака. При этом их можно разделить на 3 группы по отношению присоединенного кислорода к выделившемуся аммиаку.

O/NH_3 близко к единице. Сюда относятся следующие аминокислоты: гликоколь, лейцин, аспарагиновая кислота, аргинин, цистин, тирозин и триптофан.

$O/NH_3 < 1$. Сюда относятся: аланин, валин и глютаминовая кислота.

$O/NH_3 > 1$. Гистидин и пролин.

к) При электролитическом окислении [315] жирные α-аминокислоты распадаются с выделением аммиака, углекислоты и альдегидов. Последние, в свою очередь, окисляются до кислот. Растворы тирозина, фенилаланина, триптофана и гистидина окрашиваются при этом в темный цвет. Образующиеся при этом продукты различны в зависимости от характера гетероцикла.

По Такаяма, гистидин раскисляется до мочевины, CO_2 и янтарной кислоты; глютаминовая кислота дает сначала пирролидонкарбоновую кислоту, которая распадается далее до янтарной, уксусной и угольной кислот и аммиака.

Окисление велось в 2*N* серной кислоте. Анодом служила перекись свинца, катодом — свинец. Плотность тока 2А. *Доп. перев.*]

При электролитическом расщеплении серина образуется гликолевый альдегид; из изосерина получается аминоуксусный альдегид [316].

[Окись серебра разлагает аминокислоты до углекислоты, воды, альдегидов и аммиака [317].

---

[310] Traube, B. **56**, 1841 (1923).
[311] Curtius, J. pr. [2], **94**, 273, 282 (1916).
[312] Schmidt, Braunsdorf B. **55**, 1528 (1922).
[313] Harries, Langheld, Z. physiol. Ch. **51**, 373 (1907); Bergel-Bolz. Z. physiol. Ch. **220**, 20 (1933); **215**, 25 (1933).
[314] Lieben, Molnar, M. **53-54**, 1 (1929).
[315] Takayama, Bull. chem. Soc. Japan **8**, 125, 137 (1933); **9**, 935 (1934); C, **1934**, I, 531.
[316] Neuberg. Bi. Z. **24**, 152 (1910).
[317] Herbst, Clarke, J. Bi. **104**, 769 (1934).

Амиды N-бензоилированных аминокислот реагируют с бромноватистокислым калием в щелочной среде с образованием монобензоилдиаминов.

β-Аминокислоты переходят в имидазолоны [318], γ-, δ- и ε-аминокислоты дают монобензоилированные диамины. *Доп. перев.*]

л) При нагревании с животным углем аминокислоты дезаминируются. Так, например, серин распадается на 20%, аланин на 15%, гликоколь на 12% [319]. Виланд и Бергель полагают, что реакция идет через иминокислоты [320].

О дезаминировании аминокислот в присутствии катализаторов хинонового ряда см. работы Киша и др. [321]. Бергель дает подробный разбор литературы о различных типах окисления аминокислот и приводит вероятные схемы реакции [322].

Под действием сахаров, метилглиоксаля и фурфурола аминокислоты распадаются до аммиака, угольной кислоты и альдегида или кетона [323].

О действии на аминокислоты ультрафиолетового света см. оригинальную литературу.

α-Аминокислоты способны вступать в соединения с альдосахарами [324]. *Доп. перев.*] *.

13. *Отношение к прокаливанию с баритом.* При прокаливании с баритом аминокислоты распадаются на первичный амин и CO_2

$$NH_2-CH_2-COOH \rightleftarrows CH_3-NH_2 + CO_2$$

14. *Превращение карбоксильной группы.* О других превращениях карбоксильной группы см. т. III, вып. 2.

15. *Превращения при нагревании со спиртовой щелочью.* При нагревании аминокислот со спиртовым раствором едкого кали отщепляется аммиак [325].

16. *Отношение к иодистоводородной кислоте.* Иодистоводородная кислота (уд. в. 1,96) расщепляет аминокислоты при 220° на аммиак и жирные кислоты [326].

[17. *Нагревание под давлением* *. Моноамино-монокарбоновые кислоты жирного ряда почти не изменяются при нагревании их водных или слабокислых растворов при 180° и 10 *ат* давления. Аспарагиновая кислота дает фумаровую, глютаминовая — пирролидонкарбоновую кислоту. Цистин распадается с выделением CO_2,

---

[313] Каневская, Ж. **59**, 639, 649 (1927); B. **69**, 266 (1936); J. pr. [2], **124**, 33 (1929); **132**, 335 (1932).

[319] Wunderley, H. c. A. **16** 1009 (1933).

[320] Wieland. Bergel, A. **439**, 196 (1924).

[321] Kisch. Bi. Z. **249**, 63 (1932); **250**, 134 (1932); **252**, 380 (1932); Schuwirth, Bi. Z. **254**, 148 (1932) и др.

[322] Bergell, Z. physiol. Ch. **223**, 66 (1934).

[323] Akabori Shiro, B. **66**, 143 (1933); см. также Neubcrg, Kobel, Bi. Z. **185**, 477 (1927); **188**, 197 (1927); Hill, J. Bi. **95**, 197 (1932).

[324] Fränkel, Katchalsky. Bi. J. **31**, 1595 (1937).

[325] Cahours A. **107**, 149 (1858); Körner, Menozzi, G. **11**, 258 (1881).

[326] Kwisda, M. **12**, 419 (1881).

* См. Дополнения.

аммиака, сероводорода и меркаптана. У гистидина частично разлагается имидазольное кольцо, у аргинина — гуанидиновая группа. Триптофан не изменяется [327]. *Доп. перев.*]

[8. *Отношение к восстановителям* *. Э. Фишер и Каметека [328], а также Нейберг [329] восстанавливали эфиры α-аминокислот до аминоальдегидов амальгамой натрия в нейтральном растворе. Альдегиды выделялись в виде соответствующих ацеталей.]

Каррер [330] с сотрудниками восстанавливали эфиры α-аминокислот натрием и спиртом до аминоспиртов. Выходы были плохие. Однако они значительно улучшаются, если эфиры аминокислот предварительно проацетилировать, а затем восстанавливать ацетилированные соединения. Аланин, лейцин, фенилаланин, валин превращаются при этом в соответствующие спирты. Из эфиров диметиламиномонокарбоновых кислот образуются соответствующие холины, например: лейцинолхолин

$$(CH_3)_2{-}CH{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle N(CH_3)_3X}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2OH$$

тирозинхолиниодид:

$$OH{-}C_6H_4{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle N(CH_3)_3J}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2OH$$

[При восстановлении эфиров аминокислот на катализаторе Ренея выходы аминоспиртов достигают 40—60%. Восстановлению подвергались эфиры *d,l-* и *l*-лейцина, фениламиноуксусной кислоты и фенилаланина. В зависимости от условий восстановления наряду с аминоспиртами образуются вторичные амины и пиперазины [330а]. Кристман и Левин гидрировали эфиры аминокислот над катализатором хромитом меди по Адкинсу [330б].

Тирозин, триптофан, фенилаланин и диоксифенилаланин можно гидрировать по Вильштеттеру над платиной на угле или на PtO_2 [331]. Образуются гидроароматические соединения. Цистин и гистидин в этих условиях не восстанавливаются [332]. *Доп. перев.*]

19. *Отщепление воды или спирта.* а) Эфиры α-аминокислот отщепляют при соответствующих условиях спирт и переходят в дикетопиперазины

$$2NH_2{-}CH_2{-}CO_2C_2H_5 \longrightarrow HN\begin{array}{l}CO{-}CH_2\\ H_2C{-}CO\end{array}NH + 2C_2H_5OH$$

---

[327] Гаврилов, ЖОХ 8, 1922 (1938); Bl. [5], 5, 442 (1938).

[328] E. Fischer, B. 41, 1019 (1908); A. 365, 7 (1909).

[329] Neuberg, Bi. Z. 20, 456 (1909); Wedekind, B. 41, 456 (1908); см. также Lieben, Paphazy, Bi. Z. 225, 227 (1930).

[330] Karrer, H. c. A. 4, 76 (1921).

[330а] Ovakimian, Kuna, Levene, Am. Soc. 62, 676 (1940); Ovakimian, Christman, Kuna, Levene. J. Bi. 134, 151 (1940).

[330б] Christman, Levene, J. Bl. 124, 453 (1938).

[331] Waser, Brauchli, H. c. A. 6, 199 (1923); 7, 740 (1924).

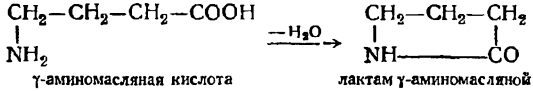
[332] Lieben, Papházy, Bi. Z. 225, 227 (1930). См. сноску [158].

* См. Дополнения.

Эфир гликоколя конденсируется уже при комнатной температуре, эфиры других аминокислот — при нагревании до 100—110° или плавлении. Особенно легко реагируют метиловые эфиры [333]. Эфиры аминокислот, которые содержат четвертичный углеродный атом [334], реагируют, напротив, с трудом.

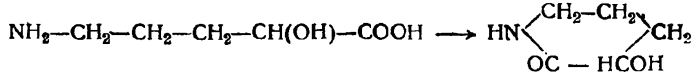
При стоянии аминокислот с холодными концентрированными кислотами, при выпаривании их с соляной кислотой, а также при непродолжительном нагревании с кислотами, согласно данным новейших исследований, имеет место явление «пептизации». При этом происходит маскировка значительной части NH_2-групп вследствие процессов конденсации. Это нужно особенно учитывать при частичном гидролизе белков или при недостаточно длительном нагревании при кислотном гидролизе белков, а также вообще при обработке растворов аминокислот [335].

б) γ-, δ-, и ε-аминокислоты легко отщепляют молекулу воды. Образующиеся при этом ангидриды называются лактамами [336]



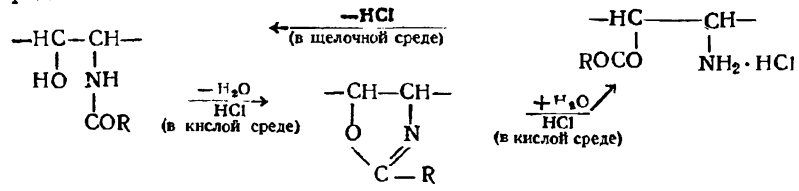
γ-аминомасляная кислота — лактам γ-аминомасляной кислоты

в) α, δ-Диаминовалериановая и α-амино-δ-оксивалериановая кислоты конденсируются в пролин. При плавлении или этерификации δ-аминовалериановая кислота превращается в пиперидон, δ-амино-α-оксивалериановая кислота — в β-окси-α-пиперидон и орнитин — в β-амино-α-пиперидон [337]



δ-амино-γ-оксивалериановая кислота — β-окси-α-пиперидон

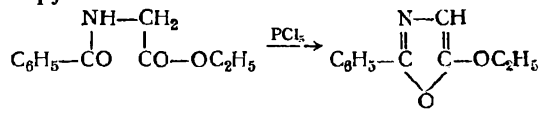
г) [Бензоильные производные эфиров оксиаминокислот претерпевают своеобразные превращения, которые зависят от условий среды [338]



д) Под действием фосфорного ангидрида или, еще лучше, пятихлористого фосфора эфиры ацилированных аминокислот конден-

[333] Hofyer, Z. physiol. Ch. **34**, 347 (1901/02); Fischer, Raske, B. **39**, 3981 (1906).
[334] Rosenmund, B. **42**, 4470 (1909).
[335] Зелинский, Садиков, Bi. Z. **140**, 97 (1923).
[336] Gabriel, Maass, B. **32**, 1266 (1899).
[337] Fischer, Zemplen, B. **42**, 4878 (1909).
[338] Bergmann, Miekeley, Z. physiol. Ch. **140**, 128 (1924); Bergmann, Brand, Weinmann, Z. physiol. Ch. **131**, 1 (1923).

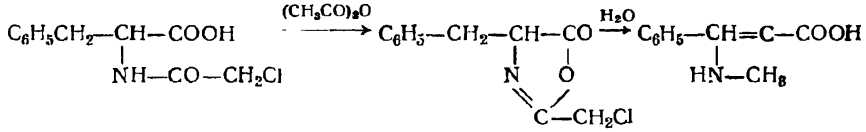
сируются в оксазолы [339]



эфир гиппуровой кислоты — 2-фенил-5-этоксилоксазол

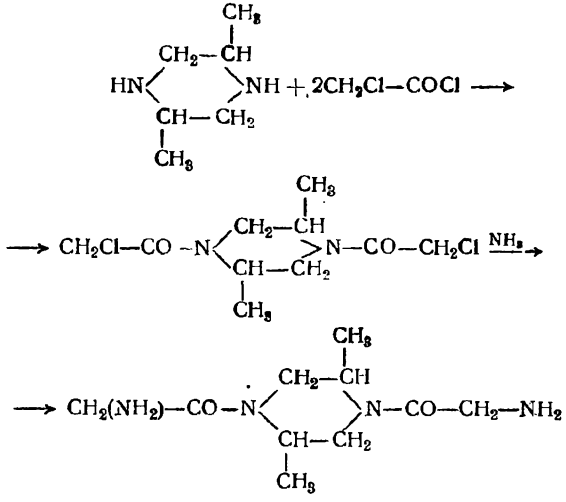
Вреде и Фейеррингель [340] разработали эту реакцию в общий метод получения оксазолов из аминокислот.

е) Хлорацетильные производные аминокислот при последовательном нагревании с уксусным ангидридом и водой в присутствии пиридина переходят в дегидрированные соединения [341].



20. *Конденсация аминокислот с гетероциклическими ядрами.* Эфир гликоколя реагирует с хлорангидридами гетероциклических кислот с образованием эфиров пиридоил- и хинолоиламиноуксусной кислот. При омылении щелочью получаются свободные кислоты [342].

Сочетанием пиперазина с хлорангидридами галоидсодержащих кислот и последующим действием аммиака получают производные аминокислот с пиперазином [343]



Доп. перев.]

[339] Karrer, Gränacher, H. c. A. **7**, 763 (1924).
[340] Wrede, Feuerringel, Z. physiol. Ch. **218**, 129 (1933).
[341] Bergmann, Zervas, Lebrecht, B. **64**, 2315 (1931).
[342] Meyer, Graf, Bi. Z. **229**, 154 (1930).
[343] Abderhalden, Rossner, Z. physiol. Ch. **144**, 219 (1925).

2. Свойства и поведение некоторых специальных аминокислот

а) Пиридиновые кислоты

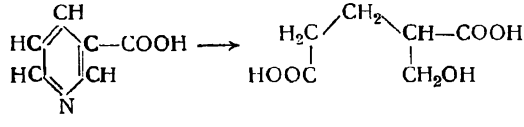
В то время как все три монокарбоновые кислоты пиридина значительно слабее, чем бензойная кислота, дикарбоновые кислоты по своим кислым свойствам превышают даже самую сильную из дикарбоновых кислот бензола — фталевую [344].

Основные свойства пиридиновых кислот, обусловленные азотом ядра, значительно ослабляются карбоксилом. Тем не менее дикарбоновые кислоты также дают соединения с минеральными кислотами [345].

Характерными для многих из них являются соли тяжелых металлов. Такова, например, фиолетовая медная соль пиколиновой кислоты и светлозеленая нерастворимая медная соль никотиновой кислоты; многие кислоты образуют хорошо кристаллизующиеся соединения с золото- и платинохлористоводородными кислотами.

Большинство кислот, содержащих карбоксил в α-положении, окрашивается водным раствором железного купороса в желтый или коричнево-красный цвет; кислоты, не содержащие α-карбоксила, остаются бесцветными [346]. При сплавлении с известью пиридиновые кислоты отщепляют углекислоту. Поликарбоновые кислоты отщепляют углекислоту только частично и переходят в соединения с меньшим числом карбоксилов. Лучше всего эта реакция идет при кипячении с ледяной уксусной кислотой [347], изовалериановой кислотой или фенолом [348]. Особенно легко отщепляется карбоксил, находящийся в α-положении.

Следует отметить легкость, с которой расщепляется кольцо при восстановлении амальгамой натрия в теплом спиртовом растворе; азот выделяется при этом в виде аммиака, и образуется кислота жирного ряда [349]. Один из углеродных атомов, соседних с азотом ядра, превращается в карбоксил, а другой гидроксилируется, т. е. происходит одновременное присоединение водорода и гидролиз



[Пиридинкарбоновые кислоты, не замещенные в α-положениях, дают сначала 1,5-диацстальдегиды, которые по реакции Канницаро

[344] Ostwald, Z. ph. C. **2**, 901 (1888); **3**, 385 и сл. (1899); Tropsch, M. **35**, 779 (1914).

[345] Roser, A. **234**, 116 (1886).

[346] Skraup, M. **7**, 210 (1886); Wolff, A. **322**, 372 примеч. (1902).

[347] Hoogewerff, Dorp, B. **14**, 974 (1881).

[348] Königs, Mengel, B. **37**, 1336 (1904).

[349] Weidel, A. **173**, 103 (1874); B. **12**, 2001 (1879); M. **11**, 501 (1890); Smoluchowsky, M. **15**, 55 (1894).

превращаются в δ-оксикислоты, циклизующиеся в лактоны [350]. *Доп. перев.*]

Под действием олова и соляной кислоты, а, еще лучше, при каталитическом восстановлении получаются гидрированные пиридиновые кислоты [351].

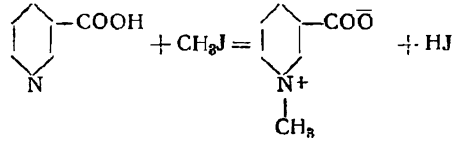
[Этиловые эфиры никотиновой и хинолиновой кислот восстанавливаются почти количественно, если реакцию вести в растворе метилциклогексана или диоксана на никелевом катализаторе Ренея [352]. *Доп. перев.*]

Эфиры [353] пиридинкарбоновых кислот образуются при нагревании последних со спиртом или фенолом и концентрированной серной кислотой или хлористым водородом.

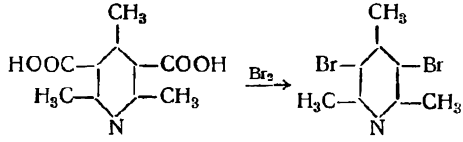
[Ангидриды получаются при взаимодействии натриевой соли с хлорангидридом кислоты [354]. *Доп перев.*]

Под действием тионилхлорида образуются хлорангидриды кислот. [Однако реакция окончательно не изучена. Кроме хлорангидридов образуются хлоргидраты кислот, и идет хлорирование ядра. Реакция зависит в большой степени от условий. Подробности см. литературу [355–358]. *Доп. перев.*]

Так же как ациклический атом азота диалкиламинокислот, третичный атом азота ядра может реагировать с алкилгалогенидом, образуя бетаины. Особенно легко реагируют этил- и метилиодиды



Карбоксил пиридиновых кислот во многих случаях легко замещается бромом или сульфоостатком. Так, коллидиндикарбоновокислый калий дает с водным раствором брома дибромколлидин



---

350 Mumm, Brodersen, B. 56, 2295 (1923).
351 Braun, Lanke, A. 478, 176 (1924).
352 Adkins, Farlow, Woycik, Am. Soc. 56, 2425 (1934).
353 H. Meyer, M. 15, 164 (1894); 24, 843 (1903); Pollak, M. 16, 46 (1895); Kailan, M. 28, 705 (1907).
354 H. Meyer, Rec. 44, 323 (1925); Graf, Bl. Z. 229, 164 (1930).
355 H. Meyer, M. 22, 109 (1901).
356 Späth, Spitzer, B. 59, 1477 (1926).
357 H. Meyer, Rec. 44, 327 (1925).
358 Graf, J. pr. [N. F.] 133, 36 (1932); 138, 244 (1933).

б) Хинолиновые кислоты

Все, что было сказано о свойствах и поведении пиридиновых кислот, относится в основном и к хинолинкарбоновым кислотам. Последние обладают меньшей основностью и труднее растворимы.

Так же как и пиридиновые кислоты, они дают эфиры, хлорангидриды, четвертичные N-соединения и бетаины. Об особых свойствах, обусловленных азотосодержащим кольцом, см. «Циклические основания» (стр. 803).

В. СВОЙСТВА И ПОВЕДЕНИЕ БЕТАИНОВ

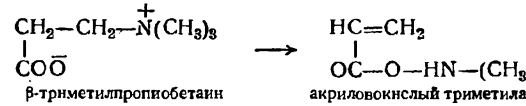
Бетаины дают с кислотами и особенно с хлоридами тяжелых металлов очень характерные соединения. Для их выделения служат преимущественно золото- и платинохлористоводородные соли. Для этой же цели можно с успехом пользоваться и трудно растворимыми железосинеродистыми соединениями. По Рёдеру [359], способность образовывать трудно растворимые соединения является общим свойством бетаинов, которым можно пользоваться для выделения их в чистом виде из растительных соков.

О способности α-бетаинов переходить при нагревании в изомерные эфиры диалкиламинокислот см. «Получение бетаинов» (стр. 908) *.

[Бетаины дают с свинцовохлористоводородной кислотой трудно растворимые в соляной кислоте соли [360], что может служить методом их выделения. *Доп. перев.*]

При нагревании β- и γ-бетаины претерпевают глубокие превращения типа гофмановской перегруппировки четвертичных аминов.

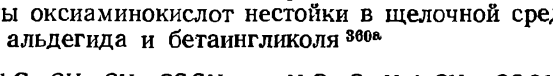
Так, например, β-триметилпропиобетаин перегруппировывается при умеренном нагревании в акриловокислый триметиламин



β-триметилпропиобетаин — акриловокислый триметиламин

δ-Триметилвалеробетаин образует частично эфир диметиламиновалериановой кислоты, частично триметиламин и валеролактон.

[Бетаины оксиаминокислот нестойки в щелочной среде и распадаются до альдегида и бетаингликоля [360а]



Бетаины дают с $HgCl_2$ хорошо кристаллизующиеся соединения [360б]. Бетаии можно осаждать из растворов солью Рейнеке [360в].

---

[359] Roeder, B. **46**, 3724 (1913).
[360] Keil, Bi. Z. **259**, 138 (1933).
[360а] Carter, Mellville. J. Bi. **133**, 109 (1940).
[360б] Krimberg, Bi. Z. **297**, 261 (1938).
[360в] Coupechoux, J. pharm. [8], **30**, 118 (1939).
* См. Дополнения.

При нагревании бетаинов в вакууме до 300—350° с окисью кальция образуются пиррол, амины, ацетон, и спирт [361]. *Доп. перев.*]

Г. РАЗДЕЛЕНИЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Получение аминокислот из природных веществ [362]

Гидролиз белков проводят продолжительным кипячением белка в колбе с обратным холодильником с дымящей или 20%-ной соляной кислотой или 25—30%-ной серной кислотой. Выбор той или иной кислоты зависит от характера дальнейших операций. Серная кислота удобна тем, что она может быть легко удалена в виде сернокислого бария, но сернокислый барий адсорбирует значительное количество продуктов распада. Абдергальден и Бан [363] выделили из осадка $BaSO_4$ н.-аминомасляную кислоту (авторы рекомендуют элюировать осадок соляной кислотой).

1. Проведение гидролиза

Тщательно размельченный белок, очищенный от жира, углеводов и других примесей, обливают трехкратным по весу количеством соляной кислоты или 5—10-кратным количеством 25%-ной серной кислоты. Если белок трудно или совсем не растворим, его предварительно нагревают с кислотой на водяной бане до полного растворения и лишь затем кипятят на песочной или масляной бане [363а]. Если белок не растворяется и при нагревании на водяной бане, полезно залить его 70%-ной серной кислотой и оставить при комнатной температуре, а затем, соответствующим образом разбавив, проводить гидролиз. Конец гидролиза устанавливают по прекращению нарастания аминного азота. В некоторых случаях довольствуются исчезновением биуретовой реакции. Наряду с гидролизом идет целый ряд побочных процессов, в частности, дезаминирование, образование гуминовых веществ и т. д. Некоторые аминокислоты, как, например, триптофан, разрушаются при этом нацело, а другие (тирозин, цистин) частично. Получающиеся гидролизаты окрашены в темный цвет. Этого отчасти можно избежать, если вести гидролиз смесью соляной и 50%-ной муравьиной кислот [364].

---

[361] Dechamps, B. B. **39**, 67 (1930).

[362] Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. I. B. 7, S. I (1923); Hoppe-Seyler-Thierfelder, Physiologisch- und pathologisch-chemische Analyse, 560 (1924); Block, The aminoacid composition of proteins and Foods, 1947.

[363] Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **245**, 250 (1937).

[363а] Лучше всего вести гидролиз на масляной бане при 125—130°. *Прим. ред.*

[364] Blumenthal, Clarke, J. Bi. **110**, 343 (1935).

По Зелинскому и Садикову [365], гидролиз можно проводить очень слабой соляной кислотой (1/2—4%) и в более короткое время (1—6 час. в зависимости от крепости кислоты и температуры) в автоклаве при 150—180°. Можно применять также 10%-ную муравьиную кислоту; несколько хуже гидролизует уксусная кислота. Гидролизаты прозрачны и окрашены в слабо желтый цвет. Однако, как показали исследования Гаврилова с сотрудниками [366], многие аминокислоты (аргинин, гистидин) разрушаются при этом значительно, а иные (цистин, серин) почти нацело.

Гидролиз белка можно вести также щелочами: 20—33%-ным раствором едкого кали или натра и насыщенным при нагревании раствором едкого бария. Триптофан при таком гидролизе не разрушается, но все аминокислоты оказываются оптически недеятельными. Кроме того, едкие щелочи трудно удалить из гидролизата.

Вада вел гидролиз спиртовой соляной кислотой.

Наконец, белки можно гидролизовать ферментами.

2. Удаление минеральных кислот из гидролизата

1. *Удаление серной кислоты.* Гидролизат разбавляют водой, отфильтровывают гуминовые вещества и промывают фильтр горячей водой. Фильтрат и промывные воды обрабатывают теплым насыщенным водным раствором барита или мелко размельченным сухим едким барием и доводят реакцию до нейтральной. Затем в небольших пробах на часовом стекле убеждаются в отсутствии иона $Ba^{\cdot\cdot}$ и иона SO_4''. Некоторые авторы рекомендуют доводить баритом реакцию только до слабо кислой, а окончательно нейтрализовать углекислым барием. Нейтрализацию ведут при сильном перемешивании. Основную массу жидкости декантируют, а затем центрифугируют или отфильтровывают осадок сернокислого бария на нуче. Полученный осадок переносят в фарфоровую чашку, растирают с горячей водой и кипятят несколько минут. Жидкость центрифугируют или отфильтровывают, а осадок переносят опять в чашку и операцию повторяют до тех пор, пока сгущенная проба промывных вод не перестанет давать нингидринную реакцию. Затем фильтрат и промывные воды сгущают в вакууме.

2. *Удаление соляной кислоты.* Для удаления главной массы соляной кислоты гидролизат упаривают несколько раз в вакууме, разбавляя каждый раз остаток водой. Полученный сироп растворяют в воде и обрабатывают сернокислым серебром. Выпавшее хлористое серебро отфильтровывают и обрабатывают фильтрат сначала сероводородом, а затем баритом для удаления ионов серебра и серной кислоты. Все осадки тщательно промывают и фильтрат и промывные воды сгущают в вакууме до нужного объема.

---

[365] Зелинский, Садиков, Bi. Z. **136**, 241 (1923).

[366] Гаврилов, ЖОХ 8, 1922 (1938); Bl. [5], 5, 442 (1938).

3. Методы разделения аминокислот

До настоящего времени нет таких методов разделения гидролизатов, которые позволили бы отделить друг от друга нацело все аминокислоты и притом с количественным выходом. Приводим здесь ряд наиболее распространенных методов.

а) Разделение аминокислот по растворимости

В некоторых случаях можно воспользоваться трудной растворимостью аминокислот в воде. Так, при сгущении нейтральных растворов гидролизатов выпадают лейцин, тирозин и цистин. Цистин можно отделить от тирозина, пользуясь его трудной растворимостью в уксуснокислой среде [367].

б) Выделение диаминокислот
(Гексониевые основания)

Для выделения диаминокислот часто пользуются фосфорновольфрамовой кислотой [368], которая осаждает их даже из сильно разбавленных растворов. Моноаминокислоты дают с этим реагентом осадок только в сравнительно концентрированных растворах. Цистин осаждается частично. Степень его осаждения в большой мере зависит от концентрации и температуры [369].

В 1923—1924 гг. Коссель и Гросс [370] показали, что 2,4-динитро-α-нафтол-7-сульфокислота, названная ими флавиановой кислотой, осаждает аргинин, гистидин, лизин и другие основания. Коссель и Штаудт [371] использовали ее для количественного осаждения аргинина. В дальнейшем метод был несколько изменен Праттом [372], Феликсом и Диром [373], Викери и Ливенуортсом [374], Коксом [375] и Бергманом и Ниманом [375а]. Аргинин дает моно- и дифлавианаты.

Получение дифлавианата аргинина. 800 *г* гемоглобина крови гидролизуют 24 час. с 4 *л* 20%-ной HCl. После удаления гуминовых веществ раствор упаривают несколько раз с водой в вакууме для удаления HCl и разбавляют густой

---

[367] Folin, J. Bi. 8, 9 (1910). Синтезы органических препаратов, I, 243 (1932); см. также Greenbaum, Am. J. Phr. **107**, 162 (1936); Weidinger, Rec. **56**, 562 (1937).

[368] E. Fischer, B. **39**, 546 (1906); Levene, Beatty, Z. physiol. Ch. **47**, 149 (1906); Oppenheimer, Handbuch der Biochemie I, 365, 369; Thornley, Bi. J. **21**, 1302 (1927); Plimmer, Rosedale, Bi. J. **19**, 1021 (1925); Daft, Bi. J. **23**, 149 (1929); Thimann, Bi. J. **24**, 368 (1930).

[369] Damodaran, Sivaswamy, Bi. J. **30**, 750 (1936).

[370] Kossel, Gross, Z. physiol. Ch. **135**, 167 (1924).

[371] Kossel, Staudt, Z. physiol. Ch. **156**, 270 (1926).

[372] Pratt, J. Bi. **67**, 351 (1926).

[373] Felix, Dirr, Z. physiol. Ch. **176**, 38 (1928).

[374] Vickery, Leavenworth, J. Bi **72**, 403 (1927); **76**, 707 (1928); **79**, 377 (1927); Viskery, J. Bi. **132**, 325 (1940).

[375] Cox, J. Bi. **78**, 475 (1928); см. также Fürth, Deutschberger, Bi. Z. **186**, 139 (1928).

[375а] Bergmann, Niemann, J. Bi. **118**, 307 (1937).

сироп до 2 *л*. 200 *см*³ гидролизата разбавляют до 600 *см*³ и обрабатывают Ag_2O до pH = 3. После удаления AgCl раствор (1000 *см*³) нагревают до 90°, обрабатывают 100 *см*³ 10%-ного раствора флавиановой кислоты и ставят в холодильный шкаф. Через несколько дней фильтруют и перекристаллизовывают выпавший флавианат аргинина сначала из 1200 *см*³, затем из 1400 *см*³ горячей воды, содержащей флавиановую кислоту. Флавианат аргинина промывают абсолютным спиртом и сушат при 105°.

Получение солянокислого аргинина по Коксу[375]. Осадок флавианата просушивают при 100° и на каждые 100 *г* флавианата прибавляют 200 *см*³ концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают 1—2 часа на водяной бане при перемешивании. Затем раствор охлаждают льдом, выпавшую флавиановую кислоту отфильтровывают на стеклянном фильтре и промывают концентрированной соляной кислотой до слабожелтой окраски промывных вод. Фильтрат и промывные воды сгущают в вакууме до густого сиропа. Сироп растворяют при нагревании в 400 *см*³ 95%-ного спирта и оставляют на ночь в рефрижераторе. Выпавшую в небольшом количестве флавиановую кислоту отфильтровывают. К фильтрату прибавляют при нагревании 50 *г* анилина. При сильном потирании стеклянной палочкой монохлоргидрат аргинина закристаллизовывается. После ночи стояния на холоду его отфильтровывают и промывают спиртом.

Для очистки монохлоргидрат аргинина растворяют в 300—500 *см*³ воды, обесцвечивают с 10—15 *г* торфяного угля и выпаривают до сиропа в вакууме. Охлажденный до комнатной температуры сироп обрабатывают при перемешивании 95%-ным спиртом до образования постоянной мути. Как только при потирании палочкой начнется кристаллизация, прибавляют еще 400 *см*³ спирта. Смесь оставляют на холоду на ночь, затем фильтруют и промывают несколько раз спиртом. Выход из 1 *кг* желатины 75—80 *г*. Темп. пл. 216—217°.

О получении свободного аргинина см. работу Фокса[375б], который предлагает выделять его из хлоргидрата окисью серебра. Выход 98%.

Для выделения аргинина Бергман и Цервас[376] воспользовались его способностью давать с бензойным альдегидом нерастворимое в щелочной среде бензилиденовое производное. Выход достигает 60% от теории.

Бранд и Зандберг[377] объединили оба метода Косселя и Штаудта и Бергмана и Церваса в один. Дифлавианат аргинина перерабатывается в бензилиденовое производное, а это последнее — в солянокислый аргинин.

Гистидин и аргинин могут быть выделены в виде серебряных солей, по методу Косселя и Кутчера, видоизмененному Викери и Ливенуортсом[378]. Из фильтрата после удаления серебра осаждают лизин фосфорновольфрамовой кислотой и идентифицируют в виде пикрата.

На основе этих методов Блок[379] разработал способ количественного учета диаминокислот в малых количествах белка.

Определение диаминокислот по Блоку. Гидролиз белка. 2,5 *г* белка гидролизуют с 25 *см*³ серной кислоты (40 *см*³ H_2SO_4 в 140 *см*³ воды) в тече-

---

[375б] Fox, Science **87**, 418 (1938).

[376] Bergmann, Zervas, Z. physiol. Ch. **152**, 282 (1926); **172**, 286 (1927).

[377] Синтезы органических препаратов, **III**, 14 (1935); Kossel, Kutscher, Z. physiol. Ch. **31**, 165 (1900).

[378] Vickery, Leavenworth, J. Bi. **72**, 403 (1927); **76**, 707 (1928); **79**, 377 (1928).

[379] Block, J. Bi. **106**, 457 (1934); о некоторых изменениях см. Block, The aminoacid composition of proteins and foods (1947).

ние 18—24 час. Гидролизат охлаждают, переносят в центрифужный стакан на 250 *см*³ из стекла пайрекс, разбавляют до 100 *см*³ и прибавляют раствор барита (30 *г* в 100 *см*³ горячей воды) до тех пор, пока pH раствора не будет лежать в пределах 3—6. Сернокислый барий отцентрифуговывают, осадок суспендируют в 200 *см*³ кипящей воды и сильно перемешивают в течение 5 мин. при помощи механической мешалки. Фильтрат и промывные воды сгущают в вакууме (50°) до 25 *см*³. Перегонка ускоряется прибавлением каприлового спирта.

Выделение гистидина. Концентрированный раствор переносят в центрифужную пробирку на 100 *см*³, смывают водой до 50 *см*³ и прибавляют насыщенный раствор $AgNO_3$ до появления корничневого осадка с каплей гидрата окиси бария. Затем добавляют осторожно при сильном перемешивании холодный насыщенный раствор $Ba(OH)_2$ до pH = 7,0—7,4. Величину pH устанавливают по появлению сине-зеленой окраски при прибавлении капли раствора бромтимолблау. Если раствор дает даже слабо розовую окраску с фенолфталеином, его подкисляют серной кислотой до pH = 4—5, повторяют осаждение и центрифугируют. Фильтраты подкисляют тотчас же 25%-ной серной кислотой до pH = 5 и сгущают в вакууме до 25 *см*³ (раствор 1).

Осадок серебряной соли гистидина суспендируют в воде, подкисляют до pH = 5—6 (кислая реакция по лакмусу) и разлагают сероводородом при сильном перемешивании. Разложение заканчивается в 5—10 мин. Осадок центрифугируют, промывают один раз водой, а фильтраты концентрируют до 5 *см*³ в вакууме. Раствор переносят в центрифужный стакан на 50 *см*³, разбавляют водой до 10 *см*³, обрабатывают при 35—40° 30 *см*³ насыщенного раствора сернокислой ртути в 5%-ной (по весу) серной кислоте и охлаждают смесь в течение 3—5 час. в рефрижераторе. Осадок, содержащий ртутные соли гистидина и цистина, центрифугируют, промывают один раз раствором сернокислой ртути, суспендируют в воде и разлагают, как указано выше, сероводородом. Выпавшую сернистую ртуть центрифугируют и промывают, а фильтраты сгущают в вакууме до 10 *см*³. Сгущенный раствор нейтрализуют по лакмусу баритом, прибавляют немного углекислого бария и нагревают до кипения с обратным холодильником. Как только раствор начнет кипеть, прибавляют избыток гидрата окиси или карбоната меди и нагревают 15—30 мин. Выпадает медная соль цистина. Раствор должен быть темносиним; его охлаждают в течение получаса в ледяной воде, центрифугируют и промывают осадок. К фильтрату и промывным водам прибавляют разбавленную серную кислоту до изменения окраски в желто-зеленую. Медь удаляют сероводородом, концентрируют раствор в вакууме до 1—2 *см*³ и прибавляют к горячему раствору флавиановую кислоту (15 *мг* на 1 *мг* азота). Смесь оставляют на 2—3 дня в рефрижераторе. Затем отфильтровывают, промывают небольшими количествами холодного спирта и спирто-эфирной смеси и высушивают при 100°. После просушки гистидиндифлавианат должен быть соломенно-желтого цвета.

Аргинин. Раствор (1) переносят в центрифужный стакан на 100 *см*³, прибавляют, если необходимо, еще некоторое количество азотнокислого серебра и затем горячий насыщенный раствор барита до pH = 13—14. Реакция должна быть сильно щелочной; ее устанавливают по ализарину. Осадок центрифугируют, промывают один раз холодным насыщенным раствором барита, суспендируют в воде, подкисляют разбавленной серной кислотой до pH = 5 и разлагают сероводородом. Выпавший осадок сернистого серебра центрифугируют и промывают один раз водой. Фильтрат концентрируют до 20 *см*³ в вакууме, переносят в центрифужный стакан на 100 *см*³ и доводят реакцию баритом до pH = 5—6. Выпавший сернокислый барий центрифугируют и промывают водой. Фильтрат разбавляют до 100 *см*³ и устанавливают содержание азота. Затем сгущают в вакууме до 10 *см*³, нагревают до 90—100° и прибавляют концентрированный горячий раствор флавиановой кислоты из расчета 6 *мг* флавиановой кислоты на 1 *мг* азота. Реакционную смесь охлаждают 2—3 часа в рефрижераторе. Выпавший аргининфлавианат отфильтровывают, промывают ледяной водой, спиртом и эфиром и высушивают в течение нескольких минут при 100°; темп. пл. 258—260°.

Лизин. Сильно щелочной фильтрат, оставшийся после осаждения серебряной соли аргинина, тотчас подкисляют до pH = 1 и удаляют ион серебра сероводородом. Осадок промывают водой, фильтраты переносят в колбу на 1 *л* и

концентрируют до 5—10 *см*³. К сгущенному раствору прибавляют каплю спиртового раствора фенолфталеина, 40%-ный раствор едкого натра до отчетливо красного цвета и 25—50 *см*³ спирта. Смесь нагревают в вакууме для удаления аммиака. Раствор концентрируют до 5 *см*³, прибавляют 20%-ной серной кислоты до исчезновения красной окраски фенолфталеина, переносят в центрифужный стакан, разбавляют водой до 29—30 *см*³ и прибавляют 1,1 *см*³ концентрированной серной кислоты. Если выпадает небольшой осадок сернистого серебра или сернокислого бария, их центрифугируют и промывают 1—2 *см*³ воды. Прозрачный раствор переносят в другой центрифужный стакан на 100 *см*³, нагревают на водяной бане до 90—95° и прибавляют при перемешивании 50 *см*³ горячего 20%-ного раствора фосфорно-24-вольфрамовой кислоты в 5%-ной серной кислоте. Выпавший осадок отсасывают, суспендируют в 2%-ном растворе фосфорновольфрамовой кислоты в 5%-ной серной кислоте и перемешивают мешалкой. Затем осадок центрифугируют, суспендируют в 50—75 *см*³ воды, содержащей 1 *см*³ H_2SO_4, и разлагают экстрагированием фосфорновольфрамовой кислоты смесью амилового спирта и эфира (1250 *см*³ эфира на 1000 *см*³ амилового спирта и 50 *см*³ этилового спирта). Водный слой экстрагируют 3 раза. Затем спиртово-эфирные вытяжки экстрагируют водой, подкисленной одной каплей серной кислоты. Полученный водный слой обрабатывают еще раз смесью спиртов и эфира. Наконец, смешивают водные растворы и экстрагируют их еще раз свежей смесью. Прозрачный бесцветный раствор лизинсульфата помещают в центрифужный стакан на 250 *см*³ и обрабатывают 5 *г* барита, растворенного в 20 *см*³ горячей воды. Раствор должен быть кислым по лакмусу. Его нагревают несколько минут на паровой бане, прибавляют 2 *г* порошкообразного углекислого бария, тщательно перемешивают и центрифугируют.

Осадок промывают один раз водой. Фильтраты переносят в колбу на 1 *л*, прибавляют 3 капли каприлового спирта и 1 *г* углекислого бария и сгущают до 100 *см*³. Концентрированный раствор переносят в колбу Кьяйзена (желательно с притертой насадкой) и концентрируют до 1—2 *см*³. Капилляр и стенки смывают 5—10 *см*³ 93%-ного спирта. Если появляется небольшой хлопьевидный осадок, прибавляют 1—2 капли воды. К охлажденному до комнатной температуры раствору прибавляют очищенной пикриновой кислоты[379а], растворенной в теплом спирте, из расчета 8—9 *мг* кислоты на 1 *мг* азота. После 2—3-часового охлаждения в холодильнике фильтруют, промывают холодной смесью спирта и эфира (1 : 1) и сушат несколько минут при 110°. Температура плавления 266°.

Осаждение аргинина и гистидина можно проводить также сернокислым серебром или окисью серебра. Далее можно сначала осадить гистидин и аргинин вместе в виде серебряных солей, а потом разделять их. Подробности см. литературу [380].

Потери аргинина при осаждении, согласно сводным данным Блока, следующие:

Условия осаждения	Растворимость в расчете на свободную аминокислоту
Аргинин-фосфовольфрамат	70 *мг* в 200 *см*³
Фосфорновольфрамовая кислота в 5%-ной H_2SO_4	В осадке 92%
Аргинин + Ag^+ до насыщения + барит	3,6 *мг* в 100 *см*³
Аргинин-флавианат	1,7 *мг* в 100 *см*³
„ в *N*/200 H_2SO_4	0,0109%
„ в *N*/50 H_2SO_4	0,0121%
„ 2,5%-ной H_2SO_4	0,081%

[379а] Benedict, J. Bi. **82**, 1 (1929).

[380] Vickery, Leavenworth, J. Bi. **72**, 403 (1927); Vickery, Leavenworth, J. Bi. **76**, 115 (1927); Vickery, Leavenworth, J. Bi. **76**, 707 (1928); Vickery, Leavenworth, J. Bi. **79**, 377 (1928); Vickery, Block, J. Bi. **86**, 107 (1930); Vickery, Block, J. Bi. **93**, 105 (1931).

Фостер и Шемин [380а] рекомендуют выделять гистидинхлоргидрат осаждением сулемой в растворе соды.

Блок [380б] показал, что гистидин можно осаждать нитраниловой кислотой. Для этой цели раствор упаривают в кислой среде до малого объема и добавляют избыток свежеприготовленного раствора нитраниловой кислоты в воде, ацетоне или метиловом спирте. Результаты хорошо совпадают с другими весовыми и колориметрическими определениями гистидина.

Потери при различных определениях гистидина:

При помощи серебряных солей	1— 2%
„ ртутных солей	4— 5%
„ медных солей	2— 3%
В виде дифлавианата	15—25%
„ нитранилата	менее 3%

Фостер и Шмидт [381] разработали способ выделения диаминокислот ионофорезом. Они установили, что если реакция гидролизата поддерживается около pH = 5,5, то диаминокислоты идут к катоду. В 1936 г. Соловьев [382] произвел отделение диаминокислот в гидролизате желатины и нашел, что наиболее полное разделение достигается при pH = 4,5—7,5. Лучшими перепонками оказались пергамент для катода и хром-желатина для анода. При двукратном ионофорезе на катод переходят 89—93,5% диаминокислот. Диаминокислоты рекомендуется отделять методом ионофореза по Куну и Денюэлю [383], которые проверили возможность использования этого метода на казеине и пришли к положительным выводам.

Отделение гексониевых осиований ионофорезом по Куну и Денюэлю [383]. Аппаратура и условия. Для ионофореза авторы пользовались горизонтальным аппаратом Паули; емкость его средней части около 100 *см*³. Электродами служили тонкие сеточки из чистой платины. Напряжение 220 V; сила тока 0,1—0,2 А. Мембраны делались из двойного слоя купрофана (J. P. Bemberg. A. G.) средней плотности. [Мембрану можно делать из пергамента. *Доп. перев.*] Аппарат помещался в термостат с тающим льдом. Провода вставлялись в резиновые трубки и тщательно покрывались лаком.

Проведение опыта. Аппарат погружают в тающий лед, наливают в обе внешние ячейки дестиллированную воду, а в среднюю часть — раствор аминокислот. Уровень жидкости должен быть во всех трех частях одинаковым. Тотчас же включают ток и начинают слегка перемешивать жидкость в средней части мешалкой. Через определенные промежутки времени катодную жидкость сливают сифоном и заменяют свежей дестиллированной водой.

Когда ионофорез закончится, катодную жидкость сгущают, помещают в среднюю часть и подвергают повторной обработке. Затем в катодном растворе определяют гистидин и аргинин колориметрически, а лизин — по Ван-Сляйку.

[380а] Foster, Shemin, Org. Syntheses **18**, 43 (1938); см. также Gilson, J. Bi. **124**, 281 (1938).

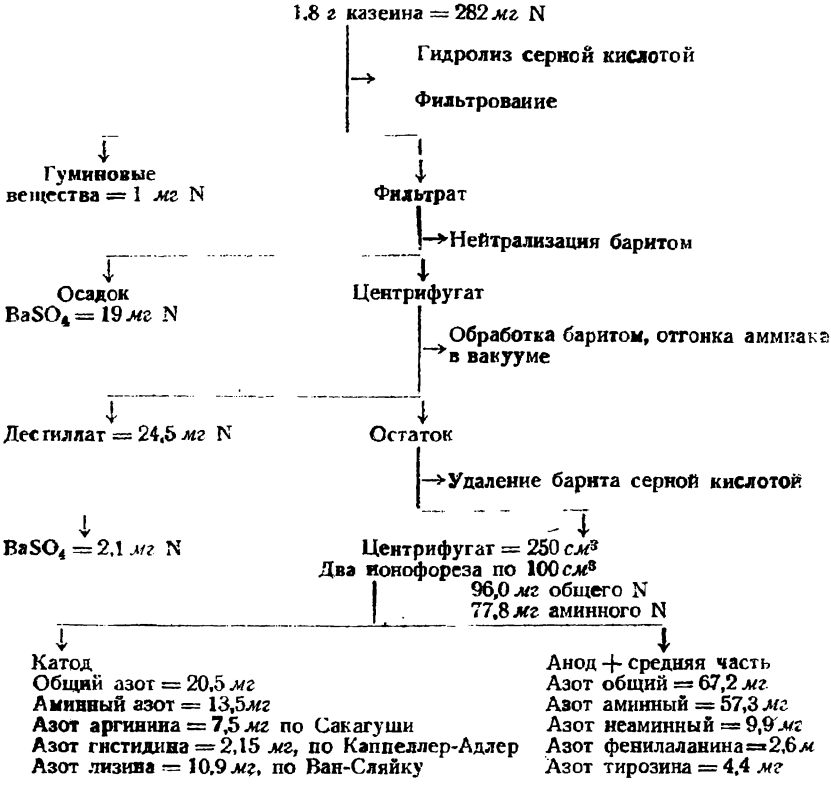
[380б] Block, Proc. Soc. exp. biol. Med. **37**, 580 (1937); The aminoacid composition of proteins and foods, 1947.

[381] Foster, Schmidt, J. Bi. **56**, 545 (1926); Cox, King, Berg, J. Bi. **81**, 755 (1929); **84**, 533 (1929).

[382] Соловьев, Физиол. ж. **22**, 688 (1936); см. также Theorell, Abderhalden's Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V. т. 10, 46 (1936).

[383] Kuhn, Denuelle, B. **70**, 1913 (1937).

Пример: исследование казеина



Первый ионофорез казеина

Время (часы)	pH средняя часть	Сила тока (амперы)	Катодная часть		Примечания
			аргинин	гистидин	
3,15	6,8	0,2	—	—	
20	6,2	0,2	+	—	
25	5,4	0,2	+	—	
35	4,8	0,2	+	+	
45	4,6	0,2	+	+	
55	4,6	0,17	+	—	Вода
4,15	4,6	0,12	+	+	
4,45	4,6	0,05	—	+	Вода
5,15	4,5	0,05	—	—	Вода

Повторный ионофорез катодной части

Время (часы)	pH средняя часть	Сила тока (амперы)	Катодная часть		Примечание
			аргинин	гистидин	
9,35	7,4	0,2	—	—	
40	6,8	0,2	+	—	
45	5,8	0,2	+	+	
55	5,5	0,17	+	+	
10,05	5,5	0,17	+	+	
20	5,4	0,14	+	—	
35	5,4	0,11	+	+	Вода
11,05	5,3	0,05	+	—	Вода
11,45	5,3	0,05	—	—	Вода

Альбанес [383а] подробно разбирает методы выделения гексониевых оснований и приходит к заключению, что наилучшим методом является электрофорез. Дано подробное описание прибора и метода [383б].

в) Выделение дикарбоновых кислот

Дикарбоновые кислоты можно выделить количественно в виде кальциевых солей. Последние, по Фореману [384], осаждаются спиртом. Джонс и Мёллер [385] показали, что лучшее отделение достигается при осаждении дикарбоновых кислот в виде бариевых солей по методу Дэкина [386].

Осаждение дикарбоновых кислот по Джонсу и Мёллеру. Из белкового гидролизата (50 *г* белка) осаждают диаминокислоты фосфорновольфрамовой кислотой. Избыток последней удаляют многократным встряхиванием со смесью амилового спирта и эфира (1 : 1). Почти бесцветный водный раствор сгущают до густого сиропа. Полученный сироп растворяют в 300 *см*³ воды и к охлажденной жидкости прибавляют перекристаллизованный влажный гидрат окиси бария до слабо щелочной реакции. При этом выделяется небольшой осадок гуминового характера, который отфильтровывают и промывают горячей водой. Затем прибавляют еще некоторое количество барита до образования осадка. Раствор бариевых солей (600 *см*³) вливают при перемешивании в 5-кратный объем 95%-ного спирта и смесь оставляют стоять на 2 дня. Затем промывают осадок бариевых солей 95%-ным спиртом, растворяют в 350 *см*³ воды и повторяют осаждение 400 *см*³ 95%-ного спирта. После стояния в течение ночи в холодильнике осадок отсасывают. Из фильтрата можно выделить еще небольшое количество глютаминовой кислоты при прибавлении 95%-ного спирта и продолжительном стоянии (9 недель).

Обработка осадка. Осадок разлагают небольшим избытком серной кислоты и сгущают фильтрат вместе с промывными водами до 800 *см*³. После количественного удаления серной кислоты баритом раствор упаривают до небольшого объема и насыщают хлористоводородным газом. Жидкость оста-

---

[383а] Albanese, J. Bi. 134, 467 (1940).

[383б] В настоящее время ионофорез представляет наиболее удобный метод для разделения гидролизата на фракции. *Прим. ред.*

[384] Foreman, Bi. J. 8, 463 (1914); см. также Damodaran, Bi. J. 25, 2123 (1931).

[385] Jones, Moeller, J. Bi. 79, 429 (1928).

[386] Dakin, J. Bi. 44, 499 (1920).

вляют на ночь в холодильнике. Выпавшую хлористоводородную соль глютаминовой кислоты отсасывают и промывают концентрированной соляной кислотой.

Отделение аспарагиновой кислоты. Фильтраты и промывные воды от хлоргидрата глютаминовой кислоты концентрируют до сиропа для возможно более полного удаления соляной кислоты. Оставшийся ион хлора осаждают в виде хлористого серебра взбалтыванием с избытком сернокислого серебра, ион Ag^{+} удаляют сероводородом, а ион SO_4^{--} — баритом. При сгущении фильтрата получают сироп или сухой остаток. Образование сухого остатка, нерастворяющегося в ледяной уксусной кислоте, указывает на отсутствие оксиглютаминовой кислоты.

Сухой осадок растворяют в воде, кипятят с углекислой медью и оставляют на холоду для кристаллизации. Выпавшую медную соль аспарагиновой кислоты промывают несколько раз холодной водой. Из фильтрата выделяют еще небольшую порцию кристаллов. Медная соль кристаллизуется с $4^1/_2$ молекулами воды. Для получения свободной аспарагиновой кислоты медную соль разлагают при кипячении с сероводородом. Аспарагиновая кислота окрашивается при 300° в красный цвет, но не плавится.

Из фильтрата от медной соли аспарагиновой кислоты получают после удаления ионов меди и сгущения еще некоторое количество глютаминовой кислоты.

Если белок содержит большое количество глютаминовой кислоты, следует удалить ее в виде хлоргидрата до осаждения барнтом.

Выделение оксиглютаминовой кислоты[387]. Фильтрат от глютаминовой и аспарагиновой кислот слабо подкисляют азотной кислотой и прибавляют азотнокислое серебро для удаления возможных следов иона хлора. К слабо щелочному или нейтральному фильтрату прибавляют попеременно 50%-ный раствор азотнокислого серебра и 1 *N* раствор едкого натра. При этом осаждается серебряная соль оксиглютаминовой кислоты. Следует избегать большого избытка щелочи, в которой серебряная соль растворяется. Осадок отсасывают, промывают холодной водой, суспендируют в воде и разлагают сероводородом. При сильном сгущении фильтрата в вакууме оксиглютаминовая кислота выкристаллизовывается в виде призм. Образовавшуюся кристаллическую кашицу растирают со смесью из 1 *г* ледяной уксусной кислоты и 4 *г* метилового спирта. Отсасывают и промывают метиловым спиртом. Полученный осадок перекристаллизовывают из воды.

Окончательную очистку и идентификирование производят в виде соли стрихнина.

Абдергальден и Бан нашли[388], что бензоильное производное глютаминовой кислоты в отличие от бензоильного производного аспарагиновой кислоты не омыляется при нагревании с 10%-ной серной кислотой, что может послужить методом для их разделения. О выделении оксиглютаминовой кислоты ионофорезом см. статью[388а].

Вильсон и Каннан[388б] указывают, что глютаминовая кислота переходит в пирролидонкарбоновую только в нейтральных или близких к нейтральным средам. В сильнокислых и щелочных растворах последняя легко превращается в глютаминовую.

---

[387] Dakin, Bi. J. **12**, 290 (1918); **13**, 398 (1919); Hoppe-Seyler-Thierfelder. Physiologisch- und pathologisch-chemische Analyse, 560 (1924); см. также Gulland, Morris, Soc. 1934, 1644.

[388] Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **234**, 194 (1935).

[388а] Gulland, Moris. Soc. **1934**, 1644.

[388б] Wilson, Cannan, J. Bi. **119**, 309 (1937).

г) Получение пролина и оксипролина

Пролин и оксипролин могут быть выделены из белка целым рядом методов (см. литературу [389]). Капфхаммер и Эк [389а] выделили пролин и оксипролин в виде рейнеката. Соль Рейнеке $[(SCN)_4 — Cr(NH_3)_2] — NH_4 \cdot H_2O$ дает с оксипролином и пролином не растворимые в кислой среде соединения.

Выделение пролина и оксипролина по Капфхаммеру и Эку. Приготовление соли Рейнеке. 200 *г* роданистого аммония расплавляют в фарфоровой чашке при нагревании на сильном огне и прибавляют небольшими порциями 34 *г* тонко измельченного двухромовокислого аммония. Расплавленную темнофиолетовую массу перемешивают во время охлаждения, растирают в ступке и выщелачивают 150 *см*³ воды. Осадок растворяют в 400 *см*³ воды, нагревают до 50° и быстро отсасывают при этой температуре. При сильном охлаждении соль Рейнеке выкристаллизовывается. Для очистки ее перекристаллизовывают из воды при 50° трижды. Выход около 15 *г* [см. также приготовление соли Рейнеке «Синтезы органических препаратов», IV, 85 (1936)].

Выделение *l*-пролина и *l*-оксипролина из желатины в виде рейнеката. Сернокислый гидролизат желатины (200 *г* белка) обрабатывают, как обычно, флавиановой кислотой для осаждения аргинина. Фильтрат и промывные воды сгущают до 250 *см*³, нагревают до 60° и к кислому (по конго) раствору прибавляют 235 *г* соли Рейнеке, растворенной в 2600 *см*³ воды и нагретой до 60°. Осаждение лучше вести медленно при механическом перемешивании. Тотчас выпадает осадок (I) рейнеката пролина и оксипролина; через 15 час. его отфильтровывают, промывают водой и сушат над серной кислотой и пятиокисью фосфора. Выход 172 *г*.

Разложение рейнекатов пролина и оксипролина. Осадок (I) растворяют в 600 *см*³ горячей воды, прибавляют 120 *г* хорошо измельченного медного купороса и сильно взбалтывают. Затем в жидкость пропускают в течение 2 час. при 70° сильный ток сернистого газа. Реакция считается законченной, если отфильтрованная проба при кипячении в течение 5 мин. с сернокислой медью не дает осадка. После охлаждения осадок фильтруют и промывают теплой водой до исчезновения окраски в промывных водах. Фильтрат и промывные воды нагревают до кипения и прибавляют 3—5 *г* сернокислого серебра. Охлажденный раствор, не содержащий иона родана, разлагают сероводородом и окрашенный хромом фильтрат сгущают в вакууме до 750 *см*³. Для удаления аммиака раствор подщелачивают 180 *г* барита и отгоняют в вакууме. Если фильтрат и промывные воды содержат еще хром, то фильтрат обрабатывают вторично 20 *г* барита. Наконец, удаляют количественно из раствора избыток едкого бария серной кислотой и выпаривают в вакууме досуха. Полученный осадок обливают 250 *см*³ абсолютного спирта. Через 24 часа отделяют нерастворившийся оксипролин. Выход 14 *г*.

Выделение *l*-пролина. Спиртовый фильтрат обрабатывают холодным насыщенным спиртовым раствором хлористого кадмия до полноты осаждения, тщательно избегая при этом избытка последнего. После отсасывания и просушки над серной кислотой в вакуум-эксикаторе получают 20,5 *г* двойной соли *l*-пролина и хлористого кадмия $C_5H_9O_2NCdCl_2 \cdot H_2O$, которая соответствует 7,5 *г* чистого пролина.

Проще проводить разложение пролинрейнеката диметиланилином [389б].

[389] Town, Bi. J. **22**, 1083 (1928); Cox, King, J. Bi. **84**, 533 (1928); Klabunde, J. Bi. **90**, 293 (1931); Dakin, J. Bi. **44**, 499 (1920); Town, Bi. J. **30**, 1837 (1936).

[389а] Kapfhammer, Eck, Z. physiol. Ch. **170**, 294 (1927); см. также Felix, Mager, Z. physiol. Ch. **249**, 411 (1937); Miller, Bi. J. 30, 273 (1936).

[389б] Dakin, West, J. Bi. **109**, 489 (1935).

В 1935 г. Бергман[390] разработал метод выделения пролина в виде роданилата; для этой цели он пользовался тетратиоцианатдианилидохромиатом, названным роданиловой кислотой $[Cr(CNS)_4 — (C_6H_5 — NH_2)_2]H$. При действии аммониевой соли последней на кислый раствор белка выпадает только пролинроданилат. Для разложения соль встряхивают с пиридином, который дает с роданиловой кислотой нерастворимое соединение. Чистый пролин выкристаллизовывается при выпаривании.

Получение пролина по Бергману. Получение анилинроданилата. 500 *г* хромовых квасцов и 600 *г* роданистого калия кипятят 4 часа с 0,5 *л* воды на паровой бане. К охлажденному раствору прибавляют 0,5 *л* анилина и нагревают в течение 3 час. при перемешивании на водяной бане до 60°. После охлаждения прибавляют смесь из 6 *л* воды и 600 *см*³ ледяной уксусной кислоты. Через несколько часов выпавший осадок отсасывают и экстрагируют 1,5—2 *л* холодного метилового спирта. К спиртовой вытяжке прибавляют при перемешивании 6 *л* воды, при этом выпадают фиолетовые кристаллы. После повторной кристаллизации выход равен 330 *г*.

Получение аммонийроданилата. 400 *г* соли анилинроданилата обрабатывают 600 *см*³ метилового спирта и 300 *см*³ концентрированного раствора аммиака. К охлажденному льдом раствору прибавляют постепенно 3 *л* воды. Полученный осадок вторично обрабатывают метиловым спиртом, аммиаком и водой. Выход около 200 *г*.

Выделение *l*-пролина из желатины. 500 *г* желатины (золотой ярлык), гидролизованной в течение 8 час. с трехкратным количеством концентрированной соляной кислоты, выпаривают повторно 3 раза в вакууме по возможности досуха, прибавляя каждый раз небольшие количества воды и осаждают аргинин в виде флавианата. Фильтрат и промывные воды доводят до 4,3 *л*. 1 *л* этого раствора вливают в профильтрованный раствор 95 *г* роданилата аммония в 600 *см*³ метилового спирта. Тотчас выделяется пролинроданилат. Смесь охлаждают 2 часа во льду, отсасывают на холоду и промывают 200 *см*³ ледяной воды. Выход воздушно-сухого вещества 97 *г*. Часть пролинроданилата остается в маточнике (около 5 *г*). Темп. пл. 133—134° (с разложением).

Выделение свободного пролина. 49 *г* сырого пролинроданилата перекристаллизовывают из метилового спирта, содержащего в 1 *л* 1/2 моля соляной кислоты. Очищенный и высушенный продукт тщательно смешивают с раствором 10 *см*³ пиридина в 300 *см*³ воды. После некоторого стояния осадок отфильтровывают и к слабо окрашенному в красный цвет фильтрату прибавляют несколько капель уксусной кислоты. Выпавший небольшой осадок отфильтровывают и раствор выпаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают для очистки дважды из воды и один раз из спирта. Растворитель упаривают каждый раз в вакууме. Чистый пролин выделяют из раствора абсолютного спирта и эфира. Выход 7,5 *г*, или 15%.

Гидролизат, из которого удален пролин, можно использовать для выделения оксипролина в виде рейнеката.

Выделение оксипролина в виде рейнеката по Бергману. К маточному раствору прибавляют 125 *г* рейнеката аммония и 7,5 *см*³ пиридина. Смесь перемешивают 2 часа, охлаждают ледяной водой, фильтруют на холоду и осадок просушивают на пористой тарелке; затем его промывают 500 *см*³ воды и разлагают 50 *см*³ пиридина. Через 1 час осадок отфильтровывают и тщательно промывают. Фильтрат, содержащий наряду с оксипролином и другие вещества, окрашен в темнокрасный цвет; к нему прибавляют по каплям ледяную уксусную кислоту до прекращения образования осадка, который затем удаляют. Светлый коричнево-желтый фильтрат упаривают в вакууме; остаток перерастворяют дважды в воде и дважды в метиловом спирте. После

[390] Bergmann, J. Bi. **110**, 476 (1935); Bergmann, Niemann, J. Bi. **115**, 77 (1936); **118**, 301 (1937).

каждого растворения выпаривают растворитель. Из сиропообразного остатка выкристаллизовывается главная масса оксипролина вместе с аммонийными солями. Кристаллы взбалтывают с 75 *см*³ безводного метилового спирта, осадок отфильтровывают, сушат, размельчают и обливают 50 *см*³ 95%-ного метилового спирта. После 2-часового стояния при +5° осадок отсасывают на холоду и сушат в вакууме над пятиокисью фосфора. Полученный оксипролин хотя и окрашен, но по анализу оказывается чистым. Выход 10,6—10,8 *г* из 100 *г* желатины. Выход неколичественный. Выделение оксипролина из белка сопровождается значительными потерями.

Фюрт и Миннибек [391] отделяют моноаминокислотную фракцию экстракцией бутиловым и пропиловым спиртом и осаждают пролин при помощи хлористого кадмия. В маточном растворе определяют содержание оксипролина по разности между общим азотом, по Кьельдалю, и аминным азотом по Ван-Сляйку.

По Тоуну лучше всего отделять пролин в виде медной соли [392].

Энгелянд и Бастиан [392а] выделяют пролин из гидролизата в виде золотой соли бетаина.

д) Выделение метионина

О методах выделения метионина см. работы Пайри [393], Барджера и Койна [394], дю Виньо и Мейера [395] и Гилл и Робсона [395а].

е) Выделение гликоколя

Гликоколь может быть выделен, по Кингстону и Шрайверу [396] в виде карбаматного производного, пользуясь трудной растворимостью последнего в воде при 0°.

Бергман и Фокс [397] нашли, что гликоколь дает в водно-спиртовой среде нерастворимое соединение с $K_3[Cr(C_2O_4)_3] \cdot 3H_2O$ (трехкалиевая соль триоксалатхромиата), при этом образуются два соединения

$$[CrC_2O_4)_3]_9K_{18}(C_2H_6O_2N)_9 \cdot HCl \text{ и } [Cr(C_2O_4)_3]_6K_{18}(C_2H_6O_2N)_5 + 3H_2O$$

Авторы выделили в виде этого соединения гликоколь из желатины.

Подобные же соли образуются с комплексными солями железа и кобальта.

Другие аминокислоты с этими солями не реагируют.

Тоун [398] выделяет гликоколь из белка в виде соли нитрааниловой кислоты [2,5-диокси-3,6-динитро-*p*-бензохинона

---

[391] Fürth, Minnibeck, Bi. Z. **250**, 18 (1932).
[392] Town, Bi. J. **30**, 1837 (1936).
[392а] Engeland, Bastian, Bull. Soc. Chim. biol. 19, 1126 (1929).
[393] Pirie, Bi. J. **26**, 1270 (1932); **27**, 202 (1933).
[394] Barger, Coyn, Bi. J. **22**, 1419 (1928).
[395] du Vigneaud, C. Meyer, J. Bi. **94**, 641 (1932).
[395а] Hill, Robson, Bi. J. **18**, 1008 (1924).
[396] Kingston, Schryver, Bi. J. **18**, 1070 (1924).
[397] Bergmann, Fox, J. Bi. **109**, 317 (1935).
[398] Town, Bi. J. **30**, 1834 (1936); см. также Block, The aminoacid composition of proteins and foods 1947.

$(C_2H_5O_2N)_2 — C_6(OH)_2 — (NO_2)_2O_2$]; последняя растворяется в воде на 0,8% и практически не растворима в 80—100%-ном спирте. Нитранилат гликоколя кристаллизуется в виде крупных желтых октаэдрических кристаллов, которые при нагревании до 120° быстро темнеют; их сушат в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Аланин, валин, лейцин, фенилаланин, триптофан и глютаминовая кислота не высаживаются нитраниловой кислотой. Na^+, K^+, NH_4^+ и другие катионы образуют нерастворимые нитранилаты.

По Штейну и Миллеру[399] лизин дает с нитраниловой кислотой аморфный осадок. Аспарагиновая кислота, серин, пролин, оксипролин и аргинин осадка не образуют.

Приготовление нитраниловой кислоты. 20 *г* 1,4-диацетоксибензола (получен ацетилированием гидрохинона) очень медленно обрабатывают 10 *см*³ дымящей азотной кислоты при температуре не выше 5°. Образовавшуюся жидкость вливают при 2°, очень медленно, в 70 *см*³ дымящей азотной кислоты. Реакцию ведут в течение 1 часа при механическом перемешивании и при температуре не выше 5°. Затем в тех же условиях в течение 3 час. прибавляют по каплям 65 *см*³ концентрированной серной кислоты и продолжают перемешивать еще 1 час. В это время нитраниловая кислота выкристаллизовывается. Смесь выливают в стакан, содержащий десять объемов льда, охлаждают смесью льда с солью и быстро отсасывают на стеклянном фильтре. Сырой продукт сушат в вакуум-эксикаторе над серной кислотой и едким кали и перекристаллизовывают из кипящего уксусноэтилового эфира. Желтые призмы. Выход 10,6 *г*.

Для перекристаллизации нитраниловую кислоту (36 *г*) растворяют в минимальном количестве ледяной воды (около 300 *мл*) и осторожно прибавляют 3 объема холодной концентрированной HNO_3. Нитраниловая кислота выпадает в виде тонких игл. После некоторого стояния на холоду фильтруют и сушат несколько дней в вакуум-эксикаторе над едкой щелочью. Выход 14 *г*. Его можно несколько увеличить, если пользоваться твердой углекислотой.

Растворы нитраниловой кислоты нестойки, поэтому при выделении гликоколя приготовляют каждый раз свежий спиртовый раствор кислоты.

Определение гликоколя в желатине. 7,079 *г* желатины (золотой ярлык) заливают 100 *см*³ концентрированной HCl и после стояния в течение ночи кипятят 24 часа. Гидролизат выпаривают на водяной бане досуха, остаток растворяют в воде и доводят объем до 250 *см*³; 10 *см*³ раствора (283,2 *мг* желатины) обрабатывают 15 *см*³ раствора едкого бария (0,328 *N*) до ясно щелочной реакции по фенолфталеину и просасывают воздух в течение 1 часа при температуре 70° для удаления аммиака. Затем жидкость подкисляют 2 *см*³ 4 *N* серной кислоты (конго), отфильтровывают, и промывают сернокислый барий. Фильтрат и промывные воды сгущают в вакууме до 4 *см*³, прибавляют 30 *см*³ абсолютного спирта и отсасывают небольшой осадок $BaSO_4$. К прозрачной спиртовой жидкости прибавляют раствор 300 *мг* нитраниловой кислоты в 5 *см*³ спирта и оставляют на ночь. Выпавший осадок фильтруют, промывают абсолютным спиртом и сушат в течение 24 час. в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Выход 181,6 *мг*. Второй опыт дал 185,7 *мг*, что соответствует 25,35—25,9%. По Дэкину, желатина содержит 25,5% гликоколя.

По Блоку, гистидин также даст осадок с нитраниловой кислотой в условиях, указанных Тоуном.

При низких содержаниях гликоколя Блок получал обычно 80%, при больших — 90—92% выхода от взятого гликоколя.

---

[399] Stein, Miller, J. Bi. **125**, 604 (1938).

ж) Выделение тирозина и триптофана

О выделении тирозина и триптофана см. «Синтезы органических препаратов», II, 229 (1932).

з) Разделение смеси моноаминокислот

а) Разделение методом этерификации по Фишеру. Одним из первых способов, позволивших разделить моноаминокислоты в гидролизате, является метод, основанный на получении эфиров аминокислот фракционированной разгонкой последних.

Обычно получают следующие фракции:

I.	Фракция до	60°	водяной бани	при 12 *мм*	давления
II.	„ „	100°	„ „	„ 12 „	„
III.	„ „	100°	„ „	„ 0,1—0,5 *мм*	„
IV.	„ „	175°	масляной бани	„ 0,1—0,5 „	„

Первая фракция содержит эфиры гликоколя и аланина и незначительные количества эфиров изолейцина, валина и лейцина. Вторая фракция содержит эфиры лейцина, изолейцина, валина, аланина и гликоколя. Третья фракция содержит преимущественно эфиры лейцина, изолейцина, валина, аланина, гликоколя и пролина. Четвертая фракция содержит эфиры серина, фенилаланина, аспарагиновой и глютаминовой кислот.

б) Экстракция частично смешивающимися с водой растворителями[400]. При длительной экстракции водного гидролизата бутиловым спиртом можно разделить все аминокислоты на ряд фракций[401]:

1) моноаминокислоты, не растворимые в спирте, но экстрагируемые бутиловым спиртом;

2) пролин, растворимый в спирте и экстрагируемый бутиловым спиртом;

3) дикетопиперазины, экстрагируемые бутиловым спиртом;

4) дикарбоновые кислоты, не растворимые в бутиловом спирте;

5) диаминокислоты, не растворимые в бутиловом спирте, но осаждающиеся в отличие от п. 4 фосфорновольфрамовой кислотой.

Экстракция бутиловым спиртом по Дэкину. Белок, гидролизованный одним из ранее указанных способов, освобождается от излишней кислоты и доводится до слабо кислой реакции по лакмусу. Если для гидролиза взято 100 *г* белка, то гидролизат сгущают приблизительно до 220—250 *см*^{3} и доводят реакцию раствора до нейтральной. Приготовленный таким образом гидролизат помещают в экстрактор для жидкостей. Водный раствор должен занимать от

---

[400] Hoppe-Seyler-Thierfelder, Physiologisch- und pathologischchemische Analyse, 560, 1924; Dakin, Bi. J. **12**, 290 (1918); **13**, 388 (1919); Z. physiol. Ch. **130**, 159 (1923); J. Bi. 44, 499 (1920).

[401] О распределении аминокислот между водой и бутиловым спиртом см. England, Cohn, Am. Soc. **57**, 634 (1935).

3/4 до 5/6 объема экстрактора. Следует по возможности избегать резиновых пробок и соединительных резиновых трубок. Экстракция ведется в вакууме при 10 *мм*. Колбу с бутиловым спиртом нагревают на водяной бане (45—50°) таким образом, чтобы спирт стекал в экстрактор сильной струей. Выкристаллизовавшиеся в вытяжке аминокислоты отфильтровывают и промывают небольшим количеством бутилового спирта и эфира, а фильтраты используют для дальнейшей экстракции. Если через 36 час. при стоянии на холоду не выпадает больше кристаллов, экстракцию можно считать законченной. Время экстракции зависит, по Дэкину, от трех основных моментов: кислотности среды, быстроты стекания спирта и характера аминокислот. Так, гликоколь извлекается очень медленно. По Колвери [402], бутиловый спирт извлекает частично диаминокислоты. Можно вести экстракцию на холоду, взбалтывая на болтушке водный гидролизат с очень большим количеством бутилового спирта.

Из экстракта в виде зернистого порошка выпадают моноаминокислоты, а в маточном растворе экстракта остаются пролин и незначительное количество других аминокислот и ангидридов. В остатке от экстракции находятся диаминокислоты, аспарагиновая, глютаминовая кислоты и частично гликоколь, оксипролин и серин.

После того как экстракция бутиловым спиртом закончится, водный раствор экстрагируют пропиловым спиртом для извлечения оксипролина. Пропиловый спирт способствует, кроме того, кристаллизации гликоколя, оставшегося в водном растворе.

1. Обработка бутилового экстракта. Если отфильтрованные экстракты содержат дикетопиперазины (положительная пикриновая реакция), то бутиловый спирт отгоняют с водяным паром и остаток гидролизуют серной кислотой. Нейтральный раствор, освобожденный от серной кислоты баритом, выпаривают в вакууме досуха, а остаток растворяют при кипячении в 10-кратном по весу количестве абсолютного этилового спирта и оставляют стоять при 0° на несколько дней. Нерастворившуюся смесь моноаминокислот (и ангидридов) отделяют и промывают спиртом.

Спиртовый раствор упаривают досуха и осадок вновь обрабатывают абсолютным спиртом. Так повторяют до тех пор, пока осадок, образующийся при отгонке растворителя, не будет нацело растворяться в спирте. Нерастворившуюся смесь аминокислот растворяют в воде и добавляют к кристаллам, выделившимся при экстракции.

Полученные спиртовые вытяжки упаривают, остаток растворяют в воде, обесцвечивают животным углем и вновь сгущают в вакууме до жидкого сиропа для отделения от перешедших в спирт ангидридов и тирозина. В растворах остаются оптически деятельный и рацемический пролины и иногда небольшое количество других аминокислот (чаще всего валин, лейцин и немного тирозина). Количество последних можно установить определением аминного азота по Ван-Сляйку и общего азота по Кьельдалю.

---

[402] Calvery, J. Bi. **94**, 615 (1931).

Отделение активного пролина от рацемического может быть проведено по Фишеру. Для этой цели водный раствор, содержащий пролины, кипятят с избытком свежеосажденной окиси меди. Синий фильтрат выпаривают в вакууме по возможности досуха, кипятят обычно сиропообразный остаток с абсолютным спиртом и фильтруют. Из концентрированного спиртового фильтрата выпадает при стоянии медная соль *l*-пролина. Часть медной соли остается в виде сиропа и состоит или из продуктов разложения пролина или из других еще неизвестных соединений. Нерастворившуюся медную соль *d,l*-пролина перекристаллизовывают из воды.

Для отделения пролина от других аминокислот Дэкин пользовался растворимостью пролина в щелочном растворе уксуснокислой ртути.

Форема[403] кипятил тщательно просушенный неочищенный пролин с хлороформом, удалял нацело растворитель и кипятил остаток в абсолютном спирте со свежеосажденной и просушенной при 100° порошкообразной окисью меди. В раствор при этом переходила только медная соль *l*-пролина. Пролин можно выделить также в виде роданилата или в виде гидантоина.

Получение гидантоина *l*-пролина. Водный раствор пролина (1 ч. на 10 ч. воды) упаривают на водяной бане с равным по весу количеством цианово-кислого калия. Остаток растворяют в воде, подкисляют серной кислотой (по конго) и извлекают эфиром. Водный раствор обрабатывают $^2/_5$ объема 50%-ной серной кислоты и нагревают 1—2 часа на кипящей водяной бане. Гидантоин *l*-пролина можно извлечь эфиром в аппарате Сокслета и затем перекристаллизовать из воды.

2. Обработка осадков, выделившихся при экстракции бутиловым спиртом. Эти осадки состоят из аланина, валина, лейцинов (цистина?), фенилаланина, тирозина и оксипролина. Оксипролин извлекается сравнительно легко. При больших количествах (например в желатине) он находится во всех фракциях, откуда его можно извлечь 90%-ным метиловым спиртом (см. ниже, стр. 956). Трудно экстрагируются серин и гликоколь.

Из отдельных фракций отделяют по возможности труднорастворимые аминокислоты (тирозин, лейцин и фенилаланин) путем кристаллизации из воды, а затем из разбавленного метилового спирта. Первым выпадает тирозин. В белках, содержащих большое количество тирозина, последний удаляют сгущением основного гидролизата до экстракции. При экстракции тирозин переходит особенно легко в фракцию пролина. Тирозин можно выделить в виде ураминового производного.

Выделение лейцина. При дальнейшем сгущении водного раствора выпадает лейцин. Таким путем отделяют главную массу его от фенилаланина. Степень его чистоты устанавливают по азоту и оптическому вращению отдельных фракций.

Разделение моноаминокислот, извлеченных бутиловым спиртом, сложно и трудоемко.

---

[403] Forcman, Bi. Z. **56**, 9 (1913).

В первых работах (см. сноску [400]) бутиловоспиртовые вытяжки, содержавшие моноаминокислоты, разделяли в виде эфиров по Фишеру. Но исследования искусственных смесей эфиров аминокислот показали, что во всех последовательных стадиях обработки — этерификации, выделения эфиров аминокислот из их солей, разгонки эфиров и их омыления — имеют место значительные потери. Поэтому от этого метода отказались и в настоящее время моноаминокислоты разделяют по Дамодарану или по Джексу. Ввиду того, что ни один из этих методов не является совершенным, исследование аминокислотного состава белков не является полным. Одним из наиболее обещающих методов будет, повидимому, метод хроматографии [404].

3. Выделение оксипролина. Кристаллы, выделившиеся при экстракции гидролизата бутиловым спиртом и обработанные для удаления пролина этиловым спиртом, кипятят с 90%-ным метиловым спиртом. К вытяжкам прибавляют экстракты пропилового спирта. Растворители отгоняют в вакууме, а остаток растворяют в воде (раствор I) и устанавливают содержание оксипролина по разности между количеством аминного азота по Ван-Сляйку и общего азота по Кьельдалю.

Из раствора I удаляют диаминокислоты фосфорновольфрамовой кислотой. Фильтрат освобождают от избытка реагента и серной кислоты и обрабатывают полученный раствор (II) уксуснокислой ртутью и баритом для осаждения моноаминокислот. При сгущении в вакууме фильтрата, освобожденного от ртути и барита, частично выпадает оксипролин. Из маточника можно выделить еще некоторое количество его в виде гидантоина.

Оксипролин можно выделить непосредственно из раствора (I) в виде рейнеката (см. также работы Тоуна, Дамодарана, Джекса, на стр. 961).

Обработку экстракта бутилового спирта целесообразно вести по Дамодарану, по Джексу при помощи медных солей (см. ниже).

4. Водные растворы, оставшиеся после экстракции, содержащие диаминокислоты, дикарбоновые кислоты и гликоколь. Если экстракция велась при 10 *мм* давления, то в растворе остается почти весь гликоколь, который выкристаллизовывается. Его отделяют и в фильтрате после разбавления водой и отгонки остатков бутилового и пропилового спиртов определяют диаминокислоты и дикарбоновые кислоты.

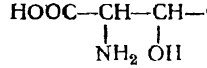
Диаминокислоты выделяют одним из описанных выше методов (фосфорновольфрамовой кислотой или в виде серебряных солей и т. д.).

Дикарбоновые кислоты осаждают в виде кальциевых солей по Фореману или бариевых солей по Джонсу и Меллеру.

---

[404] Подробно см. Block, The aminoacid composition of proteins and foods, 1947.

Этим методом Дэкин выделил новую кислоту — β-оксиглютаминовую



и изолейцинвалинангидрид.

в) Разделение в виде солей. Шрайвер с сотрудниками [405, 406] разработали метод выделения аминокислот в виде карбаматов. Тоун [407] нашел, что аминокислоты можно разделять в виде их медных солей, и выработал метод выделения пролина. Базируясь на этих работах, Бразье [408] разработала метод разделения аминокислот на основе различной растворимости их медных солей.

При обработке гидролизата углекислой медью Бразье разделяет все аминокислоты на следующие фракции:

А. Медные соли аминокислот, не растворимые в воде — лейцин, фенилаланин, аспарагиновая кислота.

Б. Медные соли аминокислот, растворимые в воде.

Последние в свою очередь разделяются:

I. На не растворимые в метиловом спирте — аланин, тирозин, глютаминовую кислоту, гистидин, аргинин, гликоколь.

II. На растворимые в метиловом спирте — валин, оксивалин, пролин.

Бразье провела исследование на зеине.

Разделение аминокислот по Бразье. 250 *г* зеина гидролизуют в течение 24 час. с 4-кратным количеством серной кислоты. После удаления серной кислоты и аммиака обычными методами нейтральный гидролизат нагревают в фарфоровой чашке на водяной бане и прибавляют небольшими порциями углекислую медь до прекращения вспенивания. После непродолжительного кипячения прибавляют избыток углекислой меди и раствор выпаривают досуха или до сиропа. Остаток экстрагируют холодной водой в течение часа на болтушке. Экстракт и промывные воды вновь упаривают с некоторым количеством углекислой меди досуха или до сиропа. Эту операцию повторяют 2—3 раза. Таким образом, все медные соли аминокислот разделяются на 2 части: на растворимые и не растворимые в воде.

А. Медные соли аминокислот, не растворимые в воде (лейцин, фенилаланин, аспарагиновая кислота). Остаток, не растворившийся в воде, обрабатывают разбавленной серной кислотой, удаляют медь сероводородом, а сероводород — воздухом. Раствор подщелачивают баритом, удаляют выпавший сернокислый барий и из фильтрата и промывных вод осаждают бариевую соль аспарагиновой кислоты тремя объемами 95%-ного спирта (концентрация азота должна быть приблизительно 8 *г* на 1 *л*).

[405] Schryver, Buston, Pr. R. S. 99, 476 (1925—1926).
[406] Kingston, Schryver, Bi. J. 18, 1070 (1924).
[407] Town, Bi. J. 22, 1083 (1928); см. также Town, Bi. J. 30, 1837 (1936).
[408] Brazier, Bi. J. 24, 1188 (1930).

Выпавшую бариевую соль разлагают количественно разбавленной серной кислотой, а фильтрат и промывные воды сгущают до сиропа. После прибавления к последнему абсолютного спирта выпадает аспарагиновая кислота. Выход сырой кислоты 6,55 *г*. Ее очищают перекристаллизацией из горячей воды с животным углем.

Из спиртового маточного раствора (I) удаляют избыток барита серной кислотой. Из фильтрата и промывных вод отгоняют спирт и концентрируют нейтральный раствор на водяной бане до начала кристаллизации. После охлаждения выпадает большое количество почти чистого лейцина. При сгущении маточного раствора (II) можно получить еще порцию кристаллов. В фильтрате находится фенилаланин с частью невыпавшего лейцина. Для разделения их переводят в соответствующие цинковые соли. Цинковая соль лейцина, высушенная при 110°, почти не растворима в холодной воде.

Приготовление цинковых солей. К 500 *см*³ (5 *г* азота) кипящего раствора прибавляют избыток свежеосажденного гидрата окиси цинка и кипятят полчаса. Затем осадок (I) отсасывают, а фильтрат кипятят со свежей порцией $Zn(OH)_2$. После фильтрования (осадок II) раствор упаривают досуха (осадок III). Осадок (I) и осадок (II) соединяют вместе и сушат, так же как осадок (III) при 110°.

Затем каждый из осадков экстрагируют холодной водой, экстракты соединяют, выпаривают и сушат вновь при 110°, а образовавшийся осадок опять экстрагируют. Операцию повторяют до тех пор, пока вся соль, переходящая в раствор, не будет нацело растворяться в воде.

Нерастворившаяся цинковая соль лейцина разлагается в щелочной среде сероводородом; нейтральный фильтрат и промывные воды упаривают досуха. Выход сырого лейцина 51,43 *г*. Его перекристаллизовывают из горячей воды. В водном экстракте находится цинковая соль фенилаланина, которая разлагается вышеописанным способом. Выход сырой аминокислоты 15,18 *г*. Ее перекристаллизовывают из горячей воды. Получить фенилаланин[408a] вполне чистым, не содержащим лейцина, очень трудно.

Б. Медные соли аминокислот, растворимые в воде. Раствор, содержащий медные соли, выпаривают по возможности досуха и для полного удаления влаги растирают с безводным ацетоном. Смесь оставляют стоять в течение некоторого времени и затем отфильтровывают ацетон. Так повторяют 3—4 раза до полного удаления воды.

Наконец, слегка растирают в ступке медные соли, которые при этом рассыпаются в тонкий порошок. Ацетон удаляют по возможности полнее отсасыванием на бюхнеровской воронке, а медные соли тщательно просушивают сначала в течение ночи в вакуум-эксикаторе над серной кислотой, а затем полчаса в электрическом шкафу при 110° (примечание 1). Успех разделения зависит от быстроты работы и полноты просушки ацетоном.

[408a] Bergmann, Niemann, J. Bi. **118**, 781 (1937).

Сухие медные соли экстрагируют 7—10 раз 2—3-кратным объемом абсолютного метилового спирта, взбалтывая каждый раз в течение 2 час. на болтушке. Таким образом, получают 2 новые фракции (примечание 2).

Б I. Медные соли, не растворимые в метиловом спирте (аланин, тирозин, глютаминовая кислота, гистидин, аргинин и гликоколь). Осадок медных солей растворяют в воде, медь удаляют сероводородом и фильтрат сгущают до 1500 *см*³ (11 *г* азота). Раствор подщелачивают баритом и сернокислый барий отфильтровывают. Из щелочного фильтрата и промывных вод осаждают бариевую соль глютаминовой кислоты 3-кратным объемом 95%-ного спирта. Выпавший осадок растворяют в воде и осаждение повторяют. Бариевую соль разлагают серной кислотой и удаляют количественно ионы $Ba^{\cdot\cdot}$ и SO_4''. Фильтрат и промывные воды упаривают по возможности досуха. Выпадающую глютаминовую кислоту отделяют, а маточный раствор обрабатывают спиртом для выделения оставшейся аминокислоты. Выход 73 *г*. Глютаминовую кислоту перекристаллизовывают из горячей воды. Для обесцвечивания прибавляют животный уголь.

Выделение тирозина. Из раствора, оставшегося после осаждения барисвой соли глютаминовой кислоты, удаляют избыток барита серной кислотой. Фильтрат и промывные воды при сгущении выделяют кристаллы тирозина. Выход 5,04 *г*.

Выделение гистидина. Маточный раствор, полученный после удаления тирозина, обрабатывают 1 раз гидратом окиси цинка, как указано выше. К фильтрату прибавляют раствор сулемы до полноты осаждения. При этом выделяется цинково-ртутная соль гистидина, не растворимая в воде; ее разлагают в кислой среде сероводородом и удаляют ион хлора сернокислым серебром, а ион серебра — сероводородом. Раствор подщелачивают баритом и осаждают сернистый цинк. Фильтрат освобождают от ионов бария и сгущают (примечание 3). После прибавления спирта выкристаллизовывается гистидин.

Выделение аргинина и аланина. Фильтрат после осаждения гистидина содержит аргинин и аланин. Для их выделения удаляют из раствора ион хлора сернокислым серебром, а ионы ртути, серебра и цинка — сероводородом. Фильтрат и промывные воды концентрируют до 500 *см*³ (2,5 *г* азота), подкисляют серной кислотой до содержания 0,5% и осаждают аргинин в виде флавианата. Через 3 дня отделяют кристаллический осадок. Выход 2,6 *г* монофлавианата.

Фильтрат, содержащий аланин, освобождают от избытка флавиановой кислоты длительной экстракцией бутиловым спиртом при 60°. Бутиловоспиртовую вытяжку обрабатывают водой для извлечения перешедшего в нее аланина. Из водного раствора удаляют серную кислоту баритом, а фильтрат и промывные воды сгущают до сиропа. После прибавления спирта выпадает аланин. Выход 12,8 *г*. Аланин перекристаллизовывают из воды, высаживая спиртом (примечание 4).

Б. II. Медные соли аминокислот, растворимые в метиловом спирте (пролин, валин и оксивалин). Метиловый спирт отгоняют и остаток просушивают ацетоном, как описано выше. Сухой осадок растворяют в воде и удаляют ионы меди сероводородом. Раствор нейтрализуют и сгущают до небольшого объема. В растворе найден пролилфенилаланин. Фильтрат, оставшийся после выделения последнего, сгущают до сиропа. Сироп обрабатывают ацетоном до получения сухого осадка, который нагревают с абсолютным спиртом для растворения пролина.

Б. II (1). Аминокислоты, растворимые в абсолютном спирте. Выделение пролина. Спиртовую вытяжку выпаривают досуха и осадок вновь экстрагируют абсолютным спиртом. Эту операцию повторяют до тех пор, пока осадок не будет нацело растворяться в спирте. Тогда отгоняют спирт, растворяют остаток в воде и высаживают пролин в виде пикрата, по Тоуну, прибавлением к кипящей жидкости спиртового раствора пикриновой кислоты. При охлаждении выпадают кристаллы пролинпикрата вместе с избытком пикриновой кислоты; их отфильтровывают, а из маточного раствора после сгущения выделяют новую порцию кристаллов. Для удаления избытка пикриновой кислоты осадок обрабатывают несколько раз эфиром. Пикрат перекристаллизовывают из горячей воды. Температура плавления 148°.

Раствор, оставшийся после осаждения пикрата, содержит некоторое количество пролина, который может быть выделен при помощи хлористого кадмия; для этого его обрабатывают 1%-ной серной кислотой и экстрагируют пикриновую кислоту эфиром. Водный раствор нейтрализуют, упаривают досуха и обрабатывают абсолютным спиртом. Небольшую нерастворившуюся часть вещества прибавляют к фракции Б II (2). К спиртовому раствору прибавляют по каплям раствор $CdCl_2$ в 90%-ном спирте, тщательно избегая избытка. Осадок фильтруют, растворяют в воде, удаляют ион хлора сернокислым серебром, а ионы серебра и кадмия — сероводородом. После нейтрализации из фильтрата выделяют пролин в виде пикрата. Общий выход пролинпикрата 53,9 *г*.

В фильтрате остается еще некоторое количество неисследованных соединений.

Б. II (2). Аминокислоты, не растворимые в абсолютном спирте (валин и оксивалин). Осадок, не растворившийся в абсолютном спирте, растворяют в воде, превращают содержащиеся в нем аминокислоты в медные соли и просушивают ацетоном. Высушенные соли экстрагируют метиловым спиртом. Главная масса переходит в спиртовый раствор. После отгонки спирта медные соли растворяют в воде, осаждают медь сероводородом и обрабатывают нейтральный раствор гидратом окиси цинка, как указано выше. Цинковые соли сушат при 110° и экстрагируют абсолютным спиртом по методу Шрайвера и Бестона [409]. В спиртовом экстракте содержится соль оксивалина, в остатке — цинковая

[409] Schryver, Buston, Pr. R. S. 99, 476 (1925—1926).

соль валина. Последнюю суспендируют в воде, удаляют ион цинка сероводородом и сгущают нейтральный фильтрат до сиропа. После обработки сиропа спиртом получают 9,15 *г* валина.

Из цинковых солей, растворенных в абсолютном спирте, выделяют после отгонки спирта и удаления сероводородом иона цинка 5,04 *г* оксивалина.

Абдергальден и Гейнс[410] указывают, что вещество, принятое автором за оксивалин, представляло дипептид, состоявший из глютаминовой кислоты и лейцина.

Примечание 1. При сгущении раствора часто образуется сироп, который не удается выпарить досуха. Дамодаран[411] рекомендует выпаривать раствор не слишком сильно, так как в этом случае не удается удалить нацело воду. Кроме того, необходимо тщательно удалять следы ацетона в вакуум-эксикаторе. В противном случае при просушке осадка при 110° образуются твердые комки, которые трудно размельчаются и не просушиваются нацело.

Примечание 2. Дамодаран[411] выпаривает экстракты метилового спирта до сиропа, обрабатывает ацетоном, просушивает осадок в течение 1 часа при 100° и повторяет обработку метиловым спиртом. Не растворившийся в метиловом спирте осадок он прибавляет к фракции Б I.

Примечание 3. Дамодаран разделяет диаминокислоты, по методу Викери и Ливенуортса (см. сноску [380]), осаждая аргинин и гистидин в виде серебряных солей, а лизин — в виде пикрата.

Примечание 4. Если в растворе наряду с аланином содержится гликоколь, то последний осаждают в виде карбамата бария, пользуясь трудной растворимостью его при 0°. Однако разделение получается неполное.

По Дамодарану, этот метод имеет следующие преимущества: 1) потери аминокислот меньше, чем при этерификации; 2) фракционирование медных солей позволяет отделить друг от друга аланин, валин и лейцин; 3) выход пролина, фенилаланина, аланина и валина по сравнению с выходом по методу этерификации повышается.

Недостатком метода является образование осадка сернокислого бария, который обладает большой адсорбционной способностью.

Кроме того, при больших количествах глютаминовой кислоты трудно отделить нацело ее медную соль от медной соли аспарагиновой кислоты. Далее, не удалось выделить серин и цистин.

Дамодаран считает целесообразным до получения медных солей отделить дикарбоновые кислоты и диаминокислоты, что значительно облегчает исследование моноаминокислотной фракции. См. также исследование ливетина Джуксом[412], который использовал все замечания Дамодарана и ввел некоторые дополнения, и исследование глиадина Тоуном[413], внесшим ряд существенных замечаний по определению пролина.

Колдуэлл и Роуз[413а] указывают, что при разделении аминокислот при помощи медных солей получаются следующие фракции:

---

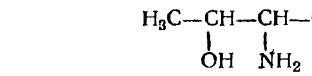
[410] Abderhalden, Heyns, Z. physiol. Ch. **229**, 236 (1931).
[411] Damodaran, Bi. J. **25**, 193 (1931).
[412] Jukes, J. Bi. **103**, 425 (1933).
[413] Town, Bi. J. **30**, 1837 (1936).
[413а] Caldwell, Rose, J. Bi. **107**, 57 (1934).

1) Не растворимая в воде, содержащая соли: фенилаланина, аспарагиновой кислоты, цистина, норлейцина, метионина и лейцина.

2) Растворимая в воде, но не растворимая в метиловом спирте, содержащая соли: гликоколя, аланина, серина, глютаминовой и оксиглютаминовой кислот, тирозина, аргинина, гистидина и лизина.

3) Растворимая в воде и метиловом спирте, содержащая соли: валина, изолейцина, пролина и оксипролина.

Комбинируя метод разделения аминокислот, по Дэкину, с методом разделения аминокислот, по Бразье, Мэккой, Майер и Роуз [414] выделили из фибрина крови новую аминокислоту — β-окси-α-аминомасляную (треонин)



г) Отсутствие полноценных методов для разделения моноаминокислот заставило Абдергальдена вернуться к фракционированной кристаллизации. Абдергальден и Бан [415] гидролизуют белок, удаляют диаминокислоты фосфорновольфрамовой кислотой и разделяют моноаминокислоты дробной кристаллизацией.

Из эдестина ими выделена нормальная аминомасляная кислота. Они же устанавливают содержание валина и норвалина следующим образом. Фракцию, содержащую эти аминокислоты, обрабатывают бромистым нитрозилом и получают α-бромкислоты.

Полученные соединения вновь аминируют и устанавливают по скорости аминирования содержание валина и норвалина. Изобромвалериановая кислота аминируется значительно медленнее нормальной α-бромвалериановой кислоты.

д) Бойд [416] предлагал разделять моноаминокислоты в виде карбаминокислот или гидантоинов, пользуясь их различной растворимостью в воде и органических растворителях. Автор провел исследование на ряде белков и считает полученные им результаты вполне удовлетворительными. Получающиеся аминокислоты оптически недеятельны.

е) Машино и Шиказоно [417] изучали возможность разделения аминокислот адсорбцией японской кислой глиной.

ж) Садиков и Линдквист-Рысакова [418] изучали адсорбцию аминокислот пермутитом. Авторы полагают, что можно подобрать такой сорт пермутита, который позволит отделить диаминокислоты от моноаминокислот.

---

[414] McCoy, Meyer, Rose, J. Bi. **112**, 2836 (1935).

[415] Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **245**, 250 (1937); B. **63**, 914 (1930).

[416] Boyd, Bi. J. 27, 1838 (1933).

[417] Mashino, Shikazono, J. Soc. Chem. Ind. (Japan) Suppl. 39, 54B; 88B; 136B; C. **1936**, II, 3296.

[418] Садиков, Линдквист-Рысакова, Доклады АН СССР **1**, 575 (1934).

з) Гилл и Робсон[419] указывают на возможность выделения тирозина, лейцина и метионина из гидролизатов высаливанием хлористым натрием.

и) Пржилецкий и Каспрчик[420] указывают на возможность разделения аминокислот по различной растворимости их в безводных жирных кислотах.

к) По Барнетту[421], лейцин можно выделять из гидролизата высаливанием поваренной солью.

Определение аминокислот в гидролизатах путем выделения их в виде соответствующих солей или производных ограничено растворимостью последних.

Во всех случаях выделения аминокислот приходится принимать во внимание их растворимость[421а].

Бергман[421а] с сотрудниками разработали метод определения аминокислот по остающемуся в растворе остатку.

Лоттермозер и Эдельман[421б] изучали адсорбцию аминокислот, аммиака и хлористого аммония на гидроокиси алюминия с целью установления возможности хроматографического разделения аминокислот. *Доп. перев.*]

н) Выделение аминокислот в виде ацильных производных

Из всех ранее описанных ацильных производных наиболее удобными для выделения аминокислот оказались нафталинсульфопроизводные. Однако для выделения ацильных соединений нельзя дать общих установок.

[Шербулье и Плятнер[422] предлагают разделять аминокислоты в виде эфиров ацетиламинокислот.

Сайндж[422а] разбирает возможность разделения ацетильных производных аминокислот хлороформом *. *Доп. перев.*]

4. Алкалиметрическое определение аминокислот и полипептидов

По Вильштеттеру и Вальдшмидт-Лейтцу[423], аминокислоты и полипептиды можно определять алкалиметрически, если вести титрование по фенолфталеину в спиртовом растворе. Полипептиды

---

[419] Hill, Robson, Bi. J. **28**, 1008 (1934).

[420] Przylecki, Kasprzyk, Bi. Z. **289**, 243 (1937); Bi. Z. **298**, 328 (1938).

[421] Barnett, J. Bi. **100**, 543 (1933); Czarnetzky, Schmidt, J. Bi. **97**, 383 (1937).

[421а] Stein, Niemann, Bergmann, Am. Soc. **60**, 1703 (1938); Bergmann, Stein, J. Bi. **128**, 217 (1939); Ing, Bergmann, J. Bi. **129**, 603 (1939); Stein, Bergmann, J. Bi. **134**, 627 (1940); Doherty, Stein, Bergmann, J. Bi. **135**, 487 (1940).

[421б] Lottermoser, Edelmann, K. **83**, 262 (1938).

[422] Cherbuliez, Platner, H. c. A. **12**, 317 (1929); **13**, 1390 (1930).

[422а] Synge, Bi. J. **33**, 1913, 1918 (1939).

[423] Willstätter, Waldschmidt-Leitz, B. **54**, 2988 (1921); Balson, Earwicker, Lawson, Bi. J. **29**, 2700 (1935); Grassmann, Heyde, Z. physiol. Ch. **183**, 32 (1929); Броуде, Коковихина, Биохимия, **5**, 217 (1940).

* См. Дополнения.

оттитровываются, как обычные карбоновые кислоты, уже в разбавленном спирте (40—50%); для алифатических аминокислот, напротив, требуется 97%-ный спирт. Этим можно воспользоваться для одновременного определения смеси пептидов и аминокислот. Устанавливают количество щелочи, необходимое для нейтрализации: 50%-ного спиртового раствора (*a*), и 97%-ного спиртового раствора аминокислот и пептидов (*b*). Индикатором служит фенолфталеин.

При этом следует учесть, что большинство аминокислот оттитровывается в 50%-ном спирте на 28%. [Количество щелочи пошедшее на нейтрализацию аминокислот, равно

$$x = \frac{100 \cdot (b-a)}{72},$$

а колличество щелочи, пошедшее на нейтрализацию полипептидов, равно $b-x$.

Титрование аминокислот и полипептидов спиртовой щелочью

Наименование	Крепость спирта		
	40%	50%	97%
	% оттитрованного вещества		
Глицилглицин	99	—	—
Лейцилглицин	103	—	—
Глицилглицилейцин	103	—	—
Лейцилглицилейцин	103	—	—
Пептон	100	—	—
Гликоколь	—	28,5	99
Аланин	—	28	99
Лейцин	—	29	99

Линдерштрём-Лянг [424] ведет титрование аминокислот и пептидов в растворе 99%-ного ацетона спиртовой соляной кислотой.

Гаррис [425] дает метод количественного определения аминокислот по кривым потенциометрического титрования кислотой или щелочью.

Надо и Браншен [426] предлагают титровать хлорной кислотой аминокислоты, растворенные в ледяной уксусной кислоте. В качестве индикатора они применяют кристаллвиолет, бензоилаурамин и др. или же проводят потенциометрическое титрование с хлорниловым электродом. *Доп. перев.*]

Другим методом титрования аминокислот является формольное титрование по Зёренсену [427]. Оно основано на следующем: при прибавлении нейтрального раствора формальдегида

[424] Linderström-Lang, Z. physiol. Ch. **173**, 32 (1928); Linderström-Lang, Holter, Z. physiol. Ch. **201**, 9, (1931).
[425] Harris, Pr. R. S. **95**, 440 (1923).
[426] Nadeau, Branchen, Am. Soc. **57**, 1363 (1935).
[427] Sörensen, Bi. Z. **7**, 45 (1908); Henriques, Z. physiol. Ch. **60**, 1 (1909); см. также Ашмарин, Успехи биологич. химии, 1924.

к раствору аминокислоты образуются метиленовые производные по аминной группе. В полученных соединениях можно титрованием определить число карбоксильных групп

$$R—CH(NH_2)—COOH + HCHO = R—CH(N=CH_2)—COOH + H_2O$$

О действии формальдегида на аминокислоты см. также работы Бергмана, Якобсона и Шотте [428].

[Титрование аминокислот по Зёренсену — Гаврилову [428а]. Реактивы: I. 1%-ный раствор фенолфталеина в 50%-ном спирте.

2. 0,1%-ный водный раствор нейтральрота.

3. 0,2*N* растворы едкого натра и соляной кислоты.

4. Свежеприготовленный раствор формольной смеси: 50 *см*³ 40%-ного формалина, 1 *см*³ раствора фенолфталеина и 0,2*N* раствор едкой щелочи до слаборозового цвета.

Проведение титрования. К 20 *см*³ испытуемого раствора (*A*) и 20 *см*³ свежепрокипяченной воды (*B*) добавляют по 3 капли нейтральрота и титруют до оранжевого цвета (нейтральная среда). К нейтрализованным растворам прибавляют 10 *см*³ формольной смеси. Контрольный раствор *B* титруют до слаборозового цвета по фенолфталеину, затем оттитровывают испытуемый раствор *A* до того же цвета. Если на титрование испытуемого раствора *A* пошло больше 3—4 *см*³, то добавляют такое же количество прокипяченой воды и контрольный раствор *B*. При прибавлении формольной смеси раствор *A* окрашивается в малиновый цвет, который по мере прибавления щелочи переходит в оранжевый, а затем в розовый цвет, обусловленный фенолфталеином. После этого к контрольному раствору прибавляют щелочи до интенсивно красного цвета и дотитровывают раствор *A* до того же оттенка.

Из количества щелочи, пошедшей на титрование испытуемого раствора, вычитают количество щелочи, пошедшей на титрование контрольного. Для перечисления на аминный азот полученную величину умножают на 0,0028.

Зёренсен нейтрализует испытуемый раствор по лакмусу. Можно также вести титрование по тимолфталеину (0,5%-ный спиртовый раствор), изменение окраски которого происходит при более высоком pH; но он трудно растворим в воде и потому не всегда пригоден [428б].

По Дириигу [429], раствор формальдегида сохраняется нейтральным, если его обработать основным углекислым магнием.

Если жидкость окрашена в темный цвет, ее предварительно обесцвечивают животным углем. Титрованию мешают фосфорная и угольная кислоты, которые нужно удалить хлористым барием.

Аммиак также титруется по Зёренсену. О влиянии аммиака на степень точности титрования см. статью Эссен-Гансена.

Дюн и Лошаков [430] проводят формольное титрование потенциометрически со стеклянным электродом. Метод дает хорошие результаты.

---

[428] Bergmann, Jakobson, Schotte, Z. physiol. Ch. **131**, 18 (1923).

[428а] Гаврилов, Этюды о белках I, II, III, Известия Моск. с.-х. Института за 1917 г.

[428б] Гаврилов предложил первичную нейтрализацию производить с индикаторами нейтральрот или анилинрот. Оба имеют при значении pH выше 6,5 желтую окраску, которая не мешает ни фенолфталеину, ни тимолфталеину, *Прим. ред.*

[429] Dearing, C. A. **27**, 5483 (1933).

[430] Dünn, Loshakoff, J. Bi. **113**, 359 (1936).

По методу Борсука и Дубнова [430а] при формольном титровании аминокислот, пользуясь стеклянным электродом, можно определить очень малые количества аминогрупп.

О титровании аминокислот в диоксане см. литературу [430б].

Ашмарин [431] указывает на возможность определения количества карбоксильных групп путем разложения аминокислоты формалином и бикарбонатом калия

$$R{-}(NH_2){-}COOH + CH_2O + KHCO_3 = R{-}(N{=}CH_2){-}COOK +$$

$$+ 2H_2O + CO_2$$

Выделяющуюся углекислоту улавливают и определяют количественно. Аланин определяется на 95—97%, тирозин на 94,3%. *Доп. перев.*]

5. Превращение в бетаины

Моноаминокислоты, трудно изолируемые из-за своей легкой растворимости, можно обнаруживать и определять в виде бетаинов.

Метод, предложенный Энгеляндом [432], разработан им настолько всесторонне, что он может быть использован и для очень малых количеств вещества. Так, например, для определения количества пирролидин-α-карбоновой кислоты в глютине достаточно 0,81 *г* белка.

Превращение аминокислот гидролизатной смеси в бетаины проводится в этом случае следующим образом.

Гидролизат выпаривают на водяной бане до сиропа, растворяют последний в метиловом спирте и слабо подщелачивают 10%-ным раствором едкого кали в метиловом спирте. Выпавшие хлористый калий и черную массу отфильтровывают, а фильтрат сильно подщелачивают раствором едкого кали в метиловом спирте.

После этого главную массу метилового спирта отгоняют при низкой температуре в вакууме; одновременно удаляется и аммиак.

Затем жидкость постепенно обрабатывают 6 *г* диметилсульфата, поддерживая все время в растворе щелочную реакцию; для этого время от времени прибавляют раствор едкого кали в метиловом спирте. Во избежанве сильного разогревания смесь охлаждают холодной водой. Наконец, раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой, отсасывают хлористый калий и удаляют спирт на водяной бане. Из остатка выделяют соответствующими методами хлоргидраты бетаинов, обычно в виде трудно растворимых соединений с тяжелыми металлами.

[430а] Borsook, Dubnoff, J. Bi. **131**, 163 (1939).

[430б] Popowici, Radulesku, Bull. Soc. Chim. biol. **20**, 73 (1938).

[431] Ашмарин, Архив биологич. наук, **23**, 347 (1923).

[432] Engeland, Z. physiol. Ch. **120**, 130 (1922).

[6. Аналитические методы определения аминокислот

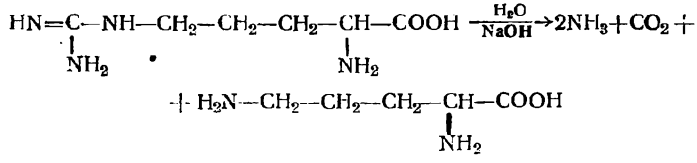
а) Определение аминокислотного состава белка по формам азота [432а]

Если количество материала, имеющегося в распоряжении исследователя, не велико, то провести количественное выделение аминокислот бывает трудно, а подчас и невозможно. Ввиду этого многие исследователи искали такие методы, которые позволили бы устанавливать содержание отдельных аминокислот или групп аминокислот, не выделяя их из белка. К таким методам относится способ, предложенный Ван-Сляйком [432б], видоизмененный Пламмером и Розеделем и Каветтом [432в].

Метод основан на определении функциональных групп, характерных для аминокислот. При обработке гидролизата в строго определенных условиях фосфорновольфрамовой кислотой аминокислоты разделяются на 2 фракции: диаминокислоты и частично цистин, переходящие в осадок (I), и моноаминокислоты, остающиеся в растворе (II).

Если во фракции (I) определить содержание общего и аминного азота, то по разности можно установить количество неаминного азота, которое соответствует: $^2/_3$ азота гистидина и $^3/_4$ азота аргинина. Лизин и цистин содержат только аминный азот. Содержание цистина можно установить по сере или колориметрически.

Определение аргинина основано на разложении его на аммиак, угольную кислоту и орнитин при нагревании с концентрированной щелочью



Таким образом, половина всего азота аргинина отщепляется в виде аммиака.

Во фракции (II) определяют общий азот по Кьельдалю. Этим устанавливают содержание всех аминокислот, затем определяют аминный азот по Ван-Сляйку, что соответствует содержанию аминокислот, имеющих только α-аминогруппы. Разность между этими величинами соответствует азоту тех аминокислот, у которых азот находится только в ядре (пролин и оксипролин).

[432а] Метод в настоящее время имеет только ориентировочное значение *Прим. ред.*

[432б] Van-Slyke, Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, t. 7, S. 53 (1923).

[432в] Plimmer, Rosedale, Bi. J. 19, 1004 (1925); Plimmer, Lowndes, Bi. J. 31, 1751 (1937); Thornley, Bi. J. 21, 1302 (1927); Cavett, J. Bi. 95, 335 (1932); Thimann, Bi. J. 24, 368 (1930), см. также сноски [368] и [869].

Содержит только аминный азот
Фракция (I) осаждается фосфорно-вольфрамовой кислотой
Содержит неаминный азот
Содержит только аминный азот
Фракция (II)
Содержит неаминный азот

— COOH

— COOH

колориметрически

HCOOH

инного азота

$H(NH_2)$—COOH

ем гуанидинной

инного азота

$NH)_2$ — COOH

остатка

только
группу

COOH

CH_2
|
CH — COOH
/
H

$_2$) — COOH

Проведение исследования. 3 *г* белка гидролизуют 37 25%-ной соляной кислоты. Для удаления главной массы гидролизат упаривают в вакууме до сиропообразного сос некоторое количество воды и вновь сгущают. Эту опера сколько раз. Затем остаток разбавляют водой и доводя объема (125—250 *см*³). В двух пробах, соответствующих 0,1 деляют общий азот по Кьельдалю.

Определение аммиака. Определение можно вес приборов, изображенных на рис. 11 и 12. Самое определение случаях одинаково.

В круглодонную колбу *а* или колбу Кляйзена на 750- пипеткой 100 *см*³ гидролизата. В сосалку, служащую пр 0,1 *N* серную кислоту, затем прибавляют к испытуемому

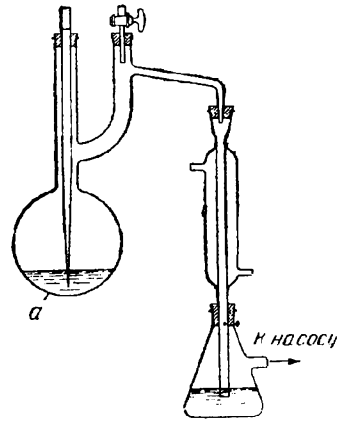


Рис. 11.

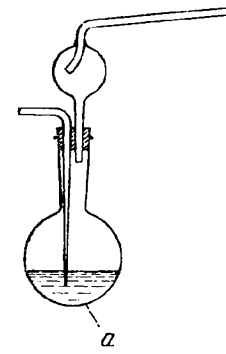


Рис. 12.

порошкообразную окись кальция или магния в количестве 100 *см*³ спирта или воды. Прибор соединяют с насосом в вакууме при температуре водяной бани 45—50°, до тех пс кости в колбе не уменьшится до 25—50 *см*³. После этого воздух и только потом выключают насос. Разнимают прие дильник и трубку дестиллированной водой и оттитровывае 0,1 *N* щелочью.

Разность между количеством взятой и оттитрованной ствует 0,1*N* раствору аммиака или азота. 1 *см*³ 0,1*N* кис 1,4 *мг* азота.

Примечание. Количество прибавляемой щелочи з кислотности гидролизата. Но не следует прибавлять больш первых, для избежания побочных процессов дезаминирова того, чтобы в колбе после отгонки аммиака не оставалось осадка, который мешает дальнейшим операциям. Плиммер вливают кислотность гидролизата предварительным титрова вляют высчитанное количество окиси кальция.

Определение гуминовых веществ. Содержи шееся после отгонки аммиака, фильтруют, промывают чере (9 *см*) в градуированную колбу на 200 *см*³ и доводят объе

из колбс а остался осадок, его растворяют в концентрированной серной кислоте, переносят в колбу Кьельдаля и тщательно споласкивают колбу *а* водой. Фильтр с гуминовыми веществами вносят в ту же колбу Кьельдаля только после того как выкипит вода. Этим избегают вспенивания жидкости и потери аммиака. Азот гуминовых веществ определяют по Кьельдалю.

Осаждение оснований фосфорновольфрамовой кислотой[433]. Фильтрат от гуминовых веществ подкисляют 18 *см*³ концентрированной соляной кислоты и прибавляют концентрированный водный раствор 15 *г* фосфорно-24-вольфрамовой кислоты, приготовленной по методу Вью[434], затем колбу нагревают почти до полного растворения осадка и оставляют стоять на 2—4 дня. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке диаметром 5 *см* со стеклянным фильтром и промывают 5 раз 10 *см*³ разбавленной соляной кислоты (1 : 10). Осадок каждый раз взмучивают и затем отсасывают досуха. Фильтрат и промывные воды переносят в мерную колбу и доводят до 250 *см*³. Осадок фосфорновольфрамовых солей растворяют на фильтре в 30—40 *см*³ нормального едкого натра. Этим же раствором обмывают и колбу, в которой осаждались основания. Раствор переносят в мерную колбу на 100 *см*³ и тщательно промывают фильтр водой. С этим раствором проводят следующие определения.

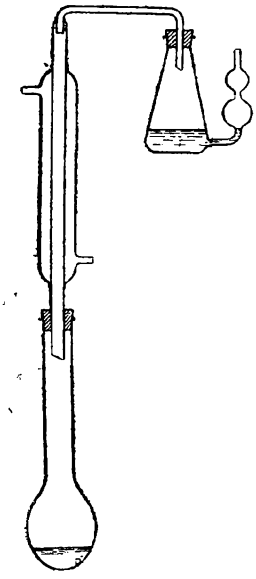


Рис. 13.

1) Определение азота аргинина. В колбу Кьельдаля на 200—250 *см*³ наливают 40 *см*³ исследуемого раствора и 40 *см*³ 40%-ного раствора NaOH. Колбу соединяют с обратным холодильником, к верхнему концу которого присоединена колба Эрленмейера с шариками (см. рис. 13). В последнюю наливают 15—25 *см*³ 0,1 *N* серной или соляной кислоты. Жидкость осторожно нагревают в течение 6 час. на маленьком огне. Вслед за тем прибавляют в колбу Кьельдаля 100 *см*³ воды и отгоняют аммиак с нисходящим холодильником. При этом объем отогнанной жидкости не должен превышать 100 *см*³ во избежание побочных процессов дезаминирования в сильно щелочной среде. Затем оттитровывают избыток находящейся в приемнике кислоты и по разности устанавливают количество азота, отогнавшегося в виде аммиака. Для получения общего азота аргинина умножают полученную величину на два. Если во фракции диаминокислот имеется цистин, то вносят соответствующую поправку из расчета, что при определении аргинина разрушается 17% цистина. Аргинин можно определить колориметрически (см. стр. 981).

2) Определение аминного азота оснований. Аминный азот определяется в аппарате Ван-Сляйка. Плиммер[433] нашел, что α-аминогруппы гистидина и аргинина и ε-аминогруппа лизина реагируют лишь с трудом, поэтому он рекомендует вести определение в течение одного часа. По Плиммеру и Лондсу, определение идет значительно лучше, если разложение нитрита проводить не уксусной кислотой, а 2,8 *N* соляной кислотой (2 *см*³ конц. HCl в 5 *см*³ воды).

Цистин дает при этом 107% азота.

3) Определение общего азота оснований. Определение общего азота проводится по Кьельдалю.

---

[433] См. также Damodaran, Sivaswamy, Bi. J. **30**, 750 (1936); Toennies, Elliott, J. Bi. **111**, 61 (1935).

[434] Wu, J. Bi. **43**, 189 (1920).

Определение гистидина. В описываемом методе Ван-Сляйка — Плиммера — Розеделя нет непосредственного определения гистидина. Он рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{N гистидина} = \frac{3}{2}\left(D - \frac{3}{4}\text{N аргинина}\right) = 1{,}667D - 1{,}125\,\text{N аргинина},$$

где D равно колнчеству неаминного азота.

В настоящее время можно проводить непосредственное определеиие гистидина колориметрически (стр. 979).

Расчет лизина. Лизин определяется по следующей формуле:

N лизияа = общему азоту — (N аргиниина + N гистидина + N цистина).

Определение общего и аминного азота в фракции (II) (моноаминокислоты) проводят в фильтрате от фосфорновольфрамовокислого осадка оснований по методам Кьельдаля и Ван-Сляйка. Удалять фосфорновольфрамовую кислоту не нужно.

Результаты исследования белков:

Формы азота	Глиадин	Эдестин	Желатина
	% общего азота		
Азот аммиачный	25,52	9,99	2,25
„ гуминов	0,86	1,98	0,07
„ цистина	1,25	1,49	0,00
„ аргиннна	5,71	27,05	14,70
„ гистиднна	5,20	5,75	4,48
„ лизина	0,75	3,86	6,32
„ моно-α-аминный	51,98	47,55	56,3
„ неаминный	8,50	1,7	14,9
	99,77	99,37	99,02

б) Определение отдельных аминокислот

Для целого ряда аминокислот в настоящее время разработаны методы определения непосредственно в белке или его гидролизатах. Приводим только некоторые из них и относящуюся к ним основную литературу.

Гликоколь. Гликоколь дает с ортофталевым диальдегидом фиолетовую окраску. При обработке водного раствора гликоколя хлороформом последний окрашивается в зеленый цвет. Окраску хлороформного слоя можно колориметрировать. Пользуясь микроаппаратурой Лейца, можно определить еще до 0,05 *мг* гликоколя. Реакции мешают аммиак и триптофан. Некоторые амины при больших концентрациях окрашивают хлороформный слой в желтокоричневый цвет [435].

---

[435] Zimmermann, Z. physiol. Ch. **189**, 4 (1930); Klein, Linser, Z. physiol. Ch. **205**, 251 (1932); Patton, J. Bi. **108**, 267 (1935).

Абдергальден и Нейман[436] показали, что характерным для этой реакции является образование тонко суспендированного осадка темнофиолетового или черно-синего цвета. Реакция может служить для определения положения гликоколя в пептидах. Она положительна только в том случае, если NH_2-группа гликоколя свободна.

Приготовление ортофталевого диальдегида по Циммерману. Смесь из 10 *г* тетрабромортоксилола, 9 *г* кристаллического оксалата калия, 62 *см*³ воды и 62 *см*³ 95%-ного спирта нагревают в течение 40 час. с обратным холодильником. Из полученной жидкости, окрашенной в слабо желтый цвет, отгоняют 50 *см*³ спирта и прибавляют к остатку 10 *г* фосфата натрия и 300 *см*³ воды. Из этой смеси отгоняют 300 *см*³ жидкости, в которых затем растворяют выкристаллизовавшийся в холодильнике ортофталевый диальдегид. Хранить в темной склянке.

По Дениже[437], гликоколь дает с азотнокислым раствором мочевой кислоты розовое окрашивание, которое после прибавления раствора уксуснокислого цинка и уксусной кислоты переходит в желтое. Реакция пригодна для колориметрии.

Аланин[438*]. Аланин дезаминируют азотистой кислотой и окисляют образовавшуюся молочную кислоту перманганатом до ацетальдегида. Ацетальдегид улавливают бисульфитом. Полученное бисульфитное производное разлагают, а ацетальдегид перегоняют вторично в титрованный раствор бисульфита. После разложения образовавшегося бисульфитного соединения альдегида оттитровывают сернистую кислоту иодом. Дикарбоновые кислоты и диаминокислоты должны быть предварительно удалены.

Определение аланина. В 2 колбы на 250 *см*³ наливают по 1 *см*³ раствора, содержащего аланин (16 *мг* белка), разбавляют 74 *см*³ воды, подкисляют $^1/_2$ *см*³ соляной кислоты (уд. в. 1,19) и ставят обе колбы в кипящую воду. В каждый раствор прибавляют в течение 20 мин. из пипетки с зажимом по 15 *см*³ 2,5%-ного раствора азотистокислого натрия, а потом с той же скоростью по 15 *см*³ 7,5%-ного раствора мочевины. Жидкости тщательно перемешивают, сливают вместе в мерную колбу на 250 *см*³ и доводят до метки.

5—20 *см*³ полученного раствора переносят в колбу Къельдаля на 200—300 *см*³ и подкисляют серной кислотой до концентрации последней 0,5%; прибавляют несколько кусочков пемзы и соединяют с прибором (рис. 14). Конец холодильника погружают в 20 *см*³ 0,02 *N* раствора бисульфита, разбавленного 40 *см*³ ледяной воды. Приемник охлаждают льдом.

Из капельной воронки, конец которой оттянут в капилляр, прибавляют 0,002 *N* раствор перманганата и смесь осторожно нагревают для отгонки образующихся альдегидов. Прибавление перманганата ведут с такой скоростью, чтобы объем жидкости в колбе колебался от 75 до 100 *см*³ и чтобы в колбе не было значительного избытка перманганата. Нормальным является окисление 3 *мг* молочной кислоты в течение $1^1/_2$ час. После отгонки 100 *см*³ жидкости бисульфитный раствор оттитровывают 0,005 *N* раствором иода с 1%-ным раствором растворимого крахмала.

Для отделения ацетальдегида от других альдегидов первоначально оттитрованный отгон обрабатывают несколькими граммами твердого вторичного фосфата натрия. Этим отделяют ацетальдегид от муравьиного альдегида. Выделившийся сульфит окисляют 0,005 *N* раствором иода до появления синей

---

[436] Abderhalden, Neumann, Z. physiol. Ch. **238**, 177 (1936).
[437] Deniges, Bull. trav. Soc. Pharm. **73**, 161 (1935); C. **1936**, I, 2153.
[438] Fürth, Scholl, Herrmann, Bl. Z. **251**, 404 (1932); Fromageot, Heitz, Mikrochimica acta, **3**, 52 (1938).
* См. Дополнения.

окраски крахмала и подкисляют затем жидкость химически чистой фосфорной кислотой. Колбу *a*, в которой производилась обработка, закрывают резиновой пробкой с двумя отверстиями, в одно из которых вставлена стеклянная трубка *b* (рис. 15) для просасывания воздуха, а в другое — холодильник *e* особой конструкции (см. рис. 15). Приемником служит колба Эрленмейера на 100 *см*³, закрытая резиновой пробкой с двумя отверстиями. Через одно из них соединяют приемник с холодильником, а в другое вставляют стеклянный цилиндр *c* с сетчатым дном, покрытым стеклянными бусами *d*, который соединяют с насосом. Стеклянные бусы увеличивают поверхность соприкосновения альдегида с кислотой. В приемник наливают 10 *см*³ 0,02 *N* сернистой кислоты. Реакцион-

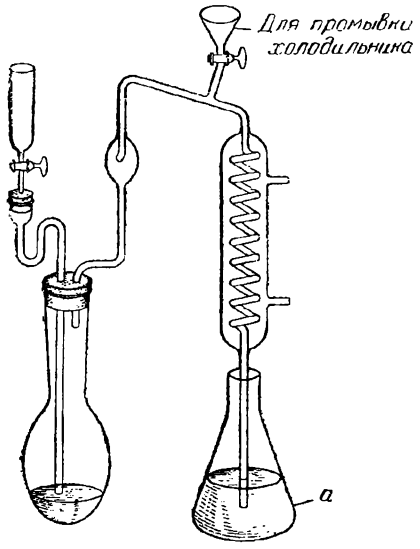


Рис. 14.

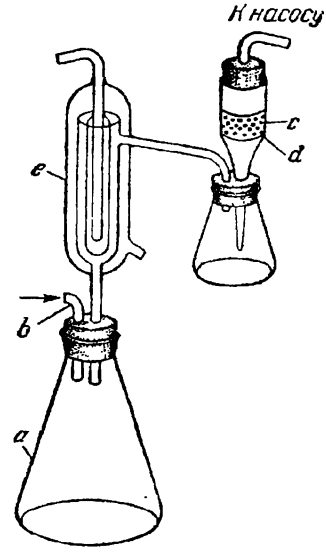


Рис. 15.

ную колбу нагревают до 40°, просасывают воздух и улавливают отгоняющийся альдегид сернистой кислотой. Отгонку заканчивают через полчаса, после чего тщательно промывают бусы водой. В приемник прибавляют 0,005 *N* раствор иода до полного окисления избыточной сернистой кислоты. После разложения бисульфитного производного вторичным фосфорнокислым натрием определяют выделившийся бисульфит по иоду. Точность анализа 89—94%.

Для контроля проводят холостой опыт.

Серин, пролин и оксипролин в этих условиях не дают альдегидов. Альдегиды, образующиеся из других аминокислот, в этих условиях не перегоняются.

[Фромажо и Хайтц [438а] установили, что в зависимости от условий окисления оксикислот перманганатом можно превратить в ацетальдегид одну молочную или же молочную, глицериновую и

[438а] Fromageot, Heitz, Microchimica acta 3, 52 (1938); см. также Браунштейн, Биохимия 8, 234 (1943).

малеиновую кислоты. В первом случае определяется только аланин, во втором — смесь аланина, серина и аспарагиновой кислоты. Определение ацетальдегида титрованием связанного бисульфита, как это проводится по методу Фюрта, недостаточно точно. Автор ввел колориметрическое определение ацетальдегида с пиперазином.

Определение аланина по методу Фромажо и Хайтца

Реактивы:

7,5%-ный	раствор	мочевины
2,5%-ный	„	$NaNO_2$
0,2 *N*	„	$KMnO_4$
10%-ный	„	$MnSO_4$
2 *N*	„	H_3PO_4
Насыщенный	„	$NaHCO_3$
1%-ный	„	$NaHSO_3$
0,1 *N*	„	иода
0,01 *N*	„	иода
5%-ный	„	$Hg(CH_3COO)_2$, который содержит 1 *см*³ уксусной кислоты на 100 *см*³ раствора
1%-ный	„	крахмала
4%-ный	„	нитропруссида натрия (свежеприготовленный)
Насыщенный	„	пиперазина (25 *г* в 75 *см*³ воды).

Дезаминирование аминокислот проводится в условиях, указанных у Фюрта (стр. 972).

Окисление перманганатом. Определение аланина. В прибор для окисления (стр. 973) вносят аликвотное количество раствора оксикислот, прибавляют 10 *см*³ 2*N* H_3PO_4, такое количество 10%-ного раствора $MnSO_4$, чтобы в реакционной жидкости содержание его составляло 2%. $^2/_{10}$ объема 5%-ного раствора $Hg(CH_3COO)_2$ и щепотку талька. Затем начинают эксперимент, как обычно. Когда начинается кипение, вносят по каплям 0,2 *N* раствор $KMnO_4$ в течение 10 мин. со скоростью 1 капли в 1 сек. По окончании прибавления перманганата кипение поддерживают еще 10 мин. Затем прекращают отгон, промывают, как обычно, прибор, прибавляют к раствору крахмал и оттитровывают бисульфит сначала 0,1 *N*, затем 0,01 *N* раствором иода. После этого к раствору прибавляют 10 *см*³ насыщенного раствора $NaHCO_3$ и вновь оттитровывают бисульфит 0,01 *N* раствором иода. Для удаления следов синей окраски прибавляют несколько капель 0,1 *N* $Na_2S_2O_3$ и переносят раствор в мерную колбу на 100 *см*³.

Колориметрическое определение ацетальдегида в спектрофотометре. 6 *см*³ раствора помещают в пробирку с притертой пробкой и тотчас прибавляют 0,5 *см*³ раствора нитропруссида натрия и 1,5 *см*³ пиперазина. Сильно встряхивают и переносят раствор к кювету объемом 1 *см*³. Раствор окрашивается в синий цвет. Интенсивность окраски быстро возрастает. За ней следят по длине волны 5600 Å. Спустя 2—3 мин. окраска достигает максимума, тогда проводят ряд отсчетов и берут среднее (*D*). Одновременно проводят контрольный опыт: 10 *см*³ 1%-ного раствора $NaHSO_3$ + 1 *мл* раствора крахмала оттитровывают 0,1 *N* раствором иода, обесцвечивают каплей тиосульфата, прибавляют 10 *см*³ насыщенного раствора $NaHCO_3$ и доводят объем до 100 *см*³. Колориметрирование раствора ведут, как описано при ацетальдегиде; среднее из ряда отсчетов — *d*.

Из разности ($D - d$) определяют концентрацию ацетальдегида, сравнивая полученные результаты с кривой стандартного раствора.

Получение кривой стандартного раствора ацетальдегида. К аликвотному количеству ацетальдегида прибавляют 10 *см*³ 1%-ного раствора $NaHSO_3$ и разлагают избыток бисульфита 0,1*N*, а затем 0,01*N* раствором иода. Обрабатывают раствор 10 *мл* насыщенного раствора $NaHCO_3$ и устанавливают точное содержание ацетальдегида по титрованию освободившегося бисульфита. Доводят раствор до 100 *см*³ и наливают в ряд пробирок от 1 до

6 *см*³. В каждую пробирку прибавляют по 0,5 *см*³ раствора нитропруссида натрия и 1,5 *см*³ раствора пиперазина, встряхивают и колориметрируют. Одновременно таким же образом приготовляют и колориметрируют контроль. По разности ($D - d$) вычерчивают кривую.

Кривая для колориметрического определения аланина.
(Измерение при длине волны 5600 Å и объеме кюветы 1 *см*³)

№ пробирок	Раствор альдегида в *см*³	Раствор контроля в *см*³	Ацетальдегид в *см*³	$D-d$
Контрольный опыт	0	6	0	0,51
1	1	5	0,062	0,19
2	2	4	0,124	0,39
3	3	3	0,186	0,60
4	4	2	0,249	0,77
5	5	1	0,311	0,98
6	6	0	0,373	1,17

Для определения смеси малеиновой, молочной и глицериновой кислот окисление ведут со следующими изменениями: 1) в испытуемую смесь не прибавляют уксуснокислой ртути; 2) берется двойная порция раствора $MnSO_4$ (20 *см*³ на 50 *см*³ общего объема); 3) раствор $KMnO_4$ вносится со скоростью 1 капли в 3—4 сек. в течение 60 мин.

Валины и лейцины можно определять в соответствующих фракциях гидролизата по методам Абдергальдена и Бана[439] и Абдергальдена и Бекмана[440]. Аминокислоты переводят в α-бромзамещенные кислоты и затем вновь аминируют. По скорости аминирования можно отличить валин от норвалина. Еще удобнее проводить аминирование триметиламином. Полученные соединения дают характерные для триметилбетаинов платино- и золотохлористоводородные соли, которые позволяют различить все 3 изомера лейцина.

Фромажо и Хайтц[440а] предложили метод определения валина и лейцина при совместном их присутствии в белках путем окисления этих аминокислот до соответствующих альдегидов. Однако, по данным Каверзневой-Стахеевой[440б], метод этот не дает положительных результатов в белковых гидролизатах.

Виртанен, Лен и Тойвонен[440в] нашли, что при действии нингидрина на аминокислоты только аланин, валин, лейцин, изолейцин,

---

[439] Abderhalden, Bahn, B. **63**, 914 (1930); Abderhalden, Heyns, Z. physiol. Ch. **209**, 27 (1932); Czarnetzky, Schmidt, J. Bi. **97**. 333 (1932).

[440] Abderhalden, Beckmann, Z. physiol. Ch. **207**, 93 (1932).

[440а] Fromageot, Heitz, Enzym. **6**, 258 (1939).

[440б] Каверзиева-Стахеева, Биохимия, **5**, 514 (1940).

[440в] Virtanen, Laine, Toivonen, Z. physiol. Ch. **266**, 193 (1940).

фенилаланин и метионин образуют альдегиды, перегоняющиеся с водяным паром. Аспарагиновая кислота образует около 10% ацетальдегида. Основываясь на этом, они разработали метод количественного определения суммы валина, лейцина и изолейцина. Из гидролизата удаляют дикарбоновые кислоты и в аликвотной части фильтрата определяют при помощи нингидрина сумму всех аминокислот, образующих альдегиды (*a*), аланин (*b*) по Фюрту, фенилаланин (*c*) по Каппелер-Адлер, метионин (*d*) по Варнштейну. Из разности $a - (b + c + d)$ получают сумму валина и лейцинов.

Пролин и оксипролин[441] определяют по методу Лянга. При действии на них гипохлорита образуются пирролин и оксипирролин. Содержание обоих соединений устанавливают по цветной реакции с *p*-диметилбензальдегидом. В аликвотной части определяют оксипирролин конденсацией с изатином.

Вальдшмидт-Лейтц и Акабори[442] считают, что реагирует только оксипролин и что при этом образуется пиррол. Метод, по их мнению, пригоден только для определения оксипролина.

Тирозин. Колориметрическое определение тирозина основано на цветных реакциях фенольной группы. Фолин и Люнней[443] применяют так называемый фенольный реагент, который дает с рядом аминокислот, в том числе и тирозином, синее окрашивание. Для количественного определения тирозина была широко использована реакция Милона[444].

Так, Фолин и Чиокальтё[445] проводят одновременное определение тирозина и триптофана. Для этой цели из щелочного гидролизата белка после подкисления осаждают триптофан сернокислой ртутью. Фильтрат обрабатывают азотистокислым натрием и колориметрируют. Осадок ртутной соли триптофана разлагают соляной кислотой и определяют содержание триптофана при помощи фенольного реагента.

Фолин и Маренци[446] переработали его в микрометод определения тирозина при помощи милоновой реакции.

Определение тирозина по Фолину и Маренци. 100 *мг* белка гидролизуют с 2 *см*^{3} 20%-ного раствора едкого натра в пробирке из стекла пайрекс[446а] (150 *мм* — 160 *мм*) на паровой или кипящей водяной бане в течение 12—18 час. Время гидролиза различно в зависимости от белка. К горячему раствору добавляют 3 *см*^{3} 7*N* серной кислоты. Важно, чтобы кремневая кислота выпала в виде осадка, а не образовала коллоидальный раствор. После охлаждения

---

[441] Lang, Z. physiol. Ch. **219**, 148 (1933).

[442] Waldschmidt-Leitz, Akabori. Z. physiol. Ch. **224**, 187 (1934).

[443] Folin, Looney, J. Bi. **51**, 421 (1922); Looney, J. Bi. **69**, 519 (1926); Folin, Denis, J. Bi. **12**, 239 (1912).

[444] Weiss, Bi. Z. **97**, 170 (1919); Thomas, Bull. Soc. Chim. biol. **3**, No. 5 (1926).

[445] Folin, Ciocalteu, J. Bi. **73**, 627 (1927); см. Lugg, Bi. J. **31**, 1423 (1937).

[446] Folin, Marenzi, J. Bi. **83**, 98 (1929); см. также Arnow, J. Bi. **118**, 531 (1937); см. также Lugg, Bi. J. **31**, 1423 (1937).

[446а] Необходимо пользоваться стеклом, стойким к щёлочи. *Прим. ред.*

гидролизат переносят в мерную пробирку или колбу на 25 *см*³, доводят раствор до метки, добавляют 0,2—0,5 *г* каолина, хорошо встряхивают, фильтруют, употребляя небольшой фильтр (9 *см*), и покрывают воронку стеклом.

20 *см*³ гидролизата помещают в коническую центрифужную пробирку на 50 *см*³, прибавляют по каплям 4 *см*³ раствора, содержащего 15%-ный раствор сернокислой ртути в 6 *N* серной кислоте, и оставляют стоять на 2—3 часа. После 5—10-минутного центрифугирования раствор декантируют в мерную колбу на 100 *см*³, смывая края пробирки 1 *см*³ 0,1 *N* серной кислотой. К осадку в центрифужной пробирке приливают 10 *см*³ 1,5%-ного раствора сернокислой ртути в 2 *N* серной кислоте. Смесь перемешивают стеклянной палочкой, смывают палочку 2 *см*³ того же раствора и дают постоять 10 мин. Вновь центрифугируют 5—10 мин. и промывные воды прибавляют к основному раствору, смывая опять край центрифужной пробирки 1 *см*³ 0,1 *N* серной кислоты. Осадок также промывают один раз 0,1 *N* серной кислотой, затем его обрабатывают еще раз 10 *см*³ кислоты и после центрифугирования приливают раствор к основной жидкости.

Одновременно приготовляют стандартный раствор. В мерную колбу на 100 *см*³ наливают 4 *см*³ раствора тирозина в 2 *N* серной кислоте (концентрация тирозина — 1 *мг* на 1 *см*³ раствора), 16 *см*³ воды, 4 *см*³ 15%-ного раствора сернокислой ртути в 6 *N* серной кислоте, 12 *см*³ 1,5%-ного раствора сернокислой ртути в 2 *N* серной кислоте и 14 *см*³ 0,1 *N* серной кислоты.

Затем в колбы со стандартом и испытуемым раствором добавляют по 6 *см*³ 7 *N* серной кислоты и нагревают в кипящей воде 5 мин. После охлаждения прибавляют 1 *см*³ 2%-ного раствора азотистокислого натрия, через 2 мин. разбавляют водой до метки и колориметрируют.

Важно, чтобы кислотность испытуемого раствора после разбавления до 100 *см*³ была близка к кислотности стандарта.

Разница в кислотности должна быть не выше 10%. Можно проводить и кислотный гидролиз, но только серной кислотой.

Ханке [447] указал, что присутствие больших количеств цистина мешает реакции, и внес ряд изменений в способ определения. О других видоизменениях см. литературу [448].

В 1927 г. Цуверкалов [449] разработал метод определения тирозина в негидролизованном белке.

Определение тирозина. К 1 *см*³ 1%-ного раствора белка в 5%-ной щелочи прибавляют 3 *см*³ ледяной уксусной кислоты, затем 2 *см*³ раствора 10%-ной сернокислой ртути в 5%-ной серной кислоте и 1 каплю 0,5%-ного азотистокислого натрия.

Стандартом служит раствор, содержащий 0,04 *г* тирозина в 100 *см*³ жидкости.

Обработанные вышеуказанным образом испытуемый раствор и стандарт нагревают на голом пламени до начала кипения и через 15—20 мин. колориметрируют. При нагревании раствор тирозина или белка окрашивается в слабо розовый цвет, который постепенно усиливается.

Избыток азотистокислого натрия уменьшает интенсивность окраски. Уксусная кислота должна быть обязательно ледяной и абсолютно чистой и не содержать хлора [449а].

---

[447] Hanke, J. Bi. 79, 587 (1928).

[448] Mc Farlane, Fulmer, bi. J. 24, 1601 (1930); Deniges, Bull. trav. Soc. Pharm. 64, 3 (1926); Deseö, Bi. Z. 271, 142 (1934); Raoul, C. r. 204, 197 (1937); Arnow, J. Bi. 118, 531 (1937); Lugg, Bi. J. 31, 1423 (1937); 32, 775 (1938).

[449] Цуверкалов, Z. physiol. Ch. 163, 185 (1927).

[449а] Хлор можно удалить перегонкой над Ag_2O. *Прим. ред.*

Тилльманс, Гирш и Штопель[450] предлагают определять совместно триптофан и тирозин по ксантопротеиновой реакции.

Критику методов и обзор литературы до 1924 г. см. у Фюрта[451].

По Гернгросу, тирозин определяют с 1,2-нитрозонафтолом[451а].

Триптофан. О колориметрическом определении триптофана, по Фолину и Чиокальтё и Фолину и Маренци, указано выше. См. также работы Десео и других авторов[452, 453].

Целый ряд исследователей использовал для определения триптофана способность последнего давать с альдегидами окрашенные растворы. Фюрт и Нобель, Фюрт и Либен и Фюрт и Дише[453], Комм и Берингер[454] и другие исследователи применяют формальдегид (реакция Вуазине), Люшер — бензальдегид, Мей и Роуз[455] — *p*-диметиламинобензальдегид, Краус[456] — ванилин. Винклер[457] использовал для определения триптофана реакцию Адамкевича-Гопкинса. Бем и Грюнер[458] ведут определенне триптофана по реакции Вуазине в фотометре Пульфриха. Холидей определял триптофан и тирозин спектрофотометрически.

Сёлливан, Милон и Эверут[458а] указывают, что определение триптофана с *p*-диметилбензальдегидом можно значительно ускорить (с 7 дней до 1 часа), если вести опыт при более высокой температуре с прибавлением слабых окислителей. Так, разбавленная перекись водорода способствует развитию окраски.

Шау и Мак-Фарлан[458б] определяли триптофан в фотоэлектрическом колориметре.

Фенилаланин[459]. При окислении и нитровании фенилаланина до 3,4-динитробензойной кислоты и при последующем действии аммиачного раствора гидроксиламина образуется соль

---

[450] Tillmans, Hirsch, Stoppel, Bi. Z. 198, 379 (1928); см. также Bauer, Straus, Bi. Z. 211, 191 (1930).

[451] Fürth, Bi. Z. 146, 259 (1924).

[451а] Gerngross, Voss, Herfelt, B. 66, 435 (1933).

[452] Deseö, Bi. Z. 271, 142 (1934); Schild Enders, Ti. Z. 286, 220 (1933); Fujiwara, Kataoka, Z. physiol. Ch. 216, 153 (1933).

[453] Fürth, Nobel, Bi. Z. 109, 103 (1920); Fürth, Lieben, Bi. Z. 103, 123 (1920); Fürth, Bi. Z. 109, 117 (1926); Fürth, Dische, Bi. Z. 146, 275 (1924).

[454] Komm, Böhringer, Z. physiol. Ch. 154, 287 (1926); Komm, Z. physiol. Chem. 140, 74 (1924); Tillmans, Alt, Bi. Z. 164, 135 (1925); 178, 247 (1926).

[455] May, Rose J. Bi 54, 213 (1922); см. также Boyd, Bi. J. 23, 78 (1928); Komm, Z. physiol. Ch. 156, 202 (1926).

[456] Kraus, J. Bi. 63, 157 (1925); Kraus, Ragins, J. Bi. 80, 543 (1928).

[457] Winkler, Z. physiol. Ch. 228, 50 (1934).

[458] Böhm, Grüner, Bi Z. 282, 230 (1935).

[458а] Sullivan, Milone, Everutt, J. Bi. 12, 471 (1938).

[458б] Shaw, Mc Farlane, Can. J. Research 15, Sect. B. 361 (1938). C. 1939, I, 2223.

[459] Kapeller-Adler, Bi. Z. 252, 185 (1932).

о-диацидигидродинитробензойной кислоты, окрашенная в сине-фиолетовый цвет.

Реакция служит для микроопределения фенилаланина. Определению мешают триптофан, гистидин и тирозин. Точность до 0,1 *мг* фенилаланина.

Определение фенилаланина. К 20 *см*³ раствора, подкисленного серной кислотой (0,15—0,3 *г* белка), прибавляют на холоду по каплям 0,1 *N* раствор пермаганата до слабо розового окрашивания и выпаривают на водяной бане, следя за тем, чтобы раствор не обесцветился. К полученной маслянистой жидкости (реакция идет хорошо только в безводной среде) прибавляют после охлаждения 2 *см*³ нитратной смеси (10 *г* азотнокислого калия в 100 *см*³ серной кислоты уд. в. 1,84) и нагревают 20 мин. в чашке на кипящей водяной бане. После охлаждения жидкость переносят в мерную пробирку на 25 *см*³, споласкивая несколько раз чашечку небольшими количествами воды. Общий объем жидкости 8—9 *см*³. Раствор охлаждают ледяной водой, прибавляют 5 *см*³ 15%-ного водного раствора соляиокислого гидроксиламина, сильно встряхивают и при охлаждении добавляют до метки концентрированный раствор аммиака. Жидкость осторожно перемешивают, одновременно охлаждая током воды. Затем погружают пробирку на 5 мин. в воду, нагретую до 40°, и вновь охлаждают в течение 15 мин. ледяной водой. Появляющаяся окраска доходит до максимума. Стандартным раствором служит фенилаланин, растворенный в слабо подщелоченной аммиаком воде (в 1 *см*³ — 1 *мг* аминокислоты).

Тирозин, гистидин и гликоколь не мешают определению фенилаланина, если вести последнее в фотоколориметре с светофильтром 560 *mμ*. В зависимости от условий гидролиза белка содержание фенилаланина в белке колеблется. Наивысшие данные получаются при щелочном гидролизе [459а].

Кольманн [460] предложил устанавливать содержание фенилаланина по количеству бензойной кислоты, образующейся при окислении фенилаланина.

Гистидин [461]. Определение гистидина основано на реакции сочетания диазобензолсульфокислоты с имидазольным кольцом гистидина (реакция Паули).

Определение гистидина. 5 *см*³ испытуемого и стандартного растворов смешивают с 1,5 *см*³ 10%-ного раствора соды и затем прибавляют 0,75 *см*³ свежеприготовленной диазобензолсульфокислоты. Окрасившиеся в красный цвет растворы тотчас колориметрируют. Отсчеты следует производить немедленно и закончить в течение 10 мин., так как окраски нестойки и сильно зависят от pH среды и посторонних веществ.

Приготовление диазобензолсульфокислоты. К 0,5 *г* сульфаниловой кислоты в мерной колбе на 50 *см*³ прибавляют 0,5 *см*³ соляной

[459а] Jervis, Block, Bolling, Kanze, J. Bi. **134**, 107 (1940); Block, Jervis, Bolling, Webb, J. Bi. **134**, 567 (1940); Block, Bolling, J. Bi. **129**, 1 (1939).

[460] Kollmann, Bl. Z. **194**, 1 (1928).

[461] Hanke, Koessler, J. Bi. **43**, 527 (1920); J. Bi. **39**, 497 (1919); см. также Jorpes, Bi. J. **26**, 1507 (1932); Weiss, Sobolew, Bi. Z. **58**, 119 (1913). Lang, Z. physiol. Ch. **222**, 3 (1933).

кислоты таким образом, чтобы она смочила весь осадок, и затем по каплям концентрированный водный раствор 0,25 *г* азотистокислого натрия. Реакция заканчивается в течение нескольких минут, после чего раствор разбавляют водой до 50 *см*³. Стандартом служит раствор из 14,7 *мг* дихлоргидрата гистидина (10 *мг* гистидина) в 100 *см*³ воды.

Испытуемый раствор. Так как эту реакцию дают также тирозин, полифенолы и ароматические оксикислоты, то гистидин должен быть отделен от последних. Для этой цели диаминокислоты осаждают в виде серебряных или фосфорновольфрамовых солей (стр. 942, 970) и после разложения последних сгущают гидролизат до такого объема, чтобы концентрация гистидина в нем была приблизительно одинаковой со стандартом. Нет необходимости отделять гистидин от аргинина и лизина.

Капеллер-Адлер[462] определяет гистидин по фиолетово-синей окраске, которая образуется при действии на гистидин уксуснокислого раствора брома и последующей обработке карбонатом аммония.

Определение гистидина по методу Капеллер-Адлер[462]. Реактивы. Реагент I: 1%-ный (по объему) раствор брома в 33%-ной CH_3COOH. Реагент II: 2 ч. концентрированного раствора аммиака в 1 ч. 10%-ного раствора $(NH_4)_2CO_3$.

Раствор гистидина, полученный из гидролизата осаждением сулемой или азотнокислым серебром при pH = 7,40, обесцвечивают животным углем и сгущают до такой степени, чтобы 2 *см*³ его содержали около 1 *мг* гистидина. В 6 градуированных пробирок из стекла пайрекс наливают по 2 *см*³ вышеупомянутого раствора, а в 6 других — по 2 *см*³ стандартного раствора монохлоргидрата или сульфата гистидина. В каждую пробирку прибавляют небольшой избыток бромного реагента (I) и оставляют стоять при комнатной температуре 10 мин. Избыток брома удаляют каплей раствора окиси мышьяка в 10%-ном NH_4OH и прибавляют 2 *см*³ реагента (II). После перемешивания пробирки помещают на 5 мин. в слегка кипящую баню. Затем охлаждают ледяной водой, дают постоять 10 мин. при комнатной температуре и доводят до 10 *см*³ реагентом (II). Растворы перемешиваются и 6 образцов исследуемой жидкости сливаются в одну, а другие 6 образцов стандарта — в другую эрленмейеровскую колбу. После перемешивания растворы колориметрируют.

По Вулей и Петерсону, гистидин можно осадить фосфорновольфрамовой кислотой и разложить осадок баритом или смесью амилового спирта и эфира. Авторы пользовались насыщенным раствором брома в 33%-ной уксусной кислоте и удаляли избыток брома просасыванием воздуха. По Фёльдсу[462а], лучше нагревать раствор, а не кипятить.

Аргинин. Колориметрическое определение по методу Сакагуши, видоизмененному Вебером[463].

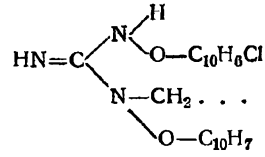
---

[462] Kapeller-Adler, Bi. Z. 264, 131 (1933); Kapeller-Adler, Bi. Z. 271, 206 (1934); Block, The aminoacid composition of proteins and foods, 1947.

[462а] Földes, Bi. Z. 283, 199 (1936); Urban, Bi. Z. 283, 435 (1936); Wooley, Peterson, J. Bi. 122, 207 (1937).

[463] Weber, J. Bi. 86, 217 (1930); Polier, B. 59, 1927 (1926).

Реакция основана на способности замещенного гуанидина давать вишнево-красное окрашивание при действии α-нафтола и гипохлорита или гипобромита натрия. При этом получается следующее соединение:



По Кляйну и Тобоку [464], реакцию нельзя проводить непосредственно в гидролизатах белка без предварительного отделения фракции диаминокислот.

Определение аргинина по Веберу. К 5 *см*³ охлажденного снегом раствора (0,05—0,005 *мг* аргинина) прибавляют 1 *см*³ 10%-ного раствора едкого натра и 1 *см*³ раствора α-нафтола. Смесь перемешивают и охлаждают в течение 2—3 мин. ледяной водой, затем прибавляют 0,1—0,2 *см*³ гипобромита и тотчас же 1 *см*³ 40%-ной мочевины. Колориметрирование надо проводить сразу же после прибавления мочевины и закончить его в течение 5 мин. после прибавления гипобромита. Интенсивность окраски зависит от количества прибавляемого гипобромита, поэтому необходимо предварительно установить оптимальное количество последнего. Для этого в ряд пробирок с испытуемым раствором прибавляют разные количества гипобромита (0,1—0,5 *см*³) и устанавливают максимальную окраску.

Необходимые растворы:

1. Раствор гипобромита. Растворяют при сильном охлаждении 2 *г* брома в 100 *см*³ 5%-ного NaOH. Хранить в холодном месте.
2. 10%-ный раствор NaOH.
3. Свежеприготовленный раствор α-нафтола. 20 *см*³ 0,1%-ного спиртового раствора разбавляют водой до 100 *см*³.
4. 40%-ный раствор мочевины.
5. Стандартный раствор аргинина, содержащий 0,01 *мг* аргинина в 1 *см*³, или стандартный раствор конгорот, установленный по аргинину (2,5000 *г* конгорот растворяют в 50 *см*³ 95%-ного спирта и разбавляют водой до 500 *см*³).

Джорпс и Цорен [465] изучали условия реакции Сакагуши и пришли к следующим выводам: окраска зависит от температуры, условий охлаждения и быстроты прибавления мочевины. Авторы предлагают охлаждать растворы во льду, прибавлять гипобромит только через 1 час, а мочевину точно через 15 сек. Отсчеты следует проводить в течение 6—8 мин. Расхождение между параллельными опытами 1—2%.

Если прибавлять значительный избыток α-нафтола по сравнению с ранее предложенными модификациями определения, то можно колориметрировать аргинин непосредственно в основном гидролизате. Определение проводится в фотолометре Шерд-Занфорда [465а].

Дюмазерт и Погги [465б] нашли, что окраска, образуемая аргинином

---

[464] Klein, Tauböck, Bi. Z. 251, 10 (1932).

[465] Jorpes, Thoren, Bi. J. 26, 1504 (1932).

[465а] Thomas, Ingalls, Luck, J. Bi. 129, 263 (1939).

[465б] Dumazert, Poggi, Bull. soc. Chim. biol. 21, 381 (1939).

с α-нафтолом и HBrO в щелочной среде, стабилизуется при прибавлении глицериноспиртовой смеси. Можно определять еще 20—80 γ вещества с точностью ±2%. Метод не требует предварительного отделения аргинина.

В щелочной среде аргинин дает с диацетилом фиолетовое окрашивание. Реакция разработана Лянгом [466] для колориметрического определения. По Жану [466], метод Сакагуши дает более точные результаты, чем метод Лянга.

Цистин. Целый ряд методов определения основан на восстановлении цистина до цистеина и определении последнего при помощи цветных реакций или окисления.

Так, Окуда [467] восстанавливает цистин цинковой пылью и соляной кислотой, обрабатывает полученный раствор цистеина иодистым калием и титрует иодноватокислым калием.

Сёлливан [468] определяет полученный после восстановления цистеин колориметрически с натриевой солью 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты.

Лёгг [469] внес в методику ряд изменений, которые дают возможность вести определение с точностью до 1—2%.

Бешилл, Лемпитт и Бекер [470] исследовали эту реакцию спектрографически и пришли к заключению, что при исследовании, по Лёггу, ошибка в растворе цистина достигает 4%, а в гидролизатах — 8%.

Фолин и Маренци [471] восстанавливают цистин сульфитом. К полученному раствору прибавляют фосфорновольфрамовый реагент и колориметрируют. Одним из недостатков метода Фолина является то, что фосфорновольфрамовая кислота не специфична для цистеина. Если в испытуемом растворе наряду с цистеином имеются другие восстановители, то результаты получаются выше теоретических. Шинохара установил, что в присутствии формальдегида или сулемы цистеин в отличие от других восстановителей не реагирует с фосфорновольфрамовокислым реагентом. Определение цистеина, по Шинохара [472], сводится к следующему: в одной порции раствора (*a*) определяют сумму цистина, цистеина и других восстановителей, к другой прибавляют раствор сулемы и устана-

---

[466] Lang, Z. physiol. Ch. **208**, 273 (1932); Jean, Bull. Soc. Chim. biol. **16**, 307 (1934).

[467] Okuda, J. Biochem. (Japan) **5**, 217 (1923); J. Biochem. (Japan) **8**, 459 (1928); Jamazaki, J. Biochem. (Japan) **12**, 207 (1930); Lucas, King, Bl. J. **26**, 2076 (1932).

[468] Sullivan, US. Publ. Health Reports **41**, 1030 (1926); US. Publ. Health Reports Suppl. No. 78 (1929); Prunty, Bl. J. **27**, 387 (1933); Sullivan, Hess, J. Bi. **117**, 423 (1937).

[469] Lugg, Bl. J. **27**, 668 (1933); Hess, J. Bi. **103**, 449 (1933).

[470] Bushill, Lampitt, Baker, Bi. J. **28**, 1293 (1934).

[471] Folin, Marenzi, J. Bl. **83**, 103 (1929); Rimington, Bl. J. **24**, 1114 (1930); Clarke, J. Bi. **97**, 235 (1932); Lugg, Bl. J. **26**, 2141, 2150 (1932); Schöberl, Rambacher, Bi. Z. **295**, 377 (1937); Miller, du Vigneaud, J. Bi. **118**, 101 (1937).

[472] Shinohara, J. Bi. **112**, 683 (1935).

вливают содержание посторонних восстановителей (*b*). Количество цистина и цистеина определяется по разности (*a*—*b*).

Определение цистина по Шиохара. Растворы:

1) Фосфорновольфрамовокислый реагент, приготовленный по методу Фолина (см. стр. 984).

2) Молярный раствор бисульфита натрия, доведенный до pH = 5. На 1 *л* раствора $NaHSO_3$ прибавляют 25 *см*³ молярного раствора NaOH.

3) 2 *M* раствор ацетата натрия.

4) 2 *M* уксусная кислота.

5) 0,1 *M* раствор сулемы.

6) 37—38%-ный раствор формалина.

7) Стандартный раствор цистеина.

Приготовление стандарта. В мерную колбу на 50 *см*³ наливают 10 *см*³ 2 *M* раствора ацетата натрия, 3 *см*³ 2 *M* уксусной кислоты, 2 *см*³ 0,01 *M* раствора цистеина в 0·2 *M* серной кислоте, 4 *см*³ фосфорновольфрамовокислого реагента и доводят водой до метки. Стандарт может стоять 6 час. при комнатной температуре и 2 дня на холоду. Если количество определяемого цистеина меньше, чем $1 \cdot 10^{-4}$ моля, то соответственно уменьшают количество стандарта цистеина. Если испытуемый раствор окрашен в желтый цвет, то к стандарту прибавляют бромтимолблау.

В две мерные колбы (*a* и *b*), емкостью по 50 *см*³ каждая, наливают по 10 *см*³ 2 *M* раствора ацетата натрия, по 3 *см*³ 2 *M* уксусной кислоты, по 3 *см*³ 1 *M* раствора бисульфита натрия и такое количество едкого натра или лития, которое необходимо для нейтрализации кислоты испытуемого раствора (устанавливается предварительно титрованием аликвотной части раствора). Затем прибавляют испытуемый раствор и в колбу *a* добавляют 4 *см*³ фосфорновольфрамовокислого реагента, доводят водой до метки и через 15—20 мин. колориметрируют. В колбу *b* приливают 3 *см*³ 0,1 *M* раствора сулемы. Через 20 мин. прибавляют 4 *см*³ фосфорновольфрамовокислого реагента и колориметрируют (холостой опыт).

Сумму молярных концентраций цистина и цистеина вычисляют по следующему уравнению: $C_{R-SH} + C_{R-SS-R} = \frac{C_0 I_t - I_b}{2}$, где C_{R-SH} и C_{R-SS-R} — молярные концентрации цистина и цистеина в испытуемом растворе, C_0 — молярная концентрация стандарта, I_t — интенсивность окраски исследуемого раствора, а I_b — интенсивность окраски контрольного раствора (холостой опыт). Концентрацию цистеина определяют в отдельном опыте.

Определение цистеина[478]. Если раствор содержит сероводород и меркаптаны, их удаляют просасыванием азота или углекислого газа и встряхиванием с равным объемом хлороформа.

В две мерные колбы на 50 *см*³ (*a* и *b*) наливают по 10 *см*³ 2 *M* раствора ацетата натрия, по 3 *см*³ 2 *M* уксусной кислоты, раствор гидрата окиси лития, необходимого для нейтрализации исследуемого раствора, и (*x*) количество испытуемой жидкости. В колбу *a* прибавляют 4 *см*³ фосфорновольфрамовокислого реагента, взбалтывают и через 5 мин. колориметрируют. В колбу *b* прибавляют 1 *см*³ 37—38%-ного раствора формальдегида и время от времени взбалтывают. Через 1—2 мин. прибавляют 2 *см*³ реагента и через 5 мин. колориметрируют (холостой опыт).

Расчет цистеина производится по уравнению: $C_t = C_s\left(\frac{R_s}{R_t} - \frac{R_s}{R_b}\right)$,

где C_t — молярная концентрация цистеина в испытуемом растворе, C_s — молярная концентрация стандарта цистеина,

R_s и R_t — отсчеты в опыте с испытуемым раствором,

R_s и R_b — отсчеты в холостом опыте.

[478] Shinohara, J. Bi. **110**, 275 (1935).

Приготовление фосфорновольфрамовокислого реагента по Фолину[474]. Очистка вольфрамовокислого натрия от молибдена. 1 *кг* вольфрамовокислого натрия растворяют в 2 *л* воды и осторожно нейтрализуют по лакмусу соляной кислотой (1 : 1). Жидкость помещают в большую колбу и пропускают в течение 15—20 мин. не слишком сильный ток сероводорода. Жидкость оставляют стоять в закрытой колбе в течение ночи, затем переносят в большой стакан и прибавляют при перемешивании около $^2/_3$ объема спирта. Вначале надо вести прибавление очень осторожно. Паравольфрамат выпадает в осадок. На другой день раствор декантируют, осадок отсасывают и промывают 50%-ным спиртом до исчезновения окраски в промывных водах. Затем переносят осадок в 4-литровый стакан, прибавляют 1,5 *л* воды и около 2 *см*³ брома и перемешивают несколько минут. Для удаления избытка брома раствор нагревают некоторое время на горелке, не переставая перемешивать, и затем, продолжая нагревать, прибавляют прозрачный насыщенный раствор NaOH до образования постоянной ясной реакции по фенолфталеину. После охлаждения раствор профильтровывают, осаждают спиртом, как описано выше, и сушат. Полученный Na_2WO_4 показывает слабощелочную реакцию по фенолфталеину и растворяется нацело в воде. Он не должен давать и следа окраски с ксаитогеновокислым калием — реактивом на молибдат [474а].

Приготовление фосфорновольфрамового реагента. К 100 *г* Na_2WO_4 прибавляют раствор из 32—33 *см*³ 85%-ной фосфорной кислоты в 150 *см*³ воды. Смесь перемешивают и осторожно нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа на микрогорелке; к концу нагревания раствор обесцвечивают бромной водой, избыток брома удаляют кипячением и раствор после охлаждения доводят до 500 *см*³.

О фотометрическом определении по методу Фолина — Маренци — Лёгга см. работы Шёберля и Рамбахера [474б], Балинта [474в] и Касселя и Бранда [474г]. Последние описывают микрометод определения цистина и цистеина, позволяющий работать с 10—12 *мг* белка. Определение проводится по Фолину — Лёггу в фотометре Пульфриха.

Те же авторы [474д] подробно разбирают условия и скорость появления максимальной окраски фосфорновольфрамовой кислоты с соединеннями, содержащими HS- и SS-группировки. Исследования проведены на цистеине, его эфире, цистеинил-глицине, цистамине, тиогликолевой кислоте, аланилцистеине, глютатионе и ряде других. Большинство соединений реагирует медленнее цистина и цистеина.

О влиянии альдегидов на определение цистина и цистеина см. у Сёлливана и Гесса [474е].

Викери и Уайт [475] восстанавливают цистин оловом до цистеина, осаждают последний окисью меди и после разложения медного меркаптида определяют азот и серу.

---

[474] Folin, J. Bi. **106**, 310 (1934).

[474а] Folin, Trimble, J. Bi. **60**, 474 (1924).

[474б] Schöberl, Rambacher, Bi. Z. **295**, 377 (1937).

[474в] Balint, Bi. Z. **299**, 133 (1938).

[474г] Kassel, Brand, J. Bi. **125**, 115 (1938).

[474д] Kassel, Brand, J. Bi. **123**, 131 (1938).

[474е] Sullivan, Hess, J. Bi. **120**, 537 (1937); **121**, 323 (1937).

[475] Vickery, White, J. Bi. **97**, XVIII (1932); **99**, 701 (1933); Beach, White, J. Bi. **127**, 87 (1939); Graff, Maculla, Graff, J. Bi. **121**, 81 (1937).

Барнштейн[476] определяет цистин и цистеин газометрически окислением иодом и титрованием избытка иода гидразингидратом.

Кун, Биркофер и Квакенбуш[476а] нашли, что цистеин количественно дегидрируется до цистина иодом в уксуснокислой среде. Ими разработан микрометод определения цистеина и цистина, основанный на обратном титровании избытка иода тиосульфатом. Цистин предварительно восстанавливается тиосульфатом. Авторы проводят совместное определение цистина и метионина в несколько видоизмененном приборе Барнштейна.

О полярографическом методе определения цистина см. Брдичка[476б].

Об определении цистина по методу Окуда см. также Сато, Хирано и Кан[476в].

Селливан, Говард и Гесс[476г] указывают, что при определении цистина достаточно вести гидролиз белка в течение 2 час. в присутствии $TiCl_3$; однако удаление солей титана требует особой тщательности.

Кассель и Бранд[476д] внесли ряд существенных изменений в определение метионина и цистина по методу Барнштейна.

Метионин[477]. Определение метионина основано на образовании иодистого метила при нагревании метионина с иодистоводородной кислотой.

Теннис и Коллан[477а] указывают, что метионин окисляется перекисью водорода в 4 *M* растворе $HClO_4$ до $C_4H_8O_2SOCH_3$. В этих условиях цистин и цистеин практически не окисляются. Реакция может служить основой для нового метода определения метионина. Опыты с яичным альбумином дали положительный результат.

Дикарбоновые аминокислоты. Коуэн[477б] предложил следующий микрометод определения глутаминовой кислоты. Глутаминовая кислота окисляется хлорамином Т до β-цианпропионовой кислоты, которая при гидролизе дает янтарную кислоту. Последняя

---

[476] Baernstein, J. Bi. **89**, 125 (1931).

[476а] Kuhn, Birkofer, Quakenbush, B. **72**, 407 (1939).

[476б] Brdicka, Coll. Trav. Chim. Tshecoslov. **5**, 112, 148 (1933); Mikrochemie **15**, 167 (1934); C. **1933**, II, 96; **1934**. I, 424. Kolthoff, Lingane, Chem. Rev. **24**, 1 (1939); Stern, Beach, Macy, J. Bi. **130**, 733 (1939); Sullivan, Hess, Smith, J. Bi. **130**, 741 (1939); Smith, Rodden, J. Research Nat. Bur. Standars 22, 669 (1939).

[476в] Sato, Hirano, Kan, Bull. agr. Chem. Soc. Japan **15**, 123 (1939).

[476г] Sullivan, Howard, Hess, J. Bi. **119**, 721 (1937); Sullivan, Hess, J. Bi. **117**, 422 (1937).

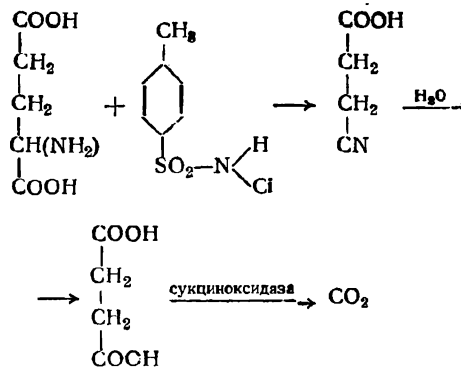
[476д] Kassel, Brand, J. Bi. **125**, 145 (1938).

[477] Baernstein, J. Bi. **106**, 451 (1934); **115**, 25 (1936); Kassel, Brand, J. Bi. **125**, 145 (1938).

[477а] Toennies, Callan. J. Bi. **129**, 481 (1939).

[477б] Cohen, Bi. J. **33**, 551 (1939).

под действием сукциноксидазы распадается до угольной кислоты, которая определяется по объему



Точность метода при содержании глютаминовой кислоты от 10 до 0.1 *мг* около 96%. Определению мешают глютатион и глютамин.

Аримо и Лен [477в] дезаминируют глютаминовую кислоту нитритом натрия до α-оксиглутаровой, а затем окисляют перманганатом до янтарной. Последнюю определяют в виде серебряной соли. Метод пригоден для микро- и макроопределений.

Пуше, Викери и Уэйкман [477г] нашли, что при окислении яблочной кислоты перманганатом в присутствии KBr образуется бромное соединение, летучее с паром, которое в кислой среде дает с динитрофенилгидразином нерастворимое оранжевое соединение. Оно растворяется в водном пиридине с устойчивой синей окраской, которую можно колориметрировать. Реакция может быть использована для определения аспарагиновой кислоты.

Оксиаминокислоты. Блок и Боллинг [477д] определяют треонин окислением его тетраацетатом свинца и колориметрированием ацетальдегида с *p*-оксидифенилом.

Хигаси, Майеда и Матсуока [477е] нашли, что β-окси-α-аминомасляная кислота окисляется бромом до дикетона. Последний кипячением с гидроксиламином переводится в диоксим, который дает с закисным железом комплексную соль бурого цвета. Авторы определили содержание треонина в целом ряде белков.

[477в] Arhimo, Laine, Suomen Kemist. 12, B. 18 (1939). C. 1940, I, 2209.

[477г] Pucher, Vickery, Wakeman, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 6, 288 (1934).

[477д] Block, Bolling, J. Bi. 130, 365 (1939). [Треонин и серии лучше определять периодатным методом. Shinn, Nicolet, J. Bi. 138, 91 (1941); Nicolet, Shinn; J. Bi. 139, 687 (1941). *Прим. ред.*]

[477е] Higasi, Mayeda, Matsuoka, Scient. Papers Inst. phys. chem. Research 35, 170 (1939), C. 1939, II, 181.

Ван-Сляйк, Гиллер и Мак-Фэдьин [477ж] показали, что при действии периодата натрия на оксиаминокислоты происходит количественное отщепление аммиака. Таким путем можно определить сумму оксиаминокислот.

К 10 *см*³ 0,015 *М* раствора оксиаминокислоты прибавляют 0,2 *г* $NaJO_4$ и 10 *см*³ насыщенного раствора K_2CO_3. Выделившийся аммиак отгоняют просасыванием воздуха по Фолину (в аппарате Ван-Сляйка — Куллена для определения мочевины). Аммиак отгоняют в $^1/_{80}$ *N* серную кислоту и оттитровывают $^1/_{80}$ *N* NaOH.

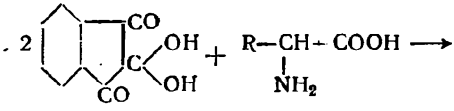
Разные методы определения. Целым рядом авторов изучались кристаллические формы пикратов, флавианатов, медных, фосфорновольфрамовых и фосфорномолибденовых солей. Исследователи указывают, что аминокислоты можно будет, вероятно, определять по кристаллическим формам этих производных [477з].

Дюнн, Инуи и Кирк [477и] изучили кристаллические формы пикролонатов 27 различных аминокислот и указывают, что их можно различить под микроскопом вследствие разного показателя преломления.

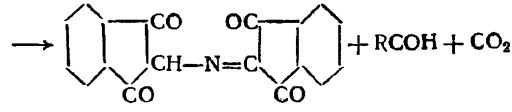
Для количественного определения очень малых количеств аминокислот (0,03—0,3 *мг* аминного азота), например в крови, можно пользоваться методом Фолина [477к]. Он основан на цветной реакции аминокислот с натриевой солью α-нафтохинонсульфокислоты.

Для той же цели можно воспользоваться и нингидринной реакцией [477л].

Нингидрин реагирует с аминокислотами по следующей схеме [477м]:



нингидрин
(трикетогидринденгидрат)



дикетогидриидендикетогидринамин

[477ж] Van-Slyke, Hiller, Mac Fadyen, Hastings, Klemperer, J. Bi. **138**, 287 (1940); Nicolet, Shinn, Am. Soc. **61**, 1615 (1939).

[477з] Bullock, Kirk, Mikrochemie, **18**, 129 (1935); Crosby, Kirk, Mikrochemie **18**, 137 (1935).

[477и] Dunn, Jnoye, Kirk, Mikrochemie **27**, 154 (1939).

[477к] Folin, Ber. ges. Physiol. XIV, 297, (1922); J. Bi. **51**, 377, 393 (1922); Кульберг, Пресман, Биохимия, 4, 542 (1939).

[477л] Cherbuliez, Herzenstein, H. c. A., **17**, 1440 (1934); Polokowski, Moreno-Mortini, A. s. esp. **33**, 574 (1936).

[477м] Grassmann, Arnim, **A. 509**, 288 (1934).

Ван-Слайк и Диллон [477в] установили, что при этом все аминокислоты выделяют количественно угольную кислоту, и разработали метод определения аминокислот. Пептиды, ацильные производные, N-диалкилированные аминокислоты и эфиры аминокислот не выделяют CO_2. Метод дает хорошие результаты].

7. Расщепление аминокислот на оптически активные компоненты [478]

Связанный с аминогруппой углеродный атом в очень многих случаях асимметричен. Так как все аминокислоты, получающиеся при гидролизе белков, за исключением гликоколя, содержат асимметрический атом углерода, то пространственная конфигурация имеет большое значение как в химическом, так в особенности в физиологическом отношении. В связи с этим получение оптически активных аминокислот является очень существенным. Из имеющихся методов расщепления рацемических соединений особенно пригодным для кислот оказался метод связывания их с оптически активными основаниями, так как он позволяет выделить оба компонента. Однако сами аминокислоты не могут дать устойчивых соединений с алкалоидами, поэтому пользуются их производными. Из них особенно удобными оказались ацильные производные (см. стр. 921).

Ход расщепления следующий.

I. Ацилируют аминокислоту, т. е. переводят в формильное, бензоильное или нитробензоильное соединение *.

II. Ацильное производное аминокислоты обрабатывают эквивалентным количеством водного или спиртового раствора алкалоида, например бруцина, стрихнина или цинхонина. Тот из компонентов рацемического соединения, который образует с алкалоидом более трудно растворимую соль, выпадает в первую очередь.

III. Оптически активные ацильные соединения выделяют разложением их алкалоидной соли высчитанным количеством щелочи, а алкалоид отфильтровывают.

IV. Наконец, формильную или бензоильную группы отщепляют кипячением с разбавленной соляной или бромистоводородной кислотой и получают хлор или бромгидрат оптически активной аминокислоты. При этой последней операции возможна обратная рацемизация, которая тем более вероятна, чем прочнее связана ацильная группа и чем энергичнее, следовательно, надо обрабатывать соединение. Легче всего отщепляется формильная группа. В связи с этим формильные производные наиболее удобны для расщепления аминокислот на их оптически активные компоненты.

[477в] Van Slyke, Dillon, Compt. rend. trav. lab. Carlsberg **22**, 480 (1938); Van Slyke и сотр. J. Bi. **141**, 627, 671 (1941). Mason, Bi. J. **32**, 719 (1938); Schlayer, Bi. Z. **297**, 395 (1938).

[478] Об обозначении оптических антиподов буквами *d* и *l* см. E. Fischer, B. **40**, 102 (1907).

* См. Дополнения.

V. Оптически активные аминокислоты выделяются из хлоргидратов обработкой гидроокисью лития. Образовавшийся хлористый литий отмывается спиртом. Общий ход расщепления рацемического лейцина можно представить следующей схемой [478а]:

$$(CH_3)_2-CH-CH_2-\overset{*}{C}H(NH_2)-COOH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{формил-}d,l\text{-лейцин}}{(CH_3)_2-CH-CH_2-CH(NH-CHO)-COOH}$$

Соль бруцина с формил-*d*-лейцином → формил-*d*-лейцин (кристаллизуется)

Соль бруцина

Соль бруцина с формил-*l*-лейцином → формил-*l*-лейцин (получается из маточного раствора).

Кипячение с хлористоводородной кислотой → *d*-лейцинхлоргидрат → *d*-лейцин.

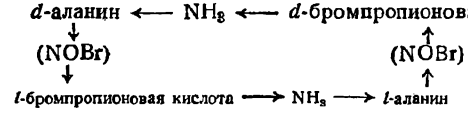
Кипячение с хлористоводородной кислотой → *l*-лейцинхлоргидрат → *l*-лейцин.

О расщеплении аминокислот на оптически активные компоненты в виде солей эфиров аминокислот с *d*-камфарной или *d*-бромкамфарной сульфокислотой см. Коломбано [478б].

[Хлорацетил-*d,l*-лейцин был разложен на оптические компоненты при помощи *α*-фенилэтиламина [479]. *Доп. перев.*]

Определение оптической активности аминокислот производят в водном, кислотном или щелочном растворах.

При определении пространственной конфигурации аминокислот следует принимать во внимание возможность вальденовского обращения. Подобное обращение наблюдалось впервые у аланина:



Все исследованные аминокислоты подвергаются этому превращению при действии нитрозилбромида.

У валина следует допустить двойное обращение. Эфиры аминокислот, напротив, реагируют без изменения направления угла вращения [480]. Так как *α*-бромпроизводные жирных кислот также дают оптические изомеры, то было интересно получить и оптически активные галоидозамещенные кислоты [481].

[478а] $\overset{*}{C}$ — асимметрический атом углерода.

[478б] Colombano, G. 44, I, 97 (1914); Berg, J. Bl. 115, 9 (1936).

[479] Abderhalden, Schmitz, Bl. Z. 214, 158 (1929).

[480] E. Fischer, B. 40, 489 (1907); Fischer, Scheibler, B. 41, 889, 289 (1908); 42, 1219 1909); см. также E. Fischer, Raske, B. 40, 1051 (1907).

[481] E. Fischer, Carl, B. 39, 3996 (1906); Ramberg, A. 349, 324 (1906); Fischer, Warburg, A. 340, 172 (1905); Fischer, B. 40, 502 (1907).

Превращение *l*-лейцина в *l*-α-бромизокапроновую кислоту. 10 *г* бромгидрата *l*-лейцина обливают 60 *г* 49%-ного водного раствора бромистого водорода. При этом растворяется только часть лейцина. К раствору, тщательно охлажденному охладительной смесью, прибавляют по каплям в течение нескольких часов при сильном механическом перемешивании концентрированный водный раствор 13 *г* нитрита натрия (3 моля). Постепенно кристаллы исчезают и выделяется темнокоричневое масло. После разбавления водой его извлекают эфиром. Эфирную вытяжку сушат сернокислым натрием, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме при 1 *мм* давления.

[По данным Абдергальдена, при превращении аминокислот с разветвленной цепью в α-бромкислоты вальденовское обращение не имеет места [482].

Ацетильные производные [483] оптически деятельных аминокислот рацемизуются в водно-щелочных растворах в присутствии уксусного ангидрида. Формильные производные рацемизуются значительно медленнее.

Картер и Стивенс [483а] доказали экспериментально, что рацемизация ацильных производных аминокислот идет с образованием азлактоновых колец.

Ацетилцистин разлагается с выделением серы и сероводорода. Ацетилпролин не имеет водорода у азота и поэтому не видоизменяется.

Бергман [483б] с сотрудниками показал, что ацильные производные природных аминокислот дают с анилином при действии ферментов броммелина и папаина анилиды. На этом основан метод разделения рацемической смеси аминокислот на оптические изомеры *.

Разделение *d,l*-лейцина на оптические изомеры. 6,5 *г* *d,l*-лейцина превращают в карбобензоксипроизводное. Последнее растворяют в 44 *см*³ 1*N* едкого натра, добавляют 75 *см*³ 2*N* уксуснокислого натрия, 1 *см*³ ледяной уксусной кислоты, 0,5 *г* цистеина, 150 *см*³ цитратного буфера (pH = 5) 6,5 *см*³ анилина, 150 *см*³ раствора папаина и 500 *см*³ воды. Смесь взбалтывают при 40° в течение недели. Карбобензокси-*l*-лейцинанилид выделяется почти количественно. Фильтрат подкисляют 5*N* HCl и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки обрабатывают раствором $KHCO_3$. Полученный раствор после подкисления выделяет сироп, который извлекают эфиром. Эфирный раствор упаривают в вакууме; оставшееся в виде сиропа карбобензоксипроизводное *d*-лейцина разлагают каталитическим восстановлением над Pd в растворе метилового

---

[482] Abderhalden, Schweitzer, Z. physiol. Ch. **206**, 116 (1932). См. также Abderhalden, Zeisset, Z. physiol. Ch. **200**, 179 (1931).

[483] du Vigneaud, C. Meyer, J. Bi. **98**, 295 (1932; du Vigneaud, Sealok, J. Bi. **96**, 511 (1932); Bergmann, Zervas, Bi. Z. **203**, 280 (1928); Bergmann, Delis, A. **458**, 70 (1927); см. также du Vigneaud, C. Meyer, J. Bi. **99**, 143 (1932).

[483а] Carter, Stevens, J. Bi. **133**, 117 (1940).

[483б] Bergmann, Behrens, Dohe ty. J. Bi. **121**, 7 (1938); Bergmann, Fraenkel-Conrat, Dohetry, J. Bi. **124**, 1 (1938); Bergmann, Fraenkel-Conrat, J. Bi. **119**, 714 (1937).

* См. Дополнения.

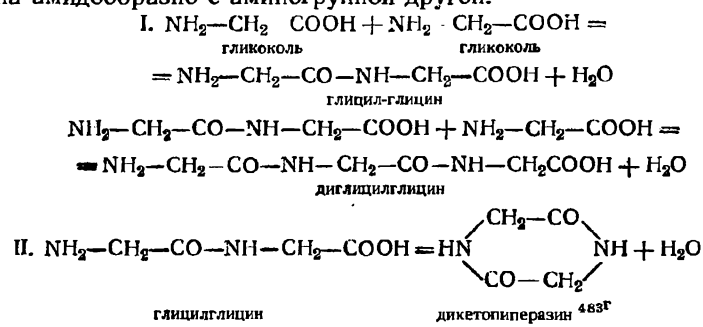
спирта с соляной кислотой. После фильтрования и выпаривания в вакууме получают ~ 4 *г* кристаллического хлоргидрата *d*-лейцина.

Приготовление раствора папаина. 90 *мг* фермента растворяют в смеси из 10 *см*³ воды и 10 *см*³ цитратного буфера (pH = 5) и через ½ часа фильтруют.

По данным Доэрти и Бергмана [483в] пептиды, содержащие *d*-конфигурацию аминокислоты, также реагируют с анилином, но значительно медленнее, чем природные, и в присутствии особенно активного фермента. *Доп. перев.*]

Дикетопиперазины и полипептиды

Из производных аминокислот, образованных из двух или более молекул аминокислот, особенно большое значение имеют те производные, у которых карбоксильная группа одной аминокислоты связана амидообразно с аминогруппой другой.



Соединения, получающиеся по уравнению I, были названы Э. Фишером полипептидами. В этих соединениях аминогруппы связаны друг с другом таким же образом, как это частично имеет место в белках.

Из продуктов гидролиза белка удалось выделить полипептиды, которые оказались идентичными с синтетическими. Синтезированные до последних лет полипептиды были почти исключительно производными простейших α-аминокислот. [После разработки Бергманом и Цервасом нового способа получения полипептидов получен целый ряд соединений из диаминокислот, дикарбоновых окси- и серусодержащих аминокислот. *Доп. перев.*]

Ангидриды, дикето- или диацилпиперазины, образующиеся по уравнению II, также представляют определенный интерес, так как они, возможно, имеют определенное значение в организме и часто встречаются в продуктах гидролиза белка [483д].

[483в] Behrens, Doherty, Bergmann, J. Bi. 136, 61 (1940); Fruton, Irving, Bergmann, J. Bi. 133, 703 (1940).

[483г] Дикетопиперазин можно рассматривать как лактам глицилглицина. *Прим. ред.*

[483д] Гораздо чаще, нежели пептиды. *Прим. ред.*

Кроме того, они являются удобным исходным материалом, в особенности легко доступный глицинангидрид, для синтеза аминокислот, по методу Сасаки (см. стр. 870).

А. ДИКЕТОПИПЕРАЗИНЫ

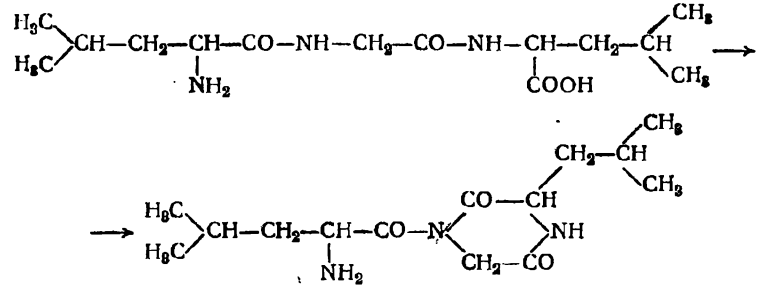
I. Получение дикетопиперазинов

1. Получение дикетопиперазинов нагреванием аминокислот *

Дикетопиперазины получаются при нагревании аминокислот в токе углекислого газа [484] или хлористоводородного газа [485], а еще лучше, повидимому, при нагревании с глицерином [486]. В последнем случае удается получнть даже смешанные дикетопиперазины, если применять смесь из нескольких аминокислот.

Так, из гликоколя и аланина получаются глицилаланнангидрид, из гликоколя и лейцина — глициллейцинангидрид.

[Абдергальден и Шваб [487] полагают, что при нагревании трипептидов с глицерином до 180—190° образуются аминоацильные производные дикетопиперазинов. Например, из лейцилглициллейцина — лейцилглициллейцинангидрид:



Однако, строение последних окончательно доказано не было. *Доп. перев.*]

2. Получение дикетопиперазинов нагреванием эфиров аминокислот *

Второй важный метод получения дикетопиперазинов основан на превращении эфиров α-аминокислот в ангидриды. У эфира гликоколя подобное превращение происходит частично уже при комнатной температуре, легче при 150—180° в запаянных трубках [487а].

---

[484] Hesse, Limpricht, A. **116**, 201 (1860).

[485] Kohler, A. **134**, 367 (1865).

[486] Maillard, C. r. **153**, 1078 (1911); A. ch. (9), **1**, 519 (1914); **2**, 210 (1914); Ravenna, Nucorini, G. **60**, 140 (1930).

[487] Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **148**, 263 (1925). **149**, 299 (1925); **158**, 75 (1925).

[487а] При этом главным образом образуется полимер дикетопиперазина. *Прим. ред.*

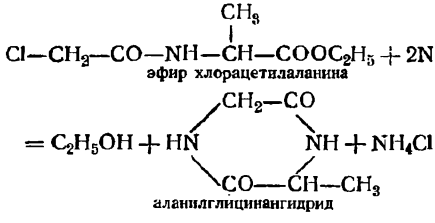
* См. Дополнения.

Этим способом было получено очень большое число дикетопиперазинов. Особенно легко реакция идет с метиловыми эфирами аминокислот [488], для которых в большинстве случаев достаточно нагревания до 100°. [Медленнее всего реагируют бензиловые эфиры. Нормальные пропиловые и амиловые эфиры циклизуются значительно быстрее, чем изопроизводные. Большое значение при этой реакции имеют следы воды [489]. Абсолютно сухой эфир гликоколя может сохраняться в течение долгого времени без изменения. *Доп. перев.*]

Аминокислоты, содержащие четвертичный углеродный атом, как, например, эфир α-аминодиэтилуксусной кислоты, ангидризуются только с трудом [490].

3. Получение дикетопиперазинов из эфиров галоидациламинокислот и аммиака

Очень удобным методом для получения дикетопиперазинов, в особенности смешанных, является метод, основанный на взаимодействии аммиака и эфиров аминокислот, содержащих α-галоидацил [491]



4. Получение дикетопиперазинов из дипептидов *

В некоторых случаях дипептиды переходят при плавлении в соответствующие дикетопиперазины [492]. Эфиры дипептидов можно легко перевести в ангидриды при помощи спиртового раствора аммиака или этилата натрия [493].

[По Абдергальдену, эфиры трипептидов дают в этих условиях ангидриды, связанные по азоту с аминокислотой. Из метилового эфира лейцилглициллейцина получен лейцилглициллейцинангидрид. Из метилового эфира *d,l*-лейцилглицил-*d,l*-серина — *d,l*-лейцилглицил-*d,l*-серинангидрид.

[488] Fischer, Suzuki, B. **38**, 4173 (1905).
[489] Abderhalden, Suzuki, Z. physiol. Ch. **176**, 101 (1928).
[490] Rosenmund, B. **42**, 4470 (1909); Franchimont, Fridmann, Rec. **27**, 197 (1908).
[491] E. Fischer, Otto, B. **36**, 2112 (1903); Matsui, J. Biochem. (Japan) **17**, 163 (1933); C. **1933**, II, 395, 396. Ishiyama, J. Biochem. (Japan) **17**, 285 (1933); C. **1933**, II, 396.
[492] E. Fischer, A. **340**, 126 (1905); Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **164**, 274 (1927); **171**, 82 (1927).
[493] Fischer, Fourneau, B. **34**, 2868 (1901); Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **234**, 181 (1935); Tazawa, Acta phytochimica **8**, 331 (1935); Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **212**, 61 (1932).

* См. Дополнения.

Однако циклизация метиловых эфиров трипептидов — диглицилглицина, аланилглицилглицина и лейцилглицилглицина, проведенная в условиях, указанных Абдергальденом, приводит не к ангидридам с боковой цепью, а к свободным дикетопиперазинам [493а].

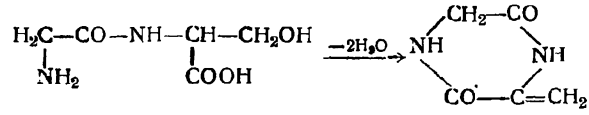
По Лихтенштейну [493б], дипептиды при нагревании с β-нафтолом до 135—150° переходят в дикетопиперазины. Трипептиды отщепляют аминокислоту со свободным карбоксилом, и дипептид циклизуется. Тетрапептиды циклизуются, образуя два дикетопиперазина. *Доп. перев.*]

5. Получение дикетопиперазинов из α-амино-γ-оксикислот

Лактон α-амино-γ-оксивалериановой кислоты перегруппировывается и полимеризуется в пиперазиновое производное уже при комнатной температуре. Подобное превращение, повидимому, свойственно и другим α-амино-γ-оксикислотам [494].

6. Получение дикетопиперазинов из хлоргидратов эфиров пептидов оксиаминокислот и цистина [495]

[Из хлоргидратов эфиров пептидов, содержащих оксиаминокислоту, образуются ненасыщенные ангидриды. Реакция идет при действии тионилхлорида и последующей обработке аммиаком или уксусиокислым натрием



О свойствах и превращениях последних см. литературу [496]. *Доп. перев.*]

III. Свойства и поведение дикетопиперазинов *

Дикетопиперазины представляют собой кристаллические вещества с высокими точками разложения. Большинство из них имеет горький вкус.

1. Растворимость

Дикетопиперазины растворяются в воде, хотя и несколько труднее, чем пептиды и аминокислоты. Водные растворы их реагируют нейтрально [497]. Многие ангидриды растворяются в органических растворителях: уксусноэтиловом эфире, хлороформе, серном эфире и т. д. Этим обычно пользуются для отделения их от пептидов и аминокислот.

[493а] Лерман, Гаврилов, ЖОХ **11**, 127 (1941).

[493б] Lichtenstein, Am. Soc. **60**, 560 (1938).

[494] E. Fischer, Leuchs, B. **35**, 3798 (1902).

[495] Bergmann, Miekeley, Z. physiol. Ch. **140**, 128 (1924); **146**, 247 (1925); A. **458**, 40 (1927).

[496] Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I. T. II, H. 4, 822 (1929).

[497] Abderhalden, Haas, Z. physiol. Ch. **151**, 118 (1926).

* См. Дополнения.

2. Качественные реакции

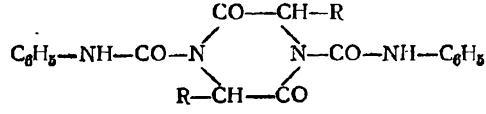
Дикетопиперазины дают с пикриновой кислотой в содовом растворе интенсивное коричнево-красное окрашивание (пикриновая реакция) [498*].

Ангидриды, замещенные по азоту, дают положительную пикриновую реакцию, а замещенные по кислороду, — отрицательную [499].

Проведение реакции. Исследуемое вещество растворяют или суспендируют в небольшом количестве (1—2 *см*³) воды и прибавляют 0,5 *см*³ насыщенного водного раствора пикриновой кислоты и 2—3 *г* кристаллической соды. Смесь кипятят ½—1 мин. Если вещество трудно растворимо в воде, то реакцию проводят в спирте и подщелачивают раствор алкоголятом натрия [499a].

m-Динитробензол и *m*-динитробензойная кислота также оказались специфичными для ангидридов. Они дают с ними розовое окрашивание [500].

С фенилизоцианатом дикетопиперазины образуют 1,4-дифенилкарбаминовые кислоты с выходом свыше 90% [501]



3. Алкилирование и ацилирование

Дикетопиперазины дают с галоидалкилами производные по азоту, но реакция идет не гладко.

Об условиях бензилирования ангидридов см. работу Гренахера, Шеллинга и Шлоттера [502].

Дикетопиперазины образуют с ароматическими альдегидами дибензальные производные (реакция Сасаки) [503].

С алифатическими альдегидами реакция не идет.

В присутствии уксусного ангидрида формальдегид реагирует с глициновым ангидридом по азоту [504].

Дикетопиперазины ацилируются по азоту. При нагревании с муравьиной кислотой глицинангидрид дает диформильное произ-

---

[498] Abderhalden, Komm. Z. physiol. Ch. **139**, 183 (1924); **140**, 103 (1924); Morel, Preceptis, C.r. **187**, 236 (1928); см. также Weiese, Tropp, Z. physiol, Ch. **178**, 125 (1928).

[499] Karrer, Gränacher, H. c. A. **6**, 1108 (1923).

[499a] С алкоголятом натрия проводить реакцию нельзя, ибо она маскируется бурой окраской пикрата натрия. *Прим. ред.*

[500] Abderhalden, Komm, Z. physiol. Ch. **140**, 100 (1924).

[501] Lüdtke, Z. physiol. Ch. **150**, 215 (1925); **139**, 200 (1924).

[502] Gränacher, Schelling, Schlotter, H. c. A. **8**, 874 (1925).

[503] Sasaki, B. **54**, 163, 168, 2056 (1921); Sasaki, Hashimoto, Z. physiol. Ch. **146**, 253 (1926); см. также Richardson, Welch, Calvert, Am. Soc. **51**, 3074 (1929; Hidenosuke Ueda, C. **1928**, I, 1047, 2618.

[504] Bergmann, Mlekeley, Kann, Z. physiol. Ch. **146**, 253 (1925).

* См. Дополнения.

водное [505]. Под действием уксусного ангидрида образуются диацетильные производные. Так, например, получены диацетильные производные *d,l*-лейцилглицинангидрида, глицилаланинангидрида и глицинангидрида [506]. С хлористым ацетилом реакция не идет.

Ангидриды способны давать также молекулярные соединения: таковы соединения с ароматическими аминокислотами [507], с триптофаном [508] и с солями тяжелых металлов [509].

При сплавлении дикетопиперазинов с пиридинсульфотриоксидом получаются сульфированные по азоту соединения [510]. Под действием кислот они отщепляют сульфогруппу, а под действием щелочей превращаются в сульфопептиды.

4. Отношение к окислителям

Под действием марганцевокислого цинка ангидриды окисляются до оксамидов [511]. Реакция идет не количественно. При действии гипобромита в нейтральной среде дикетопиперазины бромируются по азоту. В щелочной среде ангидриды распадаются. При этом одна из аминокислот превращается в жирную кислоту, содержащую на один углеродный атом меньше, чем исходная, а другая не изменяется. Например, лейцинангидрид распадается на валериановую кислоту и лейцин [512]. При окислении дикетопиперазинов перекисью водорода образуется сложная смесь продуктов [513].

5. Отношение к восстановителям

Дикетопиперазины восстанавливаются натрием в спиртовом растворе до соответствующих пиперазинов [514]. Реакция идет неколичественно.

Глицинангидрид восстанавливается на ртутном катоде в сернокислотной среде до пиперазина [514а].

6. Действие щелочей и кислот [515]

Под действием разбавленных щелочей и кислот дикетопиперазины расщепляются до дипептидов. Щелочи действуют значительно

[505] Abderhalden, Stix, Z. physiol Ch. **133**, 240 (1924).

[506] Franchimont, Friedmann, Rec. **27**, 192 (1908).

[507] Pfeiffer, Angern, Z. physiol. Ch. **143**, 265 (1925); **164**, 182 (1927).

[508] Pfeiffer, Organische Molekülverbindungen, стр. 319 (1927).

[509] Asahina, Z. physiol. Ch. **179**, 83 (1928); Asahina, Dôno, Z. physiol. Ch. **186**, 133 (1929).

[510] Baumgarten, Marqgraff, Dammann, Z. physiol. Ch. **209**, 145 (1932).

[511] Abderhalden, Klarmann, Komm, Z. physiol. Ch. **140**, 92 (1924); **143**, 128 (1925).

[512] Goldschmidt, Wlberg, Nagel, Martin, A. **456**, 1 (1927).

[513] Lüdtke, Z. physiol. Ch. **143**, 158 (1925); Abderhalden, Komm, Z. physiol. Ch. **144**, 234 (1925).

[514] Abderhalden, Klarmann, Schwab, Z. physiol. Ch. **135**, 180 (1924); **139**, 73, 177 (1924); Гаврилов, Bl. [4], **37**, 1651 (1925).

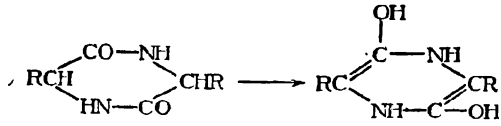
[514а] Гаврилов, Коперина, ЖОХ **9**, 1394 (1939); Wrede, H. **206**, 146 (1932).

[515] Abderhalden, Mahn, Z. physiol. Ch. **169**, 211 (1927); Яичников, Bl. Z. **190**, 114 (1927); см. также Srinivasan-Sreenivasaya, J. Bi. **105**, 563 (1934); Abderhalden, Schnitzler. Z. physiol. Ch. **164**, 169 (1927); Fischer, B. **38**, 607 (1905): Freudenberg, B **65**, 1183 (1932).

быстрее, чем кислоты. По Абдергальдену между ангидридом и дипептидом устанавливается равновесие [516].

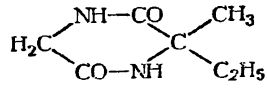
Пиридин понижает скорость распада [517].

Щелочные растворы оптически деятельных дикетопиперазинов теряют при стоянии свою активность. По Левину, эта рацемизация обусловливается переходом ангидрида из кетоформы в энольную, что влечет за собой исчезновение асимметрического атома углерода [518].

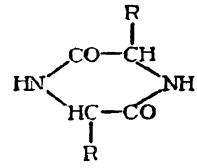


Рацемизация идет тем легче, чем труднее гидролизуется ангидрид. Особенно легко рацемизуются фенилсодержащие соединения.

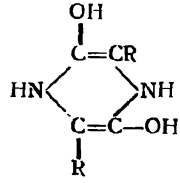
У тех ангидридов, которые содержат аминокислоты с четвертичным углеродным атомом, как, например, у глицил-*d*-изовалин-ангидрида, оптическое вращение не изменяется



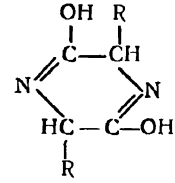
Наряду с общепринятой формулой дикетопиперазинов [519]



предполагают существование энольных форм по углероду (I) и по азоту (II)



I



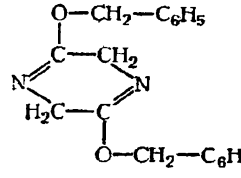
II

[516] Abderhalden, Haas, Z. physiol. Ch. **151**, 120 (1926); **155**, 205 (1926).
[517] Levene, Rothen, Steiger, Osaki, J. Bi. **86**, 723 (1930).
[518] Levene, Pfaltz, J. Bi. **63**, 661 (1925); Levene, Steiger, J. Bi. **86**, 703 (1930); Levene, Steiger, Marker, J. Bi. **93**, 695 (1931); Levene, Bass, Steiger, J. Bi. **81**, 697 (1929).
[519] E. Fischer, B. **39**, 569 (1906).

Энолизированные по углероду дикетопиперазины получаются следующими способами: а) при нагревании ангидридов с анилином [520]; б) при нагревании дипептидов с дифениламином до 200—230° [521]; в) при нагревании ангидридов и аминокислот с глицерином в присутствии тирозина [522].

Энолизированные дикетопиперазины обесцвечивают перманганат, дают сильную ксантопротеиновую реакцию и окрашиваются тетранитрометаном в канареечно-желтый цвет [523]. С диазометаном они образуют метилированные производные, с озоном дают озониды [524]. Щелочи расщепляют энольные формы ангидридов легче, чем кетоформы, образуя в некоторых случаях энолизированные пептиды [525].

Энолизированный ангидрид по азоту известен только один — О,О-дибензильное производное глицинангидрида [526]



Дикетопиперазины не расщепляются ферментами [527, 527а].

По вопросу об отношении дикетопиперазинов к ферментам см. также Тамура [527б]. *Доп. перев.*] *

Б. ПОЛИПЕПТИДЫ

I. Получение полипептидов

1. Получение полипептидов из эфиров аминокислот и пептидов *

Самый простой способ получения полипептидов заключается в нагревании эфиров аминокислот до высокой температуры.

Эфир гликоколя дает уже на холоду эфир триглицилглицина

---

[520] Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **153**, 83 (1926); Abderhalden, Rossner, Z. physiol. Ch. **163**, 149 (1927).

[521] Abderhalden, Gebelein, Z. physiol. Ch. **152**, 125 (1926); Abderhalden, Haas, Z. physiol. Ch. **153**, 147 (1926).

[522] Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **149**, 100, 298 (1925).

[523] Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **149**, 100, 298 (1925).

[524] Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **157**, 140 (1926).

[525] Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **152**, 88 (1925); **153**, 283 (1926).

[526] Karrer, Gränacher, H. c. A. **6**, 1108 (1923); **7**, 763 (1924).

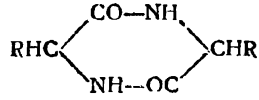
[527] Waldschmidt-Leitz, Z. physiol. Ch. **244**, 221 (1936).

[527а] Вопрос о расщепляемости ферментами до сих пор считается не разрешенным. В последнее время все же надо отметить большое накопление фактов в сторону возможности такого расщепления, в особенности у дикетопиперазинов, имеющих функциональные группы помимо цикла (COOH, NH_2); Ischiyama, C. **1933**, III, 3961. *Прим. ред.*

[527б] Tamura, J. Biochem. (Japan) **27**, 335 (1938); C. **1939**, I, 1165.

* См. Дополнения.

$NH_2 — CH_2 — CO(NH — CH_2 — CO)_2 — NH — CH_2 — CO_2C_2H_5$, который был назван Курциусом [528] биуретовым основанием. Однако в случае α-аминокислот обычно идет дальнейший распад и образуются дикетопиперазины (см. стр. 991).



Реакция идет хорошо с β-амино- и диаминокислотами. Метиловые эфиры и в этом случае оказались более реакционноспособными, чем этиловые [529]. Таким же образом конденсируются эфиры полипептидов, что может служить основой для метода получения высших полипептидов из низших.

Так, из метилового эфира диглицилглицина образуется метиловый эфир пентаглицилглицина

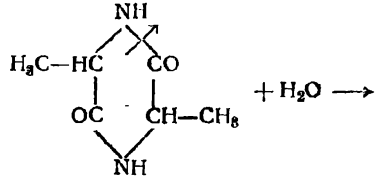
$$2NH_2—CH_2—CO(NH—CH_2—CO)—NH—CH_2—CO_2CH_3 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow NH_2—CH_2—CO(NH—CH_2—CO)_4—NH—CH_2—CO_2CH_3.$$

Получение метилового эфира пентаглицилглицина. Размельченный метиловый эфир диглицилглицина насыпают тонким слоем в колбу, которую затем нагревают открытой при 100°. При встряхивании с едким натром эфир пентаглицилглицина переходит в свободный гексапептид.

При помощи этого метода получаются полипептиды, состоящие только из одноименных аминокислот. В качестве побочных соединений образуются продукты дальнейшей конденсации эфиров.

2. Получение полипептидов расщеплением дикетопиперазинов

Например, из аланинангидрида образуется аланилаланин:



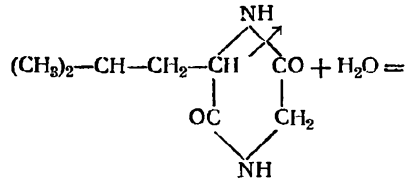
$$\longrightarrow COOH—CH(CH_3)—NH—CO—CH(CH_3)—NH_2$$

Дикетопиперазины, состоящие из двух различных аминокислот, могут при гидролизе дать два разных дипептида в зависимости от того, в каком месте произойдет расщепление. Так, например, лейцилглицинангидрид [530] может распасться до лейцилглицина по

---

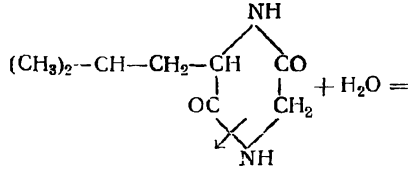
[528] Curtius, B. **16**, 753 (1883); Curtius, B. **37**, 1284 (1904).
[529] Fischer, B. **39**, 471 (1906); см. также Abderhalden, Reich, Z. physiol. Ch. **178**, 169 (1928).
[530] E. Fischer, Schraut, A. **354**, 21 (1907).

уравнению



$$= (CH_3)_2-CH-CH_2-CH(NH_2)-CO-NH-CH_2-COOH$$

или до глициллейцина по уравнению



$$= NH_2-CH_2-CO-NH-CH[CH_2-CH(CH_3)_2]-COOH$$

Расщепление производится одним из следующих способов.

а) При непродолжительном нагревании с концентрированной соляной кислотой [531] образуется хлоргидрат дипептида. При нагревании со спиртовой соляной кислотой получается хлоргидрат эфира дипептида. Лейцинангидрид расщепляется лучше всего при получасовом нагревании с бромистоводородной кислотой, насыщенной при 0°. [В некоторых случаях пользуются и серной кислотой [531а]. *Доп. перев.*]

б) Действием разбавленных щелочей. Этот метод более удобен [532]. Нормальный раствор едкого натра расщепляет глициновый ангидрид при комнатной температуре в течение 15—20 мин. Выделение дипептидов не представляет трудностей, если нейтрализацию щелочи проводить иодистоводородной или уксусной кислотой. Образующиеся иодистый или уксуснокислый натрий в отличие от дипептидов легко растворимы в спирте. Дикетопиперазины, состоящие из аминокислот с большим числом углеродных атомов, расщепляются медленнее. Так, ангидриды α-аминомасляной кислоты и гистидина [533] надо взбалтывать со щелочью несколько дней. Лейцинангидрид расщепить пока не удалось.

Получение гистидилгистидина. 1. Гистидинангидрид. Метиловый эфир гистидина нагревают несколько часов в запаянной трубке до 100°. Выделившиеся кристаллы промывают спиртом и эфиром и перекристаллизовывают из горячей воды.

Гистидилгистидин. При встряхивании 1 *г* гистидинангидрида в течение 24 час. при комнатной температуре с 50 *см*³ 1*N* раствора едкого

---

[531] E. Fischer, Leuchs, B. **35**, 3798 (1902).

[531а] Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **234**, 186 (1935).

[532] E. Fischer, B. **35**, 1103 (1902); Freudenberg, B. **65**, 1183 (1932).

[533] E. Fischer, Suzuki, B. **38**, 4185 (1905); см. также Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **234**, 188 (1935).

натра образуется прозрачная жидкость. Ее оставляют стоять при комнатной температуре еще на 24 часа, а затем нейтрализуют 50 *см*³ 1*N* соляной кислоты. Дипептид выделяют в виде пикрата.

3. Синтез полипептидов из галоидацилпроизводных *

Галоидосодержащие ацилы вводятся легко в аминокислоты. При действии на образовавшиеся соединения аммиаком получаются дипептиды

$$Cl—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH + 2NH_3 =$$
$$= NH_4Cl + NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH$$

Дипептиды могут в свою очередь реагировать с галоидосодержащими кислотами и после обработки аммиаком переходить в трипептиды и т. д.

$$Cl—CH_2—CO—NH—CH_2—CONH—CH_2—COOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—CONH—CH_2—COOH$$

Этим методом были получены тетра- и пентапептиды.

Наряду с основной реакцией идет отщепление галоидоводородной кислоты и образуются побочные ненасыщенные соединения.

Получение глицилвалина. 1. Хлорацетил-*d*-валин[534]. 10 *г* *d*-валина растворяют в 42,5 *см*³ 2 *N* раствора едкого натра (1 моль). К охлажденному смесью снега и соли раствору прибавляют в течение 20 мин. при взбалтывании попеременно (в 5 порций) 19,3 *г* свежеперегнанного хлорацетилхлорида (2 моля) и 93,5 *см*³ 2*N* раствора едкого натра (2,2 моля). Запах хлорангидрида кислоты исчезает очень быстро. Прозрачную жидкость пересыщают 22 *см*³ 5*N* соляной кислоты. Вскоре начинается выделение призматических кристаллов. Смесь оставляют на несколько часов во льду, затем фильтруют и промывают холодной водой. Получают 11 *г* вещества.

Оставшееся в фильтрате вещество извлекают эфиром после сгущения в вакууме. Эфирный раствор сушат сернокислым натрием, сильно концентрируют и обрабатывают петролейным эфиром. Тотчас же выпадают микроскопически мелкие призмы. Общий выход 84% от теории.

2. Глицил-*d*-валин. Хлорацетильное производное обливают 25%-ным водным раствором аммиака (большой избыток) и оставляют стоять в запаянной трубке 3 дня.

Аналогично реагируют аминокислоты с высоким содержанием углерода, например *α*-аминостеариновая кислота [535].

[Полипептиды и хлорацетилпептиды легко расщепляются щелочами, поэтому полезно тотчас после конца сочетания подкислить раствор. Насыщенный раствор аммиака расщепляет диглицилглицин при 37°. Выход последнего значительно улучшается, если вести аминирование при комнатной температуре [536]. Дюнн, Бетлер и Дикерс [537] получают глицилглицин из гликоколя и хлорацетилхлорида с 45%-ным выходом.

---

[534] E. Fischer, Scheibler, A. **363**, 136 (1908); см. также Abderhalden, Rossner, Z. physiol. Ch. **163**, 261 (1927).

[535] E. Fischer, Kropp, A. **362**, 338 (1908).

[536] Abderhalden, Brockmann, Z. physiol. Ch. **170**, 146 (1927). [Это относится, главным образом, к глициновым пептидам. *Прим. ред.*]

[537] Dunn, Butler, Deakers, J. Bi. **99**, 217 (1932).

* См. Дополнения.

О зависимости между строением галоидацилпептидов и скорости их расщепления и аминирования см. работы Абдергальдена и сотрудников [537а]. *Доп. перев.*]

Реакция с галоидацилом идет особенно гладко и надежно тогда, когда эфиры аминокислоты или пептида растворены в безводном растворителе — эфире, бензоле.

4. Получение полипептидов действием азидов гиппуровой кислоты *

Курциус [538] использовал для синтеза пептидов азид гиппуровой кислоты $C_6H_5CONH-CH_2CON_3$. Однако одновременно с отщеплением бензоильной группы происходит и разрыв пептидной цепи.

[Шёнхаймер [539] заменил бензоильный остаток толуолсульфонильным ($CH_3-C_6H_4-SO_2$), который легко отщепляется в виде толилмеркаптана при нагревании ацилпептида с иодистоводородной кислотой (уд. в. 1,56) до 50°

$$CH_3-C_6H_4-SO_2-NH-CH_2-CO_2C_2H_5 + NH_2-NH_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3-C_6H_4-SO_2-NH-CH_2-CO-NH-NH_2 \xrightarrow{HNO_2}$$

$$\longrightarrow CH_3-C_6H_4-SO_2-NH-CH_2-CON_3 + NH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-COOH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3-C_6H_4-SO_2-NH-CH_2-CO-NH-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-COOH \xrightarrow{HJ}$$

$$\longrightarrow NH_2-CH_2-CO-NH-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-COOH + CH_3-C_6H_4SH$$

Таким путем получен целый ряд дипептидов. *Доп. перев.*]

5. Синтез полипептидов, основанный на удлинении цепи со стороны карбоксила

1. Вместо галоидацила в аминокислоту или полипептид можно также ввести и остаток галоидацилполипептида. Однако галоидацилполипептид не всегда удается синтезировать.

Хлорангидриды получаются при действии на пептиды пятихлористого фосфора в присутствии ацетилхлорида.

Получение α-бромизокапронилглицилхлорида [540]. 3 *г* мелко размельченного α-бромизокапронилглицина обливают 20 *см*³ свежеперегнанного ацетилхлорида и

[537а] Abderhalden, Schweitzer, F. **11**, 382 (1930); **12**, 231, 601 (1931); **13**, 115 (1931); Abderhalden, Zeisset, F. **11**, 170 (1930); Abderhalden, Bahn, F. **11**, 399 (1930); Abderhalden, Schweitzer, Z. physiol. Ch. **206**, 116 (1932); Abderhalden, Heumann, Z. physiol. Ch. **205**, 271 (1932).

[538] Curtius, J. pr. (2) **70**, 53 1904).

[539] Schönheimer, Z. physiol. Ch. **154**, 203 (1926); см. также Fischer, B. **48**, 368 (1915).

[540] E. Fischer, B. **36**, 2988 (1903).

* См. Дополнения.

после прибавления 3 *г* пятихлористого фосфора взбалтывают в течение 10—15 мин. до образования прозрачной жидкости. Жидкость упаривают при 0° в высоком вакууме. Хлорангидрид остается в колбе.

При действии полученным хлорангидридом на эфир гликоколя образуется эфир бромизокапронилглицилглицина, который дает с аммиаком пептид, или же его можно вновь хлорировать и сочетать с другим пептидом.

Получение гексапептида[541]. При сочетании α-бромизокапронилхлорида с диглицилглицином образуется α-бромизокапронилдиглицилглицин; его перекристаллизовывают из горячего спирта и обрабатывают пятихлористым фосфором в присутствии хлористого ацетила. Образовавшийся продукт куппелируют в щелочной среде с глицилглицином. Под действием насыщенного водного раствора аммиака полученное производное переходит уже при комнатной температуре в гексапептид лейцилтетраглицилглицин

$$C_4H_9-CHBr-CO(NH-CH_2-CO)_2-NH-CH_2-COCl +$$

α-бромизокапронилдиглицилглицилхлорид

$$+ H_2N-CH_2-CO-NH-CH_2-COOH \longrightarrow$$

глицилглицин

$$\longrightarrow C_4H_9-CHBr-CO(NH-CH_2-CO)_4-NH-CH_2-COOH \xrightarrow{NH_3}$$

α-бромизокапронилтетраглицилглицин

$$C_4H_9-CH(NH_2)-CO(NH-CH_2-CO)_4-NH-CH_2-COOH$$

лейцилтетраглицилглицин

Так как высшие полипептиды не растворимы в спирте, то их нужно специально подготовить для хлорирования. Для этой цели их растворяют в разбавленном едком натре, высаживают при низкой температуре соляной кислотой и осторожно сушат в вакууме над пятиокисью фосфора[542]. Для превращения их в полипептид лучше всего пользоваться чистым жидким аммиаком. Однако и в этом случае физические свойства этих соединений заставляют принимать особые меры предосторожности.

Получение лейцилоктаглицилглицина[543]. 25—30 *см*³ жидкого аммиака помещают в трубку и прибавляют постепенно 2 *г* α-бромизокапронилоктаглицилглицина, очищенного однократным перерастворением в растворе соды. Трубку запаивают и смесь взбалтывают 4 дня при 25°, затем дают аммиаку испариться, а аморфный почти бесцветный остаток кипятят 2 раза с 30 *см*³ абсолютного спирта. В остатке декапептид. Выход 1,5 *г*, т. е. 82% от теории.

α-Бромизокапрониласпарагин не пригоден для дальнейшего сочетания, так как при встряхивании с хлористым ацетилом отщепляется бромистоводородная кислота и хлорирование не удается[544]. Также не удалось до настоящего времени хлорирование гистидина[545]. Е. Фишер и Райф[546] нашли, что производные бромизока-

---

[541] E. Fischer, B. **39**, 453 (1906).
[542] E. Fischer, B. **39**, 2893 (1906).
[543] E. Fischer, B. **39**, 2903 (1906).
[544] E. Fischer, Königs, B. **40**, 2048 (1907).
[545] E. Fischer, Cone, A. **363**, 107 1908).
[546] E. Fischer, Reif, A. **363**, 118 (1908); E. Fischer, Gluud, A. **369**, 247 (1909).

пронила могут давать вместо пептидов амиды кислот. Полипептиды окси- и диаминокислот этим методом не получены, так как при действии пятихлористого фосфора образуются фосфорсодержащие соединения. В случае оксикислот Э. Фишер обошел это затруднение тем, что он защищал гидроксил карбметоксильной группой и в дальнейшем отщеплял последнюю действием холодной разбавленной щелочи.

При встряхивании хлорацетил-*l*-тирозина в щелочной среде с метиловым эфиром хлоругольной кислоты образуется хлорацетилкарбометокси-*l*-тирозин $ClCH_2CONHCH(CH_2—C_6H_4—OCOOCH_3)COOH$, который можно превратить в соответствующий хлорангидрид кислоты. При смешении эфирного или хлороформного раствора этого хлорангидрида с эфиром гликоколя образуется эфир хлорацетилкарбометокситирозилглицина, который омыляется до хлорацетилтирозилглицина и дает с аммиаком глицилтирозилглицин[547].

2. Взаимодействие хлорангидридов аминокислот, соответственно хлорангидридов полипептидов, с эфирами аминокислот и полипептидов. В предыдущем разделе (стр. 1003 и след.) были описаны методы, при которых остаток аминокислоты или пептида вступал в полипептид или аминокислоту со стороны аминогруппы. Описываемые ниже методы позволяют удлинять цепь со стороны карбоксила.

Получение из хлорангидридов аминокислот (см. стр. 924). При взаимодействии солянокислого хлорангидрида *d*-аланина с эфиром гликоколя образуется *d*-аланилглицин

$$CH_3—CH(NH_2)—COCl + NH_2—CH_2—CO_2C_2H_5 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow CH_3—CH(NH_2)—CO—NH—CH_2—COOH$$

Получение *d*-аланилглицина[548]. 8 *г* эфира гликоколя, тщательно просушенного окисью бария, растворяют в 80 *см*³ сухого хлороформа и охлаждают до 0°. К раствору прибавляют в 5 порций 5,8 *г* солянокислого хлорангидрида *d*-аланина, каждый раз сильно взбалтывая. Оставляют стоять на 1 час и выпаривают в вакууме. Остаток, промытый петролейным эфиром, растворяют в 50 *см*³ спирта и в небольшой порции жидкости определяют содержание хлора весовым путем. Затем прибавляют к основной массе жидкости рассчитанное на хлор количество разбавленного раствора метилата натрия.

Смесь оставляют стоять при 0° на 1 час, отфильтровывают хлористый натрий и выпаривают под уменьшенным давлением. Для удаления свободного эфира гликоколя остаток тщательно промывают несколько раз петролейным эфиром. Затем растворяют в 5 *см*³ спирта, отфильтровывают хлористый натрий и обрабатывают смесью эфира с большим количеством петролейного эфира. При этом выделяется масло, которое через 1 час отделяют от жидкости и для омыления растворяют в 40 *см*³ холодного нормального едкого натра. Раствор оставляют при комнатной температуре на 1½ часа. После прибавления 40 *см*³ 1 *N* серной кислоты сильно упаривают в вакууме и обрабатывают пятикратным объемом горячего спирта для осаждения сернокислого натрия. Горячий отфильтрованный раствор выделяет при выпаривании на водяной бане кристаллический *d*-аланилглиции. После охлаждения и прибавления спирта дипептид отфильтровывают. Выход 1,4 *г*, или 24% от теории.

---

[547] E. Fischer, B. **41**, 2869 (1908).
[548] E. Fischer, B. **38**, 2921 (1905).

Получение из хлорангидридов полипептидов. Хлорангидрид лейцилглицина, полученный тем же методом, что и хлорангидриды аминокислот, реагирует в эфирном растворе с солянокислой солью этилового эфира лейцина. Эфир лейцилглицилллейцина выделяется в виде нитрата [549].

$$C_4H_9-CH(NH_2)-CO-NH-CH_2-COCl + NH_2-CH(C_4H_9)-CO_2C_2H_5 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C_4H_9-CH(NH_2)-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH(C_4H_9)-CO_2C_2H_5$$

[Методы Курциуса и Фишера получили особое развитие, после того как Бергманом и Цервасом [550] был разработан способ защиты аминогруппы при помощи остатка бензилового эфира угольной кислоты, названной ими карбобензоксигруппой *. Образующееся при этом карбобензоксипроизводное аминокислоты (I) превращают в хлорангидрид (II) или в азид, а последний куппелируют с аминокислотой (III) или пептидом. При гидрировании карбобензоксипептида (IV) водородом на палладиевой черни образуются дипептид (V), толуол и углекислота

$$C_6H_5-CH_2-O-CO-Cl + NH_2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C_6H_5-CH_2-O-CO-NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COOH \xrightarrow{PCl_5}$$

I

$$\longrightarrow C_6H_5-CH_2-O-CO-NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COCl + NH_2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COONa \longrightarrow$$

II III

$$\longrightarrow NaCl + C_6H_5-CH_2-O-CO-NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO-NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COOH \xrightarrow[Pd]{H_2}$$

IV

$$\longrightarrow C_6H_5CH_3 + CO_2 + NH_2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO-NH-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

V

В отличие от метода Е. Фишера и других исследователей, пользовавшихся ацильными производными аминокислот, в этом случае всегда получаются оптически активные пептиды, что особенно важно для ферментативных исследований.

Этот способ позволил получить ряд новых, ранее неполученных пептидов.

---

[549] E. Fischer, B. 38, 2923 (1905).
[550] Bergmann, Zervas, B. 65, 1192 (1932).
* См. Дополнения.

Получение хлорангидрида бензилового эфира угольной кислоты. К 240 *г* охлажденного льдом 20%-ного раствора фосгена в толуоле прибавляют сразу 45 *см*³ чистого бензилового спирта. После получасового стояния во льду и двухчасового при комнатной температуре удаляют избыток фосгена током сухого азота или угольной кислоты. Толуол отгоняют в вакууме на водяной бане при 60°. Выход 60 *г* хлорангидрида бензилового эфира хлоругольной кислоты, достаточно чистого для последующих синтезов.

Получение N-карбобензоксигликоколя. К раствору из 7,5 *г* гликоколя в 25 *см*³ 4 *N* раствора едкого натра прибавляют попеременно в пять приемов 17 *г* хлорангидрида бензилового эфира угольной кислоты и 25 *см*³ 4 *N* раствора едкого натра. Реакционную смесь непрерывно взбалтывают и охлаждают льдом. После подкисления концентрированной соляной кислотой выкристаллизовываются длинные призмы. Их перекристаллизовывают из хлороформа. Темп. пл. 120° (испр.). Выход 15 *г*, т. е. 72% от теории.

Получение хлорангидрида N-карбобензоксигликоколя. 6,3 *г* карбобензоксигликоколя встряхивают с 35 *см*³ безводного эфира и 6,7 *г* порошкообразного пятихлористого фосфора, охлаждая реакционную смесь льдом. Через 20 мин. почти все переходит в раствор. Профильтрованную жидкость упаривают при температуре 10° в высоком вакууме, тщательно избегая влаги. Остаток взбалтывают 2 раза с сухим петролейным эфиром, заливают третьей порцией петролейного эфира и оставляют стоять для кристаллизации при —10°. Выход 5,3 *г*. Продукт перекристаллизовывают из смеси серного и петролейного эфиров. Хлорангидрид плавится при 43° с разложением. При хранении в эксикаторе над пятиокисью фосфора он медленно разлагается.

Получение N-карбобензоксиглицил-*l*-пролина[551]. К раствору 5 *г* *l*-пролина в 25 *см*³ 2*N* едкого натра прибавляют попеременно в пять приемов 10 *г* хлорангидрида карбобензоксигликоколя и 20 *см*³ 2*N* едкого натра. Реакцию ведут 20 мин. при взбалтывании и охлаждении льдом.

Выделяющийся при подкислении сироп через короткое время закристаллизовывается в ромбоэдрические кристаллы. Выход 10,6 *г*. Их перекристаллизовывают из воды или уксусноэтилового эфира. Темп. пл. 156° (испр.).

Получение глицил-*l*-пролина. 3 *г* *N*-карбобензоксиглицил-*l*-пролина растворяют в смеси 50 *см*³ метанола, 1,5 *см*³ воды и 1,5 *см*³ ледяной уксусной кислоты и гидрируют над палладиевой чернью в открытом сосуде для взбалтывания. Через 30 мин. выделение углекислоты прекращается, и гидрирование заканчивается. После удаления катализатора и осторожной обработки раствора эфиром выделяются мелкие призмы. Темп. пл. 185° (испр.). Выход около 80%. Для получения чистого вещества дипептид сушат в вакууме (1 *мм*) при 56° над пятиокисью фосфора.

По данным Абдергальдена и Мурке[552], карбобензоксигруппа отщепляется также при пропускании хлористоводородного газа в спиртовый раствор карбобензоксипронзводного. Но этот факт установлен пока только для производных оксиглютаминовой кислоты, гликоколя и цистина.

Лизинсодержащие пептиды получены через карбобензоксипроизводные азидов[553].

При синтезе аргининсодержащих пептидов пользуются нитроаргинином[554]. Нитрогруппа отщепляется при каталитическом вос-

---

[551] Bergmann, Zervas, Schleich. Leinert, Z. physiol. Ch. **212**, 72 (1932).

[552] Abderhalden, Murke, Z. physiol. Ch. **247**, 227 (1937); White, J. Bi. **106**, 141 (1934).

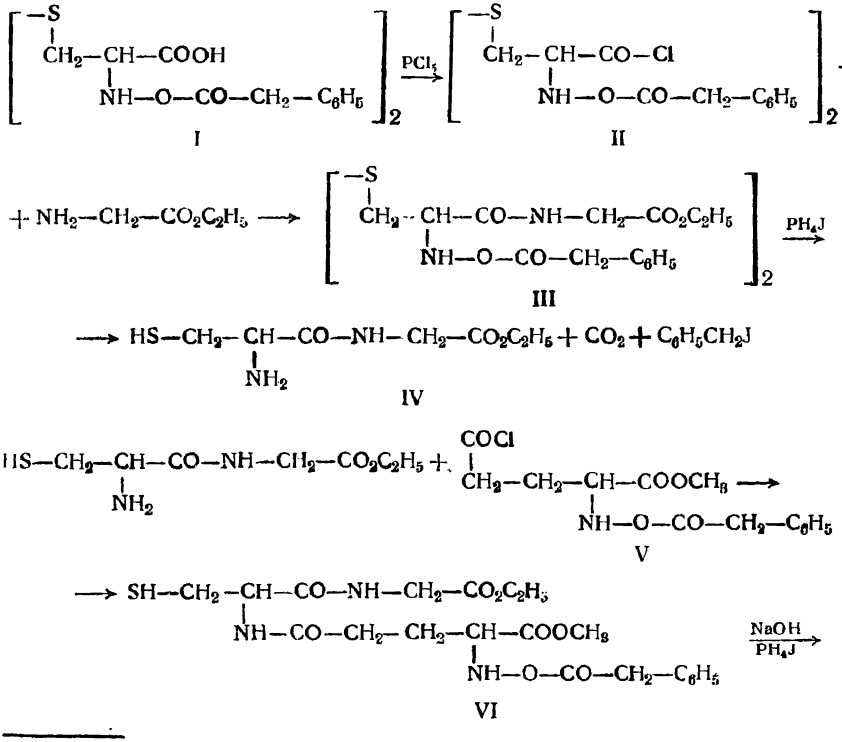
[553] Bergmann, Zervas. Rinke, Schleich, Z. physiol. Ch. **224**, 26 (1934); Bergmann, Zervas, Ross, J. Bi. **111**, 245 (1935); Bergmann, Zervas, Greenstein, B. **65**, 1692 (1932).

[554] Bergmann, Zervas, Rinke, Z. physiol. Ch. **224**, 40 (1934).

становлении. Серусодержащие пептиды были получены по несколько видоизмененному методу, так как восстановление над палладием или платиной оказалось слишком жестким. Лоринг и дю Виньо [555] расщепляют карбобензоксицистилдиглицин металлическим натрием в жидком аммиаке.

Восстановление можно проводить также иодистым фосфонием PH_4J в уксуснокислой среде. Таким путем получен эфир цистилгликоколя с выходом 95%. Этим же методом Харрингтон и Мид [556] синтезировали глютатион и установили окончательно его строение.

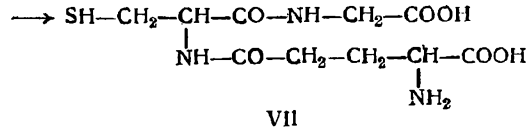
Схема синтеза глютатиона. N-карбобензоксипроизводное цистина (I) превращают в хлораигидрид (II), который сочетают с эфиром гликоколя. Полученный продукт (III) после восстановления иодистым фосфонием в уксуснокислой среде переходит в эфир цистеилглицина (IV). Его куппелируют с γ-хлорангидридом α-метилового эфира N-карбобензоксиглютаминовой кислоты (V). Образовавшийся эфир (VI) омыляют слабой щелочью и восстанавливают иодистым фосфонием в глютатион (VII):



---

[555] Loring, du Vigneaud, J. Bi. **111**, 385 (1935); см. также Sifferd, du Vigneaud, J. Bi. **108**, 753 (1935).

[556] Harington, Mead, Bi. J. **29**, 1602 (1935).



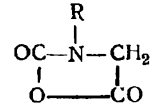
VII

Дю Виньо и Миллер [557] рекомендуют вести это восстановление натрием в жидком аммиаке, что повышает выход глютатиона.

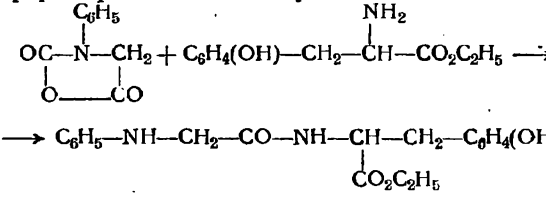
Серинсодержащие пептиды синтезированы Абдергальденом [558].

6. Разные методы *

1. Получение дипептидов из производных N-глицинкарбонового ангидрида. Ряд дипептидов был получен из производных N-глицинкарбонового ангидрида и фенилаланинкарбонового ангидрида.

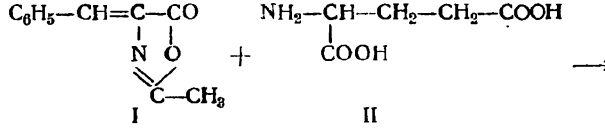


Вессели [559] получил из фенилглицинкарбонового эфира и эфира тирозина эфир N-фенилглицил-*l*-тирозина



2. Получение пептидов из азлактонов *. Ацетильные производные аминокислот легко превращаются в азлактоны, которые реагируют с аминокислотами, образуя пептиды.

Этот метод оказался особенно пригодным для получения соединений, содержащих фенилаланин, связанный по карбоксилу. Азлактон N-ацетаминокоричной кислоты (I) при обработке в соответствующих условиях с *d*-глютаминовой кислотой (II) дает N-ацетаминоциннамоил-*d*-глютаминовую кислоту (III). После каталитического гидрирования и отщепления ацильного остатка получают фенил-аланил-*d*-глютаминовую кислоту (IV) [560]:



I II

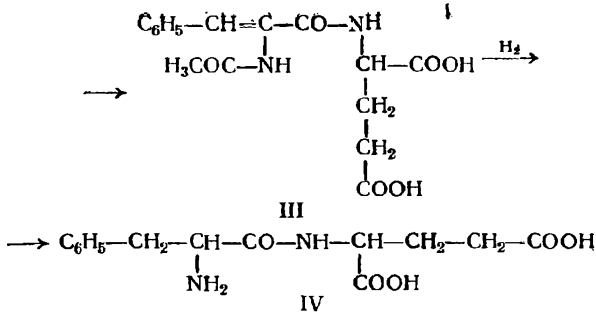
[557] du Vigneaud, Miller, J. Bi. **116**, 469 (1936).

[558] Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **234**, 181 (1935).

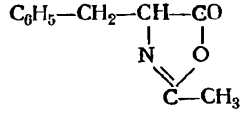
[559] Wessely, Z. physiol. Ch. **146**, 72 (1925); **157**, 91 (1926).

[560] Bergmann, Stern, A. **448**, 27 (1926); Bergmann, Stern, Witte, A. **449**, 277 (1926); Bergmann, Zervas, du Vigneaud, B. **62**, 1905 (1929).

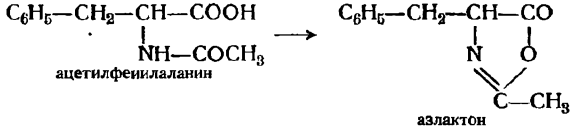
* См. Дополнения.



Вместо вышеуказанного непредельного азлактона (I) можно пользоваться предельным азлактоном, например:

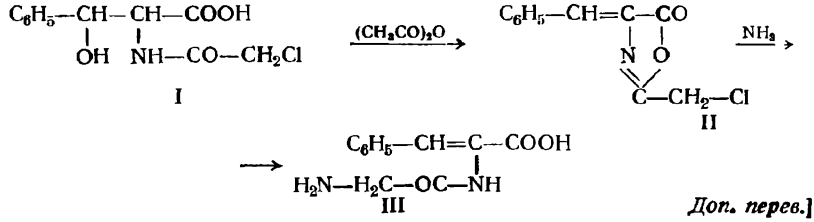


который получается при одновременном ацетилировании и ангидризации фенилаланина уксусным ангидридом



Таким путем был получен фенилаланилглицин [561] и до того времени несинтезированные аргининсодержащие пептиды, например фенилаланиларгинин. Для выделения последнего из реакционной смеси пользуются трудной растворимостью производного фенилаланиларгинина и салицилового альдегида [562].

Под действием уксусного ангидрида хлорацетилфенилсерин (I) превращается в азлактон (II), который дает с аммиаком глицилдегидрофенилаланин (III) [562a]



Доп. перев.]

[561] Bergmann, Zervas, du Vigneaud, B. 62, 1905 (1929).
[562] Bergmann, Köster, Z. physiol. Ch. 167, 91 (1927).
[562a] Bergmann, Schmitt, Mickeley, Z. physiol. Ch. 187, 264 (1930); Bergmann, Grafe, Z. physiol. Ch. 187, 183, 187, 196 (1930).

II. Свойства и поведение полипептидов

1. *Вкус.* Некоторые полипептиды безвкусны, другие обладают вяжущим или горьким вкусом.

2. *Точка плавления.* Большинство полипептидов не имеет точки плавления. При температурах выше 200° они разлагаются в широком интервале.

3. *Растворимость.* По своей растворимости высшие полипептиды сильно приближаются к альбумозам, пептонам и протеинам; некоторые из них осаждаются из разбавленных растворов сернокислым аммонием; наряду с тетрапептидом,[563] особенно легко — ди-*l*-лейцил-*l*-цистин[564].

Все полипептиды за небольшим исключением легко растворимы в воде. В ацетоне, насколько это до сих пор исследовано, они не растворяются и осаждаются последним из концентрированных водных растворов[565].

[Появление у пептидов коллоидных свойств зависит, в первую очередь, от аминокислот, из которых построен пептид, и во вторую — от длины цепи. Так, окта-, нона- и декапептиды гликоколя образуют с водой стойкие гидрозоли. В ряду *d*, *l*-аланиновых пептидов коллоидные свойства появляются у гексапептида, а в ряду норлейциновых — у трипептида[566].

Полипептид, состоящий из 13 аминокислот (гликоколя, лейцина и глютатиона), несмотря на длину цепи и высокий молекулярный вес, оказался хорошо растворимым в воде[567]. *Доп. перев.*]

4. *Кристаллизация.* Некоторые полипептиды отличаются тем, что они кристаллизуются только после перегонки или сублимирования; из водных же растворов они выпадают в виде гелей.

5. *Производные.* Полипептиды содержат аминную и карбоксильную группы, поэтому они могут давать те же производные, что и аминокислоты (см. свойства аминокислот, стр. 909 и сл.).

а) Соли*. Полипептиды дают с кислотами соли; однако хорошо кристаллизуются только соли низших пептидов. Так, при гидролизе глицинангидрида дымящей соляной кислотой образуется глицилглицин, который выделяют в виде хорошо кристаллизующейся солянокислой соли[568].

Из соединений с металлами следует упомянуть в первую очередь медные соли, окрашенные в большинстве случаев в глубокий синий цвет[568]. Медная соль *l*-пролил-фенилаланина очень трудно растворима в воде[569] *.

---

[563] E. Fischer, Abderhalden, B. **40**, 3546 (1907).
[564] E. Fischer, Gerngross, B. **42**, 1485 (1909).
[565] Weyl, Z. physiol. Ch. **65**, 246 (1910).
[566] Abderhalden, Neumann, Z. physiol. Ch. **205**, 271 (1932); B. **63**, 1945 (1930); Abderhalden, Plötner, F. **13** (N. F. 6), 443 (1932); C. **1933**, I, 2420.
[567] Abderhalden, Geidel, F. **13**, (N. F. 6), 97, 160 (1932); C. **1932**, I, 686; II, **1187**.
[568] Fischer, Fourneau, B. **34**, 2868 (1901).
[569] E. Fischer, A. **340**, 123 (1905); E. Fischer, Luniak, B. **42**, 4756 (1909).
* См. Дополнения.

б) Эфиры. Эфиры полипептидов [570] получаются или при непосредственной этерификации карбоксила или же синтетическн по вышеуказанным методам. При непосредственной этерификации спиртом и хлористым водородом не следует долго нагревать кислую реакционную смесь, так как может разорваться полипептидная цепь. Поэтому эфиры полипептидов с длинной цепью получаются этим методом лишь с трудом. Выделение свободных эфиров из их солей производится теми же методами, как и выделение эфиров аминокислот. Уже при стоянии на холоду или нагревании, а еще легче при обработке аммиаком эфиры дипептидов превращаются в дикетопиперазины. Последние нелетучи, и этим пользуются для их отделения от эфиров аминокислот (о диазопроизводных см. Курциус [571]).

[Этиловые и бутиловые эфиры бензолсульфо- и карбэтоксипептидов представляют собой твердые вещества с резкой точкой плавления. Они перегоняются при 10^{-6} и 10^{-7} *мм* давления без разложения [572]. *Доп. перев.*]

в) Хлорангидриды. Получение хлорангидридов и их использование для синтеза см. «Получение полипептидов» (стр. 998).

г) Ацильные производные. При введении ацильного остатка в аминогруппу пептида образуются, как и у аминокислот, ацильные производные. Последнне не обладают основными свойствами; напротив, кислые свойства их сильно повышены.

Ацильные производные образуются или при непосредственном ацилировании полипептидов или при взаимодействии ацилированных производных аминокислот с аминокислотами и полипептидами. Из них наиболее известны бензоильные производные, которые могут быть получены также, по Курциусу, из азида гиппуровой кислоты и соответствующих производных аминокислот.

Для этой реакции Курциус пользовался азидами ацилированных аминокислот. Так, из азида гиппуровой кислоты (I) и эфира глицилглицина (II) получается этиловый эфир бензоилдиглицилглицина (III)

$$\underset{\text{I}}{C_6H_5CO-NH-CH_2-CON_3} + \underset{\text{II}}{NH_2-CH_2-CO-NH-CH_2-CO_2C_2H_5} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{III}}{C_6H_5CO-(NH-CH_2-CO)_2-NH-CH_2-CO_2C_2H_5}$$

Получение эфира бензоилдиглицилглицина [573]. Свежеприготовленный сухой азид гиппуровой кислоты растворяют в хлороформе и, если нужно, отфильтровывают. К жидкости при непрерывном перемешивании прибавляют хлороформный раствор эфира глицилглицина в количестве несколько большем теоретического. При выпаривании хлороформа образовавшийся эфир выделяется в виде серого порошка. Одновременно появляется сильный запах азотистоводородной

[570] Fischer, B. 39, 453 (1906).
[571] Curtius, Thompson, B. 39, 1379, 1383, 3398 (1906).
[572] Gurin, Am. Soc. 58, 2104 (1936).
[573] Curtius, J. pr. [2], 70, 94 (1904).

кислоты. Эфир перекристаллизовывают из горячей воды; его можно также высадить прибавлением к хлороформному раствору большого количества серного эфира; при этом выпадает желатинозный осадок. Выход 70—75%.

Производные высших полипептидов также могут быть получены этим методом; например, этиловый эфир бензоилпентаглициламиноуксусной кислоты $C_6H_5 — CO(NH — CH_2CO)_5 — NH — CH_2 — CO_2C_2H_5$ получается из азида бензоилтриглициламиноуксусной кислоты и эфира глицилглицина.

Ацильные группы за исключением карбэтоксила и карбобензоксигруппы (см. стр. 1002), не могут быть удалены гидролизом без одновременного полного разрушения молекулы. В связи с этим ацильные производные имеют большее значение для определения полипептидов (см. стр. 1017), чем для их синтеза. Только галоидацильные соединения, которые под действием аммиака переводятся в полипептиды и карбобензоксипроизводные, важны для синтетика (см. «Получение полипептидов», стр. 998).

[Некоторое значение имеют также ацетильные производные, которые в виде азлактонов использованы для синтеза пептидов (см. «Получение пептидов»).

О свойствах ацетилпептидов, их циклизации и отношении их к щелочам и кислотам см. работы Штайгера [573а].

Так же как аминокислоты, эфиры пептидов дают с метилоранжем (гелиантином) кристаллические соединения с резкой точкой плавления.

Пептиды сульфируются пиридинсульфотриоксидом в водношелочной среде, образуя сульфопептиды. Сульфогруппа присоединяется к аминогруппе. Имидная группировка не реагирует. Соединения легко растворимы в воде, устойчивы в щелочной среде и легко гидролизуются в кислой [574].

Исчерпывающее метилирование дипептидов диазометаном было проведено Абдергальденом и Зикелем [575].

С О-метилизомочевиной пептиды дают гуанидопроизводные [576]. *Доп. перев.*]

6. *Стереоизомерия* *. Явления пространственной изомерии у полипептидов еще более сложны, чем у простых аминокислот. Когда две рацемические аминокислоты, из которых каждая содержит по одному асимметрическому атому, образуют дипептид, то возможны 4 активных соединения, которые попарно могут дать два рацемических соединения. В некоторых случаях Э. Фишер [577] выделял по-

---

[573а] Steiger, H. c. A. **17**, 573, 583 (1934).

[574] Baumgarten, B. **59**, 1166 (1926); **60**, 1174 (1927); Z. physiol. Ch. **171**, 62 (1927); Baumgarten, Margraff, Dammann, Z. physiol. Ch. **209**, 145 (1932).

[575] Abderhalden, Sickel, Z. physiol. Ch. **153**, 32, 49 (1926); **159**, 163 (1926).

[576] Kapfhammer, Müller, Z. physiol. Ch. **225**, 1 (1936).

[577] E. Fischer, B. **39**, 530 (1906).

* См. Дополнения.

следние, пользуясь их различной растворимостью. Более трудно растворимое соединение он обозначает буквой *A*, более легко растворимое буквой *B*. С увеличением числа связанных между собой аминокислот число возможных стереоизомеров быстро возрастает в соответствии с формулой Вант-Гоффа 2^n, где n обозначает число асимметрических атомов углерода.

Так как при расщеплении белка получают оптически активные аминокислоты, то большой интерес представляют и полипептиды, состоящие из активных аминокислот. Если разложить синтетически полученную неактивную аминокислоту на оптически активные компоненты, то лишь одна половина будет соответствовать природному соединению. Используя вальденовское обращение (см. стр. 989, а также т. II), Э. Фишер превращал и другую половину в природную форму. Так, например, обрабатывают не встречающийся в природе *d*-лейцин нитрозилбромидом и сочетают образовавшийся оптически активный бромизокапронилхлорид [578] с аминокислотой. После обработки аммиаком получают полипептид, содержащий природный *l*-лейцин. Э. Фишер рацемизировал полипептиды, нагревая их с хинолином [579].

7. *Цветные реакции.* Все пептиды дают биуретовую и нингидринную реакции [579a].

8. *Отношение к окислителям.* При окислении марганцевокислым кальцием глицилглицин дает оксалиламиноуксусную кислоту [580], которая при гидролизе распадается на щавелевую кислоту и гликоколь [581]

$$COOH{-}CH_2{-}NH{-}CO{-}CH_2{-}NH_2 \longrightarrow COOH{-}CH_2{-}NH{-}CO{-}COOH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow NH_2{-}CH_2{-}COOH + COOH{-}COOH$$

[Под действием марганцевокислого цинка пептиды дезаминируются; те из них, которые содержат глицилглицин, образуют частично оксамид [582].

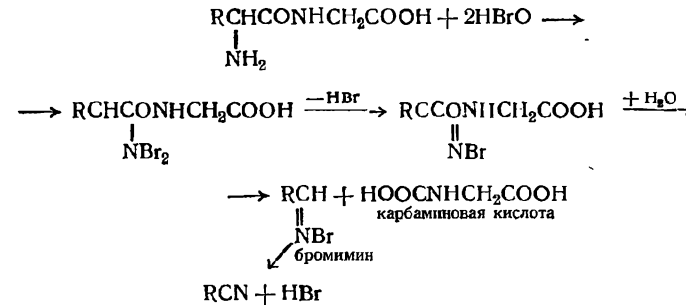
Под действием гипобромита в нейтральной среде пептиды образуют кетокислоты. В качестве промежуточного продукта получается бромиминокислота.

В щелочной среде окисление доходит до нитрила. Реакция идет только с аминной группой пептида. Остаток аминокислоты, содержащий последнюю, отщепляется в виде нитрила. Остальные образующиеся при этом продукты зависят от длины цепи полипептида. Дипептиды реагируют с 2 молями гипобромита и дают карбамино-

---

[578] E. Fischer, B. **39**, 2029 (1906).
[579] E. Fischer, B. **39**, 2914 (1906).
[579a] Биуретовая реакция дипептидов приналлежит к синему типу. *Прим. ред.*
[580] Fürth, Btr. **6**, 296 (1905); C. **1905**, I, 1030.
[581] Krämer, B. **39**, 4385 (1906).
[582] Abderhalden, Klarmann, Komm, Z. physiol. Ch. **140**, 92 (1924); **143**, 158 (1925).

вую кислоту. Карбаминовые соединения три- и тетрапептидов расщепляются с образованием гидантоина. Последний дегидрируется гипобромитом до дегидрогидантоина, а затем гидролизуется до кетокислоты [583]:



9. *Отношение к восстановителям* *. При восстановлении пептидов натрием в амиловом спирте образуются аминоспирты и частично продукты дезаминирования [584].

10. *Действие щелочей и кислот* *. Полипептиды расщепляются щелочами значительно быстрее, чем кислотами [585]. Левин с сотрудниками [586] наблюдали, что наряду с гидролизом имеет место энолизация пептида, которая обусловливает образование рацемических аминокислот. Степень энолизации контролировалась ими по изменению оптического вращения.

Коников и Назарова [587] устанавливали энолизацию пептидов методом потенциометрического титрования.

Скорость расщепления пептидов зависит в большой мере от аминокислот, входящих в их состав. Так, все пептиды, содержащие гликоколь, расщепляются особенно легко. Чем длиннее цепь полипептида, содержащего гликоколь, тем быстрее идет гидролиз. Скорость распада зависит также от концентрации щелочи [588].

---

[583] Goldschmidt, Wiberg, Nagel, Martin, A. **456**, 1 (1927); Goldschmidt, Strauss, A. **471**, 1 (1929).

[584] Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **143**, 290 (1925).

[585] Яичников, Ж. **58**, 1373 (1926).

[586] Levene, Pfaltz, J. Bi. **68**, 277 (1926); **70**, 219 (1926); Levene, Bass, Steiger, Bencowitz, J. Bi. **72**, 815 (1927); Levene, Steiger, J. Bi. **98**, 321 (1933); Levene, Jang, J. Bi. **99**, 405 (1933); Levene, Steiger, Marker, J. Bi. **93**, 605 (1931); Levene, Steiger, Rothen, J. Bi. **97**, 717 (1932).

[587] Коников, Назарова, Арх. биологич. наук **39**, 505 (1935).

[588] E. Abderhalden, Suzuki, Z. physiol. Ch. **170**, 158 (1927); Abderhalden, Köppel, Z. physiol. Ch. **170**, 226 (1927); Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **171**, 78 (1927); Abderhalden, Haase, F. **13** (N. F. 6), 303 (1932); Abderhalden, Gohdes, F. **13**, 53 (1931); C. **1932**, I, 1909; Jang, J. Chinese Chem. Soc. **4**, 37 (1936); Abderhalden, Neumann, F. **13** (N. F. 6), 459 (1932); C. **1933**, I, 3456; Abderhalden, Sickel, Z. physiol. Ch, **170**, 134 (1927).

* См. Дополнения.

Введение ацильных групп в пептид влияет на скорость гидролиза. Так, бензоил-[589], паранитробензоил-[590], пропионил-, бутирил- и другие производные значительно ускоряют распад дипептида. Напротив, β-нафтилсульфо-, бензолсульфо- и ряд других заместителей задерживают расщепление. Особенно сильными ускорителями оказались фенилизоциаиат и α-нафтилизоцианат. Однако эти правила соблюдаются не всегда [591].

Скорость гидролиза не зависит от катиона щелочи. *Доп. перев.*]

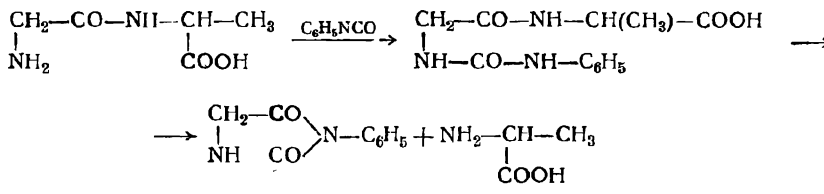
11. *Расщепление полипептидов.* Полный гидролиз кислотами или щелочами приводит к аминокислотам, из которых состоял полипептид.

Разделение аминокислот проводится методами, приведенными на стр. 941.

Если получить нафталинсульфопроизводное полипептида и затем обработать его кипящей разбавленной соляной кислотой, то пептидная связь разрывается, а остаток нафталинсульфокислоты остается связанным с аминогруппой.

Таким путем можно установить, какая аминокислота, содержавшая свободную аминогруппу, находилась на одном из концов полипептида неизвестного строения [592].

[Конечную аминокислоту пептида можно также определять в виде гидантоина. Для этой цели пептид сочетают с фенилизоцианатом. При кислотном гидролизе отщепляется фенилуреидокислота, которая легко переходит в гидантоин [593]



Для определения аминокислотного остатка, содержащего свободную карбоксильную группу, пептид превращают в тиогидантоиновое производное. Тиогидантоин легко отщепляется щелочью [594].

Абдергальден и Брокман [595] защищают аминогруппу пептида фенилизоцианатом, а карбоксил — бензиламином.

---

[589] Abderhalden, Suzuki, Z. physiol. Ch. **173**, 252 (1928).

[590] Abderhalden, Möller, Z. physiol. Ch. **174**, 200 (1928); **176**, 207 (1928).

[591] Abderhalden, Neumann, F. **13** (N. F. 6), 382, 459 (1932); C. **1933**, I, 2705.

[592] E. Fischer, Abderhalden, B. **40**, 3544 (1907); Abderhalden, Funk, Z. physiol. Ch. **64**, 436 (1910).

[593] Bergmann, Miekeley, Kann, A. **458**, 56 (1927).

[594] Schlack, Kumpf, Z. physiol. Ch. **154**, 125 (1926).

[595] Abderhalden, Brockmann, Bl. Z. **225**, 386 (1930).

Последовательное отщепление конечной аминокислоты со свободным карбоксилом можно проводить по методу Бергмана и Цервaса [596].

Пример. Аминогруппу глицил-*d*-аланил-*l*-лейцина обрабатывают фенилизоцианатом (или, еще лучше, хлористым бензоилом). Полученный фенилуреид (I) этерифицируют диазометаном (II). Эфир превращают, по методу Курциуса, в гидразид, а затем в азид (III). Последний сочетают с бензиловым спиртом и получают бензилуретанфенилуреид пептида (IV) (карбобензоксипроизводное), который при каталитическом восстановлении распадается до толуола, угольной кислоты, валерианового альдегида и фенилуреида глицил-*d*-аланиламида (V)

$$NH_2CH_2CONHCH(CH_3)CONHCHC_4H_9 + C_6H_5NCO \longrightarrow$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad COOH$$

$$\longrightarrow C_6H_5NHCONHCH_2CONHCH(CH_3)CONHCH{-}C_4H_9 \xrightarrow{CH_2N_2}$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad COOH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad I$$

$$\longrightarrow C_6H_5NHCONHCH_2CONHCH(CH_3)CONHCHC_4H_9 \xrightarrow{NH_2-NH_2} \xrightarrow{NaNO_2}$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CO_2CH_3$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad II$$

$$\longrightarrow C_6H_5NHCONHCH_2CONHCH(CH_3)CONHCHC_4H_9 \xrightarrow{C_6H_5CH_2OH}$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CON_3$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad III$$

$$\longrightarrow C_6H_5NHCONHCH_2CONHCH(CH_3)CONHCHC_4H_9 \xrightarrow{H_2}$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad NH{-}CO{-}O{-}CH_2{-}C_6H_5$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad IV$$

$$\longrightarrow C_6H_5NHCONHCH_2CONHCH(CH_3)CONH_2 + CO_2 + C_6H_5CH_3 + C_4H_9CHO + NH_3$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad V$$

Оставшийся фенилуреидглицилаланиламид вновь превращают в азид, обрабатывают бензиловым спиртом и восстанавливают. *Доп. перев.*]

Полипептиды расщепляются ферментами только при определенных условиях. Способность расщепляться ферментом зависит от рода аминокислот, их количества и пространственной конфигурации [597]. Расщепление идет асимметрически.

---

[596] Bergmann, Zervas, J. Bi. **113**, 341 (1936); Bergmann, Science 79, 439 (1934).

[597] Подробности см. Оппенгеймер, Кун, Ферменты, ОНТИ, 1932.

III. Разделение и количественное определение пептидов и ангидридов*

1. Гидролиз белка для получения полипептидов и ангидридов

Для выделения промежуточных продуктов распада белка следует проводить гидролиз более осторожно, чем при получении аминокислот. Можно обрабатывать белок 70%-ной серной кислотой при комнатной температуре [598], соляной кислотой при 40° или проводить гидролиз слабыми кислотами в автоклаве при 120—180°. Садиков и Зелинский [599] и Абдергальден с сотрудниками выделили при этом большое число дикетопиперазинов. Абдергальден и Бан [600] проводят 40-часовый гидролиз 1*N* раствором едкой щелочи при 37°. Особенно важным является метод последовательного ферментативного расщепления белка, который позволяет остановиться на любых желаемых стадиях гидролиза. Некоторые авторы расщепляют белок в неводных средах. Так, Садиков и Вадова [601] гидролизуют белок метиловым спиртом. *Доп. перев.*]

2. Разделение аминокислот, ди- и полипептидов и дикетопиперазинов

Так как эфиры аминокислот в отличие от эфиров пептидов летучи, то их можно отделить друг от друга перегонкой в обычном или в высоком вакууме. При этом надо учитывать, что пептиды и их эфиры под действием высокой температуры могут перегруппировываться (см. стр. 1010). К лучшим результатам во многих случаях приводит экстракция эфиров аминокислот петролейным эфиром (см. «Получение полипептидов», стр. 998). При обработке спиртовым раствором аммиака эфиры дипептидов переходят в дикетопиперазины. Вследствие отсутствия у последних основных свойств и их трудной растворимости ангидриды могут быть отделены от полипептидов [602]. В некоторых случаях удобным оказывается разделение при помощи бутилового спирта (см. стр. 953).

[Лучшие результаты дает экстракция уксусноэтиловым эфиром, хлороформом и эфиром, в которых растворимы только дикетопиперазины [603]. *Доп. перев.*] [603a].

---

[598] Abderhalden, Z. physiol. Ch. **62**, 315 (1909); **128**, 122 (1923); **178**, 276 (1928).

[599] Садиков, Зелинский, Bl. Z. **136**, 241 (1923); **137**, 397 (1923), **147**, 30 (1924); см. также Abderhalden, Komm, Z. physiol. Ch. **132**, 1 (1924); **134**, 115 (1924); Садиков, Кристаллинская, Линдквист-Рысакова, Меньшикова, Биохимия **1**, 359 (1936).

[600] Abderhalden, Bahn, Z. physiol. Ch. **210**, 246 (1932).

[601] Садиков, Вадова, Биохимия **1**, 218 (1936).

[602] E. Fischer, Abderhalden, Z. physiol. Ch. **46**, 52 (1905); E. Fischer, Luniak, B. **42**, 4756 (1909).

[603] Садиков, Зелинский, Bl. Z. **136**, 241 (1923); **137**, 397 (1923); **147**, 30 (1924).

[603a] О разделении аминокислот и пептидов ионофорезом в силикагеле см. Consden, Gordon, Martin, Bl. J. **40**, 33 (1946), об идентификации пептидов см. Consden, Gordon, Martin, Bl. J. **41**, 590 (1947).

* См. Дополнения.

3. Определение в виде ацильных производных

Так как ацильные производные пептидов в большинстве случаев трудно растворимы в воде, то ими можно пользоваться для отделения пептидов. Ацильные производные и методы их получения аналогичны описаниым для аминокислот (см. «Свойства, поведение и реакции аминокислот» стр. 921).

[4. Отделение дикетопиперазинов от пептидов и аминокислот ионофорезом [604]

Принцип метода. Аминокислоты и пептиды как амфотерные соединения могут передвигаться под действием электрического тока к тому или другому полюсу. Дикетопиперазины электронейтральны и током не переносятся. Эти факты являются основой метода. Если через кислый раствор аминокислот и дикетопиперазинов пропустить электрический ток, то первые будут вести себя, как основания, и пойдут на катод, а вторые останутся в среднем пространстве.

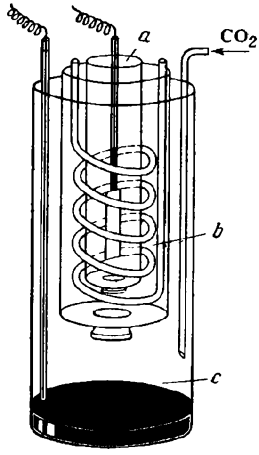


Рис. 16.

Ионофорез белковых гидролизатов проводят в приборе, состоящем из трех сосудов: *a* — анодный, *b* — средний и *c* — катодный (рис 16).

На дно стакана *c* наливают ртуть, которая служит катодом. В нее опускают платиновую проволоку, впаянную в узкую стеклянную трубку. Средний сосуд *b* представляет широкую трубку: нижний суженный конец ее затянут перепонкой из пергаментной бумаги, которую привязывают нитками и проклеивают края, прилегающие к стеклу, резиновым клеем. Для охлаждения раствора в сосуд *b* вставляют змеевичок, через который пропускают холодную воду. Анодный сосуд *a*, так же как и средний, представляет собою оттянутую у одного конца трубку, несколько более узкую, чем средняя. Нижний конец ее также затянут пергаментом. Анодом служит платиновая проволока, впаянная в трубку, наполненную ртутью. Весь прибор охлаждается снаружи льдом. Монтировка его показана на рисунке.

---

[604] Гаврилов, Балабуха-Попцова, Bl. Z. **271**, 292 (1934); **283**, 62 (1935); Гаврилов, Парадашвилли, Лапунцова, Балабуха-Попцова, Колл. ж. **4**, 347 (1938); Гаврилов, Балабуха-Попцова, Парадашвилли, Якунин, Колл. ж. **4**, 353 (1938); Гаврилов, Парадашвилли, Балабуха-Попцова. Bl. [5], **104**, 973 (1938); **103**, 978 (1938); Bl. [5] **5**, 973 (1938).

Условия опыта. В средний сосуд *b* наливают определенное количество гидролизата, а в катодный и анодный — слабо подкисленную воду. Для поддержания кислой реакции в катодный раствор пропускают углекислый газ. Плотность тока не должна превышать 10—15 mA на 1 $см^2$ поверхности катода. Бо́льшая плотность тока и сильно кислая среда ведут к дезаминированию.

О конце ионофореза судят по исчезновению нингидринной реакции в среднем сосуде.

Предложенная конструкция прибора очень проста и позволяет разъединять сосуды в любой момент. Этим пользуются во время перерыва опыта, чтобы избежать диффузии растворов. Для этого сосуды вынимают и подвешивают один над другим.

После окончания ионофореза средний и катодный растворы нейтрализуют, упаривают в вакууме до определенного объема и анализируют. Анодный раствор доводят до определенного объема и тоже анализируют. В каждом растворе определяют общий, аминный и аммиачный азот.

Анодный раствор содержит очень незначительное количество азота в окисленной форме; его определяют после предварительной обработки смесью фенола с серной кислотой и цинковой пылью сжиганием по Кьельдалю.

Полное разделение достигается 3—4-кратным ионофорезом.

Точность определения 1,0—0,5%.

Большое количество дикарбоновых кислот увеличивает время ионофореза [604а].

5. Отделение дикетопиперазинов от аминокислот и пептидов по Блаишетьеру [605]

Аминокислоты и пептиды дают с углекислотой и баритом соли карбаминовых кислот, которые не растворяются в ацетоне и в спирте. В противоположность им дикетопиперазины карбаминовую реакцию не дают.

На этом различии основан метод отделения последних от аминокислот и пептидов.

Гидролизат насыщают баритом и пропускают на холоду углекислый газ до слабо розовой окраски по фенолфталеину. После прибавления ацетона в растворе остаются ангидриды, а аминокислоты и пептиды выпадают в осадок в виде карбаминовых производных. Аминокислоты осаждаются на 97—98,5%; дипептиды — на 94—97%.

Из фильтрата были выделены глицинангидрид и глютаминилглютаминангидрид. Первый с 96%-ным, второй с 89,3%-ным выходом.

[604а] Это вызывает необходимость их предварительного выделения по Форе-ману; см. Балабуха-Попцова, Гаврилов, Вестник МГУ, 1, 105 (1948). *Прим. ред.*

[605] Blanchetière, Bl. 41, 101 (1927); C. r. 184, 405 (1927); Гаврилов, Полунина, Bl. [5], 5, 454 (1938).

6. Определение методом титрования

Полипептиды можно определять по методу Зёренсена (формольное титрование) и по методу Вильштеттера — Вальдшмидт-Лейтца (титрование по фенолфталеину в разбавленном спирте см. стр. 963).

7. Определение с магнийорганическими соединениями

Беттцихе [606] предложил определять карбоксильную группу пептида магнийорганической реакцией. *Доп. перев.*]

---

[606] Bettzieche, Z. physiol. Ch. **161**, 178 (1926).

1. ДОПОЛНЕНИЯ К РАЗДЕЛУ

„Циан-, изоциан-, оксициан-, тиоциан- и селеноциангруппа"

Кандидата химических наук, доцента *А. В. Белоцветова*

Под редакцией кандидата химических наук, ст. научного сотрудника *Г. И. Браза*

ЦИАНГРУППА

ЦИАНИСТОВОДОРОДНАЯ (СИНИЛЬНАЯ) КИСЛОТА

Физические и химические свойства

К стр. 21. Изучены [1] свойства безводной синильной кислоты как *растворителя*: определена растворимость многих неорганических и органических соединений, а также степень диссоциации неорганических и органических кислот и органических оснований в синильной кислоте; исследованы реакции нейтрализации органических оснований кислотами и взаимодействие кислот с цианистым калием в безводной синильной кислоте.

На весьма незначительное содержание *изоформы* синильной кислоты в равновесной смеси указывает также тот факт, что при нагревании безводной синильной кислоты с серой до 150—160° не образуется роданистоводородная кислота или ее полимеры. В присутствии же органических оснований, например при пропускании паров синильной кислоты в смесь пиридина и серы реакция протекает уже при комнатной температуре, и после разбавления реакционной смеси эфиром выделяется роданистоводородная соль пиридина [2].

Синильная кислота в смеси с равным объемом ледяной уксусной кислоты *хранится* годами без изменений и легко получается в чистом виде путем отгонки из смеси с применением ректификационной колонки [3]. Однако в присутствии хлористого водорода или сер-

[1] Jander, Scholz, Z. ph. C. **192**, 163 (1943); C. A. **38**, 2549[3] (1944).
[2] McCrosky, Bergstrom, Waitkins, Am. Soc. **64**, 722 (1942).
[3] Krieble, Smellie, Am. Soc. **67**, 690 (1945).

ной кислоты синильная кислота, растворенная в уксусной кислоте, значительно менее устойчива, чем в водном растворе [4].

К стр. 22. О соединениях, образующихся при действии хлористого водорода на синильную кислоту см. [5]; о строении солей синильной кислоты см. [6].

Количественное определение

К стр. 25. Колориметрический метод определения циан-иона описан Олдриджем [7].

ГАЛОИДОЦИАНЫ

Получение

К стр. 27. Хлорциан удобно получать следующим образом:

Трехгорлую колбу емкостью 500 *мл*, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором и трубкой для ввода газа, соединяют посредством хлоркальциевой трубки, заполненной хлористым кальцием, со змеевиковым холодильником, погруженным в смесь льда и соли. Нижний конец холодильника соединяют с приемником — конической колбой емкостью 125 *мл*, охлаждаемой смесью CO_2 с ацетоном. Приемник снабжен отводной трубкой, соединенной, в свою очередь, с промывной склянкой с серной кислотой.

В трехгорлую колбу помещают 40 *г* измельченного в тонкий порошок цианистого натрия и 140 *мл* четыреххлористого углерода и охлаждают смесь до —10°. Прибор заполняют сухим азотом, добавляют к реакционной смеси 3—4 *мл* ледяной уксусной кислоты и при размешивании пропускают ток сухого хлора в течение 4—4,5 час. с такой скоростью, чтобы хлор не проходил через промывную склянку. При этом температура смеси не должна превышать —5°; в противном случае реакционная смесь темнеет и выход хлорциана уменьшается. Затем охлаждают приемник до —50°, заменяют ток хлора током азота и, постепенно нагревая в течение 1—1,5 час. трехгорлую колбу на водяной бане до 60—65°, отгоняют хлорциан.

После окончания отгонки хлорциана соединяют приемник с ректификационной колонкой длиной 400 *мм* и диаметром 20 *мм*, снабженной рубашкой, заполненной охлажденным до —25° ацетоном, и кипятят сырой продукт для удаления хлора. Затем посредством змеевикового холодильника, охлаждаемого смесью льда и соли, соединяют приемник с ампулой емкостью 35—40 *мл* (длинное горло ампулы диаметром 8 *мм* имеет отводную трубку, которая закрыта хлоркальциевой трубкой, наполненной P_2O_5). Хлорциан собирают в ампулу, охлажденную до —20°, и затем запаивают ее для хранения. Выход 36—39 *г* (72—78%).

Для получения химически чистого препарата насыщают сырой продукт хлором, после чего встряхивают сначала с ртутью для удаления избытка хлора, затем с сухим бикарбонатом натрия для удаления хлористого водорода и, наконец, с окисью цинка для удаления синильной кислоты, сушат хлористым кальцием и перегоняют [8].

О получении хлорциана см. также [9].

---

[4] Krieble, Duennebier, Colton, Am. Soc. 65, 1479 (1943).
[5] Hinkel, Watkins, Jones, Soc. **1944**, 647.
[6] Gallais, Bl. [5], **12**, 657 (1945).
[7] Aldridge, Analyst **69**, 262 (1944); **70**, 474 (1945).
[8] Inorg. Syntheses **2**, 90 (1946).
[9] Barnett, Dawis, Graham, Can. J. Research **25B**, 289 (1947); C. A. **41**, 6875[h] (1947).

К стр. 28. В некоторых случаях бромциан можно применять в водном растворе непосредственно после получения его из цианистого калия и брома без предварительного выделения и очистки. Например, так поступают при получении *п*-цианамидо-фениларсоновой кислоты взаимодействием бромциана с арсаниловой кислотой [10]. Подробнее см. стр. 1071.

Высушенный пропусканием паров через хлористый кальций бромциан содержит еще небольшое количество воды, что и обусловливает устойчивость его при хранении; вполне сухой препарат, например высушенный P_2O_5, довольно быстро начинает полимеризоваться [11].

Физические и химические свойства

К стр. 29. Хлорциан в эфирном растворе в присутствии хлористого водорода превращается в хлористый цианур с выходом 90% [11].

При полимеризации бромциана образуется бромистый цианур наряду с продуктами цепной полимеризации.

Получение бромистого цианура. Раствор бромциана в хлороформе, содержащий 5% брома от веса BrCN, оставляют стоять на несколько суток, после чего выделившийся осадок сырого продукта полимеризации подвергают возгонке в вакууме.

Быстрее и проще протекает получение бромистого цианура по следующему методу. Расплавленный бромциан, помещенный в длинную трубку для запаивания, размешивают с 2—3% (вес.) хлористого алюминия; затем трубку запаивают и нагревают 2 часа при 70—80°. После охлаждения трубку вскрывают, нагревают в вакууме при 100° для удаления неизменившегося бромциана, снова запаивают (на этот раз в вакууме) и нагревают нижнюю часть трубки до 250—300°. Собравшийся в холодной части трубки сублимат подвергают вторичной возгонке, передвигая трубку в печи. Выход 45%.

Бромистый цианур представляет собой бесцветные кристаллы с темп. пл. 264—265° (испр., блок Берля), легко гидролизующиеся с поверхности влагой воздуха [11].

ЦИАН

Получение

К стр. 33. При нагревании смеси пятихлористого фосфора с цианистым калием получается циан

$$PCl_5 + 2KCN = (CN)_2 + 2KCl + PCl_3$$

Незначительная часть циана полимеризуется при этом в парациан.

Получение циана [12]. В колбе из стекла пайрекс, снабженной коротким обратным холодильником, соединенным с реакционным сосудом, в который поступает образующийся циан, нагревают тщательно перемешанную смесь 2 мо-

[10] Banks, Controulis, Holcomb, Am. Soc. 68, 2102 (1946).
[11] Perret, Perrot, Bl. [5], 7, 743 (1940).
[12] Bert, C. r. 222, 1117 (1946).

лей сухого измельченного в тонкий порошок цианистого калия с 1 молем пятихлористого фосфора. Циан начинают собирать после вытеснения воздуха из прибора. После окончания реакции отгоняют треххлористый фосфор, к остатку осторожно добавляют воду, отсасывают, промывают водой и сушат парациан, который затем можно деполимеризовать нагреванием до 860°. Можно также проводить реакцию в перегонной колбе, отводная трубка которой соединена с маленькой перегонной колбой, охлаждаемой снаружи и служащей приемником для образующегося треххлористого фосфора. Циан отводится из боковой трубки приемника. Цианистый калий можно заменить безводным железистосинеродистым калием, но выход циана при этом значительно уменьшается.

ЭФИРЫ СИНИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ, НИТРИЛЫ

Получение

Получение из кислот и их производных

К стр. 36. В качестве примеров получения нитрилов из амидов кислот при действии P_2O_5 можно указать на получение нитрила изомасляной кислоты[13] и метилового эфира мононитрила себациновой кислоты[14], а при действии $POCl_3$ — динитрила малоновой кислоты[15].

К стр. 36. Нитрилы стеариновой и пальмитиновой кислот удобно получать путем нагревания этих кислот в токе аммиака с отгонкой образующейся воды в колбе, снабженной обратным воздушным холодильником в виде длинной трубки, заполненной на 1/4 длины стеклянными бусами. Трубку слегка нагревают снаружи во избежание закупорки. Оптимальная температура 340—345°. Выход после 7 час. нагревания 82%, после 10 часов 90%. Для получения нитрила лауриновой кислоты воздушный холодильник заменяют обратным водяным холодильником, через который пропускают очень слабый ток воды, и добавляют к лауриновой кислоте водоотнимающее средство — хлористый цинк или фосфорную кислоту. Реакция проводится при 250—280°. Выход нитрила 70%[16].

Нитрилы олеиновой и эруковой кислот получают подобно нитрилу стеариновой кислоты. Оптимальная температура для получения олеонитрила 280—300°, выход 75—80%; для получения эруконитрила оптимальная температура 280°, выход 85%[17].

При перегонке диамида себациновой кислоты при обычном давлении в отсутствие аммиака образуется 50% от теории динитрила себациновой кислоты, 35% от теории мононитрила и себациновая кислота. Мононитрил себациновой кислоты при перегонке даже в вакууме частично превращается в смесь себациновой кислоты и ее динитрила[18].

---

[13] Org. Syntheses **25**, 61 (1945).
[14] Org. Syntheses **25**, 69 (1945).
[15] Org. Syntheses **25**, 63 (1945).
[16] Reutenauer, Paquot, C. r. **223**, 578 (1946).
[17] Reutenauer, Paquot, C. r. **224**, 478 (1947).
[18] Biggs, Bishop, Am. Soc. **63**, 944 (1941); см. также Org. Syntheses **25**, 95 (1945).

Диамид адипиновой кислоты, получаемый пропусканием тока аммиака в адипиновую кислоту при 155—210° с отгонкой образующейся воды, дает при перегонке в токе аммиака при обычном давлении и температуре 270—310° динитрил нитриламид адипиновой кислоты $NC(CH_2)_4CONH_2$; нитриламид легко растворим в воде. Дестиллат содержит два слоя: водный слой, представляющий собой раствор нитриламида, и маслянистый слой — динитрил с примесью нитриламида. Маслянистый слой отделяют и промывают 2 раза разбавленным раствором аммиака. Повторная перегонка в токе аммиака (после предварительной отгонки воды) растворимой в воде фракции дает дополнительное количество динитрила. Вышеуказанные операции повторяют 3 раза. Динитрил очищают перегонкой в вакууме. Темп. кип. 163—164° при 14 *мм*. Выход 60%, считая на адипиновую кислоту. Добавление к диамиду до перегонки 3 вес. % фосфорной кислоты повышает выход до 80—84%.

Подобным же образом получают динитрил себациновой кислоты с выходом 79%. Фталонитрил не может быть получен по этому методу [19].

Динитрил адипиновой кислоты может быть получен также при нагревании в выложенном серебром автоклаве в течение 10 мин. при 300° смеси 1 моля адипиновой кислоты с 7,5 молями ацетонитрила

$$HOOC(CH_2)_4COOH + 2CH_3CN = NC(CH_2)_4CN + 2CH_3COOH$$

Выход перегнанного в вакууме динитрила адипиновой кислоты 65% [20].

К стр. 36. При получении динитрила адипиновой кислоты из ее диамида дегидратацией уксусным ангидридом добавление катализаторов повышает выход.

Получение динитрила адипиновой кислоты. 146 *г* адипиновой кислоты превращают в диамид, как это описано выше [19]. К полученному диамиду добавляют 306 *г* уксусного ангидрида и 1,5 *г* молибденовокислого аммония или окиси алюминия, отгоняют при обычном давлении уксусную кислоту и избыток уксусного ангидрида, а затем в вакууме — динитрил, до начинающегося разложения остатка в колбе. Остаток снова нагревают в токе аммиака и затем обрабатывают уксусным ангидридом, как и ранее. Обе порции сырого динитрила соединяют и перегоняют в вакууме, собирая фракцию с темп. кип. 158—159° при 7 *мм*. Выход 76 *г* (70%) [21].

В качестве водоотнимающего средства для превращения амидов кислот в нитрилы применяют также *п*-толуолсульфохлорид. Например, тщательно перемешанную смесь 1 моля бензамида с 1 молем сухого *п*-толуолсульфохлорида нагревают 1,5 часа при 130—135°, а затем отгоняют полученный бензонитрил с водяным паром. Выход 71%. Ацетонитрил получается этим путем с выходом 72% [22].

---

[19] Зороастрова, Рафиков, Б. А. Арбузов, Изв. АН СССР, Отд. хим. наук **1945**, № 2, 120.

[20] Ам. пат. 2377795; С. А. **39**, 4090[4] (1945).

[21] Коршак, Пахомов, ЖПХ **14**, 632 (1941).

[22] Yeo Sein Gwan, J. Indian Chem. Soc. **18**, 164 (1941); С. А. **36**, 399[3] (1942); см. также Oxley, Partridge, Robson, Short, Soc. **1946**, 763.

К стр. 37. Метод превращения алифатических карбоновых кислот в нитрилы, содержащие на один атом углерода меньше, чем исходная кислота, см. на стр. 1033.

К стр. 38. Ароматические нитрилы получаются с выходом 60—90% путем нагревания в течение 1—2 час. при 220—230° 1 моля ароматической карбоновой кислоты с 2 молями амида ароматической сульфокислоты

$$ArCOOH + 2Ar'SO_2NH_2 = ArCN + Ar'SO_3H + Ar'SO_3NH_4$$

Этот метод не применим для карбоновых кислот, легко подвергающихся декарбоксилированию, как, например, салициловая и анисовая кислоты.

Ароматические нитрилы могут быть также получены сходным образом при нагревании 1 моля ангидрида ароматической карбоновой кислоты с 3 молями амида ароматической сульфокислоты или при взаимодействии амида карбоновой кислоты со смесью эквимолекулярных количеств ароматической сульфокислоты и амида последней [23].

Ароматические нитрилы получаются с хорошим выходом при перегонке соответствующих карбоновых кислот с дициандиамидом. Этим путем были получены бензонитрил (с выходом 85%), *м*-нитробензонитрил (97%), α-нафтонитрил (64%), *о*-бромбензонитрил (100%), *п*-бромбензонитрил (79%), а также *п*-толуинтрил (21%) в смеси с амидом *п*-толуиловой кислоты (25%). Из кислот, легко подвергающихся декарбоксилированию, как, например, салициловая и антраниловая кислоты, в этих условиях нитрилов получить не удается [24].

При нагревании же с дициандиамидом карбоновых кислот алифатического ряда, содержащих от 2 до 11 атомов углерода, образуются с выходом 68—92% амиды соответствующих кислот [25].

К стр. 39. О получении бензоилцианида и ацетилцианида при действии безводной синильной кислоты на соответствующие хлорангидриды кислот в присутствии пиридина см. также [26].

Получение нитрилов α-кетокислот путем пропускания смеси паров синильной кислоты и ангидрида кислоты над поверхностно-активными катализаторами описано в патенте [27].

Ацилцианиды могут быть получены также взаимодействием бромангидридов [27а] или хлорангидридов кислот с цианистой медью.

---

[23] Oxley, Partridge, Robson, Short, Soc. **1946**, 763.

[24] Дангян, Изв. Армянск. фил. АН СССР **1942**, № 9/10 (23/24), 53; Дангян, Даниэлян, Акопян, там же, серия II, **1943**, № 1, 57.

[25] Дангян, Изв. Армянск. фил. АН СССР **1942**, № 9/10 (23/24), 53; Дангян, Мегроян, Мусаханян, Доклады АН Армянской ССР, **1945**, II, № 4, 107; Дангян, Оганисян, там же, **1945**, II, № 3, 71.

[26] Jander, Scholz, Z. ph. C. **192**, 163 (1943); C. A. **38**, 2549[3] (1944).

[27] Брит. пат. 583646; C. A. **41**, 2746[b] (1947).

[27а] В. Челинцев, Шмидт, Ж. **61**, 1995 (1929).

Получение бензоилцианида[28]. Для получения бензоилцианида необходимо применять очищенный хлористый беизоил.

Очистка хлористого беизоила производится следующим образом: 300 *мл* (363 *г*) хлористого бензоила смешивают с 200 *мл* беизола и промывают 2 порциями по 100 *мл* холодного 5%-ного раствора $NaHCO_3$. Бензольный слой отделяют, сушат хлорнстым кальцием и перегоняют. После отгонки бензола собирают хлористый беизоил, перегоняющийся при 196,8° (испр.) н 745 *мм*. Выход 225 *г*.

Бензоилцианид. В колбу Вюрца емкостью 500 *мл*, снабжеиную термометром, шарик которого отстоит на 1 *см* от дна колбы, помещают 110 *г* цианистой меди,* высушенной предварительно в течение 3 час. при 110°, и 143 *г* хлористого бензоила.

Горло колбы обертывают листом асбеста или обматывают асбестовым шнуром, после чего колбу встряхивают, чтобы смочить бо́льшую часть цианистой меди, и погружают в баню с гидрированным хлопковым маслом или сплавом Вуда, нагретую предварительно до 145—150°. Температуру бани повышают до 220—230° н поддерживают иа этом уровне в течение 1,5 час., причем через каждые 15 мин. колбу вынимают из бани и энергичным встряхиванием тщательно перемешивают реакционную массу. Затем колбу соединяют с обращенным вниз воздушным холодильником, устанавливают в качестве приемника круглодонную колбу емкостью 200 *мл*, медленно повышают температуру бани до 305—310° и производят отгонку до прекращения стекания дестиллата. Длительиость отгонки около 1 часа. При этом получается 110—112 *г* сырого бензоилцианида с темп. кип. 207—218° при 745 *мм*, который очищают фракционированной перегонкой.

Для этой цели к служившей приемником круглодонной колбе с бензоилцианидом присоединяют ректификационную колоику с наружным диаметром 11 *мм*, заполиенную на высоту 370 *мм* насадкой из спиралей с одним витком, диаметром 2,5 *мм*. Спирали изготовляют из растянутых и навитых на металлический стержень стеклянных палочек[29]. Такая насадка эквивалентна 14 теоретическим тарелкам. Колонка должна быть снабжена конденсатором Уитмора-Люкса для полной конденсации паров и регулируемого отбора[30]. Нагревание колбы производится на масляной или металлической бане. Низкокипящую фракцию (до 208°) отбирают при флегмовом числе 25—30 : 1, причем получается около 15 *г* дестиллата. Бензоилцианид собирают при флегмовом числе 1 : 1 и темц. кип. 208—209° при 745 *мм* (температура бани 260—280°). Дестиллат застывает в массу бесцветных кристаллов с темп. пл. 32—33°. Выход 80—86 *г* (60—65%).

При пропускании нагретой до 300° и разбавленной равным объемом азота эквимолекулярной смеси паров кетена и безводной синильной кислоты над активированным углем или над пемзой с последующим быстрым охлаждением паров образуется с хорошим выходом ацетилцианид[31]

$$CH_2{=}CO + HCN \longrightarrow CH_3COCN$$

При взаимодействии же кетена с безводной синильной кислотой в среде органического растворителя при температуре от —50° до +30° в присутствии катализатора основного характера образуется смесь димера ацетилцианида — динитрила *α*-ацетокси-

---

[28] Org. Syntheses **24**, 14 (1944).

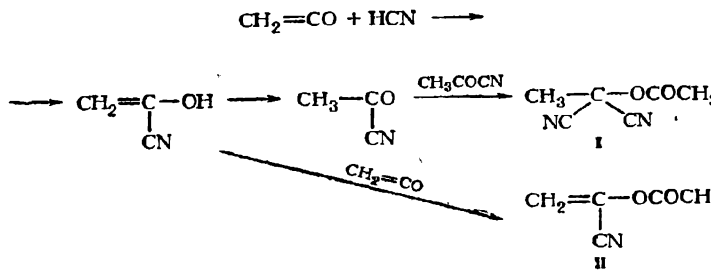
* Описание получения цианистой меди см. на стр. 41 и 1030.

[29] Мортон, Лабораторная техника в органической химии, стр. 78 и 80, Госхимиздат, 1941.

[30] Whitmore, Lux, Am. Soc. **54**, 3451 (1932); см. также Мортон, Лабораторная техника в органической химии, стр. 82, Госхимиздат, 1941.

[31] Ам. пат. 2396201; C. A. **40**, 4078[7] (1946).

α-метилмалоновой кислоты (I) и α-циан-винилацетата (II)[32]. Реакция протекает, повидимому, по схеме



Нитрилы ароматических α-кетокислот получают путем конденсации арилацетонитрилов с *п*-нитрозодиметиланилином в спиртовом растворе в присутствии щелочи и последующего гидролиза образовавшегося азометина нагреванием с разбавленной серной кислотой

$$Ar—CH_2—CN + ON—C_6H_4—N(CH_3)_2 \longrightarrow Ar—C(CN)=N—C_6H_4—N(CH_3)_2$$

$$Ar—C(CN)=N—C_6H_4—N(CH_3)_2 + H_2O \longrightarrow Ar—COCN + H_2N—C_6H_4—N(CH_3)_2$$

Этим путем были получены α-нафтоилцианид[33], β-нафтоилцианид[34] и *п*-(циклогексил)-бензоилцианид[35].

Нитрилы ароматических α-кетокислот легко превращаются при нагревании с разбавленным раствором щелочи в ароматические карбоновые кислоты, содержащие на 1 атом углерода меньше[33, 34, 35], что позволяет в мягких условиях осуществлять превращение галоидных аралкилов в соответствующие карбоновые кислоты

$$Ar—CH_2—Hal \longrightarrow Ar—CH_2—CN \longrightarrow Ar—C(CN)=N—C_6H_4—N(CH_3)_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow Ar—COCN \longrightarrow Ar—COOH$$

К стр. 39. Для получения нитрилов из кислот *каталитическим путем* рекомендуется пропускать смесь паров кислоты и избытка аммиака над силикагелем при температуре 500°[35a].

Получение из спиртов и их производных

К стр. 39. Описание получения β-этокси-пропионитрила действием цианистого натрия на β-бромдиэтиловый эфир см.[36].

---

[32] Ам. пат. 2395930; С. А. **40**, 4078[2] (1946).
[33] Buu-Hoï, Cagniant, Bl. [5], **9**, 725 (1942); С. А. **37**, 5393[1] (1943).
[34] Buu-Hoï, A. **556**, 4 (1944); С. А. **40**, 4669[8] (1946).
[35] Buu-Hoï, Cagniant, Mentzer, Bl. [5], **11**, 127 (1944); С. А. **40**, 2816[8] (1946).
[35a] Mitchell, Reid, Am. Soc. **53**, 321 (1931).
[36] Org. Syntheses **23**, 33 (1943).

β-Этокси-пропионитрил получается с лучшим выходом при взаимодействии акрилоинтрила с этиловым спиртом (см. стр. 1037).

Получение ароматических нитрилов взаимодействием ароматических галоидопроизводных с цианистой медью целесообразно проводить в *присутствии пиридина.*

Получение α-нафтонитрила[37]. В сухую колбу емкостью 200 *мл*, снабженную пришлифованным обратным холодильником, защищенным хлоркальциевой трубкой, помещают 66 *г* свежеперегианного в вакууме α-бромнафталина с темп. кип. 153—154° при 22 *мм*, 35 *г* сухой измельченной в порошок цианистой меди * и 30 *мл* пиридина, высушенного окисью бария. Смесь нагревают в течение 15 час. при 215—225° на бане со сплавом Вуда или со сплавом 8,5 вес. ч. $NaNO_3$ с 10 вес. ч. KNO_3. Образовавшийся темнокоричневый раствор выливают еще горячим, при температуре около 100°, в колбу со смесью 150 *мл* концентрированного водного аммиака уд. в. 0,90 и 150 *мл* воды. Затем добавляют 140 *мл* бензола, закрывают колбу пробкой и встряхивают до полного измельчения образовавшихся комков. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляют 100 *мл* эфира и фильтруют на воронке с пористой стеклянной пластинкой или на воронке Бюхнера через 2 слоя полотна. Фильтрат переносят в литровую делительную воронку и отделяют водный слой, добавляя в случае надобности для лучшего разделения слоев 50—100 *мл* эфир. Эфирно-бензольный слой промывают 4 раза разбавленным водным аммиаком (если последний промывной раствор еще окрашен, то промывку разбавленным аммиаком повторяют), затем 2 раза 6*N* соляной кислотой (в случае выделения осадка во время промывки кислотой его отфильтровывают), далее 2 раза водой и 2 раза насыщенным раствором хлористого натрия. На каждую из этих промывок берут по 100 *мл* воды или одного из указанных водных растворов. Эфир и бензол отгоняют на водяной бане, а остаток перегоняют в вакууме из колбы Клайзена с дефлегматором. α-Нафтонитрил перегоняется при 173—174° и 27 *мм* или при 166—169° и 18 *мм* в виде бесцветной жидкости. Выход 40—44 *г* (82—90%). При применении CuCN плохого качества выход может снизиться до 75% и даже до 60%.

Загрузку реагентов можно увеличить, но относительное количество пиридина следует в этом случае убавить. На 2 граммоля α-бромнафталина достаточно брать 160 *мл* пиридина. Выход при этом составляет 81%.

α-Бромнафталин можно заменить эквивалентным количеством α-хлорнафталина, но нагревание следует производить при 245—250° в течение 24 час. Выход тот же.

В некоторых случаях, когда нагревание смеси цианистой меди с бромзамещенным ароматическим соединением в присутствии пиридина не приводит к цели, применение в качестве реакционной среды *хинолина* позволяет получить нитрил с удовлетворительным выходом. При этом тщательно перемешанную смесь CuCN с бромзамещенным соединением постепенно добавляют к кипящему хинолину и затем продолжают кипячение[38].

При взаимодействии металлилхлорида $CH_2{=}C(CH_3){-}CH_2Cl$ с цианистой медью удается получить чистый металлилцианид $CH_2{=}C(CH_3){-}CH_2{-}CN$, тогда как при взаимодействии металлилхлорида с цианистым натрием происходит частичная изомеризация с образованием β, β-диметилакрилонитрила $CH_3{-}C(CH_3){=}CH{-}CN$. Лучше всего добавлять небольшими порциями металлилхлорид (6 граммолей) к суспензии 4 граммолей

---

[37] Org. Syntheses **21**, 89 (1941).

* Описание получения цианистой меди см. на стр. 41 и 1030.

[38] Barber и сотр., Soc. **1947**, 82, 84.

CuCN в 500 *мл* нитробензола, нагретой до 125—130°. После 30 мин. кипячения с обратным холодильником смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат подвергают фракционированной перегонке. Выход металлилцианида 58%. Реакция металлилхлорида с цианистой медью является, повидимому, *аутокаталитической* [39].

Реакция ароматических бромзамещенных соединений с цианистой медью является также аутокаталитической. После окончания индукционного периода скорость реакции резко возрастает.

Добавление к исходной смеси небольшого количества получаемого ароматического нитрила или *п*-толунитрила сокращает индукционный период в 2—6 раз. Добавление безводной сернокислой меди также ускоряет реакцию [40].

Получение цианистого бензила [41]. 63,2 *г* свежеперегнанного хлористого бензила смешивают с 45 *г* сухой цианистой меди и прибавляют очень небольшое количество безводной сернокислой меди и каплю цианистого бензила. Смесь нагревают в течение 6 час. при 150°, затем охлаждают, прибавляют 100 *мл* сухого ацетона и фильтруют. Из фильтрата отгоняют ацетон, а остаток перегоняют в вакууме. Выход цианистого бензила 41 *г* (71%).

К стр. 41. Удобный способ получения цианистой меди, при котором *не происходит выделения циана,* обладающего токсическими свойствами, основан на следующей реакции:

$$2CuSO_4 + 2KCN + NaHSO_3 + H_2O = 2CuCN + 2KHSO_4 + NaHSO_4$$

Приготовленная таким путем цианистая медь значительно светлее, чем получеиная при действии цианистого натрия на сернокислую медь, и при обработке раствором цианистого калия или натрия дает бесцветный раствор в противоположность темному раствору, образующемуся из CuCN, полученной, как описано на стр. 41.

Получение цианистой меди. 1 *кг* медного купороса растворяют в 3,2 *л* воды при 40—50°, отдельно растворяют 280 *г* порошкообразного бисульфита натрии в 800 *мл* воды при 50—60° и 280 *г* технического 95%-ного цианистого калия в 800 *мл* воды при 50—80°. Каждый из этих трех растворов фильтруют и приводят их к температуре 60°. Затем раствор бисульфита в течение 1—2 мин. приливают при перемешивании к раствору медного купороса, слабо подкислеиному по конго, и немедленно вслед за этим приливают раствор цианистого калия. При этом происходит небольшое вспенивание и незначительное выделение SO_2; выделения заметных количеств циана или синильной кислоты не наблюдается. Через 10 мин. горячую жидкость отсасывают и тщательно промывают осадок CuCN кипящей водой, а затем спиртом. Высушенный при 100° препарат представляет собой тонкий, мягкий на ощупь порошок. Выход почти количественный [42].

К стр. 41. О получении нитрилов действием цианистого калия на эфиры метансульфокислоты см. [43].

К стр. 42. Перегонку солей ароматических сульфокислот с безводным железистосинеродистым калием целесообразно производить

---

[39] Tamele, Ott, Marple, Ind. Eng. Chem. **33**, 115 (1941).
[40] Koelsch, Whitney, J. org. Chem. 6, 795 (1941).
[41] Wawzonek, Hsu, Am. Soc. 68, 2741 (1946).
[42] Barber. Soc. **1943**, 79.
[43] Zief, Fletcher, Kirshen, Am. Soc. 68, 2743 (1946).

в стеклянной трубке, нагреваемой в электрической печи, при пропускании слабого тока CO_2 и уменьшенном давлении. По этому методу из натриевых солей цианнафталинмоносульфокислот при нагревании до 350—450° в вакууме при остаточном давлении 40—100 *мм* образуются дицианнафталины. Если оба заместителя находятся в хиногеновом положении (1,2; 1,4; 1,5; 1,7; 2,6), то выход для отдельных представителей составляет от 40 до 75%; при нехиногеновом положении заместителей выходы не превышают 20%. Перегонка солей нафталиндисульфокислот с $K_4Fe(CN)_6$ дает низкие выходы дицианнафталинов [44]. Из натриевой соли 4-циандифенил-3-сульфокислоты и $K_4Fe(CN)_6$ при 260—300° и 30 *мм* с выходом 40% получается 3,4-дициандифенил [45].

Сравнение выходов нитрилов жирного и ароматического рядов при получении их различными методами показало, что алифатические нитрилы получаются с наибольшим выходом при взаимодействии иодистых алкилов с цианистым калием, а ароматические нитрилы — дегидратацией амидов кислот действием пятиокиси фосфора.

Ацетонитрил получается с выходом 23% дегидратацией паров уксуснокислого аммония над окисью алюминия, с выходом 72% — дегидратацией ацетамида действием пятиокиси фосфора или тионилхлорида, с выходом 75% — при взаимодействии цианистого калия с диметилсульфатом и с выходом 82% — при действии иодистого метила на цианистый калий. Бензоинитрил получается с выходом 68% при перегонке натриевой соли бензолсульфокислоты с цианистым калием и с выходом 72% — дегидратацией бензамида действием пятиокиси фосфора [46].

Получение из альдегидов и кетонов

К стр. 42. Реакция ацетона с синильной кислотой в присутствии щелочного катализатора является обратимой. При эквимолекулярных количествах обоих реагентов в равновесной смеси при 20° содержится 88% циангидрина ацетона. Охлаждая смесь после окончания реакции до —20° и поддерживая эту температуру достаточно долго — до достижения равновесия, можно повысить содержание циангидрина до 94% [47].

О получении циангидрина метилэтилкетона см. [48]; о получении циангидрина формальдегида см. [48а].

При добавлении альдегида или кетона к циангидрину какого-либо другого альдегида или кетона в присутствии щелочного катализатора можно получить циангидрин добавленного альдегида или

---

[44] Bradbrook, Linstead, Soc. **1936**, 1740.
[45] Jones, J. org. Chem. **10**, 540 (1945).
[46] Bascuñán, C. A. **40**, 2782[9] (1946).
[47] Crowford, J. Ind. **64**, 231 (1945).
[48] Jacobson, Am. Soc. 68, 2628 (1946); см. также Bucherer, Grolée, B. **39**, 990 (1906).
[48а] Org. Syntheses **27**, 41 (1947).

кетона; например, из формальдегида и цианогидрина метилэтилкетона получается цианогидрин формальдегида[49].

Добавление небольших количеств иода к цианогидринам альдегидов и кетонов стабилизирует последние, что позволяет, например, осуществить очистку цианогидрина ацетальдегида путем перегонки его при обычном давлении[50].

К стр. 43. N-Замещенные α-аминоизобутиронитрилы получаются при взаимодействии алифатических, алициклических и ароматических аминов с цианогидрином ацетона при комнатной температуре.

Получение α-фениламино-изобутиронитрила[48]. Смесь 7440 *г* свежеперегнанного анилина и 7000 *г* цианогидрина ацетона оставляют стоять при комнатной температуре в широкогорлой бутыли емкостью 25 *л*. Через несколько дней отсасывают выделившиеся кристаллы α-фениламино-изобутиронитрила и промывают их петролейным эфиром. Фильтрат, не присоединяя к нему промывного раствора, снова оставляют стоять, причем происходит дальнейшее выделение кристаллов. Темп. пл. α-фениламино-изобутиронитрила 90—92°. Общий выход 11 894 *г* (93%).

Тем же путем получаются α-диметиламино-(87%), α-дициклогексиламино- (36%), α-(β′-оксиэтиламино)- (58%) и α-(*n*-оксифениламино)- (68%)-изобутиронитрилы. При нагревании диэтиламина с цианогидрином ацетона образуется α-диэтиламино-изобутиронитрил с выходом 58%. Мочевина и формамид не вступают в реакцию с цианогидрином ацетона в указанных условиях[51].

α-Диалкиламинопроизводные нитрилов кислот алифатического ряда с 2—8 атомами углерода получаются при прибавлении альдегида или кетона к водному раствору эквимолярных количеств синильной кислоты и вторичного алифатического амина с последующим длительным перемешиванием реакционной смеси при комнатной температуре. Выходы для отдельных соединений колеблются от 16 до 78%[52].

N-Замещенные аминоацетонитрилы получаются из бисульфитного соединения формальдегида путем последовательного воздействия вторичного алифатического или смешанного алициклически-алифатического амина и затем цианистого калия, при нагревании на водяной бане, по схеме:

$$HO{-}CH_2{-}SO_3Na \xrightarrow{R'\diagdown\!\diagup NH} \underset{R'}{\overset{R}{\diagdown\!\diagup}}N{-}CH_2{-}SO_3Na \xrightarrow{KCN} \underset{R'}{\overset{R}{\diagdown\!\diagup}}N{-}CH_2{-}CN$$

Выходы в отдельных случаях колеблются в пределах от 43 до 81%[53].

[49] Ам. пат. 2259167; С. А. **36**, 494[1] (1942).

[50] Ам. пат. 2416624; С. А. **41**, 3483[a] (1947).

[51] Jacobson, Am. Soc. **67**, 1996 (1945)

[52] Luten, J. org. Chem. **3**, 588 (1939); Turner, Am. Soc. **68**, 1607 (1946); см. также Immendörfer, B. **48**, 606 (1915).

[53] Corse, Bryant, Shonle, Am. Soc. **68**, 1905 (1946); Bloom, Breslow, Hauser, Am. Soc. **67**, 539 (1945); Knoevenagel, Mercklin, B. **37**, 4087 (1904); Luten, J. org. Chem. **3**, 588 (1939); Org. Syntheses **27**, 20 (1947).

N-Замещенные α-аминоизобутиронитрилы получаются из ацетона по этому методу с низкими выходами [54].

Аминоацетонитрил, который удобно получается взаимодействием цианогидрина формальдегида с жидким аммиаком, при реакции с формальдегидом и синильной кислотой в присутствии небольшого количества соляной кислоты образует три-(цианметил)-амин [55]

$$HO{-}CH_2{-}CN \xrightarrow{NH_3} H_2N{-}CH_2{-}CN \xrightarrow{2CH_2O + 2HCN} N(CH_2CN)_3$$

К стр. 45. Об образовании нитрилов при действии третичных алифатических аминов, пиридина или водно-диоксановых растворов щелочей на бензоил-β-альдоксимы см. [56].

Монооксимы алкилфенил-α-дикетонов (изонитрозоалкилфенилкетоны) $R{-}\underset{\underset{NOH}{\|}}{C}{-}CO{-}C_6H_5$ распадаются при нагревании до 210°, образуя с выходом до 75% алифатические нитрилы

$$R{-}\underset{\underset{NOH}{\|}}{C}{-}CO{-}C_6H_5 \longrightarrow R{-}CN + C_6H_5{-}COOH$$

Эта реакция позволяет осуществить превращение алифатических карбоновых кислот (от валериановой до лауриновой) в нитрилы, содержащие на один атом углерода меньше, чем исходная кислота [57]

$$R{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{PCl_5} R{-}CH_2{-}COCl \xrightarrow{C_6H_6 + AlCl_3} R{-}CH_2{-}CO{-}C_6H_5 \xrightarrow{C_5H_{11}ONO}$$

$$\longrightarrow R{-}\underset{\underset{NOH}{\|}}{C}{-}CO{-}C_6H_5 \longrightarrow R{-}CN + C_6H_5{-}COOH$$

О получении нитрилов из альдегидов по Шмидту при взаимодействии эквимолярных количеств альдегида и азотистоводородной кислоты см. [58]

$$R{-}CHO + HN_3 \longrightarrow R{-}CN + N_2 + H_2O$$

Получение из аминов

К стр. 46. Получение нитрилов из первичных ароматических аминов по реакции Зандмейера без ущерба для выходов можно проводить в нейтральной или слабощелочной среде. Благодаря этому

---

[54] Stewart, Cook, Am. Soc. **50**, 1980 (1928); Luten, J. org. Chem. **3**, 588 (1939).

[55] Ам. пат. 2405966; C. A. **40**, 7231[6] (1946).

[56] Vermillion, Jordan, Hauser, J. org. Chem. **5**, 75 (1940); Vermillion, Hauser, Am. Soc. **62**, 2939 (1940); **63**, 1224, 1227 (1941).

[57] Darzens, Mentzer, C. r. **213**, 268 (1941); C. A. **37**, 1988[1] (1943).

[58] Org. Reactions **3**, 307 (1946); см. также Schmidt, Z. ang. **36**, 511 (1923); герм. пат. 427858; Frdl. **15**, 221 (1928).

удается избежать выделения синильной кислоты, имеющего место при прибавлении соли диазония к раствору цианистой меди и цианистого натрия в воде [59].

Различные способы получения

К стр. 46. При действии на раствор *м*-динитробензола в метиловом спирте при 40° концентрированного водного раствора цианистого калия получается с выходом 22% 2-нитро-6-метоксибензонитрил, который при кипячении с раствором едкого кали в метиловом спирте превращается в 2,6-диметоксибензонитрил [59а]. При применении вместо метилового спирта алифатических спиртов, содержащих от 2 до 6 атомов углерода, получаются соответствующие 2-нитро-6-алкоксибензонитрилы, а из них далее — 2,6-диалкоксибензонитрилы; однако выход 2-нитро-6-алкокси-бензонитрилов падает с увеличением числа атомов углерода в молекуле спирта. Так, выход 2-нитро-6-н. гексоксибензонитрила составляет всего 1,5% [60].

К стр. 50. Алифатические нитрилы могут быть получены из аминов путем пропускания смеси паров амина и воды, полученной испарением 30—40%-ного водного раствора амина, с воздухом над серебром при 500°. Из металлиламина этим путем получается метакрилонитрил с выходом 85%, из аллиламина — акрилонитрил с выходом 89% [61].

Алифатические нитрилы могут быть получены также пропусканием смеси паров спирта и аммиака над серебром или медью при 300—400° [62].

Каталитическое отщепление водорода от аминов можно проводить и в жидкой фазе в присутствии жидкого аммиака, кобальтового катализатора и акцептора водорода — олефина — при 180—200° и 80—100 *ат* [63].

Реакции присоединения к акрилонитрилу

К стр. 51. Соединения с подвижными атомами водорода в функциональных группах —OH, —SH, —NH_2, >NH, —AsH_2, >AsH или в группах открытой цепи —CH_3, >CH_2, —CH<, активированных соседними группами >CO, —NO_2, >SO_2, —CN, или также в группах —CH_2—, —CH=, входящих в состав циклов, присоединяются

---

[59] Clark, Read, Am. Soc. **46**, 1001 (1924).

[59а] Org. Syntheses **22**, 35 (1942); см. также Lobry de Bruyn, Rec. **2**, 205 (1883); Mauthner, J. pr. [2], **121**, 259 (1929).

[60] Russell, Addison, Am. Soc. **65**, 2379 (1943).

[61] Ам. пат. 2375016; С. А. **39**, 4084[3] (1945); см. также брит. пат. 570835; С. А. **40**, 5770[2] (1946).

[62] Ам. пат. 2337421 и 2337422; С. А. **38**, 3296[4] (1944).

[63] Ам. пат. 2388218; С. А. **40**, 591[3] (1946).

к акрилонитрилу, образуя нитрилы более сложного строения. Подвижный атом водорода присоединяется к α-углеродному атому, а остаток — к β-углеродному атому акрилонитрила. При наличии в соединении нескольких подвижных атомов водорода может произойти присоединение одной молекулы такого соединения к нескольким молекулам акрилонитрила.

В результате подобных реакций присоединения к акрилонитрилу происходит замещение подвижных атомов водорода в присоединяющемся соединении на β-цианэтильные остатки, и этот процесс называется поэтому *цианэтилированием*. К реакции цианэтилирования способны соединения самых различных классов. Образовавшиеся нитрилы более сложного строения можно затем омылить в карбоновые кислоты, прогидрировать или же подвергнуть другим превращениям, свойственным нитрилам.

Для осуществления реакций присоединения, как правило, необходим катализатор, в качестве которого применяются вещества основного характера — щелочь, алкоголят щелочного металла или четырехзамещенное аммониевое основание. В некоторых случаях каталитическое действие оказывают медный купорос, ледяная уксусная кислота и уксусный ангидрид. Вещества основного характера—алифатические амины и аминоспирты, а также циклические основания реагируют с акрилонитрилом и в отсутствие катализатора. Эти реакции присоединения в большинстве случаев, например при присоединении алифатических аминов, спиртов, меркаптанов, кетонов и т. д., являются экзотермическими и требуют применения внешнего охлаждения при добавлении акрилонитрила, а для окончания реакции — кратковременного нагревания или перемешивания при обычной температуре. В некоторых случаях, например при взаимодействии с ароматическими аминами или фенолами, требуется длительное нагревание реакционной смеси при температуре 100° или выше.

Если реакция при смешении компонентов протекает бурно, то целесообразно применять растворители, индиферентные по отношению к акрилонитрилу, например диоксан, бензол, толуол, ацетонитрил, третичный бутиловый спирт, или такие растворители, как, например, вода, метиловый и этиловый спирты, которые реагируют с акрилонитрилом менее энергично, чем соединение, подвергаемое цианэтилированию.

Реакции присоединения к акрилонитрилу, как это было установлено во многих случаях для аминов и спиртов [64], являются обратимыми. Низкие выходы для некоторых соединений объясняются, повидимому, неблагоприятным положением равновесия.

Акрилонитрил может быть получен в лаборатории следующим образом.

---

[64] Whitmore, Mosher, Adams, Taylor, Chapin, Weisel, Yanko, Am. Soc. **66**, 725 (1944); Bachman, Mayhew, J. org. Chem. **10**, 245 (1945); Utermohlen, Am. Soc. **67**, 1505 (1945); Tarbell, Shakespare, Claus, Bunnett, Am. Soc. **68**, 1217 (1946); Ford, Buc, Greiner, Am. Soc. **69**, 844 (1947).

Получение акрилонитрила[65]. В толстостенную склянку емкостью 5 *л* помещают раствор 1140 *г* $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ в 2000 *мл* воды, охлаждают льдом и постепенно при перемешивании и охлаждении в течение 15—20 мин. прибавляют раствор 600 *г* KCN в 700 *мл* воды. Затем при перемешивании приливают тонкой струей хорошо охлажденную окись этилена, плотно закрывают склянку пробкой, тщательно встряхивают и оставляют на 2—3 часа, охлаждая и время от времени встряхивая смесь. В случае необходимости к реакционной смеси во избежание повышения температуры и давления добавляют лед.

Через 10—12 час. реакционную смесь переносят в колбу и нагревают на кипящей водяной бане (тяга!), после чего нейтрализуют 50%-ной серной кислотой. Выделившийся осадок сернокислых солей магния и калия отсасывают и промывают уксусноэтиловым эфиром. Фильтрат выпаривают в чашках на водяной бане в вытяжном шкафу. Полученную кашицу кристаллов сульфатов отсасывают и промывают уксусноэтиловым эфиром. Водный слой фильтрата отделяют и экстрагируют 7—10 раз тем же растворителем. Из объединенных вытяжек отгоняют уксусноэтиловый эфир и воду и затем перегоняют этиленциангидрин[66] в вакууме. Темп. кип. 116—118° при 20 *мм*; выход 560 *г* (85%).

Дегидратацию этиленциангидрина производят в присутствии катализатора — порошкообразного олова, которое получают путем добавления цинковой пыли к концентрированному раствору $SnCl_2$ при хорошем перемешивании с последующей обработкой выделившегося осадка олова уксусной кислотой для удаления избытка цинка. Порошкообразное олово отсасывают и промывают спиртом.

В круглодонную колбу, снабженную дефлегматором и обращенным вниз водяным холодильником, помещают 50—100 *г* этиленциангидрина и порошкообразное олово в количестве около 10% от веса циангидрина и производят отгонку воды и акрилонитрила. Отгонка обычно идет довольно быстро. Если реакция долго не начинается, следует прибавить к реакционной смеси очень небольшое количество пятиокиси фосфора. Дестиллат разделяется на два слоя. Водный слой насыщают поташом, отделяют акрилонитрил, высушивают его поташом и перегоняют. Темп. кип. 75—79°. Выход 75—85%.

К акрилонитрилу добавляют для стабилизации незначительное количество гидрохинона или хранят его в запаянных ампулах.

При взаимодействии *воды* с акрилонитрилом в среде диоксана и в присутствии едкого натра образуется β,β′-дициан-диэтиловый эфир с выходом 45%[67]

$$2CH_2{=}CH{-}CN + H_2O \xrightarrow{NaOH} (NC{-}CH_2{-}CH_2)_2O$$

С лучшим выходом это соединение получается при взаимодействии этиленциангидрина с акрилонитрилом (стр. 1037).

Цианэтилирование *одноатомных насыщенных спиртов* алифатического ряда в присутствии щелочных катализаторов протекает весьма гладко и быстро. При этом образуются β-алкокси-пропионитрилы, выходы которых для спиртов с 1—8 атомами углерода составляют 80—90%:

$$ROH + CH_2{=}CH{-}CN \xrightarrow{NaOH \text{ или } RONa} RO{-}CH_2{-}CH_2{-}CN$$

С низшими спиртами реакцию можно проводить в присутствии разбавленного водного раствора щелочи.

---

[65] Терентьев, Виноградова, ЖОХ **14**, 1045 (1944); см. также Brunner, Perger, M. **79**, 187 (1948).

[66] Получение этиленциангидрина из этиленхлоргидрина и цианистого натрия см. Синтезы органических препаратов **1**, 236 (1932).

[67] Bruson, Rienet, Am. Soc. **65**, 23 (1943).

Получение β-метокси-пропионитрила. 32 *г* метилового спирта смешивают с 50 *мл* 2%-ного водного раствора NaOH, добавляют 53 *г* акрилонитрила и встряхивают до прекращения разогревания смеси. Затем отделяют верхний слой, нейтрализуют его добавлением уксусной кислоты, сушат сернокислым натрием и подвергают фракционированной перегонке. Темп. кип. 164°. Выход 76 *г* (90%).

По тому же методу с выходом 90% получается β-этокси-пропионитрил.

При цианэтилировании спиртов с 3—5 атомами углерода акрилонитрил медленно при перемешивании добавляют к спирту, содержащему 0,5% KOH, и затем нагревают реакционную смесь 1 час на водяной бане.

При цианэтилировании спиртов, содержащих более 5 атомов углерода, лучшие выходы получаются при применении в качестве катализатора алкоголята натрия.

Получение β-(н. октилокси)-пропионитрила. Растворяют 0,07 *г* металлического натрия в 130 *г* н. октилового спирта и затем постепенно прибавляют 53 *г* акрилонитрила. Смесь нагревают на водяной бане в течение 1 часа при 40°, а затем при 80° до прекращения стекания акрилонитрила из холодильника и перегоняют в вакууме. Темп. кип. 150° при 20 *мм*. Выход 146 *г* (80%).

Выход β-(н. децилокси)-пропионитрила составляет всего 37%, а цетиловый спирт вообще не вступает в реакцию с акрилонитрилом [68].

В присутствии метилата натрия было проведено также цианэтилирование монометилового эфира гликоля (выход 87%), бензилового спирта (87%), тетрагидрофурфурилового спирта (80%) и 3,5-диметил-циклогексанола (51%) [69].

Цианэтилирование алифатических *аминоспиртов,* содержащих *третичную аминогруппу,* производят в присутствии метилата натрия; при этом образуются β-(диалкиламино-алкокси)-пропионитрилы, например β-(β′-диэтиламино-этокси)-пропионитрил, получаемый с выходом 83,5% [70], β-(β′-дипропиламино-этокси)-пропионитрил (67%) и др. [71].

$$(Alk)_2N(CH_2)_nOH + CH_2{=}CH{-}CN \xrightarrow{CH_3ONa} (Alk)_2N(CH_2)_nO{-}CH_2{-}CH_2{-}CN$$

Этиленциангидрин при взаимодействии с акрилонитрилом в присутствии 20%-ного водного раствора KOH образует с выходом 91% β,β′-дициан-диэтиловый эфир [67].

Цианэтилирование одноатомных *ненасыщенных спиртов* и ненасыщенных *эфироспиртов* см. [72, 73].

У *многоатомных спиртов* алифатического ряда на β-цианэтильные остатки можно заместить атомы водорода во всех гидроксиль-

---

[68] McGregor, Pugh, Soc. **1945**, 535; см. также Utermohlen, Am. Soc. **67**, 1505 (1945); Koelsch, Am. Soc. **65**, 437 (1943).

[69] Utermohlen, Am. Soc. **67**, 1505 (1945).

[70] Whitmore, Mosher, Adams, Taylor, Chapin, Weisel, Yanko, Am. Soc. **66**, 725 (1944).

[71] Bachman, Mayhew. J. org. Chem. **10**, 245 (1945).

[72] Ам. пат. 2280790; C. A. **36**, 5588[8] (1942).

[73] Ам. пат. 2403686; C. A. **40**, 6499[1] (1946).

ных группах. Для этого к спирту добавляют 5—7% по весу 40%-ного водного раствора KOH или 2% по весу порошкообразного CH_3ONa на каждый эквивалент спирта, отвечающий одной гидроксильной группе. Затем постепенно при перемешивании и температуре 25—35° приливают вычисленное количество акрилонитрила из расчета 1 моль на каждую гидроксильную группу. Перемешивание продолжают 18 час., нейтрализуют реакционную смесь разбавленной соляной кислотой и подвергают ее перегонке в вакууме. Для моно-, ди- и триэтиленгликоля, пропиленгликоля, три-, пента- и декаметиленгликоля и других гликолей и глицерина продукты цианэтилирования получаются с выходом 80—90%[74]; подобным же образом реагируют пентаэритрит, сорбит и маннит[74а]. О получении продуктов неполного цианэтилирования многоатомных спиртов см.[75].

Целлюлоза реагирует с акрилонитрилом в присутствии водного раствора щелочи с образованием β-цианэтиловых эфиров целлюлозы, причем можно заместить в остатках глюкозы атомы водорода во всех трех гидроксилах. Моно- и диацетат целлюлозы реагируют подобным же образом[76].

Цианэтилирование *фенолов* протекает значительно труднее, чем цианэтилирование спиртов. Для получения удовлетворительных выходов в этом случае требуется нагревание фенола с избытком акрилонитрила при 85—140° под давлением в присутствии метилата натрия. Таким путем были получены β-цианэтокси-бензол (выход 70%), 1,2-, 1,3- и 1,4-ди-(β-цианэтокси)-бензол (32%; 53%; 50%) и 2,6- и 2,7-ди-(β-цианэтокси)-нафталин[77]. Любопытно, что согласно данным ам. пат. 2421837 при взаимодействии β-нафтола с акрилонитрилом в присутствии едкого натра замещению на β-цианэтильный остаток подвергается атом водорода в 1-ом положении нафталинового ядра[78].

При действии акрилонитрила на *оксимы* кетонов и альдегидов в присутствии щелочного катализатора образуются О-β-цианэтиловые эфиры оксимов[74].

Сероводород присоединяется к акрилонитрилу при нагревании, образуя β,β′-дициандиэтилсульфид[79].

Алифатические *меркаптаны* реагируют с акрилонитрилом в диоксановом растворе в присутствии метилата натрия с образованием β-алкилмеркапто-пропионитрилов[80]. О цианэтилировании алифатических и гетероциклических меркаптанов и тиофенолов в водно-щелочном растворе см.[81].

[74] Bruson, Riener, Am. Soc. 65, 23 (1943).

[74а] Ам. пат. 2372808; С. А. 39, 4623[9] (1945); см. также ам. пат. 2401607 С. А. 40, 5450[2] (1946).

[75] Брит. пат. 581994; С. А. 41, 2074[d] (1947).

[76] Gardner, J. Polymer Sci. 1, 289 (1946); С. А. 40, 7611[9] (1946).

[77] Cook, Reed, Soc. 1945, 920.

[78] Ам. пат. 2421837; С. А. 41, 5901[d] (1947).

[79] Герм. пат. 669961; С. А. 33, 5415[4] (1939).

[80] Rapoport, Smith, Newman, Am. Soc. 69, 693 (1947).

[81] Ам. пат. 2413917; С. А. 41, 2446[f] (1947); см. также канад. пат. 436155; С. А. 40, 7238[3] (1946).

Алифатические *аминомеркаптаны* с третичной аминогруппой присоединяются к акрилонитрилу в отсутствие катализатора [82].

Безводная *синильная кислота* присоединяется к акрилонитрилу в присутствии небольшого количества цианистого калия, образуя с хорошим выходом сукцинонитрил [83].

При присоединении *хлористого водорода* к акрилонитрилу с хорошим выходом получается β-хлорпропионитрил; избытка хлористого водорода следует избегать, так как в этом случае выход β-хлорпропионитрила понижается вследствие образования имидхлорида

$$HCl + CH_2{=}CH{-}CN \longrightarrow ClCH_2{-}CH_2{-}CN \xrightarrow{HCl} ClCH_2{-}CH_2{-}CCl{=}NH$$

Получение β-хлорпропионитрила [84]. 106 *г* акрилонитрила помещают в реакционный сосуд, охлаждаемый льдом, и пропускают ток сухого хлористого водорода до привеса 69 *г*. Реакционную смесь перегоняют в вакууме, промывают дестиллат 10%-ным раствором соды, сушат безводным сернокислым натрием и повторно перегоняют в вакууме. Темп. кип. 70—71° при 16 *мм*. Выход 114 *г* (80%).

Хлористый фенилдиазоний и его замещенные в бензольном кольце производные дают с акрилонитрилом в водно-ацетоновом растворе в присутствии $CuCl_2$ нитрил α-хлоргидрокоричной кислоты или его замещенные в бензольном кольце производные [85]

$$ArN_2Cl + CH_2{=}CH{-}CN \xrightarrow{CuCl_2} Ar{-}CH_2{-}CHCl{-}CN + N_2$$

При взаимодействии *аммиака* с акрилонитрилом образуется смесь β-аминопропионитрила, являющегося промежуточным продуктом для получения β-аланина, β,β′-дициан-диэтиламина и β,β′β″-трициан-триэтиламина. Добавление 1 моля акрилонитрила к 5—6 молям 28%-ного водного раствора аммиака при перемешивании и температуре около 30° дает β-аминопропионитрил с выходом 22—24%; главным продуктом реакции является β,β′-дициан-диэтиламин (59—61%) [86, 87]. Более высокие выходы β-аминопропионитрила — до 50—55% могут быть достигнуты при введении под давлением водорода 1 моля акрилонитрила на дно бомбы, содержащей 4 моля предварительно нагретого до 90—110° 28%-ного водного раствора аммиака, с последующим быстрым удалением из бомбы и охлаждением реакционной смеси [88].

При взаимодействии *первичных алифатических аминов* с акрилонитрилом можно заместить на β-цианэтильный остаток 1 или 2 атома водорода аминогруппы.

---

[82] Clinton, Suter, Laskowski, Jackman, Huber, Am. Soc. **67**, 594 (1945).

[83] Герм. пат. 707852; C. **1941**, II, 2139.

[84] Stewart, Clark, Am. Soc. **69**, 713 (1947).

[85] Koelsch, Am. Soc. **65**, 57 (1943); Brunner, Perger, M. **79**, 187 (1948).

[86] Whitmore и сотр., Am. Soc. **66**, 725 (1944).

[87] Wiedeman, Montgomery, Am. Soc. **67**, 1994 (1945); Buc, Ford, Wise, Am. Soc. **67**, 93 (1945); Goldberg, Kelly, Soc. **1947**, 1371; см. также Org. Syntheses **27**, 3 (1947).

[88] Ford, Buc, Greiner, Am. Soc. **69**, 844 (1947).

Для введения одной цианэтильной группы 1 моль акрилонитрила постепенно прибавляют к 1,5 моля амина при перемешивании и охлаждении, не допуская подъема температуры выше 30°, затем перемешивают 4—5 час. при комнатной температуре, нагревают 1 час на водяной бане с обратным холодильником, оставляют стоять на ночь и, наконец, перегоняют реакционную смесь в вакууме. Таким путем при цианэтилировании аминов, содержащих 1—4 атома углерода в радикале, были получены β-алкиламино-пропионитрилы с выходом для отдельных представителей 56—98% [88a]. Аналогично протекает реакция для γ-диэтиламинопропиламина [86], циклогексиламина [89], N-(β-аминоэтил)-морфолина [86], бензиламина [90] и 8-(γ-аминопропиламино)-6-метоксихинолина [91].

Получение β-изопропиламино-пропионитрила [92]. К 177,3 *г* изопропиламина добавляют в течение 2 час. при перемешивании и температуре не выше 30° 106,1 *г* акрилонитрила. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем фракционируют в вакууме с ректификационной колонкой Видмера длиной 200 *мм*. Темп. кип. 86—87° при 17 *мм*. Выход 213 *г* (95%).

Получение β-этиламино-пропионитрила [86]. К 200 *г* 70%-ного водного раствора этиламина добавляют в течение 2 час. при перемешивании и температуре не выше 30° 106 *г* акрилонитрила. Реакционную смесь перемешивают 5 час. при комнатной температуре, затем нагревают 1 час на водяной бане и оставляют на ночь. Добавляют 50 *г* поташа, отделяют водный слой и перегоняют в вакууме сырой β-этиламино-пропионитрил. Темп. кип. 92—95° при 30 *мм*. Выход 176,9 *г* (90,4%).

Для замещения на β-цианэтильный остаток обоих атомов водорода в аминогруппе этиламина прибавляют 1 моль 70%-ного водного раствора этиламина к 2,3 моля акрилонитрила, нагревают смесь 2 часа на водяной бане с обратным холодильником и обрабатывают далее, как указано выше для получения β-этиламино-пропионитрила. Выход этил-ди-(β-цианэтил)-амина 60% [86].

Вторичные алифатические амины гладко присоединяются к акрилонитрилу, образуя с хорошим выходом β-(диалкиламино)-пропионитрилы. β-(Диметиламино)-пропионитрил получают с выходом 80—81% путем пропускания паров диметиламина в акрилонитрил при охлаждении с последующей перегонкой реакционной смеси [93].

Получение β-(диэтиламино)-пропионитрила [94]. 26,5 *г* акрилонитрила смешивают с 40 *г* диэтиламина, нагревают 2 часа на водяной бане с обратным холодильником, затем отгоняют избыток диэтиламина и перегоняют остаток в вакууме. Темп. кип. 86—89° при 20 *мм*. Выход 56—60 *г* (85—95%).

[88a] Whitmore и сотр., Am. Soc. **66**, 725 (1944); Tarbell, Shakespeare, Claus, Bunnett, Am. Soc. **68**, 1217 (1946); Pearson, Jones, Cope, Am. Soc. **68**, 1227 (1946); Tarbell, Fukushima, Am. Soc. **68**, 2499 (1946); см. также Bachman, Mayhew, J. org. Chem. **10**, 245 (1945); Cook, Reed, Soc. **1945**, 399.

[89] Tarbell, Shakespeare, Claus, Bunnett, Am. Soc. **68**, 1217 (1946).

[90] King, McMillan, Am. Soc. **68**, 1468 (1946).

[91] Kissinger, Von, Carmack, Am. Soc. **68**, 1533 (1946).

[92] Pearson, Jones, Cope, Am. Soc. **68**, 1227 (1946).

[93] Терентьев, Кост, ЖОХ **17**, 1632 (1947).

[94] Терентьев, Кост, ЖОХ **16**, 859 (1946).

Аналогично производят цианэтилирование вторичных аминов с 3—6 атомами углерода в радикале [95].

Получение β-(ди-н.амил-амино)-пропионитрила [96]. 15,9 *г* акрилонитрила тщательно смешивают с 47,1 *г* ди-н.амил-амина, нагревают смесь до 50° и оставляют на ночь при комнатной температуре. Сырой продукт дважды перегоняют в вакууме из колбы Клайзена с дефлегматором, собирая фракцию с темп. кип. 136° при 6 *мм*. Выход 57 *г* (90%).

С увеличением числа углеродных атомов в алкильной группе скорость реакции уменьшается и для получения удовлетворительного выхода в случае высших аминов, например ди-н.октиламина, ди-(β-этилгексил)-амина или ди-(γ-диэтиламинопропил)-амина, необходимо длительно (до 100—360 час.) нагревать амин с избытком акрилонитрила при 100° под давлением [97,98].

Перегонку в вакууме высших β-диалкиламино-пропионитрилов необходимо производить как можно быстрее и при возможно более низком остаточном давлении, во избежание заметной диссоциации их на исходные вещества [97].

Получение β-[ди-(β′-этилгексил)-амино]-пропионитрила [98]. 15,9 *г* акрилонитрила тщательно смешивают с 48,2 *г* ди-(β-этилгексил)-амина в толстостенной склянке, затем закрывают склянку пробкой и нагревают ее 100 час. на паровой бане. Сырой продукт дважды перегоняют в вакууме из колбы Клайзена с дефлегматором, собирая фракцию с темп. кип. 163—164° при 2 *мм*. Выход 38 *г* (65%).

При взаимодействии N-метил-бензиламина с эквимолекулярным количеством акрилонитрила образуется с выходом 75% N-метил-N-(β-цианэтил)-бензиламин [98а].

При действии акрилонитрила на алифатические *аминоспирты*, содержащие *амино-* или *иминогруппу*, замещение атома водорода в амино- или иминогруппе на β-цианэтильный остаток происходит без применения катализатора [99]. Продукты присоединения моно- и диэтаноламина к акрилонитрилу полностью распадаются при перегонке в вакууме на исходные вещества [99а].

Циклические вторичные амины основного характера реагируют с акрилонитрилом при нагревании подобно вторичным алифатическим аминам. Этим путем были получены N-β-цианэтильные производные пиперидина [100] с выходом 92,5%, мор-

---

[95] Whitmore и сотр., Am. Soc. **66**, 725 (1944); Holcomb, Hamilton, Am. Soc. **64**, 1309 (1942); Burckhalter, Jones, Holcomb, Sweet, Am. Soc. **65**, 2012 (1943); Corse, Bryant, Shonle, Am. Soc. **68**, 1905 (1946).

[96] Holcomb, Hamilton, Am. Soc. **64**, 1309 (1942).

[97] Whitmore и сотр., Am. Soc. **66**, 725 (1944).

[98] Burckhalter, Jones, Holcomb, Sweet, Am. Soc. **65**, 2012 (1943).

[98а] King, McMillan, Am. Soc. **68**, 1468 (1946).

[99] Whitmore и сотр., Am. Soc. **66**, 725 (1944); Bachman, Mayhew, J. org. Chem. **10**, 245 (1945); Burckhalter, Jones, Holcomb, Sweet, Am. Soc. **65**, 2012 (1943).

[99а] Whitmore и сотр., Am. Soc. **66**, 725 (1944); см. также ам. пат. 2368521; C. A. **40**, 3527 (1946).

[100] Терентьев, Терентьева, ЖОХ **12**, 415 (1942); см. также Терентьев, Кост, ЖОХ **18**, 510 (1948).

фолина (95%)[100a], 2,2-диметил-этиленимина (66%)[101] и пиперазина[102]. Цианэтилирование тетрагидрохинолина удалось осуществить только в среде ледяной уксусной кислоты[100a].

Получение N-(β-цианэтил)-пиперидина[100]. В колбу, снабженную обратным водяным холодильником, помещают 34 *г* пиперидина и добавляют 20,2 *г* акрилонитрила; при этом наблюдается сильное разогревание смеси. Смесь нагревают 4 часа и затем перегоняют сырой продукт в вакууме. Темп. кип. 100—102° при 8 *мм*. Выход 50 *г* (92,5%).

Гетероциклические соединения, содержащие группу >NH *в цикле и не обладающие или обладающие слабо выраженными основными свойствами,* подвергают цианэтилированию в присутствии 40%-ного водного раствора гидрата окиси триметилбензиламмония, чаще всего в диоксановом или спиртовом растворе. Таким путем были получены N-β-цианэтильные производные пиррола, 2-фенил- и 2-метилиндола[103], изатина[104] и карбазола[100a]. Из α-пиридона в присутствии едкого натра был получен N-(β-цианэтил)-α-пиридон[105].

Ароматические амины реагируют с акрилонитрилом с большим трудом. Так, метиланилин присоединяется к акрилонитрилу только в присутствии медного купороса при нагревании при 180° в течение 4 час., образуя N-метил-N-(β-цианэтил)-анилин с выходом, равным всего 25%[100a]. Из *п*-анизидина после 12-часового кипячения с акрилонитрилом в присутствии ледяной уксусной кислоты получить продукт присоединения в чистом виде не удалось[106]. Для получения N-этил-N-(β-цианэтил)-анилина с выходом 70% необходимо 100-часовое нагревание под давлением на водяной бане смеси 1,2 моля акрилонитрила и 1 моля этиланилина в присутствии 0,06 моля уксусного ангидрида[107].

В отличие от ароматических аминов первичные и вторичные чисто-ароматические *арсины* гладко присоединяются к акрилонитрилу в отсутствие катализаторов, образуя с хорошим выходом ди-(β-цианэтил)-ариларсины и соответственно β-цианэтилдиариларсины[108].

Амиды и имиды карбоновых кислот, не содержащие подвижных атомов водорода у углеродных атомов открытой цепи или цикла, реагируют с акрилонитрилом подобно первичным и вторичным аминам. Так, при взаимодействии акрилонитрила с формамидом в присутствии щелочного катализатора образуется β-формиламино-

---

[100a] Whitmore и сотр., Am. Soc. **66**, 725 (1944).
[101] Tarbell, Fukushima, Am. Soc. **68**, 2499 (1946).
[102] Behr, Kirby, McDonald, Todd, Am. Soc. **68**, 1297 (1946).
[103] Blume, Lindwall, J. org. Chem. **10**, 255 (1945).
[104] Di Carlo, Lindwall, Am. Soc. **67**, 199 (1945).
[105] Adams, Jones, Am. Soc. **69**, 1803 (1947).
[106] Elderfield, Gensler, Bembry, Kremer, Brody, Hageman, Head, Am. Soc. **68**, 1262 (1946); см. также Whitmore и сотр., Am. Soc. 66, 725 (1944).
[107] Терентьев, Кост, Потапов, ЖОХ **18**, 82 (1948).
[108] Cookson, Mann, Soc. **1947**, 618.

пропионитрил[109]. Из фталимида и акрилонитрила в присутствии гидрата окиси триметилбензиламмония с почти количественным выходом образуется N-β-фталимидо-пропионитрил, из которого путем омыления кипячением с 20%-ной соляной кислотой получается с выходом 80% хлоргидрат β-аланина[110]. N-β-Фталимидо-пропионитрил может быть получен тем же путем с выходом 90% при применении в качестве катализатора гидрата окиси триметилфениламмония.

Гидрат окиси триметилфениламмония получают нагреванием на водяной бане эквимолекулярных количеств метилового эфира *п*-толуолсульфокислоты и диметиланилина с последующей обработкой реакционной смеси спиртовым раствором этилата натрия. Выделившийся осадок натриевой соли *п*-толуолсульфокислоты отсасывают, а фильтрат применяют для проведения реакции цианэтилирования фталимида[111].

Напротив, при взаимодействии амидов карбоновых кислот, имеющих по соседству с амидной группой активную метиленовую группу, с 2 молями акрилонитрила в водном или диоксановом растворе в присутствии гидрата окиси триметилбензиламмония легко происходит замещение обоих атомов водорода метиленовой группы на β-цианэтильные остатки. Подобным образом реагируют диамид малоновой кислоты, амид цианоуксусной кислоты[112] и анилиды ацетоуксусной кислоты[113].

При действии 2 молей акрилонитрила на 1 моль амида кротоновой кислоты в результате перемещения двойной связи в молекуле амида с последующим цианэтилированием образуется амид α, α-ди-β′-циа'нэтил)-винилуксусной кислоты $CH_2{=}CH{-}C(CH_2{-}CH_2{-}CN)_2{-}CONH_2$[114].

Амид ω-толуолсульфокислоты $C_6H_5CH_2SO_2NH_2$, в отличие от амидов карбоновых кислот, при взаимодействии с 2 молями акрилонитрила дает N,N-ди-β-цианэтильное производное $C_6H_5CH_2SO_2N(CH_2CH_2CN)_2$[115].

Подобно амидам карбоновых кислот реагируют с акрилонитрилом и *сложные эфиры карбоновых и кетокарбоновых кислот*, имеющие активную метиленовую группу: малоновый эфир, диэтиловые эфиры α-алкил-малоновых кислот, этиловый эфир цианоуксусной кислоты[112] и ацетоуксусный эфир[116]. Из ацетоуксусного эфира было получено также и α-моно-β′-цианэтильное производное[117]. Взаимодействие акрилонитрила с α-ацетамино-мало-

---

[109] Герм. пат. 734725; С. А. **38**, 3671[3] (1944); см. также герм. пат. 735 771; С. А. **38**, 3992[4] (1944).

[110] Galat, Am. Soc. **67**, 1414 (1945).

[111] Родионов, Ярцева, Изв. АН СССР, Отд. хим. наук **1348**, № 2, 251.

[112] Bruson, Riener, Am. Soc. **65**, 23 (1943).

[113] Ам. пат. 2383444; С. А. **40**, 351[8] (1946).

[114] Bruson, Riener, Am. Soc. **65**, 18 (1943).

[115] Bruson, Riener, Am. Soc. **70**, 214 (1948).

[116] Bruson, Riener, Am. Soc. **64**, 2850 (1942); см. также Zellars, Levine, J. org. Chem. **13**, 911 (1948).

[117] Ам. пат. 2386736; С. А. **40**, 7234[7] (1946).

новым эфиром в спиртовом растворе в присутствии этилата натрия дает с выходом 95% *α*-(β′-цианэтил)-*α*-ацетамино-малоновый эфир, который далее может быть превращен в орнитин [118].

Нитрилы с активной метиленовой группой, например бензилцианид, *п*-нитробензилцианид, аллилцианид, также способны к подобным реакциям замещения. При действии акрилонитрила на кротононитрил, растворенный в третичном бутиловом спирте, в присутствии гидрата окиси триметилбензиламмония, в результате реакции, сопровождаемой перемещением двойной связи в молекуле кротоноитрила, образуется смесь *α*-моно- и *α*, *α*-ди-(β′-цианэтил)-аллилцианида

$$CH_3{-}CH{=}CH{-}CN \longrightarrow CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CN \xrightarrow{2CH_2=CH-CN} \longrightarrow CH_2{=}CH{-}C(CH_2{-}CH_2{-}CN)_2{-}CN$$

Подобным же образом реагирует и β-метил-кротононитрил [114].

При взаимодействии с акрилонитрилом *кетонов*, имеющих по соседству с карбонильной группой одну или две группы

$$-CH_3,\ >CH_2 \text{ или } \diagup\!\!>CH\!\!\diagdown$$

в присутствии щелочных катализаторов легко происходит частичное или полное замещение атомов водорода этих групп на β-цианэтильные остатки. Так, в алифатических кетонах строения $CH_3{-}CO{-}CH_2R$,

где R = H; CH_3; C_2H_5; i-C_3H_7; н.-C_4H_9; н.-C_5H_{11},

в первую очередь замещаются атомы водорода в метиленовой группе, а при дальнейшем воздействии акрилонитрила происходит частичное замещение и в метильной группе. Например, в молекулу метилэтилкетона удается ввести 4 цианэтильных остатка, в молекулу метилпропилкетона — 3, а в молекулу ацетона — 4 [116]. У других кетонов возможно осуществить полное замещение всех подвижных атомов водорода, как, например, у диизопропилкетона, форона [119], циклопентанона, циклогексаиона и его замещеных в ядре производных, ацетофенона и его замещенных в ядре производных, пропиофенона, β-нафтил-метил-кетона, *α*-тетралона [116], а также ментона [119]. Осуществить цианэтилирование диизобутилкетона, камфоры и изофорона не удалось [116].

Замещение на β-цианэтильную группу подвижных атомов водорода у *α*-углеродного атома алифатических *альдегидов*, имеющее место при действии акрилонитрила на эти альдегиды при нагревании в присутствии водного раствора едкой щелочи, осложняется побочными реакциями альдолизации, осмоления и окисления. Так, с небольшим выходом может быть получена смесь моно- и ди-β-цианэтильных производных ацетальдегида и пропионового альдегида и моно-β-цианэтильное произ-

[118] Albertson, Archer, Am. Soc. 67, 2043 (1945).

[119] Ам. пат. 2386736; С. А. 40, 7234[7] (1946); ам. пат. 2386737; С. А. 40, 7235[3] (1946).

водное изомасляного альдегида[120]. С хорошим выходом получаются α-моно-β′-цианэтильные производные α, α-диалкил-ацетальдегидов, более стойких к действию щелочей, например α, α-диэтил- и α-этил-α-н.бутил-ацетальдегида[121].

При действии акрилонитрила на алифатические *нитросоединения* также происходит частичное или полное замещение на β-цианэтильные остатки подвижных атомов водорода в группе $-CH_3$, $>CH_2$ или $\rangle CH$, связанной с нитрогруппой. Действие 3 молей акрилонитрила на 1 моль нитрометана, растворенного в диоксане, в присутствии гидрата окиси триметилбензиламмония дает три-(β-цианэтил)-нитрометан[121а]. Монозамещенные производные нитроэтана и 1- и 2-нитропропана могут быть получены тем же путем при действии эквимолекулярного количества акрилонитрила на соответствующий нитропарафин[122]. Цианэтилирование нитросоединений производят также в среде метилового или этилового спирта в присутствии алкоголята натрия или едкой щелочи. Этим путем были получены дизамещенные цианэтильные производные нитрометана и *п*-бромфенилнитрометана и монозамещенные производные нитроэтана, 2-нитропропана и нитроциклогексана[123].

Хлороформ при действии эквимолекулярного количества акрилонитрила в присутствии водного раствора гидрата окиси триметилбензиламмония или порошкообразного едкого кали дает с выходом 10—11% γ,γ,γ-трихлорбутиронитрил. Аналогично реагирует и *бромоформ*[124].

Гладко протекает замещение подвижных атомов водорода на β-цианэтильные остатки в активной метиленовой группе *ароматических углеводородов с конденсированными бензольными и пятичленными или шестичленными кольцами* при действии на них акрилонитрила в среде диоксана в присутствии гидрата окиси триметилбензиламмония. Этим путем с выходом 70—90% получают дизамещенные производные флуорена, 2-нитрофлуорена и антрона. Из индена получается смесь ди- и тризамещенных производных.

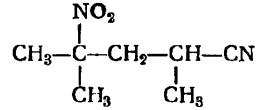
В циклопентадиене удается заместить на цианэтильные остатки все 6 атомов водорода[125].

Реакции присоединения к другим α, β-ненасыщенным нитрилам

Реакции присоединения к другим α, β-ненасыщенным нитрилам помимо акрилонитрила пока не нашли себе столь широкого применения. Вероятно, это объясняется их меньшей способностью к присоединению, чем у акрилонитрила.

[120] Ам. пат. 2409086; С. А. 41, 1235[d] (1947).
[121] Bruson, Riener, Am. Soc. 66, 56 (1944).
[121а] Bruson, Riener, Am. Soc. 65, 23 (1943).
[122] Ам. пат. 2361251; С. А. 39, 2079[5] (1945).
[123] Buckley, Elliott, Hunt, Lowe, Soc. 1947, 1504.
[124] Bruson, Niederhauser, Riener, Hester, Am. Soc. 67, 601 (1945).
[125] Bruson, Am. Soc. 64, 2457 (1942).

Так, не удалось осуществить реакций присоединения фенолов [126] и кетонов [126a] к *метакрилонитрилу*. В патентной литературе имеются указания на возможность присоединения к метакрилонитрилу (удобнее всего получаемому дегидратацией метакриламида или оксима метакролеина [127]) одноатомных ненасыщенных [128] и многоатомных насыщенных алифатических спиртов [129], ненасыщенных эфироспиртов [130] и β-нафтола [131] в условиях, аналогичных тем, которые применяются при цианэтилировании этих соединений. Дифениларсин при 4-часовом кипячении с метакрилонитрилом дает α-метил-β'-дифенилларсино-пропионитрил [131a] $(C_6H_5)_2As—CH_2—CH(CH_3)—CN$. 2-Нитропропан при 20-часовом кипячении с метакрилонитрилом в спиртовом растворе в присутствии гидрата окиси триэтилметиламмония образует γ-нитро-α,γ-диметилвалеронитрил [131б]



Аллилцианид [131в] в присутствии щелочного катализатора превращается в кротононитрил, реагирующий с соединениями, содержащими подвижные атомы водорода. Присоединение циано-спиртов к аллилцианиду описано в патенте [132]. Многоатомные алифатические спирты при действии аллилцианида в присутствии гидрата окиси триметилбензиламмония дают смесь продуктов частичного и полного замещения атомов водорода в гидроксильных группах на β-циан-изопропильные остатки [133] —$CH\begin{matrix}CH_3\\CH_2CN\end{matrix}$

В соединениях с активной группой $>CH_2$ или $\rangle CH$ при действии эквимолекулярного количества аллилцианида происходит замещение одного атома водорода этих групп на β-циан-изопропильный остаток. Реакцию проводят в спиртовом растворе в присутствии этилата натрия или едкого кали при длительном нагревании смеси.

---

[126] Cook, Reed, Soc. **1945**, 220.

[126a] Bruson, Riener, Am. Soc. **64**, 2850 (1942).

[127] Mowry, Morner, Am. Soc. **69**, 1831 (1947). О получении метакриламида см. стр. 1049.

[128] Ам. пат. 2280790; С. А. **36**, 5588[8] (1942).

[129] Ам. пат. 2401607; С. А. **40**, 5450[2] (1946); см. также брит. пат. 581994; С. А. **41**, 2074[d] (1947).

[130] Ам. пат. 2280792; С. А. **36**, 5589[2] (1942).

[131] Ам. пат. 2421837; С. А. **41**, 5901[d] (1947).

[131a] Cookson, Mann, Soc. **1947**, 618.

[131б] Buckley и сотр., Soc. **1947**, 1505.

[131в] Получение аллилцианида см. Синтезы органических препаратов **1**, 236 (1932).

[132] Ам. пат. 2301517; С. А. **37**, 2101[8] (1943).

[133] Ам. пат. 2383443; С. А. **40**, 352[1] (1946).

Этим путем были получены с выходом 76—90% монозамещенные производные циануксусного эфира[134], бензилцианида[135], 1- и 2-нитропропана[135б]. В флуорене при действии 2 молей аллилцианида удается заместить только 1 атом водорода[135а].

Вместо аллилцианида можно применять и непосредственно *кротононитрил*, который в виде смеси цис- и транс-изомеров может быть получен изомеризацией аллилцианида при действии щелочного катализатора — гидрата окиси триметилбензиламмония — в среде третичного бутилового спирта[136]. Однако при взаимодействии кротононитрила с 1- и 2-нитропропаном выход монозамещенного производного получается значительно ниже, чем при взаимодействии аллилцианида с теми же нитропарафинами[135б]. Осуществить присоединение кетонов к кротононитрилу не удалось[136а].

Циннамонитрил, который можно получить путем отщепления элементов хлористого водорода от нитрила α-хлоргидрокоричной кислоты * при нагревании последнего с диэтиланилином[137] или дегидратацией оксима коричного альдегида действием уксусного ангидрида[137а], также способен присоединять соединения с подвижными атомами водорода. Так, в присутствии этилата натрия циннамонитрил присоединяет малоновый эфир и дает (β-циан-α-фенил)-этилмалоновый эфир[138]

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CN + CH_2(COOC_2H_5)_2 \longrightarrow NC{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}{-}CH(COOC_2H_5)_2$$

Аналогично при взаимодействии циннамонитрила с бензилцианидом и его замещенными в ядре производными образуются соответственно α,β-дифенил-глутаронитрил или его производные

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CN + C_6H_5{-}CH_2{-}CN \longrightarrow NC{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}{-}CN$$

Присоединение этилового эфира фенилуксусной кислоты к циннамонитрилу удается осуществить только в присутствии амида натрия, причем образуется этиловый эфир γ-циан-α,β-дифенил-масляной кислоты[135]

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CN + C_6H_5{-}CH_2{-}COOC_2H_5 \longrightarrow NC{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}{-}COOC_2H_5$$

---

[134] Michael, Ross, Am. Soc. 53, 1150 (1931).
[135] Koelsch, Am. Soc. 65, 437 (1943).
[135а] Bruson, Am. Soc. 64, 2457 (1942).
[136] Bruson, Riener, Am. Soc. 65, 18 (1943).
[136а] Bruson, Riener, Am. Soc. 64, 2850 (1942).
* О получении нитрила α-хлоргидрокоричной кислоты см. стр. 1039.
[137] Koelsch, Am. Soc. 65, 57 (1943).
[137а] Mowry, Morner, Am. Soc. 69, 1831 (1947).
[138] Vorländer, A. 320, 66 (1902).

Присоединение первичных нитропарафинов к *α-циан-стильбену* и *4-бром-α-циан-стильбену* удается осуществить только при применении в качестве катализатора диэтиламина или пиперидина. Этим путем получают, например, из нитроэтана и α-циан-стильбена (γ-нитро-α,β-дифенил)-валеронитрил. Вторичные нитропарафины не реагируют с α-циан-стильбеном [138а].

К стр. 51. О методах получения нитрилов см. обзор [138б].

Физические и химические свойства

К стр. 51. Ролстон с сотрудниками определили температуры кипения [139] и растворимость в органических растворителях [140] высших алифатических нитрилов.

О двойных соединениях нитрилов с четыреххлористым титаном, треххлористой сурьмой, хлорным и бромным оловом см. [141].

К стр. 51. Кинетика омыления нитрилов и амидов при действии кислот и щелочей изучалась Рабиновичем и Винклером [142].

Нитрилы и амиды, трудно или совсем не омыляемые раствором едкого кали в этиловом или амиловом спирте, могут быть легко омылены при нагревании с раствором едкого кали в бензиловом спирте, этиленгликоле или глицерине [143].

Гидролиз нитрила никотиновой кислоты до амида удобнее всего производить нагреванием с водным раствором аммиака под давлением.

Получение амида никотиновой кислоты. 20 *г* нитрила никотиновой кислоты и 120 *мл* 27%-ного раствора аммиака помещают в ампулу, запаивают, вставляют ампулу в бомбу, содержащую 100 *мл* 27%-ного раствора аммиака, и нагревают 12 час. при 107—109°. Амид никотиновой кислоты извлекают из реакционной смеси уксусноэтиловым эфиром и после отгонки растворителя получают вполне чистое вещество с темп. пл. 129—130° [144].

Аминонитрилы можно омылять также нагреванием с концентрированным водным раствором гидрата окиси бария.

Получение β-аланина. Расплавляют 185 *г* $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ при нагревании на водяной бане; при перемешивании и температуре 90—95° добавляют по каплям 70 *г* β-аминопропионитрила. Смесь перемешивают 30 мин. при той же температуре, добавляют 1 *л* горячей воды, затем насыщают двуокисью углерода, отсасывают, промывают горячей водой осадок углекислого бария и выпаривают фильтрат в вакууме досуха. Остаток растворяют в воде, затем обрабатывают раствор активированным углем, отфильтровывают уголь, выпаривают фильтрат до концентрации 60% и разбавляют 8-кратным объемом метилового спирта. Оставляют на ночь при 5°, затем отсасывают осадок β-аланина и промывают его метиловым спиртом. Выход 80,6 *г* (90%) [145].

[138а] Buckley, Elliott, Hunt, Lowe, Soc. **1947**, 1505.

[138б] Mowry, Chem. Rev. **42**, 189—283 (1948).

[139] Ralston, Selby, Pool, Ind. Eng. Chem. **33**, 682 (1941); C. A. **35**, 3868[4] (1941).

[140] Hoerr, Binkerd, Pool, Ralston, J. org. Chem. **9**, 68 (1944).

[141] Pushin, Ristić, Parchomenko, Ubovic, A. **553**, 278 (1942).

[142] Rabinowitch, Winkler, Can. J. Research **20B**, 73, 121, 185, 221 (1942).

[143] Rovira, A. Ch. [11], **20**, 660 (1945); C. A. **40**, 4348[7] (1946).

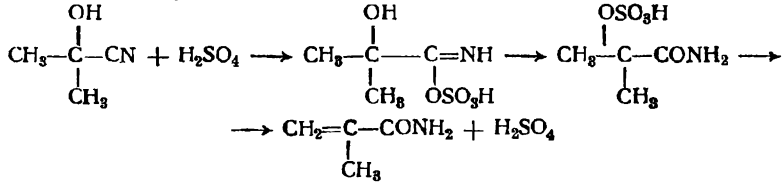
[144] Krewson, Couch, Am. Soc. **65**, 2256 (1943).

[145] Ford, Am. Soc. **67**, 876 (1945); см. также Org. Syntheses **27**, 1 (1947).

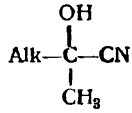
Гидролизом, β,β′-дициан-диэтиламина в тех же условиях получают кислую бариевую соль β,β′-иминодипропионовой кислоты с выходом 86%[145].

К стр. 52. О превращении нитрилов ароматических α-кетокислот действием разбавленного раствора щелочи в ароматические карбоновые кислоты, содержащие на 1 атом углерода меньше, см. стр. 1028.

Нагревание смеси 1 моля сырого циангидрина ацетона с 1,5 молями концентрированной серной кислоты при 130° в течение 1 часа дает метакриламид с выходом 98%. Для предотвращения полимеризации амида следует добавлять к смеси небольшое количество медного купороса или металлической меди. Реакция протекает повидимому по схеме

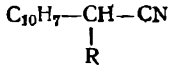


Аналогичным путем из циангидриов других кетонов типа

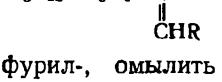


образуются амиды соответствующих α,β-ненасыщенных кислот, например, из циангидрина метилэтилкетона образуется амид α-метил-кротоновой кислоты. Циангидрины альдегидов не способны к подобным превращениям и при нагревании с серной кислотой претерпевают распад[146].

К стр. 54. Нитрилы, содержащие в молекуле α-нафтильный остаток, типа



где R — циклогексил-, Δ2-циклопентенил-[147], бензил- или α-нафтилметил-[148], а также нитрилы, содержащие *п*-циклогексил-фенильный остаток[149], типа



где *R* — фенил- или α-фурил-, омылить спиртовой щелочью не удается.

---

[145] Crowford, J. Ind. 64, 231 (1945); см. также Véhulst, B. B. 39, 563 (1930); 40, 475 (1931).

[147] Buu-Hoï, Cagniant. C. r. 219, 455 (1944); C. A. 40, 2137[8] (1946).

[148] Buu-Hoï, Cagniant, Rec. 64, 355 (1945); C. A. 40, 4(51[9] (1946).

[149] Buu-Hoï, Cagniant, Mentzer. Bl. [5], 11, 127 (1944); C. A. 40, 2816[2] (1946).

α, α-Диметил-α-фенил-ацетонитрил не омыляется спиртовой щелочью [147], но легко может быть омылен раствором едкого кали в бензиловом спирте [148].

К стр. 56. Насыщение раствора нитрила в спирте хлористым водородом при 0° дает хлоргидрат иминоэфира [149а]

$$R{-}C{\equiv}N + R'OH + HCl \longrightarrow R{-}\underset{\underset{OR'}{|}}{C}{=}NH \cdot HCl$$

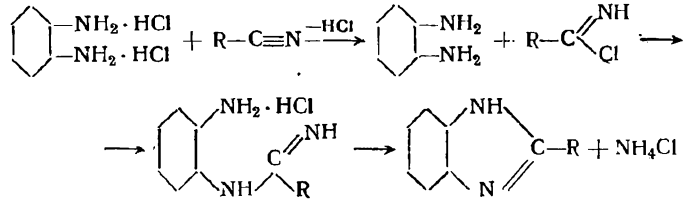
К стр. 57. О получении адипонитрила из адипиновой кислоты и ацетонитрила см. стр. 1025.

К стр. 57. О получении тиоамидов кислот из нитрилов см. также [149б].

К стр. 58. Образование хлоргидратов α-иминоалкилмеркаптоуксусных кислот из кротононитрила, β-изоамил-акрилонитрила и аллилцианида протекает значительно медленнее, чем это имеет место у низших насыщенных алифатических нитрилов [150].

Из β-нафтонитрила получают по методу Стефена β-нафтальдегид с выходом 68—76% [151]. Тем же путем могут быть получены α-(β'-этокси-этил)- и α-(β'-феноксиэтил)-валериановый альдегид из соответствующих валеронитрилов [152].

К стр. 58. При нагревании в запаянной трубке в течение 2 час. при 200° эквимолекулярной смеси дихлоргидрата *о*-фенилендиамина с алифатическими или ароматическими нитрилами получаются 2-алкил-(арил)-бензимидазолы. Выходы в отдельных случаях составляют 47—71%. Реакция протекает по схеме



Аналогично из хлоргидрата *о*-аминофенола получают 2-алкил-(арил)-бензоксазолы, из хлоргидрата амида антраниловой кислоты — 2-алкил-(арил)-4-кето-3,4-дигидрохин-

---

[149а] Дроздов, Вехли, ЖОХ **14**, 280 (1944); Ashley, Barber, Ewins, Newbery, Self, Soc. **1942**, 103; Curd, Raison, Soc. **1947**, 160; см. также Pinner, Klein, B. **10**, 1889 (1877); **11**, 4, 1475 (1878); Pinner, B. **16**, 352, 1643 (1883). См. также стр. 537 сл.

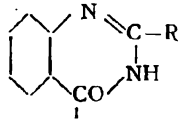
[149б] Coates, Cook, Heilbron, Lewis, Soc. **1943**, 419; Cook, Heilbron, Reed, Soc. **1945**, 182.

[150] Delaby, Hubert, Bl. [5], **10**, 576 (1943); C. A. **38**, 4562[9] (1944).

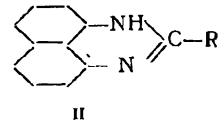
[151] Org. Syntheses **23**, 63 (1943).

[152] Work, Soc. **1946**, 197.

азолины (I), а из дихлоргидрата 1,8-нафтилендиамина — 2-алкил-перимидины (II) [153]



I



II

К стр. 59. Ацетонитрил при —17° присоединяет 2 моля хлористого водорода и дает ацетамидхлорид $CH_3—CCl_2—NH_2$. Ацетамидхлорид, плавящийся при —6°, при обычной температуре постепенно превращается в смесь α-хлор-этилиден-ацетамидина (I) и хлоргидрата последнего (II)

$$CH_3—CCl_2—NH_2 \longrightarrow HCl + CH_3—CCl{=}NH$$

$$2CH_3—CCl{=}NH \longrightarrow CH_3—CCl{=}N—\overset{\overset{NH}{\|}}{C}—CH_3 + HCl$$

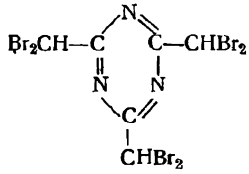
(I)

$$CH_3—CCl{=}NH + CH_3—CCl_2—NH_2 \longrightarrow CH_3—CCl{=}N—\overset{\overset{NH\cdot HCl}{\|}}{C}—CH_3 + HCl$$

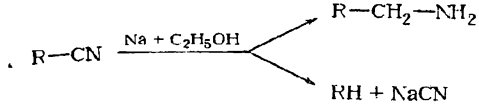
(II)

При нагревании в запаянной трубке при 100° ацетамидхлорид превращается в хлоргидрат α-хлор-этилиден-ацетамидина (II), а при нагревании в вакууме распадается на ацетонитрил и хлористый водород; при взаимодействии с абсолютным спиртом ацетамидхлорид дает хлоргидрат иминоэфира [154].

К стр. 59. При взаимодействии эквимолекулярных количеств брома и ацетонитрила в присутствии красного фосфора и углекислого кальция образуется 2, 4, 6-три-(дибромметил)-1, 3, 5-триазин [155]



К стр. 59. При действии на нитрилы металлического натрия и спирта помимо первичного амина, вследствие отщепления циангруппы, как правило, образуется и соответствующий углеводород



Алифатические нитрилы с циангруппой, связанной с вторичным или третичным атомом углерода, дают меньший выход первичного

[153] Hölljes, Wagner, J. org. Chem. **9**, 31 (1944).
[154] Hinkel, Treharne, Soc. **1945**, 866.
[155] Ghigi, G. **71**, 641 (1941); C. A. **36**, 7029[2] (1942).

амина, чем нитрилы с циангруппой, связанной с первичным атомом или при углеродном атоме, связанном с ядром, дают весьма низкий углерода. Ароматические нитрилы с циангруппой в бензольном ядре выход амина [156].

Быстрота проведения реакции при восстановлении нитрила металлическим натрием и спиртом существенно влияет на выход первичного амина. Для ускорения восстановления натрий при энергичном перемешивании расплавляют в среде толуола и быстро добавляют раствор нитрила в абсолютном этиловом или бутиловом спирте [157].

Той же цели можно достигнуть, проводя реакцию непосредственно в среде первичного н.бутилового спирта. На 1 моль нитрила берут около 7 грамматомов натрия и около 25 молей абсолютного бутилового спирта. Натрий возможно быстрее добавляют крупными кусками к нагретому до кипения раствору нитрила в спирте [158]. При этом примесь незначительного количества калия к натрию сильно снижает выход первичного амина. Напротив, применение *сплава, состоящего из 98% технического натрия и 2% калия,* ускоряет восстановление в 2—3 раза и позволяет получить выход первичного амина равный или даже больший, чем при применении чистого натрия; образования вторичного амина при этом не наблюдается [159, 160].

Об электрохимическом восстановлении нитрилов в присутствии соляной кислоты см. [161].

Каталитическое гидрирование нитрилов

К стр. 60. Каталитическое гидрирование алифатических нитрилов в присутствии *алифатических альдегидов* или *кетонов* дает, очевидно с образованием в качестве промежуточного продукта N-алкил-альдимина (или соответственно N-алкил-кетимина), смесь первичных, вторичных и третичных аминов [162]. Равным образом каталитическим гидрированием алифатического динитрила, например динитрила адипиновой кислоты, в присутствии эквимолекулярного количества алифатического альдегида или кетона можно получить смесь гексаметилендиамина и N-алкилгексаметилендиамина [163].

---

[156] Walter, Mc Elvain, Am. Soc. **56**, 1614 (1934).

[157] Магидсон, Григоровский, ЖОХ **6**, 806 (1936); Adams, Marvel, Am. Soc. **42**, 310 (1920); Utermohlen, Hamilton, Am. Soc. **63**, 156 (1941); Tarbell, Fukushima, Am. Soc. **68**, 2499 (1946); Bloom, Breslow, Hauser, Am. Soc. **67**, 539 (1945).

[158] Suter, Moffett, Am. Soc. **56**, 487 (1934); Терентьев, Терентьева, ЖОХ **12**, 415 (1942); Терентьев, Кост, ЖОХ **16**, 859 (1946).

[159] Кост, Тереитьев, ЖОХ **17**, 105 (1947); Терентьев, Кост, ЖОХ **17**, 1632 (1947).

[160] Терентьев, Кост, ЖОХ 18, 510 (1948).

[161] Ohta, J. Chem. Soc. Japan 63, 1762 (1942); C. A. 41, 3752[e] (1947).

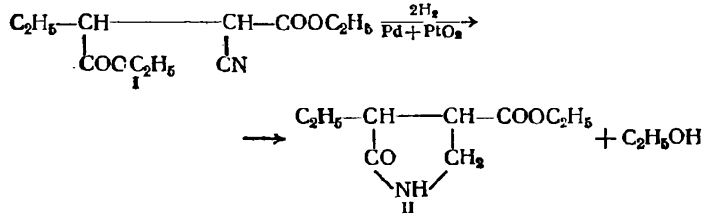
[162] Ам. пат. 2379461; C. A. 39, 3007[6] (1945).

[163] Брит. пат. 584627; C. A. 41, 3813[f] (1947).

К стр. 60. Гидрирование *n, n'*-дициан-дифенилсульфона в уксусном ангидриде в присутствии окиси платины дает с выходом 62% N,N'-диацетил-*n,n'*-ди-(аминометил)-дифенилсульфон $(CH_3—CO—NH—CH_2—C_6H_4)_2SO_2$ [164].

Каталитическое восстановление ароматических оксинитрилов в аминоспирты может быть произведено в среде абсолютного спирта, насыщенного хлористым водородом, в присутствии палладинированного угля. Этим путем из 3-циан-меконина был получен 3-аминометил-6, 7-диметоксифталид, а из цианогидрина изованилина получен β-окси-β-(3-окси-4-метокси-фенил)-этил-амин [165].

Во избежание образования вторичных аминов гидрирование нитрилов производят также в присутствии серной кислоты, применяя в качестве катализатора палладинированный уголь с добавкой небольшого количества окиси платины. Этим путем в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре и под давлением 0,6 *ат* водорода можно произвести восстановление диэтилового эфира *α*-этил-*α'*-циан-янтарной кислоты (I), причем с отщеплением этилового спирта образуется этиловый эфир 4-этил-пирролидон-3-карбоновой кислоты (II) [166]



Восстановление динитрила адипиновой кислоты в среде абсолютного спирта в аналогичных условиях заканчивается за 4—4,5 часа, причем выход гексаметилендиамина доходит до 80% [167], вместо 52%, получаемых при восстановлении металлическим натрием и спиртом [168].

К стр. 60. Наиболее распространенным никелевым катализатором, широко применяемым в настоящее время для гидрирования органических соединений различных классов и, в частности, нитрилов, является *никелевый катализатор Ренея*. Этот катализатор получают из сплава, содержащего примерно равные весовые части никеля и алюминия. Обзорные статьи, посвященные получению, свойствам и применению никелевого катализатора Ренея см. [169, 170].

---

[164] Heymann, Heidelberger, Am. Soc. 67, 1986 (1945).
[165] Виноградова, Архангельская, ЖОХ 16, 301 (1946).
[166] Полякова, В. Преображенский, ЖОХ 12, 266 (1942).
[167] В. Преображенский, Полякова, Рафиков, ЖОХ 12, 518 (1942).
[168] Кортак, Рафиков, ЖОХ 14. 974 (1944 .
[169] Paul, Bl. [5] 7, 296 (1940).
[170] Schröter, Z. ang. 54, 229, 252 (1941).

Получение никелевого катализатора Ренея[171]. В 4-литровый стакан, снабженный механической мешалкой, приводимой в движение индукционным мотором или водяной турбинкой, и погруженный в баню со льдом, помещают раствор 380 *г* едкого натра в 1500 *мл* дестиллированной воды и охлаждают до 10°. Затем при перемешивании небольшими порциями добавляют 300 *г* измельченного в тонкий порошок сплава никеля с алюминием, содержащего около 50% никеля, с такой скоростью, чтобы температура не превышала 25°, на что требуется около 2 час. В случае сильного вспенивания добавляют 2 *мл* н.октилового спирта. После этого мешалку останавливают, удаляют баню со льдом и дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Когда выделение водорода ослабеет, реакционную смесь осторожно, во избежание сильного вспенивания, нагревают на паровой бане и затем продолжают нагревание в течение 8—12 час. — до тех пор, пока выделение водорода снова не ослабеет, добавляя дестиллированную воду по мере ее испарения. Порошку катализатора дают осесть, удаляют бо́льшую часть жидкости декантацией, добавляют дестиллированной воды до прежнего объема, перемешивают мешалкой и снова декантируют. Затем смывают катализатор дестиллированной водой в 2-литровый стакан или лучше в 2-литровый мерный цилиндр с пробкой, декантируют, добавляют раствор 50 *г* едкого натра в 500 *мл* дестиллированной воды, суспендируют катализатор и, после того как он осядет, декантируют снова. Затем многократно промывают катализатор водой, каждый раз тщательно перемешивая его с 1500 *мл* воды, возобновляя затем перемешивание через 3—10 мин. и декантируя жидкость после оседания катализатора, — до нейтральной реакции промывных вод на лакмус и затем еще 10 раз для полного удаления щелочи. Всего необходимо провести около 20 промывок. Теперь катализатор трижды промывают 95%-ным и трижды — абсолютным спиртом, применяя на каждую промывку по 200 *мл* спирта.

Катализатор хранят в плотно закрытых склянках, заполненных доверху *абсолютным спиртом*; в этих условиях катализатор не изменяется в течение 6 мес. В 1 *мл* осевшей суспензии катализатора в спирте содержится около 0,6 *г* катализатора, а заполненная до краев чайная ложка содержит около 3 *г* катализатора.

Для получения суспензии катализатора в *метилциклогексане* отмытый водой от щелочи катализатор смывают 1 литром метилциклогексана в перегонную колбу и отгоняют воду на масляной бане, периодически добавляя метилциклогексан. При этом катализатор всегда должен оставаться покрытым слоем жидкости. После полного удаления воды катализатор приобретает способность легко суспендироваться в метилциклогексане.

Суспензию катализатора в *диоксане* получают сходным образом, применяя сухой, не содержащий примеси галоидопроизводных и перегнанный над натрием диоксан. Отгонку производят до тех пор, пока температура паров не достигнет 101°.

Никелевый катализатор Ренея **обладает высокой пирофорностью** и поэтому **всегда должен находиться под слоем жидкости.**

При выборе *растворителя* для проведения каталитического гидрирования нитрилов следует учитывать, что никелевый катализатор Ренея должен легко суспендироваться в реакционной смеси. Поэтому растворитель и жидкость, под слоем которой хранится катализатор, должны смешиваться как с исходными веществами, так и с продуктами реакции. Например, нельзя применять в качестве растворителя метилциклогексан, если при гидрировании образуется вода. Применение спиртов при гидрировании нитрилов допустимо при температуре гидрирования не выше 150°, так как при

---

[171] Org. Syntheses **21**, 15 (1941); сравн. также Covert, Adkins, Am. Soc. **54**, 4116 (1932); Paul, Bl. [5], 7, 296 (1940); Б. Арбузов, Пожильцова. Изв. АН СССР, Отд. хим. наук **1946**, № 1, 65.

более высокой температуре может происходить алкилирование спиртом аминогруппы получаемого амина. Нельзя применять в качестве растворителя диоксан, если гидрирование проводится при температуре свыше 200°, так как при этом происходит бурная реакция расщепления молекулы диоксана водородом [172]. Гидрирование нитрилов в уксусноэтиловом эфире при температуре около 200° может сопровождаться ацетилированием получаемого амина [173].

В качестве примера гидрирования нитрила над никелевым катализатором Ренея в присутствии *жидкого аммиака,* резко уменьшающего обычно имеющее место одновременное образование значительного количества вторичного амина, приводим пропись получения β-фенилэтиламина.

Получение β-фенилэтиламина [174]. В 2-литровый автоклав помещают 1 *кг* цианистого бензила, очищенного перегонкой над никелевым катализатором Ренея, и 1 столовую ложку никелевого катализатора Ренея, полученного, как указано выше. Автоклав закрывают и вводят в него 150 *мл* жидкого аммиака следующим образом [175]. Во вспомогательную бомбу емкостью 250 *мл* помещают охлажденную сухим льдом большую пробирку с жидким аммиаком, быстро — за 15—30 сек. — закрывают бомбу и вводят в нее водород под большим давлением. Далее соединяют вспомогательную бомбу с автоклавом при помощи стальной трубки, опрокидывают бомбу вверх дном и открывают вентили. После этого, отъединив бомбу, вводят в автоклав водород до давления 135 *ат* и нагревают при механическом встряхивании до 120—130°. Гидрирование должно закончиться при этой температуре за 1 час; если гидрирование протекает вяло, то автоклав охлаждают, фильтруют реакционную смесь для удаления катализатора и повторяют гидрирование с новой порцией катализатора. После охлаждения автоклава реакционную смесь выгружают, обмывают автоклав эфиром и соединенные жидкости фильтруют. Эфир отгоняют, а остаток фракционируют в вакууме. Темп. кип. 90—93° при 15 *мм*. Выход 866—890 *г* (83—87%).

Гидрированием н. амилцианида в тех же условиях получают с выходом 67—70% н. гексиламин.

β-Фенилэтиламин с прекрасным выходом получают также следующим путем. Метиловый спирт насыщают аммиаком при 0°, получая ~10*N* раствор. В автоклав помещают 58,5 *г* цианистого бензила и 300 *мл* 10*N* раствора аммиака в метиловом спирте и добавляют 5—10 *мл* суспензии никелевого катализатора Ренея, полученного, как указано выше. Затем автоклав закрывают, вводят водород до давления 33—66 *ат* и нагревают при механическом встряхивании при 100—125° около 2 часов — до прекращения поглощения водорода. После охлаждения автоклава реакционную смесь выгружают, обмывают автоклав 2—3 порциями по 100 *мл* метилового спирта и фильтруют соединенные жидкости через складчатый фильтр, **не допуская высыхания катализатора во избежание вспышки.** Растворитель и аммиак отгоняют, а остаток фракционируют в вакууме с небольшой ректификационной колонкой. Темп. кип. 92—93° при 19 *мм* или 62—63° при 4 *мм*. Выход 51—54,5 *г* (84—90%).

Замещенные в ядре производные β-фенилэтиламина получают тем же путем со столь же высокими выходами [174].

О получении декаметилендиамина гидрированием динитрила себациновой кислоты в тех же условиях см. [175а].

---

[172] Paul, Bl. [5], **7**, 296 (1940); см. также Org. Syntheses **21**, 15 (1941).
[173] White, Cope, Am. Soc. **65**, 1999 (1943).
[174] Org. Syntheses, **23**, 71 (1943).
[175] Org. Syntheses, **23**, 69 (1943).
[175а] Org. Syntheses **27**, 18 (1947).

Добавление небольшого количества *едкого натра* при гидрировании нитрилов в присутствии никелевого катализатора Ренея ускоряет гидрирование и, так же как и добавление аммиака, повышает выход первичного амина, уменьшая или совершенно подавляя образование вторичного амина. Так, например, гидрирование цианистого бензила в спиртовом растворе в отсутствие щелочи дает β-фенилэтиламин с выходом 51% и ди-(β-фенетил)-амин с выходом 37,5%, а при гидрировании с добавлением 2% едкого натра от веса нитрила выход β-фенилэтиламина достигает 92,5% [176].

Добавление *углекислого натрия* при гидрировании олео- и эруконитрила в водно-спиртовом растворе также устраняет образование вторичного амина [177].

Применение *большого количества никелевого катализатора Ренея* в некоторых случаях дает возможность получать с хорошим выходом первичный амин и без добавления аммиака или щелочи. Так, например, гидрирование динитрила адипиновой кислоты, растворенного в бутиловом спирте, в присутствии никелевого катализатора Ренея (около 35% от веса динитрила) при 100—110° и 80—90 *ат* в течение 2 час. дает гексаметилендиамин с выходом 83—86% [178].

Добавление получаемого *первичного амина* к исходному реакционному раствору при гидрировании нитрилов повышает выход вторичного амина [179].

Каталитическое гидрирование динитрилов адипиновой и себациновой кислоты в присутствии жидкого *метиламина* дает смесь первичного, первично-вторичного и вторичного диамина [180].

О получении смеси первичных, вторичных и третичных аминов при каталитическом гидрировании нитрилов в присутствии *альдегида* или *кетона* см. стр. 1052.

В некоторых случаях при гидрировании алифатических нитрилов в присутствии никелевого катализатора Ренея получают столь значительный выход вторичного амина, что этот метод приобретает для получения вторичных аминов препаративное значение. Так, например, при гидрировании нитрила каприловой кислоты в спиртовой среде при 80° и 75 *ат* получается с выходом 45% ди-н. октил-амин, а из нитрила пеларгоновой кислоты — с выходом 66% ди-н. нонил-амин [181].

---

[176] Fluchaire, Chambret, Bl. [5], **11**, 22 (1944); C. A. **39**, 700³ (1945); см. также Paty, C. r. **220**, 827 (1945); Decombe, C. r. **222**, 90 (1946); Robert, C. r. **223**, 906 (1946); Reutenauer, Paquot, C. r. **224**, 478 (1947).

[177] Reutenauer, Paquot, Inds. corps gras **3**, 174 (1947); C. A. 41, 6526ᵍ (1947).

[178] Б. Арбузов, Пожильцова, Изв. АН СССР, Отд. хим. наук 1946, № 1, 65.

[179] Whitmore и сотр., Am. Soc. 66, 725 (1944).

[180] Biggs, Bishop, Ind. Eng. Chem. 38, 1084 (1946); C. A. 41, 709ᵉ (1947).

[181] Borrows, Hargreaves, Page, Resuggan, Robinson, Soc. 1947, 197.

Гидрирование диалкиламино-ацетонитрилов над никелевым катализатором Ренея в среде серного эфира, смешанного при охлаждении сухим льдом с жидким аммиаком, дает возможность получить с хорошим выходом β-диалкиламино-этиламины[182]. При гидрировании в спирте эти соединения получаются с низкими выходами (см. стр. 1059).

О гидрировании замещенных пропионитрилов над никелевым катализатором Ренея см. [183].

При гидрировании *динитрилов* двухосновных кислот в мягких условиях восстанавливается только *одна циангруппа*. Так, например, гидрируя динитрил адипиновой кислоты в среде бутилового спирта над никелевым катализатором Ренея, взятым в количестве 50% от веса динитрила, при 75—80° и 0,5—0,7 *ат* получают с выходом 90% ε-аминокапронитрил; в тех же условиях из динитрила янтарной кислоты образуется γ-аминобутиронитрил, а из динитрила себациновой кислоты — нитрил ε-аминокаприновой кислоты[184]. О восстановлении динитрила адипиновой кислоты в гексаметилендиамин см. стр. 1056.

Двойные связи >C=C< *на концах цепи в молекуле алифатического нитрила с ω-циангруппой гидрируются легче, чем циангруппа*. Так, гидрированием акрилонитрила при 20—75° получают пропионитрил[185]; гидрирование диаллилацетонитрила при 15° дает дипропилацетонитрил[186].

Напротив, *двойная связь в открытой цепи, удаленная от конца цепи, гидрируется труднее, чем ω-циангруппа*. Так, например, при гидрировании олеонитрила при 60° получают с выходом 90% октадецен-9-ил-амин, а из эруконитрила — с тем же выходом докозен-13-ил-амин[187].

В определенных условиях циангруппа может гидрироваться одновременно с двойной связью открытой цепи. Так при гидрировании аллил-циклогексен-1-ил-фенил-ацетонитрила при 200° и давлении 130 *ат* получается пропил-циклогексен-1-ил-фенил-этиламин[188].

Двойные связи в ароматическом и гетероциклическом ядре гидрируются труднее, чем связанная с ядром *циангруппа*. Напри-

---

[182] Corse, Bryant, Shonle, Am. Soc. 68, 1905 (1946); King, Achcson, Soc. 1946, 681.

[183] Holcomb, Hamilton, Am. Soc. 64, 1309 (1942); Whitmore и сотр., Am. Soc. 66, 725 (1944); Utermohlen, Am. Soc. 67, 1505 (1945); Bachman, Mayhew, J. org. Chem. 10, 245 (1945); Wiedeman, Montgomery, Am. Soc. 67, 1944 (1945); Tarbell, Shakespeare, Claus, Bunnett, Am. Soc. 68, 1217 (1946); Pearson, Jones, Cope, Am. Soc. 68, 1227 (1946); Behr, Kirby, McDonald, Todd, Am. Soc. 68, 1297 (1946); Kissinger, Von, Carmack, Am. Soc. 68, 1563 (1946); Tarbell, Fukushima, Am. Soc. 68, 2499 (1946).

[184] Б. Арбузов, Пожильцова, Изв. АН СССР, Отд. хим. наук, 1946, № 1, 65.

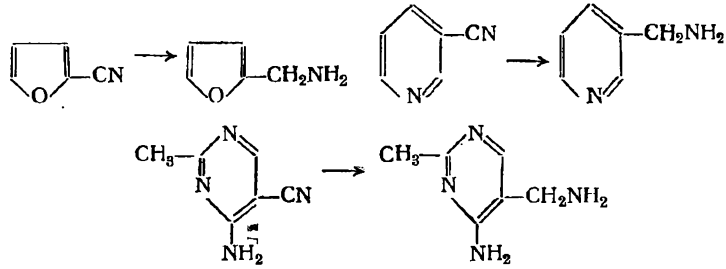
[185] Ам. пат. 2334140; С. А. 38, 2666[8] (1944).

[186] Paul, Bl. [5], 7, 325 (1940).

[187] Reutenauer, Paquot, C. r. 224, 478 (1947).

[188] White, Cope, Am. Soc. 65, 1999 (1943).

мер, гидрирование нитрилов пирослизевой и никотиновой кислоты, а также 2-метил-4-амино-5-циан- и 2,4-диметил-5-циан-пиримидина при обычной температуре в растворе метилового спирта в присутствии аммиака дает с выходом 84—94% соответствующие ω-аминометильные производные без насыщения двойных связей в кольце [189]

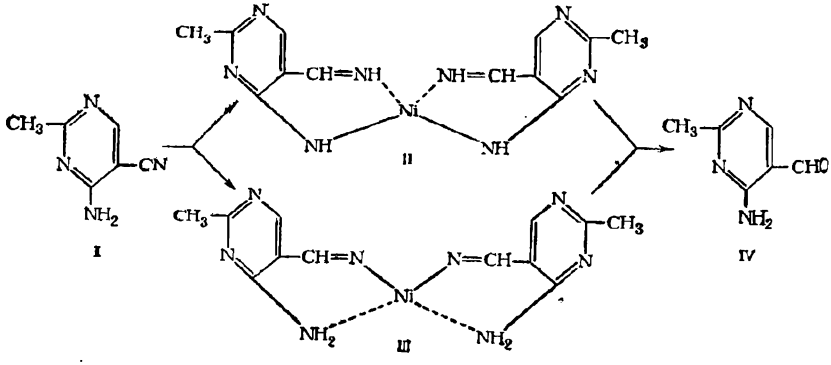


При гидрировании нитрилов β-кетокислот с сильно разветвленной цепью карбонильная группа сохраняется и получаются соответствующие β-аминокетоны [190]

$$(CH_3)_2CH{-}CO{-}CHR{-}CN \xrightarrow{2H_2} (CH_3)_2CH{-}CO{-}CHR{-}CH_2{-}NH_2$$

где $R = CH_3$, C_2H_5, н.-C_3H_7.

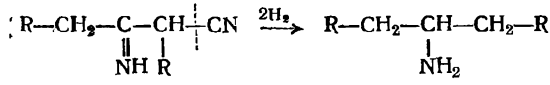
При гидрировании 2-метил-4-амино-5-циан-пиримидина (I) в среде водного метилового спирта в присутствии никелевого катализатора Ренея и аммиака при обычной температуре образуется нерастворимая в воде комплексная соль никеля и амино-альдимина строения (II) или (III). Комплексная соль образуется с лучшим выходом, если к реакционной смеси до гидрирования добавить хлористый никель. При гидролизе соли кипячением с разбавленной уксусной кислотой образуется аминоальдегид (IV) с выходом 63%, считая на аминонитрил (I) [101]



[189] Huber, Am. Soc. 66, 876 (1944).
[190] Wiley, Adkins, Am. Soc. 60, 914 (1938).
[191] Delépine, Bl. [5], 5, 1539 (1938).

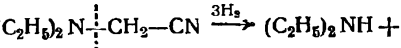
При гидрировании в аналогичных условиях 2-этил-4-амино-5-циан-пиримидина, *о*-амино- и *о*-окси-бензоинитрила с добавлением в реакционный раствор хлористого никеля были также получены комплексные соли никеля и амино- или окси-альдиминов сходного строения [192].

Гидрирование нитрилов в присутствии никелевого катализатора Ренея сопровождается в некоторых случаях *разрывом связей* между атомами углерода или между атомом углерода и атомом азота или кислорода в молекуле нитрила с присоединением водорода к образующимся осколкам молекулы. Так, например, при гидрировании алифатических β-иминонитрилов при 135—150° наряду с соответствующими диаминами благодаря частичному отщеплению циангруппы образуются и моноамины [193]



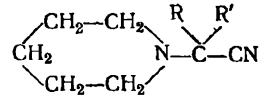
где R = H, CH_3, C_2H_5, н.-C_3H_7.

Гидрирование диэтиламино-ацетонитрила в спиртовой среде как при обычной температуре, так и при 100° дает наряду с небольшим количеством моно- и ди-[(β-диэтиламино)-этил]-амина в качестве главных продуктов реакции диэтиламин и этиламин [194]

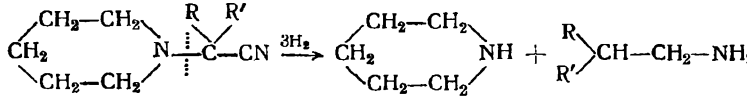


тогда как в эфирно-аммиачной среде восстановление протекает нормально (см. стр. 1057).

Нитрилы строения



где R и R′ = CH_3, или R=C_6H_5, R′=H, или R=н.-C_6H_{13}, R′=H, расщепляются при гидрировании почти количественно на пиперидин и соответствующий амин [195]

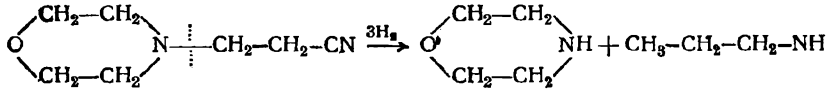


β-(N-Морфолинил-пропионитрил дает при длительном гидрирова-

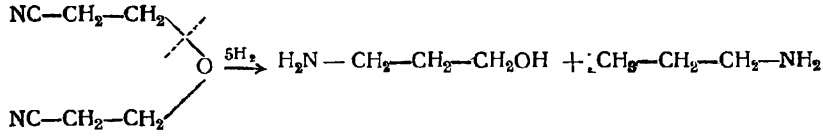
---

[192] Delépine, Jensen, Bl. [5], 6, 1663 (1939).
[193] Adkins, Whitman, Am. Soc. 64, 150 (1942).
[194] Quelet, Paty, Bl. 1947, 795; см., однако, Winans, Adkins, Am. Soc. 55, 4167 (1933); Turner, Am. Soc. 68, 1607 (1946).
[195] Winans, Adkins, Am. Soc. 55, 4167 (1933).

ний наряду с γ-(N-морфолинил-пропиламином также морфолин и пропиламин[196]



При гидрировании β, β′-дициан-диэтилового эфира главными продуктами реакции являются γ-аминопропиловый спирт и пропиламин[197]



Для восстановления нитрилов, трудно восстанавливаемых в присутствии обычного никелевого катализатора Ренея, как, например, дифенил- и трифенилацетонитрила, применяют *платинированный никелевый катализатор Ренея*[198]. Его получают медленным добавлением при размешивании к промытому водой после обработки щелочью никелевому катализатору раствора платинохлористоводородной кислоты, с последующей промывкой водой и спиртом[199].

В последнее время Эдкинсом и его сотрудниками было предложено несколько методов приготовления никелевого катализатора Ренея с различной степенью активности, значительно превышающей активность обычного никелевого катализатора Ренея.

Более активный по сравнению с обычным никелевый катализатор Ренея можно получить, применяя менее длительную обработку сплава раствором щелочи при более низкой температуре, с последующей непрерывной промывкой водой без доступа воздуха к получаемому катализатору.

Получение никелевого катализатора Ренея повышенной активности. В 2-литровую коническую колбу, снабженную термометром и механической мешалкой Гершберга из нержавеющей стали, помещают 500 *мл* дестиллированной воды и при перемешивании добавляют 128 *г* едкого натра. Колбу погружают в баню с холодной проточной водой и, когда температура раствора снизится до 50°, при интенсивном перемешивании прибавляют 100 *г* измельченного в тонкий порошок сплава никеля с алюминием порциями по 2—4 *г* с такой скоростью, чтобы температура не выходила за пределы 48—52°. Продолжительность прибавления сплава около 30 мин. Для устранения сильного вспенивания добавляют несколько капель спирта. По прибавлении сплава удаляют баню и размешивают реакционную смесь в течение 50 мин. при 50°, причем теплота реакции обычно оказывается достаточной для поддержания этой температуры. В случае надобности применяют нагревание или охлаждение.

Затем промывают катализатор 3 раза дестиллированной водой путем декантации и смывают его водой в мерный цилиндр емкостью 500 *мл*, снабженный механической мешалкой из нержавеющей стали с лопастями 20 × 30 *мм*. Над

[196] Whitmore и сотр., Am. Soc. 66, 725 (1944).
[197] Wiedeman, Montgomery, Am. Soc. 67, 1994 (1945).
[198] Decombe, C. r. 222, 90 (1946).
[199] Delépine, Horeau, Bl. [5] 4, 31 (1937).

цилиндром укрепляют перевернутую вверх дном 5-литровую круглодонную колбу с водой, горло которой закрыто резиновой пробкой с двумя отверстиями. В одно отверстие пробки вставляют длинную стеклянную трубку диаметром 8 *мм*, доходящую до дна цилиндра, а в другое — стеклянную трубку диаметром 8 *мм*, доходящую до дна колбы. Скорость поступления дестиллированной воды из колбы регулируют скоростью поступления воздуха в колбу через резиновую трубку с зажимом, соединенную со стеклянной трубкой, доходящей до дна колбы. Из верхней части цилиндра отсасывают воду водоструйным насосом через сифон и предохранительную склянку, в качестве которой применяют, например, колбу Бунзена емкостью 500 *мл*. Скорость перемешивания при промывке должна быть такой, чтобы катализатор поднимался до высоты 200 *мм* от дна цилиндра или на $^3/_4$ высоты столба жидкости в цилиндре. В случае уноса частиц катализатора с водой они задерживаются в предохранительной склянке.

После того как за 2—3 часа будет пропущено около 15 *л* воды или промывная вода сделается нейтральной на лакмус, катализатору дают осесть и декантируют. Катализатор переносят в склянку для центрифугирования емкостью 250 *мл* и трижды промывают его путем перемешивания, но не встряхивания, 95%-ным спиртом и затем трижды — абсолютным спиртом, применяя на каждую промывку по 150 *мл* спирта и центрифугируя после каждой промывки.

При правильном приготовлении катализатор приобретает при последних промывках почти коллоидную дисперсность в спирте. Катализатор хранят под спиртом или другой жидкостью без доступа воздуха [200]. Полученный таким путем катализатор содержит 12—13% алюминия и сохраняет свою активность в течение 2—3 недель [201].

Еще более активный никелевый катализатор Ренея, приближающийся по своей активности к платиновому или палладиевому катализатору и позволяющий проводить гидрирование нитрилов при комнатной температуре под давлением всего 1—3 *ат*, получают по приведенной выше прописи (с обработкой сплава щелочью при 50°), но с применением непрерывной промывки водой в атмосфере водорода под давлением 0,5 *ати*.

Получение никелевого катализатора Ренея высокой активности. Катализатор, получаемый обработкой в конической колбе 125 *г* измельченного в тонкий порошок сплава никеля с алюминием раствором 160 *г* едкого натра в 600 *мл* дестиллированной воды при 50° и промытый 3 раза декантацией водой в той же колбе (см. стр. 1060), подвергают далее непрерывной промывке в приборе, изображенном на рис. 17.

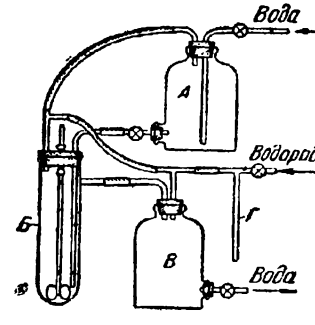


Рис. 17. Прибор для непрерывной промывки никелевого катализатора Ренея:

А — напорная склянка для воды; *Б* — пробирка для промывки катализатора; *В* — приемная склянка для воды; *Г* — манометр.

Прибор состоит из: пробирки *Б* для промывки катализатора диаметром 51 *мм* и длиной 380 *мм*, имеющей на расстоянии 60 *мм* от верха тубус и снабженной механической мешалкой из нержавеющей стали с газонепроницаемой втулкой (рис. 18), укрепленной в резиновой пробке; 5-литровой напорной склянки *А* для дестиллированной воды, поступающей через кран и стеклянную трубку диаметром 8 *мм* на дно пробирки; 5-литровой приемной склянки *В*, соединенной с тубусом

[200] Pavlic, Adkins, Am. Soc. 68, 1471 (1946); см. также Adkins, Billica, Am. Soc. 70, 695 (1948).

[201] Adkins, Pavlic, Am. Soc. 69, 3039 (1947).

пробирки и снабженной краном для стока воды. Все соединения стеклянных и резиновых трубок должны быть выполнены таким образом, чтобы они могли выдерживать избыточное давление в приборе.

Катализатор смывают из конической колбы водой в пробирку *Б*, заполняют пробирку и склянку *А* дистиллированной водой, затем быстро собирают прибор и вводят водород до давления 0,5 *атм*. После этого пропускают воду со скоростью 250 *мл* в минуту, причем скорость перемешивания при промывке должна быть такой, чтобы катализатор суспендировался на высоту 180—200 *мм* от дна пробирки. После того как скляика *А* почти опорожнится, а склянка *В* наполнится водой, закрывают нижний кран у склянки *А* и открывают одновременно краи для подачи воды в склянку *А* и спускной кран у склянки *В* таким образом, чтобы скорость тока воды через оба крана была одинаковой; вследствие этого склянка *А* наполияется водой, а склянка *В* опорожияется при постоянном давлении в приборе. После того как будет пропущено около 15 *л* воды, мешалку останавливают, прекращают приток воды, спускают давление и разбирают прибор; затем декантируют воду с осевшего на дно катализатора и промывают его спиртом в склянке для центрифугирования, как это указано в прописи на стр. 1061.

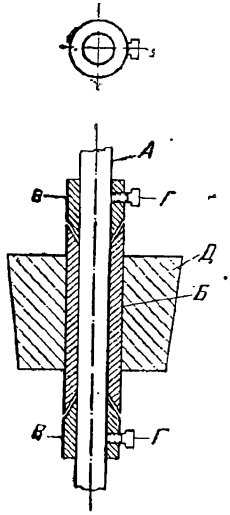


Рис. 18. Газонепроницаемая втулка для стержня мешалки диаметром 1/4″.

А—стержень мешалки; *Б*—втулка с конусообразными вырезами; *В*—конусы, плотно пригнанные к стержню мешалки; *Г*—винты для крепления конусов; *Д*—резиновая пробка. Общие размеры втулки 13×65 *мм*. Для достижения газонепроницаемости затвора между каждым конусом и втулкой впускают 1—2 капли густого смазочного масла.

Для получения катализатора с максимальной активностью все операции должны выполняться возможно быстрее. Катализатор хранят в заполненной абсолютным спиртом склянке, в холодильнике. В этих условиях активность катализатора не изменяется в течение примерно 2 недель. Объем осевшего катализатора около 75—80 *мл*, что соответствует примерно 14 полным чайным ложкам.

Катализатор содержит около 62 *г* никеля и около 7—8 *г* алюминия.

Гидрирование нитрилов, например цианистого бензила, в присутствии полученного только что описанным путем никелевого катализатора высокой активности производят следующим образом.

Гидрирование цианистого бензила. В склянку для центрифугирования емкостью 250 *мл* помещают 5,9 *г* цианистого бензила и 2 *г* катализатора и добавляют абсолютный спирт до объема 100 *мл*. Гидрирование проводят при температуре 25—30° и давлении 1—3 *ат* со встряхиванием. Встряхивание производят 172 раза в минуту. Длительность гидрирования — 66 мин.

Выход β-фенилэтиламина 72%; наряду с ним получается 15% ди-(β-фенетил)-амина.

При гидрировании в тех же условиях нитрила стеариновой кислоты получают н. о к т а д е ц и л а м и н без примеси вторичного амина.

При гидрировании органических соединений над описываемым катализатором при **повышенной температуре следует соблюдать большую осторожность,** так как при температурах 100—150° и давлении 330 *ат* в присутствии 10—15 *г* катализатора наблюдались случаи **быстрого и сильного возрастания давления,** превышавшего 660 *ат*. При температуре ниже 100° работа с этим катализатором вполне

безопасна, так же как и при температуре выше 100°, если применять в последнем случае катализатор в количестве **не более 5% от веса соединения, подвергаемого гидрированию.**

Никелевый катализатор Ренея, близкий по своей активности к только что описанному и содержащий следы щелочи, можно приготовить значительно проще. Сплав обрабатывают раствором едкого натра при 50° (согласно прописи на стр. 1060) и после трех промывок водой с декантацией в конической колбе непосредственно подвергают промывке 95%-ным и затем абсолютным спиртом в склянках для центрифугирования, как описано выше [202].

К стр. 61. О получении диамидоксимов из динитрилов алифатических и ароматических кислот см. [203]; о получении амидоксимов из *п*-цианбензолсульфамида и его N-замещенных производных см. [204].

К стр. 62. При действии *алкилмагнийгалоидных соединений* алифатические нитрилы с короткой углеродной цепью подвергаются сильной полимеризации [205].

При взаимодействии ацетонитрила с метилмагнийбромидом образуется метан, что служит признаком способности ацетонитрила реагировать также в виде псевдокислоты $CH_2{=}C{=}NH$ [206]. Цианистый бензил дает при реакции с метилмагнийбромидом только 3% фенилацетона [207].

Алифатические нитрилы способны присоединять 2 молекулы аллилмагнийбромида. Продукты присоединения при обработке раствором хлористого аммония превращаются в первичные амины, в молекуле которых аминогруппа связана с третичным атомом углерода [208]

$$R{-}C{\equiv}N + 2CH_2{=}CH{-}CH_2{-}MgBr \longrightarrow$$

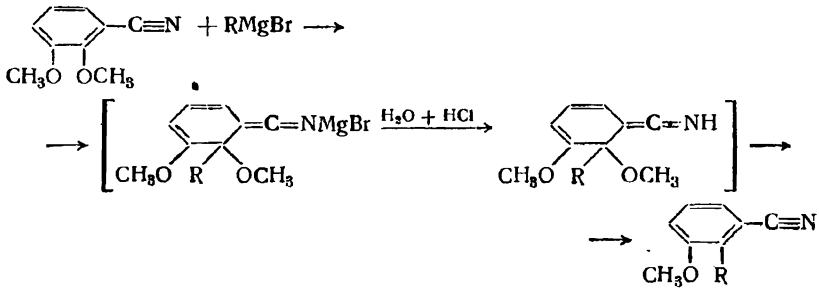
$$\longrightarrow R{-}\underset{\displaystyle N(MgBr)_2}{\overset{\displaystyle |}{C}}(CH_2{-}CH{=}CH_2)_2 \xrightarrow{2H_2O + NH_4Cl} R{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\overset{\displaystyle |}{C}}(CH_2{-}CH{=}CH_2)_2$$

При действии алкилмагнийбромидов, содержащих от 2 до 7 атомов углерода, на 2,3-диметокси-бензонитрил с хорошим выходом получаются соответствующие 2-алкил-3-метокси-бензонитрилы.

---

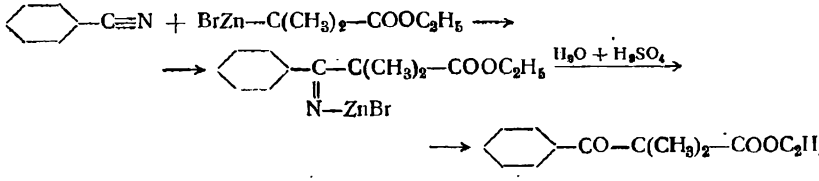
[202] Adkins, Billica, Am. Soc. **70**, 695 (1948).
[203] Lamb, White, Soc. **1939**, 1253.
[204] Andrews, King, Walker, Pr. R. S. **B133**, 20 (1946); C. A. **41**, 727[a] (1947).
[205] Bruylants, B. A. r. B. **8**, 7 (1922).
[206] Mignonac, Hoffmann, C. r. **191**, 718 (1930).
[207] Rondou; B. B. **31**, 231 (1922).
[208] Allen, Henze, Am. Soc. **61**, 1790 (1939); Henze, Allen, Leslie, Am. Soc. **65**, 87 (1943); Henze, Thompson, Am. Soc. **65**, 1422 (1943); см. также Rehberg, Henze, Am. Soc. **63**, 2785 (1941).

Реакция, повидимому, протекает по схеме [209]

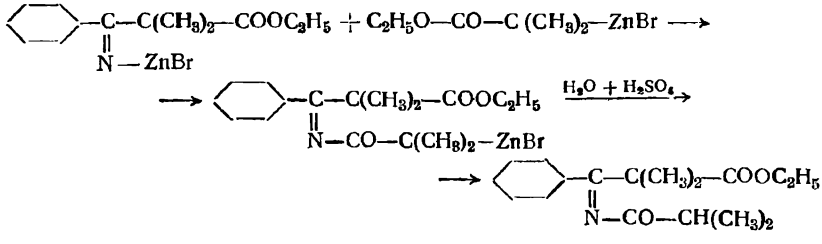


Метилмагнийиодид реагирует с 2,3-диметокси-бензонитрилом нормально, образуя 2,3-диметокси-ацетофенон [210].

Кратковременное кипячение бензольного раствора 1 моля нитрила и 1,5—2 молей этилового эфира алифатической *α*-бром-замещенной карбоновой кислоты в присутствии 1,5—2 грамм-атомов *цинка*, с последующей обработкой разбавленной серной кислотой дает этиловый эфир β-кетокислоты (вариант реакции Реформатского). Так, например, из бензонитрила, этилового эфира *α*-бромизомасляной кислоты и цинка с выходом 74% получается этиловый эфир *α*,*α*-диметил-бензоилуксусной кислоты



При более длительном кипячении реакционной смеси выход этилового эфира β-кетокислоты уменьшается вследствие образования N-ацильного производного имида β-кетокислоты, не поддающегося гидролизу при действии разбавленной серной кислоты, например:

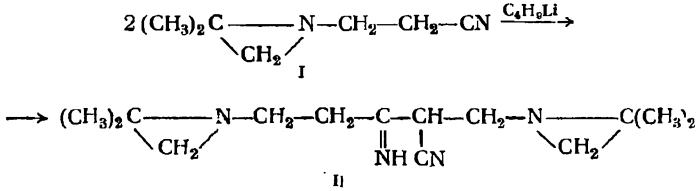


[209] Richtzenhain, B. **77**, 1 (1944); Richtzenhain, Nippus, B. **77**, 566 (1944).

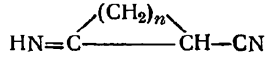
[210] Baker, Smith, Soc. **1936**, 346.

Метиловые эфиры α-бромзамещенных карбоновых кислот при действии на нитрилы в присутствии цинка дают почти исключительно метиловые эфиры β-ацилиминокислот[211].

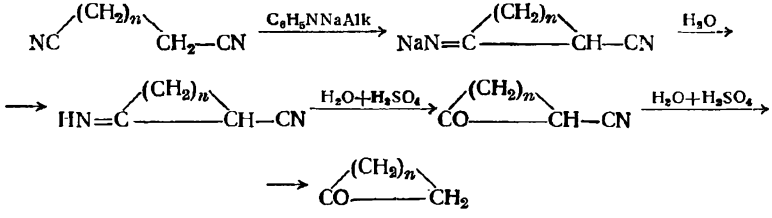
К стр. 63. 1-(β-Цианэтил)-2,2-диметил-этиленимин (I) при действии *н. бутил-* или *метиллития* в среде абсолютного эфира образует бимолекулярное соединение (II)[212]



При действии на динитрилы алифатических кислот натрия, амида натрия, алкоголятов натрия, натрий- или литийорганических соединений в среде индиферентного растворителя образуются циклические α-циан-кетимины



Так, при медленном приливании — в течение нескольких суток — эфирного раствора динитрила к кипящему разбавленному эфирному раствору фенилэтиллитийамида или лучше фенилалкилнатрийамида, с последующим гидролизом образовавшегося циклического α-цианкетимина кипячением с 70%-ной серной кислотой, удалось получить с высокими выходами циклические кетоны, содержащие от 5 до 33 атомов углерода в кольце. Выходы для кетонов с 5—8 атомами углерода составляют около 80%; при увеличении числа углеродных атомов в кольце до 9—11 выходы уменьшаются до десятых долей процента, а для кетонов с 14—33 атомами углерода снова возрастают до 60—85%[213]



---

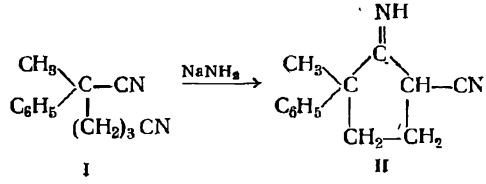
[211] Horeau, Jacques, Bl. **1947**, 58; см. также Blaise, C. r. **132**, 478 (1901); Blaise, Courtot, Bl. [3], **35**, 599 (1906).

[212] Tarbell, Fukushima, Am. Soc. **68**, 2499 (1946).

[213] Ziegler, Eberle, Ohlinger, A. **504**, 94 (1933); Ziegler, Aurnhammer, A. **513**, 43 (1934); Ziegler, Hechelhammer, A. **528**, 114 (1937); см. также Ziegler, Weber, A. **512**, 164 (1934).

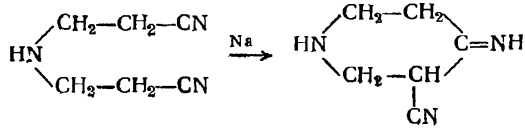
Аналогичная реакция имеет место у ω,ω′-дициан-диалкильных эфиров[214] $O[(CH_2)_nCN]_2$ и у ω,ω′-дициан-диалкильных эфиров резорцина и гидрохинона[215] $C_6H_4[O(CH_2)_nCN]_2$.

При кипячении бензольного раствора α-метил-α-фенил-адипонитрила (I) в присутствии амида натрия с последующей обработкой разбавленной кислотой на холоду, с выходом 85% получается 1-циан-2-имино-3-метил-3-фенил-циклопентан (II)[216]



I II

Ди-(β-цианэтил)-амин в среде диоксана в присутствии натрия и переносчика натрия — нафталина — образует 3-циан-4-имино-пиперидин[217]



Аналогично при действии натрия на ди-(β-цианэтил)-метил-амин в среде толуола получается 3-циан-4-имино-1-метил-пиперидин[218].

К стр. 63. *Амидины* получают из нитрилов с довольно хорошим выходом при нагревании эквимолекулярной смеси нитрила и аммонийной соли бензолсульфокислоты при 240—280° в течение 0,5—3 час.[219] или при нагревании 1 моля нитрила с 4 молями сухого роданистого аммония[220].

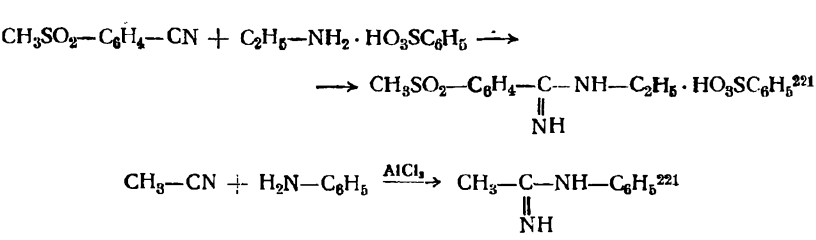
Амидины получают также при нагревании нитрилов с газообразным аммиаком или лучше с мочевиной в присутствии хлористого алюминия, хлористого цинка[221] и т. п.

Применяя вместо аммонийных солей бензолсульфокислоты и роданистоводородной кислоты соответствующие соли первичных или вторичных аминов или вместо мочевины — первичные или

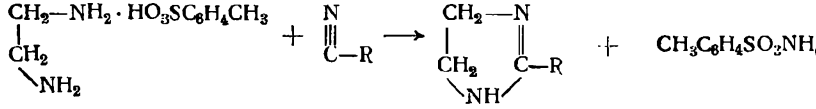
---

[214] Ziegler, Holl, A. **528**, 143 (1937).
[215] Ziegler, Lüttringhaus, A. **511**, 1 (1934).
[216] Newman, Closson, Am. Soc. **66**, 1553 (1944).
[217] Bachman, Barker, Am. Soc. **69**, 1535 (1947).
[218] Cook, Reed, Soc. **1945**, 399.
[219] Oxley, Short, Soc. **1946**, 147.
[220] Partridge, Short, Soc. **1947**, 390.
[221] Oxley, Partridge, Short, Soc. **1947**, 1110.

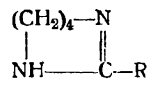
вторичные амины, можно получить N-алкил-(арил-)- или N,N-диалкил-(диарил-)-амидины [219, 220, 221], например:



При нагревании же эквимолекулярной смеси нитрила и моно-*п*-толуолсульфоната алифатического диамина с прекрасным выходом образуются гетероциклические соединения с 2 атомами азота в кольце. Так, из нитрилов и соли этилендиамина получают 2-арил-(алкил-)-4,5-дигидро-имидазолы



Из нитрилов и соли триметилендиамина получают 2-арил-(алкил-)-3,4,5,6-тетрагидро-пиримидины, а из ароматических нитрилов и соли тетраметилендиамина — 1-арил-2,7-диаза-циклогептены-1 [222]



Амидины получают из нитрилов также через хлоргидраты иминоэфиров (о получении их см. стр. 1050 и 537) действием на последние спиртового раствора аммиака [222а].

К стр. 64. *Алкилирование* цианистого бензила с введением одной алкильной группы в его молекулу имеет место при взаимодействии

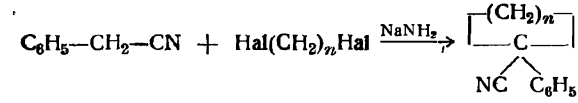
---

[222] Oxley, Short, Soc. **1947**, 497.

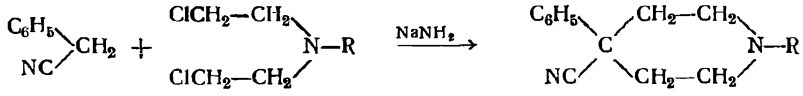
[222а] Дроздов, Бехли, ЖОХ **14**, 280 (1944); Ashley, Barber, Ewins, Newbery, Self, Soc. **1942**, 103; Curd, Raison, Soc. **1947**, 160; см. также Pinner, Klein, B **10**, 1889 (1877); **11**, 4, 1475 (1878); Pinner, B. 16, 352, 1643 (1883). О получении этим путем ацетамидина см. Синтезы органических препаратов **2**, 41 (1932).

с эквимолекулярным количеством амида натрия, взятого в виде суспензии в эфире, с последующим добавлением эквимолекулярного количества галоидного алкила или диалкилсульфата [223]. При введении диалкиламино-алкильного остатка в молекулу цианистого бензила во избежание побочных реакций следует постепенно добавлять тонкоизмельченный амид натрия к раствору цианистого бензила и галоидного аминоалкила, например β-диэтиламино-этилхлорида, в бензоле или толуоле [224].

При действии дигалоидопроизводных парафинов на цианистый бензил в присутствии 2 молей амида натрия образуются 1-циан-1-фенил-циклопарафины [225]



где $n = 2—5$, а при действии N,N-(β,β′-дихлор-диэтил)-N-алкил-аминов образуются 1-алкил-4-циан-4-фенил-пиперидины [226]



Об алкилировании α-нафтил-ацетонитрила см. [227].

Нитрилы можно подвергать также *арилированию*. Так, при взаимодействии ацетонитрила с хлорбензолом и суспензией амида калия в жидком аммиаке получают 31% теоретического количества цианистого бензила и 28% дифенилацетонитрила [228].

2- и 4-Хлорпиридины взаимодействуют с цианистым бензилом в присутствии амида натрия, образуя соответственно α- или γ-пиридил-фенилацетонитрил [229].

При действии сложных эфиров карбоновых кислот на нитрилы в присутствии амида натрия имеет место *ацилирование* нитрилов

---

[223] Hastings, Cloke, Am. Soc. **56**, 2136 (1934); см. также Bodroux, Taboury, Bl. [4], **7**, 666 (1910); Baldinger, Nieuwland, Am. Soc. **55**, 2851 (1933).

[224] Eisleb, B. **74**, 1433 (1941); см. также Kwartler, Lucas, Am. Soc. **68**, 2395 (1946); Barltrop, Soc. **1946**, 958; Billman, Smith, Rendall, Am. Soc. **69**, 2058 (1947).

[225] Case, Am. Soc. **56**, 715 (1934); Knowles, Cloke, Am. Soc. **54**, 2028 (1932); Murray, Cloke, Am. Soc. **58**, 2014 (1936); Weston, Am. Soc. **68**, 2345 (1946); Tilford, Campen, Shelton, Am. Soc. **69**, 2902 (1947).

[226] Eisleb, B. **74**, 1433 (1941); см. также Anker, Cook, Heilbron, Soc. **1945**, 917.

[227] Buu-Hoï, Cagniant, Rec. **64**, 355 (1945); C. A. **40**, 4051[9] (1946); Buu-Hoï, Cagniant, C. r. **219**, 455 (1944); C. A. **40**, 2137[8] (1946).

[228] Bergstrom, Agostinho, Am. Soc. **67**, 2152 (1945).

[229] Panizzon, H. c. A. **27**, 1748 (1944); C. A. **40**, 3117[4] (1946).

с отщеплением молекулы спирта. Так, например, этим путем из цианистого бензила и уксусноэтилового эфира с выходом 68% может быть получен ацетил-фенилацетонитрил, из цианистого бензила и бензойноэтилового эфира — бензоил-фенилацетонитрил, из ацетонитрила и масляноэтилового эфира — бутирилацетонитрил и т. д.[230].

При добавлении смеси β-этокси-пропионитрила и муравьиноэтилового эфира к суспензии этилата натрия в бензоле образуется натриевое производное энольной формы α-формил-β-этокси-пропионитрила[231]

$$C_2H_5O{-}CH_2{-}CH_2{-}CN + HCOOC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5ONa} C_2H_5O{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle H{-}C{-}ONa}{\overset{\displaystyle \|}{C}}{-}CN$$

При взаимодействии нитрилов с диэтилкарбонатом в присутствии амида натрия происходит *карбэтоксилирование* нитрилов с отщеплением молекулы спирта. Этим путем из цианистого бензила с выходом 70% получают этиловый эфир α-циан-фенилуксусной кислоты, а из ацетонитрила с выходом 40% — этиловый эфир α-циануксусной кислоты[232]. Карбэтоксилирование нитрилов производят также путем кипячения смеси нитрила с избытком диэтилкарбоната в присутствии этилата натрия с отгонкой образующегося спирта[233].

При проведении алкилирования, ацилирования и карбэтоксилирования нитрилов целесообразно пользоваться не продажным амидом натрия, а более активным препаратом, получаемым непосредственно перед применением взаимодействием металлического натрия с жидким аммиаком следующим образом.

Получение амида натрия. В жидкий аммиак, охлаждаемый смесью сухого льда и трихлорэтилена, вносят при механическом перемешивании небольшое количество $Fe(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, служащего катализатором, и затем небольшими кусочками добавляют отвешенное количество натрия. После этого размешивают раствор до перехода синей окраски в серую. В 1 *л* жидкого аммиака растворяется около 1 моля полученного таким путем амида натрия[234].

К полученному раствору или суспензии амида натрия в аммиаке можно непосредственно добавлять нитрил и затем галоидопроизводное или сложный эфир как таковые[235] или в эфирном растворе[236].

---

[230] Levine, Hauser, Am. Soc. **68**, 760 (1946); там же см. литературу по этому вопросу; см. также Bergstrom, Agostinho, Am. Soc. **67**, 2152 (1945).

[231] Г. Челинцев, Беневоленская, ЖОХ **14**, 1142 (1944).

[232] Nelson, Cretcher, Am. Soc. **50**, 2758 (1928); Chamberlain, Chap, Doyle, Spaulding, Am. Soc. **57**, 352 (1935); Levine, Hauser, Am. Soc. 68, 760 (1946).

[233] Wallingford, Jones, Homeyer, Am. Soc. 64, 576 (1942).

[234] Org. Syntheses **25**, 25 (1945); Vaughn, Vogt, Nieuwland, Am. Soc. **56**, 2120 (1934); см. также Inorg. Syntheses **2**, 126 (1946).

[235] Bergstrom, Agostinho, Am. Soc. **67**, 2152 (1945).

[236] White, Cope, Am. Soc. **65**, 1999 (1943); Tilford, Van Campen, Shelton, Am. Soc. **69**, 2902 (1947).

Для устранения побочных реакций с жидким аммиаком целесообразнее предварительно удалить аммиак осторожным испарением при одновременном добавлении органического растворителя.

Примеры алкилирования, ацилирования и карбэтоксилирования нитрилов при помощи полученной таким путем суспензии амида натрия в органическом растворителе см. [237, 238].

О реакциях присоединения к α,β-ненасыщенным нитрилам соединений с подвижными атомами водорода см. стр. 1034—1048.

Идентификация нитрилов

К стр. 65. Алифатические нитрилы можно идентифицировать путем восстановления их натрием и спиртом в первичные амины с последующим превращением амина действием фенил-горчичного масла в алкил-фенил-тиомочевину [239]. Алифатические и ароматические нитрилы для идентификации могут быть также превращены в гидразиды кислот [240].

Количественное определение

К стр. 65. При количественном определении азота в нитрилах по методу Кьельдаля нитрилы предварительно восстанавливают действием иодистого калия и серной кислоты, и затем производят анализ, как обычно [241].

Быстрый метод количественного определения алифатических и некоторых ароматических нитрилов основан на количественном омылении нитрила до амида действием раствора трехфтористого бора в уксусной кислоте, содержащей определенное количество воды, с последующим определением непрореагировавшей воды посредством реактива К. Фишера [242]. Последний получают растворением иода и сернистого ангидрида в смеси пиридина и метилового спирта [243].

ЦИАНАМИД

К стр. 65. Согласно рефрактометрическим определениям [244, 245] твердый цианамид имеет строение $N \equiv C - NH_2$. Растворенный

---

[237] Murray, Cloke, Am. Soc. **68**, 126 (1946); Silverman, Bogert, J. org. Chem. **11**, 34 (1946); Weston, Am. Soc. 68, 2345 (1946).
[238] Levine, Hauser, Am. Soc. **68**, 760 (1946).
[239] Cutter, Taras, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **13**, 830 (1941).
[240] Sah, Rec. **59**, 1036 (1940).
[241] Rose, Ziliotto, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **17**, 211 (1945); C. A. **39**, 2264[5] (1945).
[242] Mitchell, Hawkins, Am. Soc. **67**, 777 (1945).
[243] Smith, Bryant, Mitchell, Am. Soc. **61**, 2407 (1939).
[244] Colson, Soc. **111**, 554 (1917).
[245] Auwers, Ernst, Z. ph. C. **122**, 217 (1926); **124**, 464 (1926).

в нейтральных органических растворителях цианамид представляет собой равновесную смесь двух таутомерных форм:

$$\underset{\text{I}}{N{\equiv}C-NH_2} \rightleftarrows \underset{\text{II}}{HN{=}C{=}NH}$$

С уменьшением концентрации растворов равновесие сдвигается в сторону образования карбодиимидной формы (II) [246].

К стр. 66. Моноалкилол-цианамиды, например моноэтанолцианамид $HO—CH_2—CH_2—NH—CN$, могут быть получены действием α-окисей алкиленов на суспензию кальцийцианамида в воде [247].

Моноарилцианамиды получают взаимодействием арилтиомочевин с гидратом окиси свинца [248] или гидратом окиси меди [249]

$$Ar—NH—CS—NH_2 \xrightarrow{Pb(OH)_2 \text{ или } Cu(OH)_2} Ar—NH—CN + PbS(\text{или } CuS) + 2H_2O$$

п-Цианамидо-фениларсоновую кислоту получают действием бромциана на мононатриевую соль арсаниловой кислоты.

Получение *п*-цианамидо-фениларсоновой кислоты. К раствору 65 *г* цианистого калия в 500 *мл* воды добавляют около 160 *г* брома до появления бледно-желтой окраски раствора. Полученный раствор бромциана приливают при охлаждении к раствору натриевой соли арсаниловой кислоты, приготовленному из 20 *г* едкого натра и 108 *г* арсаниловой кислоты в 500 *мл* воды, и реакционную смесь оставляют на 48 час. при комнатной температуре. Выделившийся осадок *п*-цианамидо-фениларсоновой кислоты перекристаллизовывают из воды. Выход 85 *г* (70%) [250].

Аналогично действием бромциана на сульфаниламид может быть получен *п*-цианамидо-бензолсульфамид [251].

Сульфанилил-цианамид $H_2N—C_6H_4—SO_2—NH—CN$ получают действием хлорангидрида ацетил-сульфаниловой кислоты на ~ 10%-ный водный раствор кислой кальциевой соли цианамида с последующим омылением образовавшейся кальциевой соли ацетил-сульфанилил-цианамида щелочью [252].

Цианамид при нагревании превращается с бурным вскипанием массы в дициандиамид, наряду с которым образуются и дру-

---

[246] Franssen, Bl. [4], 43, 177 (1928).

[247] Ам. пат. 2244421; С. А. 35, 5656[5] (1941); ам. пат. 2293027; С. А. 37, 889[5] (1943); ам. пат. 2369307; С. А. 39, 3674[4] (1945).

[248] King, Tonkin, Soc. 1946, 1063; Mann, Naylor, Porter, Soc. 1947, 914; Singh, Krall, Sahasrabudhey, J. Indian Chem. Soc. 23, 373 (1946); С. А. 41, 6541[g] (1947).

[249] King, Tonkin, цитировано выше; Sahasrabudhey, Krall, J. Indian Chem. Soc. 19, 343 (1942); С. А. 37, 1997[3] (1943).

[250] Banks, Controulis, Holcomb, Am. Soc. 68, 2102 (1946).

[251] Ам. пат. 2388529; С. А. 40, 903[9] (1946).

[252] Winnek, Anderson, Marson, Faith, Roblin, Am. Soc. 64, 1682 (1942).

гие вещества. Дициандиамид образуется также при выпаривании или длительном хранении водного раствора цианамида

$$2H_2N{-}C{\equiv}N \longrightarrow H_2N{-}\underset{\underset{NH}{\|}}{C}{-}NH{-}CN$$

В сильнокислых и сильнощелочных растворах цианамид превращается в мочевину, а в слабощелочных растворах с pH < 10 в дициандиамид. В слабокислых растворах (pH около 6) цианамид устойчив [253].

Цианамид и его замещенные производные, а также замещенные карбодиимиды, легко присоединяют воду, сероводород, спирты и амины, образуя соответственно мочевины, тиомочевины, О-алкил-изомочевины или гуанидины.

О химических свойствах цианамида см. также обзорную статью [253а].

ИЗОЦИАНГРУППА

Получение изонитрилов

К стр. 67. По методу Гофмана получают преимущественно ароматические изонитрилы. Для получения удовлетворительных выходов при этом следует избегать применения этилового спирта в качестве растворителя для едкого кали [254].

Однако присутствие небольшого количества этилового спирта иногда является необходимым, так как в противном случае реакция быстро прекращается [255].

Получение *о*-метокси-фенилкарбиламина [255]. Смешивают 1 моль измельченного в порошок едкого кали с 0,25 моля о-анизидина, нагревают смесь с обратным холодильником и прибавляют 0,5 моля хлороформа. Начинающаяся при этом реакция быстро прекращается. После добавления нескольких миллилитров этилового спирта происходит энергичная реакция; когда она ослабеет, нагревают 30 мин. до кипения, затем отсасывают и промывают хлороформом осадок хлористого калия, отделяют слой хлороформа от образовавшейся при реакции воды и отгоняют хлороформ. Остаток растворяют в небольшом количестве эфира, дважды промывают эфирный раствор разбавленной соляной кислотой для удаления непрореагировавшего амина и затем один раз — водой, высушивают едким кали, отгоняют эфир и разгоняют в вакууме *о*-метокси-фенилкарбиламин. Выход 50%.

При получении изонитрилов применение в качестве растворителя метилового спирта, повидимому, не мешает реакции [256].

---

[253] Hetherington, Braham, Am. Soc. **45**, 824 (1923); Buchanan, Barsky, Am. Soc. **52**, 195 (1930).

[253а] Барский, Усп. хим. **12**, 62 — 70 (1943).

[254] Biddle, Goldberg, A. **310**, 6 (1900).

[255] Lindemann, Wiegrebe, B. **63**, 1656 (1930).

[256] Hammick и сотр., Soc. **1930**, 1876.

ЦИАНОВАЯ КИСЛОТА И ЦИАНУРОВАЯ КИСЛОТА

Получение

К стр. 70. Удобный способ получения цианатов калия и натрия основан на сплавлении поташа или соды с мочевиной

$$K_2CO_3 + 2H_2NCONH_2 \longrightarrow 2KCNO + CO_2 + 2NH_3 + H_2O$$

Получение цианата калия. 70 *г* тонкоизмельченного безводного поташа тщательно смешивают с 80 *г* мочевины, помещают смесь в фарфоровую чашку и нагревают горелкой, постепенно увеличивая пламя (тяга!). Смесь периодически придавливают сплющенной на конце стеклянной палочкой, но не размешивают, во избежание механических потерь. Сначала смесь частично расплавляется с сильным вспениванием, затем почти нацело затвердевает и, наконец, полностью расплавляется в прозрачную жидкость. После того как образование пузырей на поверхности жидкости почти прекратится, опускают в плав стеклянную палочку, растворяют затвердевший на конце палочки плав в 2 *мл* дестиллированной воды и добавляют 10 капель 0,1*N* раствора азотнокислого бария. Если в течение 1 мин. не произойдет выделения осадка углекислого бария, то поташ в плаве отсутствует и реакция закончена. В противном случае добавляют к плаву 1 *г* мочевины, снова нагревают короткое время и повторяют пробу. Как только отсутствие поташа будет установлено, плав сейчас же выливают в сухую ступку, вращают ее до тех пор, пока кристаллическая масса не пристанет к поверхности ступки, и растирают продукт еще горячим. Выход сырого цианата калия 74 *г* (90%). Препарат пригоден для многих целей без очистки, но водный раствор его перед употреблением следует профильтровать.

Для очистки 50 *г* тонкоизмельченного сырого цианата калия размешивают с 50 *мл* воды при 50° до почти полного растворения осадка, добавляют 10—20 капель ледяной уксусной кислоты до нейтральной реакции на феиолфталеин и затем быстро фильтруют в колбу емкостью 500 *мл*. К фильтрату добавляют 250 *мл* спирта и, тщательно перемешав содержимое колбы, оставляют на ночь в холодильнике; выделившиеся кристаллы цианата калия отсасывают, промывают спиртом и тщательно высушивают над окисью бария. Выход 40 *г* (80%).

Цианат калия в водном растворе медленно гидролизуется даже при комнатной температуре на аммиак и бикарбонат калия; поэтому при растворении следует придерживаться указанной температуры и работать быстро, так как в противном случае перекристаллизованный препарат может оказаться менее чистым, чем взятый для перекристаллизации[257].

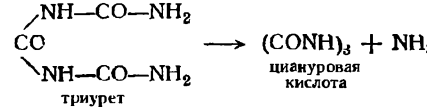
Получение цианата натрия. Смесь 26,5 *г* тонкоизмельченного безводного углекислого натрия и 35 *г* мочевины помещают в высокий тигель и нагревают возможно быстрее посредством 2 горелок Меккера. Сплавление производят, как указано при получении цианата калия. Получить плав, не содержащий карбоната, трудно, но примесь углекислого натрия удаляется при последующей перекристаллизации из воды. Выход сырого цианата натрия 28—32 *г* (86—98%).

Для очистки 15 *г* тонкоизмельченного сырого цианата натрия размешивают со 100 *мл* воды при 50°, добавляют ледяную уксусную кислоту до нейтральной реакции на фенолфталеин, фильтруют и оставляют фильтрат на несколько часов в холодильнике. Затем отсасывают выделившиеся кристаллы цианата натрия, промывают спиртом и тщательно высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход 5 *г* (33%)[258].

К стр. 70. Цианурова́я (изоциануровая) кислота может быть получена нагреванием мочевины с эквимолекулярным количеством хлористого сульфурила или хлорсульфоновой кис-

[257] Inorg. Syntheses 2, 86 (1946).
[258] Inorg. Syntheses 2, 88 (1946).

лоты [259]. Циануровая кислота образуется наряду с биуретом и цианатом аммония при нагревании до 230° триурета [260]



Нагревание эфира аллофановой кислоты в течение 45 мин. при 200° дает с выходом 93,5% циануровую кислоту [261]

$$3C_2H_5O—CO—NH—CO—NH_2 \longrightarrow 2(CONH)_3 + 3C_2H_5OH$$

Циануровая кислота может быть также получена отщеплением хлористого водорода от хлорангидрида аллофановой кислоты путем нагревания его в течение нескольких часов при 290° [262] или кипячением раствора хлорангидрида в пятикратном весовом количестве высококипящего растворителя, например хлорбензола, до прекращения выделения хлористого водорода [263]

$$3Cl—CO—NH—CO—NH_2 \longrightarrow 2(CONH)_3 + 3HCl$$

Физические и химические свойства

К стр. 71. С понижением температуры количество образующегося при полимеризации жидкой циановой кислоты циамелида возрастает, достигая 70% при —20°, а количество образующейся циануровой кислоты соответственно уменьшается. Это доказывает, что содержание циановой кислоты в аллотропной смеси

$$\underset{\text{I}}{HO—C{\equiv}N} \rightleftarrows \underset{\text{II}}{O{=}C{=}NH}$$

возрастает с понижением температуры, так как циамелид образуется при полимеризации циановой кислоты (I), а цианурова кислота — при полимеризации изоциановой кислоты (II) [264].

К стр. 72. Для получения этилового эфира аллофановой кислоты цианат натрия постепенно вносят в раствор хлористого водорода в абсолютном спирте при одновременном пропускании тока хлористого водорода; при проведении реакции в водно-спиртовом растворе хлористого водорода получается уретан [264].

Эфиры аллофановой кислоты получают также с хорошим выходом путем добавления цианата натрия к раствору эквимолекулярного количества соответствующего уретана в абсолютном эфире или диоксане, насыщенном хлористым водородом [265].

К стр. 72. Цианат серебра трудно растворим в воде. При действии на него эфирного раствора галоида при температуре ниже

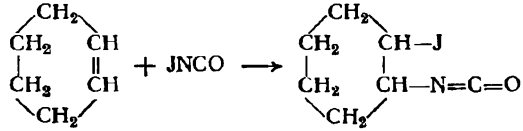
---

[259] Haworth, Mann, Soc. 1943, 603.
[260] A. E. A. Werner, Gray, C. A. 41, 710[f] (1947).
[261] E. A. Werner, A. E. A. Werner, C. A. 37, 5941[8] (1943).
[262] Брит. пат. 416599; C. 1935, I, 475.
[263] Герм. пат. 620906; C. 1936, I, 881.
[264] A. E. A. Werner, Gray, C. A. 41, 6531[e] (1947).
[265] A. E. A. Werner, Gray, C. A. 40, 5020[9] (1946).

—20° образуются весьма реакционноспособные галоидоксицианы. Особенно важное значение имеет иодоксициан

$$AgNCO + J_2 \longrightarrow JNCO + AgJ$$

легко присоединяющийся к ненасыщенным соединениям, как, например, к циклогексену, с образованием α-иодзамещенных изоцианатов [266]



На этой реакции основан *метод идентификации циановой кислоты.*

Добавлением азотнокислого серебра к исследуемому раствору осаждают труднорастворимые соли серебра, отфильтровывают осадок, высушивают его в вакуум-эксикаторе, суспендируют в эфире, добавляют небольшое количество циклогексена и постепенно вносят иод — до появления слабого окрашивания раствора. Присутствие циановой кислоты устанавливают по появлению резкого запаха 2-иод-циклогексил-изоцианата и раздражающему действию этого соединения на глаза или по образованию осадка 2-иод-циклогексил-мочевины после пропускания тока аммиака в эфирный раствор 2-иод-циклогексил-изоцианата [267].

При перемешивании цианата серебра в течение 60 суток с 0,05 *N* раствором иода в четыреххлористом углероде или в сероуглероде получается оксициан $(OCN)_x$. Оксициан представляет собой бесцветные кристаллы с темп. пл. —12°, быстро разлагающиеся на воздухе [267a].

С сернокислой медью и пиридином цианаты щелочных металлов дают в водном растворе комплексное соединение $Cu(C_5H_5N)_2(OCN)_2$, растворяющееся в хлороформе с синим окрашиванием [268].

ЭФИРЫ ИЗОЦИАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Получение

К стр. 73. Изоцианаты рекомендуется получать из первичных аминов и фосгена в присутствии третичного амина, например диметиланилина [269]. При получении изоцианатов из первичных аминов фосген может быть заменен дифосгеном [270].

К стр. 74. О получении азидов кислот из хлорангидридов кислот и азида натрия и их расщеплении на азот и изоцианаты см. обзорную статью о реакции Курциуса [271].

[266] Birckenbach. Linhard, B. **62**, 2261 (1929); **63**, 2528, 2544 (1930); **64**, 961, 1076 (1931).

[267] Linhard, Stephan, Fr. **88**, 16 (1932).

[267a] Hunt, Am. Soc. **54**, 907 (1932).

[268] E. A. Werner, Soc. **123**, 2577 (1923).

[269] Ам. пат. 2362648; С. А. **39**, 2764[4] (1945); брит. пат. 566532; С. А. **41**, 992[h] (1947).

[270] Ам. пат. 2261156; С. А. **36**, 1045[8] (1942); герм. пат. 734559; С. А. **38**, 1247[3] (1944).

[271] Org. Reactions **3**, 337—449 (1946).

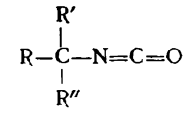
К стр. 74. Активирование технического азида натрия можно производить водным раствором едкого натра. Для этого тонкоизмельченный азид смешивают с 2—4%-ным раствором едкого натра в пасту; через 30 мин. добавляют ацетон, перемешивают, декантируют и затем азид повторно промывают с декантацией ацетоном [272].

К стр. 75. В некоторых случаях можно получать азиды кислот из трудно гидролизующихся хлорангидридов кислот и азида натрия в смеси воды с органическим растворителем, смешивающимся с водой; чаще всего для этой цели применяют ацетон. Раствор азида натрия в воде при охлаждении и перемешивании прибавляют к раствору хлорангидрида кислоты в ацетоне. После окончания реакции осаждают азид кислоты добавлением воды, отсасывают и высушивают его, после чего нагреванием в среде индиферентного растворителя расщепляют на азот и изоцианат [273].

При получении ундецилизоцианата из хлорангидрида лауриновой кислоты и азида натрия нет необходимости выделять азид лауриновой кислоты. После окончания реакции достаточно тщательно отделить ацетоновый слой от водного раствора хлористого натрия и прилить ацетоновый раствор азида кислоты к нагретому до 60° бензолу. Выход ундецилизоцианата составляет 81—86% [274].

Метилизоцианат получают с выходом 78% при взаимодействии уксусного ангидрида с азидом натрия в среде изоамилового эфира [275].

К стр. 75. Трудно гидролизующиеся изоцианаты с сильно разветвленной цепью типа



можно выделить при расщеплении по Гофману соответствующих амидов кислот в водной среде при комнатной температуре. После окончания реакции изоцианат извлекают из реакционной смеси эфиром [276].

Физические и химические свойства

К стр. 76. О получении первичных аминов из изоцианатов см. обзорную статью о реакции Курциуса [277].

---

[272] Герм. пат. 680749; С. А. **36**, 2096[9] (1942).

[273] Lindemann, Schultheis, A. **451**, 241 (1927); Powell, Am. Soc. **51**, 2436 (1929); Hofmann, Bridgewater, Am. Soc. **67**, 738 (1945).

[274] Org. Syntheses **24**, 94 (1944).

[275] Colluci, Can. J. Research **23B**, 111 (1945); С. А. **39**, 4317[9] (1945).

[276] Mentzer, C. r. **213**, 581 (1941); С. А. **37**, 4061[5] (1941); Cagniant, Buu-Hoï, Bl. [5], **10**, 349 (1943); С. А. **38**, 2331[9] (1944); Buu-Hoï, Cagniant, H. **279**, 76 (1943); С. А. **38**, 2930[1] (1944); Mentzer, Buu-Hoï, Cagniant, Bl. [5], **9**, 813 (1942); С. А. **38**, 3261[2] (1944); Bl. [5], **10**, 141 (1943); С. А. **38**, 3963[9] (1944); Bl. [5], **10**, 145 (1943); С. А. **38**, 3976[9] (1944).

[277] Org. Reactions **3**, 337—449 (1946).

К стр. 77. *n*-Иодбензазид является хорошим реактивом для идентификации ароматических аминов и фенолов. При добавлении его к кипящему раствору амина или фенола в индиферентном органическом растворителе *n*-иодбензазид количественно расщепляется на азот и *n*-иодфенилизоцианат; последний, взаимодействуя с амином или фенолом, дает двухзамещенную мочевину или соответственно — замещенный уретан[278].

К стр. 77. О взаимодействии арилизоцианатов с оксимами ароматических кетонов см.[279].

При взаимодействии изоцианатов с фтористым водородом в эфирном растворе образуются фторангидриды N-арил- или N-алкил-карбаминовых кислот[280] R—NH—CO—F.

ТИОЦИАНГРУППА

ТИОЦИАНОВАЯ ИЛИ РОДАНИСТОВОДОРОДНАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ. РОДАН (ДИРОДАН)

Получение

Роданистоводородная кислота

К стр. 79. Водный раствор роданистоводородной кислоты удобнее всего получать взаимодействием роданистого аммония с бисульфатом аммония в водном растворе

$$NH_4SCN + NH_4HSO_4 \longrightarrow HSCN + (NH_4)_2SO_4$$

Получение водного раствора роданистоводородной кислоты. Литровую колбу Клайзена снабжают 2 капельными воронками и соединяют отводную трубку колбы со змеевиковым холодильником, который, в свою очередь, соединяют с колбой Бунзена, погруженной в ледяную воду. В колбу Клайзена помещают 40 *г* сернокислого аммония, 30 *г* концентрированной серной кислоты, 10 *мл* воды и несколько кусочков пемзы. Устанавливают в приборе остаточное давление 20—30 *мм* и нагревают содержимое колбы на водяной бане до 60°. Затем по каплям одновременно прибавляют 300 *мл* 25%-ного водного раствора роданистого аммония и 120 *мл* разбавленной серной кислоты, содержащей 100 *г* 96%-ной H_2SO_4, в соотношениях, отвечающих объемам жидкостей, и с такой скоростью, с какой отгоняется водный раствор HSCN. При этом необходимо поддерживать указанную выше температуру и остаточное давление.

Таким образом получают около 300 *мл* 18—20%-ного водного раствора роданистоводородной кислоты. Применяя более концентрированный раствор роданистого аммония, можно получить раствор HSCN более высокой концентрации[281].

Родан (дироден)

К стр. 80. О получении стандартных растворов родана для роданометрического определения двойных связей см.[282].

---

[278] Sah, Ping-Te Young, Rec. 59, 357 (1940); C. A. 35, 4363[2] (1941); Sah, Kuang Wang, Rec. 59, 364 (1940); C. A. 35, 4363[5] (1941).
[279] Gheorghiu, Cozubschi, C. A. 35, 6246[5] (1941).
[280] Buckley, Piggott, Welch, Soc. 1945, 864.
[281] Gluud, Keller, Klempt, B. 59, 1384 (1926).
[282] Inorg. Syntheses 1, 84 (1939).

К стр. 80—84. При взаимодействии 1 моля 3-хлор-1-бром-бутена-2 с 2 молями роданистого аммония в среде метилового спирта на холоду на родангруппу замещается только атом брома и получается 1-р о д а н-3-х л о р-б у т е н-2[283] $CH_3—CCl=CH—CH_2—SCN$.

Для получения роданистых соединений из галоидопроизводных жирного ряда можно применять также роданистый барий[284] $Ba(SCN)_2 \cdot 3H_2O$.

У эфиров *п*-толуолсульфокислоты по первичной спиртовой группе производных глюкозы сложноэфирная группа легко замещается на родангруппу при нагревании с роданистым калием в ацетоне под давлением. Например, таким путем из 1,2,3,4-тетрацетил-6-тозил-β-глюкозы * получают с хорошим выходом 1,2,3,4-т е т р а ц е т и л-6-р о д а н-β-г л ю к о з у. Эфиры *п*-толуолсульфокислоты по вторичной спиртовой группе производных глюкозы, как, например, 3-тозилдиацетон-глюкоза и 2,3,6-триацетил-4-тозил-β-метилглюкозид в этих условиях в реакцию с роданистым калием не вступают[285].

о-Н и т р о-р о д а н б е н з о л получают с выходом 64% при взаимодействии соли *о*-нитро-фенилдиазония с 3 молями роданистого калия в присутствии 1 моля хлористого кобальта[286], а 3-н и т р о-6-р о д а н т о л у о л получается с выходом 65% при взаимодействии соли соответствующего нитро-толилдиазония с 1 молем роданистого калия в присутствии 1,2 моля закисной роданистой меди[287].

При смешении водных растворов бромистого карбазолил-3-диазония и роданистого калия выделяется осадок р о д а н и с т о г о к а р б а з о л и л-3-д и а з о н и я. Последний при действии медного порошка в среде метилэтилкетона дает с небольшим выходом 3-р о д а н к а р б а з о л наряду со значительным количеством к а р б а з о л а[288].

В отличие от ароматических углеводородов бензольного и нафталинового ряда, не поддающихся непосредственному роданированию, ароматические углеводороды с бо́льшим числом конденсированных колец образуют роданпроизводные при действии родана в среде четыреххлористого углерода уже при комнатной температуре. Из антрацена получают таким путем 9,10-д и р о д а н-а н т р а ц е н, из 3,4-бензпирена получают 5-р о д а н-3,4-б е н з п и р е н, из 1,2-бензантрацена — смесь 9- и 10-р о д а н-1,2-б е н з а н т р а ц е н а[289].

Получение *п*-р о д а н-д и м е т и л а н и л и н а с выходом 63—67% действием брома на раствор роданистого аммония и диметил-

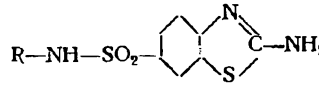
---

[283] А. А. П е т р о в, ЖОХ **10**, 1418 (1940).
[284] G a n a p a t h i, V e n k a t a r a m a n, C. A. **40**, 4060[7] (1946).
* Тозил — остаток *п*-толуолсульфокислоты $CH_3—C_6H_4SO_2—$.
[285] M ü l l e r, W i l h e l m s, B. **74**, 698 (1941).
[286] W a g n e r-J a u r e g g, H e l m e r t, B. **75**, 935 (1942).
[287] P f e i f f e r, J ä g e r, B. **75**, 1885 (1942).
[288] М и з у ч, ЖОХ **10**, 844 (1940).
[289] W o o d, F i e s e r, Am. Soc. **63**, 2323 (1941).

анилина в ледяной уксусной кислоте см.[290]. Тем же путем получают с хорошими выходами и другие *п*-родан-диалкиланилины с 2—4 атомами углерода в алкильной группе, а также *п*-родан-N-алкил-N-бензил-анилины[291]. Роданирование бензидина в указанных условиях дает 3,3'-дироданд-4,4'-диамино-дифенил[292], а роданирование карбазола — смесь 3-родан- и X,3-дироданкарбазола[288].

Ароматические сульфокислоты, а также амино- и оксисульфокислоты не поддаются непосредственному роданированию.

В противоположность этому, действием брома на раствор сульфаниламида и роданистого аммония в метиловом спирте с хорошим выходом получают 3-родан-4-амино-бензолсульфамид; при проведении же этой реакции в среде 94%-ной уксусной кислоты вследствие протекающей циклизации 3-родан-4-амино-бензолсульфамида получается амид 2-амино-бензотиазол-6-сульфокислоты. Из N^1-алкил- и N^1-арилзамещенных сульфаниламидов тем же путем получают соответствующие замещенные амиды 2-амино-бензотиазол-6-сульфокислот[293]



Применение рассчитанного количества окисной роданистой меди для роданирования N-хаулмугрил- и N-олеил-анилина в среде органического растворителя дает возможность в значительной степени избежать присоединения родана к двойной связи в ненасыщенном хаулмугрильном или олеильном остатке и получить *п*-родан-N-хаулмугрил- и соответственно *п*-родан-N-олеил-анилин[294].

По данным Клейтона и Бенна можно производить роданирование ароматических аминов в водной среде, применяя окисную роданистую медь в момент ее образования при постепенном приливании раствора медного купороса к водному раствору амина в эквивалентном количестве соляной кислоты и роданистого аммония. За ходом реакции следят по превращению черного осадка окисной роданистой меди в бесцветный осадок закисной роданистой меди. Этим путем из анилина может быть получен с выходом 90—95%. *п*-родананилин[295].

К стр. 84. Электрохимическое роданирование вторичных и третичных жирноароматических аминов на аноде при 0° в водно-спирто-

---

[290] Org. Syntheses **19**, 79 (1939).
[291] Montgomery, Richtmyer, Hudson, J. org. Chem. **11**, 301 (1946).
[292] Bellavita, C. A. **38**, 3273[1] (1944).
[293] Kaufmann, Bückmann, Ar. **279**, 194 (1941); см. также Arnold, Ar. **279**, 181 (1941).
[294] Arnold, Ar. **279**, 181 (1941).
[295] Clayton, Bann, J. Ind. **61**, 420 (1942); C. A. **37**, 503[8] (1943).

вом растворе, содержащем роданистый аммоний и соляную кислоту, дает *п*-родан-моно- или *п*-родан-диалкиланилины: так, *п*-родан-N-метиланилин получается при этом с выходом 41%, *п*-родан-N-бутиланилин — с выходом 47%, *п*-родан-N-этил-N-бензил-анилин — с выходом 84%. Из антраниловой кислоты тем же путем получают с выходом 54% 2-амино-5-родан-бензойную кислоту[296]. Роданирование в тех же условиях *п*-замещенных первичных ароматических аминов дает *п*-замещенные *о*-родананилины, которые при последующем кипячении реакционной массы, разбавленной водой, превращаются в соответствующие 6-замещенные 2-амино-бензотиазолы. Этим путем получают 6-метокси-, 6-этокси-, 6-метил- и 6-карбэтокси-2-амино-бензотиазолы[297].

К стр. 84. О реакциях присоединения родана к ненасыщенным соединениям и роданировании ароматических соединений см. обзорную статью[298].

Роданистые соединения образуются в результате присоединения роданистоводородной кислоты к ненасыщенным соединениям алифатического ряда с двойной или тройной связью.

Так, при нагревании эфирного раствора роданистоводородной кислоты с винилацетиленом в присутствии окиси ртути при 50° в течение 36 час. получают 2-родан-бутадиен-1,3[299]

$$CH{\equiv}C-CH{=}CH_2 + HSCN \longrightarrow CH_2{=}\underset{\displaystyle SCN}{\underset{|}{C}}-CH{=}CH_2$$

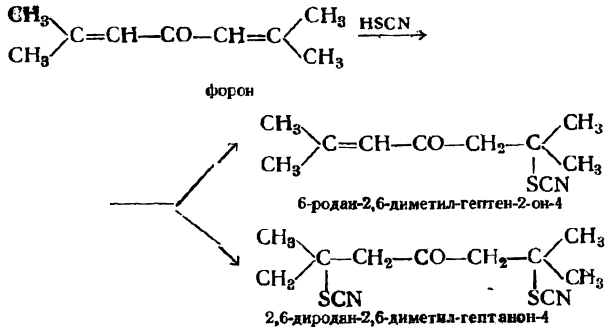
При постепенном добавлении 1 моля концентрированной соляной кислоты к нагретой до 95° эквимолекулярной смеси окиси мезитила и роданистого натрия в водной среде получается с выходом 72% 2-родан-2-метил-пентанон-4

$$\underset{\text{окись мезитила}}{\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{\diagdown\!\!\diagup}}C{=}CH-CO-CH_3} + NaSCN + HCl \longrightarrow \underset{\text{2-родан-2-метил-пентанон-4}}{\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{\diagdown\!\!\diagup}}\underset{\displaystyle SCN}{\underset{|}{C}}-CH_2-CO-CH_3} + NaCl$$

Из форона в тех же условиях получается смесь, содержащая 6-родан-2,6-диметил-гептен-2-он-4 и 2,6-диродан-2,6-диметил-гептанон-4[300]

---

[296] Черкасова, Скляренко, Мельников, ЖОХ **10**, 1373 (1940).
[297] Мельников, Черкасова, ЖОХ **14**, 113 (1944).
[298] Org. Reactions **3**, 240—266 (1946).
[299] Kotake, Mita, Mikami, J. Chem. Soc. Japan **62**, 88 (1941); C. A. **37**, 4055[1] (1943).
[300] Ам. пат. 2395453; C. A. **40**, 3467[1] (1946).

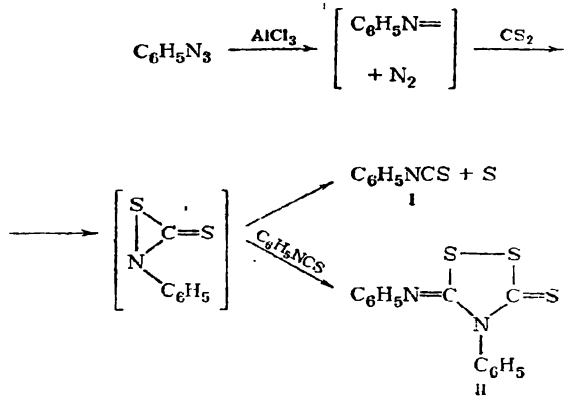


Эфиры изотиоциановой (изороданистоводородной) кислоты или горчичные масла

К стр. 84. н. Цетил- и олеил-горчичное масло получают с удовлетворительными выходами при постепенном добавлении к кипящему сероуглероду спиртового раствора, содержащего соответствующий первичный амин и эквимолекулярное количество окисной уксуснокислой ртути [301].

Получение метил-горчичного масла взаимодействием метилдитиокарбаминовокислого натрия с этиловым эфиром хлоругольной кислоты см. [302].

При добавлении хлористого алюминия к раствору фенилазида в сероуглероде образуется фенил-горчичное масло (I) наряду с 4-фенил-5-фенилимино-3-тион-1,2,4-дитиазолидином (II). Реакция протекает, повидимому, по схеме [303]



[301] Wagner-Jauregg, Arnold, Rauen, B. **74**, 1372 (1941).
[302] Org. Syntheses **21**, 81 (1941).
[303] Borsche, B. **75**, 1312 (1942).

Горчичные масла образуются в результате присоединения роданистоводородной кислоты к ненасыщенным углеводородам алициклического ряда: дициклопентадиену [304], три-, тетра- и пентациклопентадиену [305], а также к продуктам присоединения, получаемым по методу Дильса и Альдера из циклопентадиена и индена [306] и из циклопентадиена и соединений этиленового ряда [307].

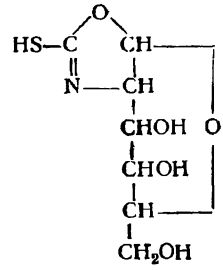
Физические и химические свойства

Роданистоводородная кислота

К стр. 89. Роданистоводородная кислота является сильной кислотой; константа диссоциации ее равна константе диссоциации хлорной кислоты [308].

О механизме реакции и кинетике образования ксантанового водорода из роданистоводородной кислоты в эфирном растворе см. [309].

К стр. 90. При действии роданистоводородной кислоты на моносахариды в водном растворе образуются вещества, которым, повидимому, можно приписать строение μ-тиол-оксазолиновых производных моносахаридов. Например строение соответствующего производного глюкозы изображают следующей формулой [310]:



Роданистоводородная кислота присоединяется к низшим спиртам жирного ряда в присутствии минеральных кислот, образуя эфиры тионкарбаминовой кислоты $NH_2—CS—OR$. Для получения этих веществ нагревают спирт с роданистым аммонием и концентрированной серной кислотой до исчезновения роданистоводородной кислоты, затем нейтрализуют реакционную смесь добавлением углекислого кальция, фильтруют и отгоняют из

[304] Bruson, Riener, Am. Soc. 67, 1178 (1945).
[305] Ам. пат. 2395455; C. A. 40, 3139[9] (1946).
[306] Ам. пат. 2393746; C. A. 40, 4172[4] (1946).
[307] Ам. пат. 2411869; C. A. 41, 1707[1] (1947).
[308] Gorman, Connell, Am. Soc. 69, 2063 (1947).
[309] Birckenbach, Büchner, B. 75, 1771 (1942).
[310] Zémplén, Gérecs, Rados, B. 69, 748 (1936); Bromund, Herbst, J. org. Chem. 10, 267 (1945).

фильтрата спирт в вакууме. Если же производить отгонку спирта без предварительной нейтрализации и при обычном давлении, то в результате изомеризации образуются эфиры тиолкарбаминовой кислоты $NH_2—CO—SR$ [311]. О получении эфиров тиолкарбаминовой кислоты из роданистых соединений см. на стр. 1084.

Олеиловый спирт не вступает в реакцию с роданистоводородной кислотой [312].

О присоединении роданистоводородной кислоты к ненасыщеиным соединениям с двойной или тройной связью с образованием роданистых соединений или горчичных масел см. на стр. 1080—1082.

К стр. 91. При взаимодействии окисной роданистой ртути с однохлористой серой в среде сероуглерода или четыреххлористого углерода образуется дироданди сульфид [313]

$$Hg(SCN)_2 + S_2Cl_2 \longrightarrow S_2(SCN)_2 + HgCl_2$$

К стр. 91. Арилтиороданиды получают взаимодействием S-хлор-тиофенолов с роданистым калием в среде бензола [314]

$$Ar—SCl + KSCN \longrightarrow Ar—S—SCN + KCl$$

Эфиры роданистоводородной кислоты

К стр. 91. При действии спиртового раствора щелочи или алкоголята натрия на роданистые соединения получаются тиолы, дисульфиды и тиоэфиры. Относительные выходы тиолов, дисульфидов и тиоэфиров весьма сильно изменяются для различных роданистых соединений. Так, например, роданбензол при длительном воздействии спиртового раствора этилата натрия дает 43% теоретического количества тиофенола, 36% дифенилдисульфида и 19% фенил-этил-сульфида [315]. 1-Родан-4-нитро-2-метил-бензол при нагревании с раствором едкого кали в метиловом спирте дает 45% теоретического количества 4-нитро-2-метил-тиофенола и 40% (4-нитро-2-метил-фенил)-метил-сульфида [316]. *n*-Родан-N-алкил-N-бензил-анилины при нагревании со спиртовым раствором едкого кали образуют соответствующие ди-(N-алкил-N-бензил-аминофенил)-дисульфиды с выходом 60—65% [317]. 3-Родан-холестерин в бензольном растворе при нагревании с раствором метилата натрия в метиловом спирте дает ди-(холестерил-3)-дисульфид с выходом 85% [318]. О расщеплении роданистых соединений дей-

---

[311] Battegay, Krebs, C. r. **206**, 919 (1938); C. **1940**, I, 42.
[312] Lennartz, B. **75**, 833 (1942).
[313] Lecher, Goebel, B. **55**, 1483 (1922).
[314] Kharash, Wehrmelster, Tigerman, Am. Soc. **69**, 1612 (1947).
[315] Ross, Am. Soc. **56**, 727 (1934).
[316] Pfeiffer, Jäger, B. **75**, 1885 (1942).
[317] Kaufmann, Ar. **267**, 212 (1929).
[318] Müller, Batyka, B. **74**, 705 (1941).

ствием спиртового раствора щелочи или алкоголята натрия см. также [319].

10-Родан-1,2-бензантрацен в бензольном растворе при стоянии над активированной окисью алюминия превращается в ди-(1,2-бензантрил-10)-дисульфид; 9-родан-1,2-бензантрацен в тех же условиях не изменяется [320].

1-Родан-2,3,4,6-тетраацетил-глюкоза при действии насыщенного раствора аммиака в метиловом спирте на холоду с последующей отгонкой растворителя и ацетилированием остатка дает ди-(2,3,4,6-тетраацетил-глюкозил-1)-амин [321].

Низшие роданистые алкилы при действии насыщенного при 0° раствора хлористого водорода в абсолютном этиловом спирте с последующим нагреванием дают эфиры тиолкарбаминовой кислоты [322]

$$R{-}SCN + C_2H_5OH + HCl \longrightarrow \underset{\text{хлоргидрат иминоэфира алкилтиолугольной кислоты}}{RS{-}C(=NH\cdot HCl){-}OC_2H_5} \longrightarrow \underset{\text{эфир тиолкарбаминовой кислоты}}{RS{-}CO{-}NH_2} + C_2H_5Cl$$

В тех же условиях в среде метилового спирта получают эфиры тиолкарбаминовой кислоты из олеил-, гиднокарпил- и хаулмугрил-роданида [323].

При длительном кипячении роданистых соединений с метиловым или этиловым спиртом в отсутствие хлористого водорода через промежуточно образующиеся соответствующие горчичные масла получаются эфиры алкилтионкарбаминовой кислоты [324].

$$R{-}S{-}C{\equiv}N \longrightarrow R{-}N{=}C{=}S \xrightarrow{R'OH} R\ NH\ CS{-}OR'$$

О получении их из горчичных масел см. на стр. 93.

Ацетобромглюкоза при взаимодействии с роданистым калием в ацетоне дает 1-родан-2,3,4,6-тетраацетил-глюкозу, которая нагреванием при 140° может быть превращена в 2,3,4,6-тетраацетилглюкозил-1-горчичное масло. Из ацетобромцеллобиозы и роданистого калия в ацетоне даже при самых мягких условиях проведения реакции получают только соответствующее горчичное масло [325].

---

[319] Kaufmann, Bückmann, Ar. **279**, 194 (1941); Bellavita, C. A. 38, 3393, 3402, 32732 (1944); Davies, Sexton, Soc. 1944, 11.

[320] Wood, Fieser, Am. Soc. **63**, 2323 (1941).

[321] Müller, Wilhelms, B. **74**, 698 (1941).

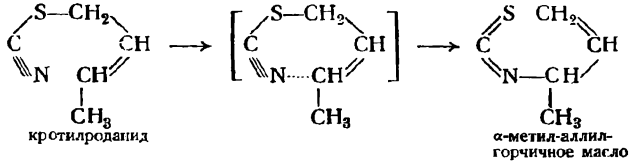
[322] Knorr, B. **49**, 1735 (1916).

[323] Lennartz, B. **75**, 833 (1942).

[324] Davies, Sexton, Soc. **1944**, 11; Johnson, Chi, Am. Soc. **52**, 1580 (1930); Chi, Chen, Am. Soc. **54**, 2056 (1932); Chi, Tien, Am. Soc. **55**, 4181 (1933).

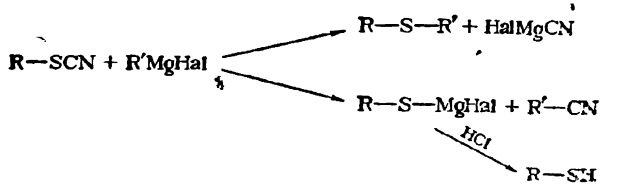
[325] Müller, Wilhelms, B. **74**, 698 (1941).

После изомеризации γ-алкилзамещенных аллилроданидов в горчичные масла *изотиоциангруппа оказывается связанной не с тем атомом углерода, с каким была связана родангруппа до изомеризации.* Вероятно, это объясняется промежуточным образованием шестичленного кольца, которое размыкается с образованием связей в новом порядке. Так, например, при перегонке кротилроданида получают α-метил-аллил-горчичное масло[326]



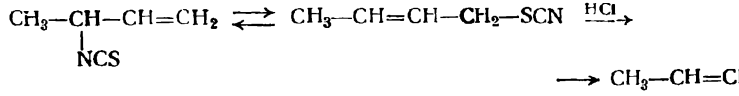
Напротив, изомеризация циннамил-роданида дает циннамил-горчичное масло, т. е. *изотиоциангруппа оказывается связанной с тем же атомом углерода, что и родангруппа*[327]

При действии магнийорганических соединений на роданистые соединения, в отличие от горчичных масел (см. стр. 1086), образуется смесь тиолов и тиоэфиров; в случае применения арилмагнийгалоидных соединений образуются главным образом тиолы[328]



Эфиры изороданистоводородной кислоты или горчичные масла

К стр. 93. При нагревании α-метил-аллил-горчичного масла с соляной кислотой наряду с 3-амино-бутеном-1 получается хлористый кротил, образование которого можно представить следующей схемой[329]:



---

[326] Mumm, Richter, B. **73**, 843 (1940); Владимирова, А. А. Петров, ЖОХ **16**, 2141 (1946).

[327] Bergmann, Soc. **1935**, 1361.

[328] Adams, Bramlet, Tendick, Am. Soc. **42**, 2369 (1920); см. также Wood, Fieser, Am. Soc. **63**, 2323 (1941).

[329] Владимирова, А. А. Петров, ЖОХ **16**, 2141 (1946).

Получение метил-тиомочевины из метил-горчичного масла и водного аммиака с выходом 74—81% см.[330].

п-Метокси-фенил-горчичное масло является хорошим реактивом для идентификации алифатических и ароматических аминов, образующих при взаимодействии с ним хорошо кристаллизующиеся алкил- или арил-(*п*-метокси-фенил)-тиомочевины[331].

О взаимодействии изотиоцианатов с альдоксимами и кетоксимами см.[332]. О взаимодействии арил-горчичных масел с хлором см.[333].

Горчичные масла дают с магнийорганическими соединениями, в отличие от роданистых соединений (стр. 1085), алкил-(арил)-амиды тионовых кислот[334]

$$R{-}N{=}C{=}S + R'MgX \longrightarrow R{-}N{=}CR'{-}SMgX \longrightarrow$$
$$\longrightarrow R{-}N{=}CR'{-}SH \longrightarrow R{-}NH{-}CS{-}R'$$

Качественное и количественное определение

К стр. 95. Высшие горчичные масла, например, олеил-горчичное масло, можно отличить от соответствующих роданистых соединений путем растворения исследуемого вещества в ацетоне или спирте и нагревания с водным раствором плумбита натрия. Горчичные масла дают после 1—2 мин. кипячения черный осадок PbS, в то время как роданистые соединения при этом не изменяются[335].

Колориметрический метод определения родан-иона описан Олдриджем[336].

СЕЛЕНОЦИАНГРУППА

К стр. 96. Селеноцианаты калия и натрия лучше всего получать следующим путем.

Получение селеноцианата калия. Смесь 210 *г* 95%-ного цианистого калия и 240 *г* продажного металлического селена сплавляют при 150—160° в большой фарфоровой чашке, нагреваемой на песчаной бане или на электрической плитке. Плав размешивают фарфоровым шпателем до полного исчезновения селена, после чего дают ему медленно охладиться при размешивании. Затем измельчают плав в тонкий порошок и немедленно растворяют в 1,5 *л* ацетона при нагревании. В полученный раствор пропускают в течение 2 час. слабый ток двуокиси углерода, высушенной пропусканием над пятиокисью фосфора. Выделившийся осадок теллура и углекислого калия отсасывают на воронке Бюхнера и промывают теплым ацетоном. Из объединенных фильтратов отгоняют $^2/_3$ взятого ацетона, а остаток переносят в стакан. Выделившиеся при

[330] Org. Syntheses **21**, 83 (1941).
[331] K. Campbell, B. Campbell, Patelski, C. A. **39**, 881[2] (1945).
[332] Gheorghiu, Cozubchi, C. A. **35**, 6246[7] (1941); Gheorghiu, Cozubchi-Sciurevici, C. A. **38**, 3276[9] (1944); Gheorghiu, Budeanu, C. A. **38**, 3630[4] (1944).
[333] Dyson, Harrington, Soc. **1940**, 191; **1942**, 150, 374.
[334] Sachs, Levy, B. **36**, 585 (1903); **37**, 874 (1904); см. также Wood, Fieser, Am. Soc. **63**, 2323 (1941).
[335] Lennartz, B. **75**, 833 (1942).
[336] Aldridge, Analyst **69**, 262 (1944); **70**, 474 (1945).

охлаждении бесцветные кристаллы селеноцианата калия отсасывают, промывают абсолютным эфиром и немедленно переносят для сушки в вакуум-эксикатор. Выпариванием маточного раствора до половины его первоначального объема получают дополнительное количество KSeCN. Общий выход 325 *г* (75%). Кипячением остающегося маточного раствора с активированным углем с последующим фильтрованием можно получить еще 65 *г* чистого вещества, так что общий выход селеноцианата калия достигает 90% и более.

Получение селеноцианата натрия. Сплавляют смесь 200 *г* цианистого натрия с 320 *г* металлического селена при 240—260° и поступают далее, как указано выше.

Всю работу следует выполнять в вытяжном шкафу, надев резиновые перчатки, так как при соприкосновении с кожей селеноцианаты легко разлагаются с выделением красного селена. Селен можно смыть с рук разбавленным раствором сернистого аммония.

Обе соли разлагаются на воздухе или при нагревании до температуры выше 100° [337].

Свободный селеноциан $(SeCN)_2$ получают взаимодействием селеноцианата серебра с иодом при 10° в среде эфира, хлороформа или четыреххлористого углерода [338]

$$2AgSeCN + J_2 \longrightarrow (SeCN)_2 + 2AgJ$$

или из селеноцианата калия и тетраацетата свинца в среде органического растворителя [339]

$$4KSeCN + Pb(CH_3COO)_4 \longrightarrow Pb(SeCN)_4 + 4CH_3COOK$$

$$Pb(SeCN)_4 \longrightarrow (SeCN)_2 + Pb(SeCN)_2$$

Селеноциан представляет собой желтые, быстро краснеющие на воздухе кристаллы, разлагающиеся при температуре выше 20° [338].

При нагревании в среде сероуглерода селеноциан превращается в смесь триселендициана и селендициана [339]

$$2(SeCN)_2 \longrightarrow \underset{\text{триселен-дициан}}{Se_3(CN)_2} + \underset{\text{селен-дициан}}{Se(CN)_2}$$

Триселендициан получают также действием хлора на водный раствор селеноцианата калия [340]

$$16KSeCN + 7Cl_2 + 3H_2O \longrightarrow 5Se_3(CN)_2 + K_2SeO_3 + 6HCN + 14KCl$$

и действием брома на селеноцианат свинца при 0° [341].

Эфиры селеноциановой кислоты получают кипячением спиртового раствора бромистого алкила с селеноцианатом калия. Этим путем были получены н. бутиловый эфир селеноциановой кислоты с выходом 44%, н. гексиловый эфир с выходом 69% и н. децило вый эфир с выходом 67% [342].

---

[337] Inorg. Syntheses **2**, 186 (1946).
[338] Birckenbach, Kellermann, B. **58**, 786 (1925).
[339] Kaufmann, Kögler, B. **59**, 178 (1926).
[340] Verneuil, A. Ch. [6], **9**, 326 (1883).
[341] Challenger, Peters, Halévy, Soc. **1926**, 1648.
[342] Weaver, Whaley, Am. Soc. **68**, 2115 (1946).

Арилселеноцианаты получаются с хорошим выходом взаимодействием диазосоединений с селеноцианатом калия. Избыток неорганической кислоты, применяемый при получении диазосоединения, должен быть предварительно нейтрализован по конго добавлением уксуснокислого натрия [343]

$$ArN_2X + KSeCN \longrightarrow ArSeCN + KX + N_2$$

В качестве побочного продукта реакции в некоторых случаях образуется диарилдиселенид [341] Ar_2Se_2.

При действии на ароматические амины селеноциана [339] и триселендицианана [341] в среде органического растворителя селеноциангруппа вступает в бензольное ядро в пара-положение к аминогруппе.

п-Селеноциан-анилины получают также путем электролиза водно-спиртового раствора ароматического амина и селеноцианата калия в медном цилиндрическом сосуде, служащем катодом, с вращающимся угольным анодом при плотности тока 0,008—0,02 *а/см*^{2}. Выходы при этом, однако, значительно ниже, чем при электрохимическом роданировании ароматических аминов. Так, из диметиланилина получают *п*-селеноциан-диметиланилин с выходом всего 15%, а из диэтиланилина—*п*-селеноциан-диэтиланилин с выходом 20% [344].

Действием роданистого калия на Se-бром-селенофенолы получают арил-селенороданиды [345]

$$Ar—SeBr + KSCN \longrightarrow Ar—Se—SCN + KBr$$

При восстановлении гидросульфитом натрия [346] или при действии спиртовой щелочи [347] арилселеноцианаты превращаются в диарилдиселениды.

---

[343] Bauer, B. **46**, 92 (1913); Courtot, Develotte, C. r. **221**, 101 (1945); C. A. **40**, 6075^9 (1946); Rao, J. Indian Chem. Soc. **18**, 1 (1941); C. A. **35**, 7945^2 (1941).

[344] Мельников, Черкасова. ЖОХ **16**, 1025 (1946).

[345] Foss, Am. Soc. **69**, 2236 (1947).

[346] Matty, Bl. [5], **7**, 617 (1940).

[347] Bauer, B. **46**, 92 (1913); Challenger, Peters, Halévy, Soc. **1926**, 1648; Rao, J. Indian Chem. Soc. **18**, 1 (1941); C. A. **35**, 7945^2 (1941).

2. ДОПОЛНЕНИЯ К РАЗДЕЛУ

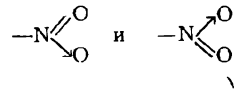
„Нитрогруппа"

Профессора *А. Я. Берлина*

К стр. 192. На основании изучения спектра комбинационного рассеяния нитрогруппе в органических нитросоединениях приписывают формулу

содержащую четырехвалентный атом азота [1].

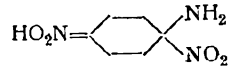
Определение дипольных моментов ароматических ди- и тринитросоединений показало [2], что нитрогруппа построена симметрично и строение ее отвечает наличию резонанса между следующими формами:



К стр. 193. О теплотах сгорания и теплотах образования нитросоединений [3], о рефракции галоидированных производных метана с одной или несколькими нитрогруппами, о влиянии нитрогрупп на рефракцию различных соединений [4] см. литературу.

м-Динитропроизводные бензола и толуола ионизируют в жидком аммиаке по схеме

тогда как *о*- и *п*-производные дают псевдокислоты типа



---

[1] Prévost, Bl. [5]. **2**, 1119 (1935); C. **1936**, II, 2894.
[2] Jenkins, Nature **134**, 217 (1934); C. **1935**, I, 1203.
[3] Rinkenbach, Am. Soc. **52**, 115 (1930); C. **1930**, I, 1442.
[4] Stevels, Trans. Faraday Soc. **34**, 426 (1938); C. **1938**, II, 3387.

Изучение электропроводности показывает, что нитрогруппы *м*-производных обладают значительно более отрицательным характером, чем в случае *о*- и *п*-производных [5].

К стр. 194. Известно большое число исследований, касающихся действия нитросоединений на живой организм. Много различных нитросоединений, в том числе и нитрокрасителей, подвергалось химио-терапевтическому испытанию при ряде трипанозомных инфекций, возвратном тифе и в качестве дезинфекционных средств на стафилококках и бактериях кишечной группы [6].

Некоторые ароматические оксинитросоединения могут применяться для борьбы с вредителями сельского хозяйства. Высокой активностью против яиц некоторых насекомых — сельскохозяйственных вредителей обладает раствор динитро-*о*-циклогексилфенола в керосине. Кальциевая, магниевая, свинцовая и медная соли этого вещества, как кишечные яды, обладают более высокой активностью, чем кислый арсенат свинца или мышьяковистый ангидрид [7].

Ароматические нитросоединения имеют большое значение в промышленной токсикологии как яды крови, нарушающие снабжение организма кислородом [8]. Спирт ускоряет резорбцию нитросоединений. Средствами первой помощи при отравлении являются хинин и кислород [9].

ВВЕДЕНИЕ НИТРОГРУППЫ В ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

К стр. 194. О формулах для вычисления необходимого для нитрования количества азотной кислоты в нитрующих смесях см. работы Сакмина [10].

К стр. 196. Замещение атома водорода нитрогруппой, сопровождающееся образованием воды, часто протекает лучше в присут-

[5] Field, Garner, Caiger, Soc. **127**, 1227 (1925); C. **1925**, II, 914; сравн. Garner, Gillke, Soc. **1928**, 2889; C. **1929**, I, 1925.

[6] Houben, Pfankuch, Fo. 1/2, 1037 (1930); Fischl, Z. Immunitätsforsch. **82**, 146 (1934); C. **1934**, II, 800; Heymans, Casier, Arch. int. pharmacodynamie **50**, 20 (1935); C. **1935**, II, 2234; Handovsky, Casier, Schepens, Arch. int. pharmacodynamie **50**, 397 (1935); C. **1935**, II, 3539; Staub, Klin. W. **14**, 185 (1935); C. **1935**, II, 79; Staub, Mezey, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol. **178**, 52 (1935); C. **1935**, II, 2545; Черкес, Мельникова, Дубашинская, Действие нитропроизводных бензола на организм, Харьков 1935; Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol. **179**, 1 (1935); C. **1936**, I, 375; Eisner, Z. Gewerbehyg. **19**, 81 (1932); C. **1932**, II, 562.

[7] Truffaut, Pastac, фр. пат. 751855; C. **1934**, II, 831; Dutton, J. Econ. Entomol. **29**, 62 (1936); C. **1936**, II, 3348; Kagy, J. Econ. Entomol. **29**, 397 (1936); C. **1936**, II, 3348.

[8] Badermann, Z. ges. Schiess-Sprengstw. **25**, 237 (1930); C. **1930**, II, 1416; Hirszowsky, Przemysl Chem. **12**, 419 (1928); C. **1929**, I, 2341. Описание физических свойств и физиологического действия различных нитро- и полинитросоединений; меры предотвращения профессиональных отравлений.

[9] Ср. Lipshitz, Ergebn. d. Physiol. **23**, I, 1 (1924); Ber. ges. Physiol. **30**, 644 (1925); C. **1925**, II, 1070; Z. Gewerbehyg. (Ö) 14, II (1927); C. **1927**, I, 2752; Koelsch, Z. Gewerbehyg. (Ö) **14**, 261 (1927); C. **1927**, I, 2082.

[10] Сакмин, ЖХП **6**, 1112 (1929).

ствии водоотнимающих средств, как, например, концентрированной серной кислоты, а также уксусного ангидрида, окиси кальция сернокислого кальция или пятиокиси фосфора [11].

К стр. 197. Влияние температуры на процесс нитрования особенно заметно сказывается при нитровании *п*-цимола смесью дымящей азотной (уд. в. 1,52) и серной (уд. в. 1,84) кислот. Ничтожные изменения температуры реакционной смеси оказывают значительное влияние на выход продукта реакции; при пониженной температуре (от —3 до —12°) заметно ослабевают окислительные процессы, уменьшается количество маслянистых примесей и продукт реакции получается более светлым [12].

Закономерности, наблюдаемые при нитровании

Ориентирующее влияние заместителей

К стр. 202. Влияние заместителей в ядре ароматического соединения на положение вступающей группы может быть более подробно изложено следующим образом [13].

В аминогруппе, присоединенной к бензольному ядру, трехвалентный атом азота находится между положительными атомами водорода и углерода. Поэтому аминогруппа $\gtrdot\overset{+}{C}-\overset{-}{N}\overset{+}{H}_2$, так же как и гидроксильная группа $\gtrdot\overset{+}{C}-\overset{-}{O}\overset{+}{H}$, является отрицательной по отношению к бензольному ядру.

Метильная группа, которая является положительной в метоксиле $-\overset{-}{O}-\overset{+}{C}H_3$, приобретает отрицательный характер, будучи присоединена к углеродному атому бензольного ядра $\gtrdot\overset{+}{C}-\overset{-}{C}\overset{+}{H}_3$ так же, как аминогруппа или гидроксильная группа. Напротив, нитрогруппа и карбонильная группа являются положительными независимо от того, присоединены ли они к кислороду или к углероду, как, например, $\gtrdot\overset{-}{C}-\overset{+}{N}\overset{-}{O}_2$. Карбоксильная группа $\gtrdot\overset{+}{C}-\overset{+}{C}O_2H$ и сульфогруппа $\gtrdot\overset{-}{C}-\overset{+}{S}O_3H$ также представляют собой положительные радикалы, несмотря на их кислотный характер.

Такие считавшиеся ранее сильно «отрицательными». кислые группы *присоединены к бензольному ядру через положительно*

---

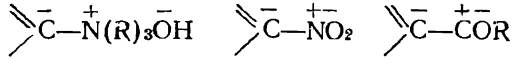
[11] Varma, Menon, Quart. J. Pharm. **3**, 328 (1926); C. **1927, I**, 1433; Hetherington, Masson, Soc. **1933**, 105; C. **1933**, I, 2798; Pounder, Masson, Soc. **1934**, 1352. 1357; C. **1935**, I, 3913.

[12] Kyker, Bost, Am. Soc. **61**, 2469 (1939); C. **1939**, II, 3689.

[13] Vorlaender, A. **320**, 99 (1901); B. **52**, 263 (1919); C. **1919**, I, 518; Vorlaender, Büchner, Spreckels, Schroedter, Kunze, Meissner, Caesar, Fischer, König, Hoffmann, B. **58**, 1893 (1925); C. **1926**, I, 111.

заряженный атом, и поэтому по отношению к бензольному ядру являются *положительными.* При этом следует иметь в виду, что углеродные атомы бензольного ядра, к которым присоединены положительные заместители, заряжены отрицательно, а связанные с отрицательными радикалами — положительно.

В азотной кислоте пятивалентный атом азота заряжен положительно: $HO—\overset{+-}{N}O_2$. При взаимодействии азотной кислоты с бензолом образуется нитробензол с отщеплением элементов воды, причем азотная кислота ведет себя, как истинное основание, отщепляющее гидроксил, а бензол — как кислота. Точно так же и серная кислота при сульфировании ведет себя как истинное одноосновное основание. Таким образом, нитрогруппа и сульфогруппа являются положительными остатками независимо от того, имеет ли соединение, содержащее такую группу, кислый или нейтральный характер. В хлорангидридах и ангидридах кислот неорганические и органические кислотные остатки занимают место катионов. Группы $—NO_2$, —CHO, —COOH, $—SO_3H$ оказывают на бензольное ядро такое же влияние, как и положительная группа аммония, что видно из сравнения схематических формул



Таким образом, можно установить следующие правила замещения. При галоидировании или нитровании монозамещенных производных бензола вступающая в ядро группа направляется преимущественно в *мета-положение по отношению к положительному заместителю* или же преимущественно в *орто- или пара-положение по отношению к отрицательному заместителю.*

Положительными заместителями (ориентирующими в мета-положение) в бензольном ядре являются следующие: $—SO_3H$, $—NO_2$, —CH=NOOH (фенилнитрометан), —CHO, —COOH, —COOR, $—CONR_2$, —COR, —COCOOH, $—C(C_6H_5)_2OH$ (трифенилкарбинол), —CN, $—CCl_3$, $—NH_3X$, $—NH_2(R)X$, $—NH(R)_2X$, $—N(R)_3X$, $—NH_2(COR)X$.

Отрицательными заместителями (ориентирующими в орто- или параположение) являются —F, —Cl, —Br, —J, —OH, —OR, —OCOR, $—NH_2$, —NHR, $—NR_2$, —NHCOR, —N=N— (азобензол), $—CH_3$, CH_2R, $—CHR_2$, $—C(CH_3)_3$, $—C_6H_5$, $—CH_2Cl$, CH_2ONO_2 (бензилнитрат), $—CH_2SO_3H$, $—CH_2NH_2$, $—CH_2CN$, $—CH_2COOH$ [14], $—CH_2CH_2COOH$, —CH=CHCOOH, $—CH=CHNO_2$, —C≡CCOOH.

---

[14] Группа $—CH_2COOH$ должна ориентировать в мета-положение, но отрицательный характер иона $C_6H_5CH_2COO^-$ изменяет ориентацию. Применение растворителей, препятствующих ионизации, приводит в данном случае к мета-ориентации. См. Yabroff, Porter, Am. Soc. **54**, 1199 (1932); С. **1932**, I. 2318; сравн. Bacharach, Haut, Caroline, Rec. **52**, 413 (1933); С. **1933**, II, 858.

О полярности и ориентирующем влиянии заместителей см. [15].

При введении третьего заместителя в мета-замещенные производные бензола, содержащие одновременно положительную и отрицательную группы, ориентирующее влияние последней является преобладающим.

Группы $—SO_2Cl$ и $—SO_2F$ значительно сильнее ориентируют в мета-положение, чем —SOOH и $—SO_2CH_3$ [16].

n-Метилдиметиланилин в противоположность галоидированным производным диалкиланилина при действии азотной кислоты в разбавленной серной кислоте в присутствии мочевины дает с хорошим выходом *о*-нитропроизводное, тогда как в концентрированной серной кислоте нитрогруппа вступает в мета-положение [17].

Ориентирующее влияние четвертичной аммонийной группы в мета-положение видно на примере нитрования бензиламина и его производных. Так, при нитровании бензиламина получается 8% *о*-нитроизомера, 49% *м*-нитроизомера и 43% *п*-нитроизомера, а в случае бензилтриэтиламмоний-пикрата удается выделить 79% *м*-нитропроизводного [18].

К стр. 207. Влияние растворителя проявляется при нитровании ациланилидов [19]. Так, при нитровании ациланилидов рассчитанным количеством азотной кислоты уд. в. 1,42 получаются следующие количества мононитропроизводных (в %):

	В концентрированной серной кислоте			В уксусном ангидриде		
	орто	мета	пара	орто	мета	пара
Из ацетанилида	19,4	2,1	78,5	67,8	2,5	29,7
Из пропионанилида . .	24,1	1,2	77,7	65,8	2,2	32,0

Введение нитрогруппы путем присоединения

Присоединение N_2O_3 к двойной связи

К стр. 221. О присоединении N_2O_3 к сопряженным двойным связям в положение 1,4 см. [20].

Замещение атома водорода нитрогруппой

Нитрование разбавленной азотной кислотой

К стр. 228. Алифатические и алициклические углеводороды хорошо нитруются 68%-ной азотной кислотой в присутствии азотно-

---

[15] Latimer, Porter, Am. Soc. **52**, 206 (1930); С. **1930**, I, 2080.
[16] Bennett, Youle, Soc. **1938**, 887; С. **1938**, II, 2097.
[17] Clemo, Smith, Soc. **1928**, 2414; С. **1928**, II, 2131.
[18] Goss, Ingold, Wilson, Soc. **1926**, 2440; С. **1927**, I, 70.
[19] Arnall, Lewis, J. Ind. **48**, 159 (1929); С. **1929**, II, 986; Tingle, Blanck, Am. Soc. **30**, 1395, 1587 (1908). Указания о том, что при нитровании в концентрированной серной кислоте образуется большое количество *м*-нитропроизводного, не подтвердились.
[20] Онищенко, Изв. АН СССР, Отд. хим. наук **1937**, 539.

кислого алюминия при температуре, незначительно превышающей температуру кипения исходного углеводорода, но не ниже 115°. Так, например, при нитровании октана получается 40—60% моно- и 50—60% динитропроизводного [21].

К стр. 231. При нитровании фенолов лучшие результаты получаются при применении не очень разбавленной азотной кислоты.

Нитрование фенола 56%-ной азотной кислотой [22]. К 80 *мл* азотной кислоты уд. в. 1,35, охлажденной ледяной водой до 8—9°, медленно, в течение 60—90 мин., при энергичном перемешивании прибавляют по каплям 50 *г* фенола, превращенного в жидкость добавлением небольшого количества воды, ледяной уксусной кислоты или спирта. Жидкость тотчас же окрашивается в желтый, а затем в гранатово-красный цвет. При этом наблюдается помутнение и температура повышается обычно не более чем до 12°. Через 10—20 мин. начинается выделение мелкозернистого желтого продукта реакции. После этого реакция несколько замедляется, что видно по падению температуры до 10°, и скорость прибавления фенола можно осторожно увеличить, следя за тем, чтобы не появлялось никаких признаков плавления осадка. По окончании прибавления фенола перемешивание продолжают еще 30 мин. при 7—8°, после чего прекращают перемешивание и охлаждают смесь при температуре от —10 до —15° в течение 30 мин.

Осадок, представляющий собой смесь *о-* и *п*-нитрофенола, отсасывают досуха при 0° или даже при более низкой температуре (применять воронку с охлаждением! при комнатной температуре наблюдается частичное плавление) и затем отгоняют с водяным паром *о*-нитрофенол. Остаток от перегонки с водяным паром несколько раз экстрагируют 2%-ной соляной кислотой при нагревании на кипящей водяной бане, добавляют, если необходимо, животный уголь, слегка охлаждают для выделения образовавшихся в небольшом количестве смолистых примесей, фильтруют и фильтрат при энергичном перемешивании быстро охлаждают проточной водой. При этом *п*-нитрофенол выпадает в виде мелких блестящих пластинчатых кристаллов. Выход 30 *г о*-нитрофенола с темп. пл. 45° и 25—30 *г п*-нитрофенола с темп. пл. 109—110°, что соответствует 40,5% и 33,8—40,5%.

После отделения продукта реакции из фильтрата после стояния и нагревания на водяной бане можно получить 2,5 *г* 2,4-динитрофенола, образовавшегося вследствие дальнейшего нитрования.

В присутствии уксусной кислоты и небольшого количества серной кислоты удается при нитровании фенола получать преимущественно *о*-нитрофенол.

Нитрование фенола в присутствии уксусной кислоты и небольшого количества серной кислоты [23]. Нагревают 100 *г* 64%-ной азотной кислоты и 10 *г* мочевины при 100° в течение 15 мин., охлаждают до 25°, прибавляют 100 *г* воды, 2—3 *г* серной кислоты, 100 *г* фенола, 30 *г* уксусной кислоты и еще 3—5 *г* мочевины, после чего оставляют смесь стоять в течение 3—4 час. После обработки реакционной смеси получают 70—75% *о*-нитрофенола и 10% *п*-нитрофенола.

К стр. 231. Арилсульфонильные производные ароматических аминов легко нитруются разбавленной азотной кислотой, причем нитрованию подвергается преимущественно остаток амина. Так, при нагревании *п*-толуолсульфанилида с 26%-ной азотной кислотой образуется мононитропроизводное, а при применении 50%-ной кислоты в ядро вступает и вторая нитрогруппа. Из *п*-толуолсульфо-

[21] Ам. пат. 1588027; С. **1926**, II, 1189.
[22] Beaucourt, Hämmerle, J. pr. [2], **120**, 185 (1928); С. **1929**, I, 383.
[23] Schindelmeiser, брит. пат. 479765; С. **1938**, I, 3695.

нил-*о*-толуидина при действии 26%-ной азотной кислоты (4 моля) и последующем омылении получается сразу динитро-*о*-толуидин, а из *м*-нитро-*п*-толуолсульфонил-*п*-толуидина при действии 18%-ной кислоты (2 моля) получается динитро-*п*-толуидин[24].

Нитрование концентрированной азотной кислотой

Нитрование ароматических соединений

К стр. 238. При нитровании тетралина чистой азотной кислотой получаются с хорошим выходом 1,2- и 1,3-динитротетралины, тогда как при применении нитрующей смеси имеет место образование вязкой смолистой массы[25].

Получение 1,2- и 1,3-динитротетралина нитрованием тетралина. К 182 *мл* азотной кислоты уд. в. 1,5 прибавляют в течение 0,5 часа при 6—14° 26,4 *г* тетралина. Реакционную смесь выливают на лед, причем выделяется масло, которое при стоянии закристаллизовывается. Желтые кристаллы (39 *г*) перекристаллизовывают из метилового спирта. Можно применять и меньшее количество азотной кислоты уд. в. 1,5, но не менее 90 *мл*, причем выход остается хорошим (80%). Полученную после перекристаллизации смесь 1,2- и 1,3-динитротетралина (15 *г*) растворяют при 60—70° в 100 *мл* концентрированной серной кислоты и раствор охлаждают до 5—10°, причем выпадает 1,2-динитротетралин (темп. пл. 101—102°). Из фильтрата по разбавлении выделяется 1,3-динитротетралин (темп. пл. 92—93,5°).

Нафталин-1,4-дикарбоновая кислота при действии дымящей азотной кислоты уд. в. 1,58 превращается в 5-нитронафталин-1,4-дикарбоновую кислоту[26].

Производные бензотрифторида, замещенные в мета-положении галоидом, амино- или ациламиногруппой, нитруются преимущественно в орто- и в меньшей степени в пара-положение. Так, из 3-ацетамино-бензотрифторида при действии азотной кислоты уд. в. 1,52 образуются 2-, 4- и 6-нитропроизводные, которые могут быть омылены в соответствующие нитро-3-аминобензотрифториды[27].

Об образовании *о*-нитропроизводных при нитровании бензальдегида и ацетофенона азотной кислотой и об объяснении этого явления, как следствия комплексообразования между молекулой азотной кислоты и карбонильной группой, см.[28].

К стр. 244. Введение нитрогруппы в ароматическое ядро сложных эфиров требует более жестких условий, чем нитрование самих фенолов. Так, для получения *п*-нитрофенилового эфира 2,4,6-тринитробензойной кислоты необходимо нагревать соответствующий фениловый эфир с 90%-ной азотной кислотой 15 мин. при 70°, а *о,п*-динитрофениловый эфир получается лишь при применении нитрующей смеси[29].

---

[24] Everest, брит. пат. 261459; С. **1929**, I, 1046.

[25] Макаров-Земляиский, Бибишев, ЖОХ **7**, 1280 (1937).

[26] Gould, Jacobs, J. Bl. **130**, 407 (1939); С. **1939**, II, 3822.

[27] Фр. пат. 800343; С. **1936**, II, 2612.

[28] Lapworth, Robinson, Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc. **72**, 43 (1927); сравн., Hodgson, J. Soc. Dyers Colourists **46**, 183 (1930); С. **1930**, II, 1859.

[29] Шорыгин, Белеиький, Ж. **62**, 2027 (1930).

К стр. 251. При нитровании в большом масштабе, когда необходимо получать наибольший выход нитросоединения при применении минимального количества кислоты целесообразно к веществу, подвергаемому нитрованию, приливать нитрующую смесь, а не наоборот. Этот способ был с успехом использован при нитровании толуола, хлорбензола, нафталина и ацетанилида [30].

К стр. 256. Из *м*-дихлорбензола образуется при нитровании преимущественно 4,6-динитро-1,3-дихлорбензол наряду с некоторым количеством 2,4-динитро-1,3-дихлорбензола; для этого к 12 ч. смеси 1 ч. дымящей азотной кислоты уд. в. 1,48 и 2 ч. серной кислоты прибавляют по каплям *м*-дихлорбензол сначала при охлаждении, после чего смесь нагревают на водяной бане при хорошем перемешивании [31].

При нитровании 4-хлортолуола нитрующей смесью, содержащей небольшой избыток (10%) азотной кислоты и пятикратное по отношению к взятому 4-хлортолуолу весовое количество серной кислоты, получается смесь 2- и 3-нитро-4-хлортолуолов [32]. О нитровании монобромтолуолов см. [33].

К стр. 256. При действии нитрующей смеси на фениловый эфир 2,4,6-тринитробензойной кислоты в течение 5 мин. при 125° образуется *о,п*-динитрофениловый эфир 2,4,6-тринитробензойной кислоты [34].

Из нитротиофена при действии нитрующей смеси получается динитротиофен [35].

Получение динитротиофена нитрованием нитротиофена. К смеси 45 *г* азотной кислоты уд. в. 1,4 и 55 *г* серной кислоты уд. в. 1,82 прибавляют 20 *г* нитротиофена. После обычной обработки реакционной смеси получают более 80% динитротиофена, который кристаллизуется из петролейного эфира в виде бесцветных игл с темп. пл. 52°.

К стр. 257. В случае бензоилированных производных ароматических аминов остаток ароматического амина обычно нитруется легче, чем бензоильная группа. Впрочем, это правило подтверждается не всегда, особенно при наличии заместителей, затрудняющих введение нитрогруппы [36].

О нитровании оксихинальдинов при 0° в 6-нитропроизводные см. [37].

К стр. 265. Для получения тетрила был предложен комбинированный способ [38], заключающийся в следующем. Хлорбензол

---

[30] McCormack, Ind. Eng. Chem. **29**, 1333 (1937); С. **1938**, I, 2951.
[31] Jois, Manjunath, C. **1931**, I, 2866.
[32] Hodgson, J. Soc. Dyers Colourists **41**, 327 (1925); С. **1926**, II, 1526.
[33] Geerling, Wibaut, Rec. **53** ([4] 15), 1011 (1934); С. **1935**, I, 1042.
[34] Шорыгин, Беленький, Ж. **62**, 2027 (1930).
[35] Babasinian, Am. Soc. **50**, 2748 (1928); С. **1928**, II, 2651.
[36] Horssen, Rec. **55**, 295 (1936); С. **1936**, II, 4108.
[37] Kermack, Weatherhead. Soc. **1939**, 563; С. **1939**, II, 405.
[38] Desseigne, Mémor. Poud. **22**, 156 (1938); С. **1939**, II, 2398.

нитруют в динитрохлорбензол (выход более 98%) и последний обрабатывают метиламином в присутствии щелочи при 65—70°. При этом получается динитрометиланилин с выходом в 99,8%, плавящийся при 176,2° вместо 176,7° для чистого вещества. В результате нитрования динитрометиланилина нитрующей смесью, содержащей 16—17% воды, при 30—40° образуется тетрил с 95%-ным выходом. Темп. пл. 128,1—128,4°.

Нитрование смесью азотнокислой соли щелочного металла и концентрированной серной кислоты

К стр. 265. Нитрование нитробензола азотнокислым натрием с избытком концентрированной серной кислоты дает такой же хороший выход динитробензола, как и при применении дымящей азотной кислоты [39].

При нитровании *м*-хлорфенола азотнокислым натрием с серной кислотой образуются 6-нитро-3-хлорфенол и 4-нитро-3-хлорфенол; при применении дымящей серной кислоты получается 2-нитро-3-хлорфенол. Последний при действии нитрующей смеси превращается в 2,6-динитро-3-хлорфенол и 2,4-динитро-3-хлорфенол. При нитровании *м*-хлорфенола нитрующей смесью в жестких условиях получается 2,4,6-тринитро-3-хлорфенол. Если же сначала провести сульфирование *м*-хлорфенола концентрированной серной кислотой и лишь затем прибавить азотнокислый калий, то образуется 2,5,6-тринитро-3-хлорфенолсульфоновая кислота, из которой после отщепления сульфогруппы получается 2,5,6-тринитро-3-хлорфенол [40].

В отдельных случаях, когда надо применять особо жесткие условия нитрования, реакцию ведут при нагревании с азотнокислой солью щелочного металла и дымящей серной кислотой в запаянной трубке. Из 2,4,6-триметилпиридина (коллидина) при нагревании на водяной бане с азотнокислым калием и дымящей серной кислотой, содержащей 18% SO_3, образуется 3-нитро-2,4,6-триметилпиридин с 90%-ным выходом; 2,6 диметилпиридин (*α*, *α'*-лутидин) при применении азотнокислого калия и дымящей серной кислоты, содержащей 28% SO_3, дает 66% 3-нитро-2,6-диметилпиридина. При нагревании *α*-пиколина с азотнокислым калием и дымящей серной кислотой, содержащей 18% SO_3, при 160—180° получается, наряду с другими продуктами, 5-нитро-2-метилпиридин [41].

Нитрование раствором или эмульсией азотной кислоты в различных растворителях

К стр. 283. Многие *п*-замещенные ароматические амины и их производные легко нитруются в спиртовом растворе в соответствую-

---

[39] Shah, Pishawikas, J. Chem. Education **16**, 35 (1939); C. **1939**, I, 2758.
[40] Hodgson, Moore, Soc. **127**, 1599 (1925); C. **1925**, II, 1845.
[41] Plazek, B. **72**, 577 (1939); C. **1939**, I, 3547.

щие *о*-нитропроизводные. Так, при действии азотной кислоты уд. в. 1,4 на фенацетин в спиртовой среде при 25° получается с хорошим выходом 2-нитрофенацетин. Динитропроизводное в этих условиях вовсе не образуется. Аналогичным образом из N-метан- и N-этансульфонилфенетидина, *п*-анизидилуретана и N-бензоил-*п*-анизидина получаются 2-нитропроизводные[42].

Нитрование диацетилортоазотной кислотой, ацетилнитратом, бензоилнитратом

Нитрование ацетилнитратом

К стр. 291. Получение 6-нитро-*о*-толуидина[43]. К смеси 66 *г* ацетилнитрата и 150 *г* ледяной уксусной кислоты при —10° прибавляют 85 *г* ацетил-*о*-толуидина и оставляют стоять на ночь. По прибавлении раствора хлористого натрия из реакционной смеси выпадает нитропродукт (92 *г*), который омыляют соляной кислотой и подвергают перегонке с водяным паром. Выход 6-нитро-*о*-толуидина 53%.

Нитрование азотистой кислотой и окислами азота

Нитрование амилнитритом

К стр. 294. Фенол без растворителя реагирует с амилнитритом очень бурно с образованием незначительного количества *о*-нитрофенола, в эфирном же растворе реакция идет медленнее и получается *п*-нитрофенол. Эфирный раствор *о*-крезола дает в этих условиях 4,6-динитро-*о*-крезол, из *м*-крезола получается 4-нитро-*м*-крезол, из пирокатехина 3- и 4-нитропирокатехин. Гваякол, резорцин, флороглюцин, пирогаллол, тимол и α-нафтол также вступают в эту реакцию, тогда как эфиры фенола, пирокатехина и резорцина остаются без изменения; из гидрохинона получаются только бензохинон и хингидрон, а из *п*-хиноноксима *п*-нитрофенол[44]. Из 2,4,5-трифенилпиррола образуется 3-нитро-2,4,5-трифенилпиррол, а из 2,5-дифенилпиррола главным образом 3-нитро-2,5-дифенилпиррол[45].

Нитрование α-нитрогуанидином

К стр. 310. Нитрогуанидин в серной кислоте является прекрасным нитрующим средством для ароматических соединений[46]. Действующим началом такой смеси является нитроцианамид, который образуется по схеме

$$NH_2—C(=NH)—NO_2 \longrightarrow NC—NH—NO_2 + NH_3$$

---

[42] Reverdin, H. c. A. **9**, 793 (1926); **12**, 113, 1053 (1929); C. **1926**, II, 3041; **1929**, I, 1440; **1930**, I, 516; Rec. **48**, 838 (1929); C. **1929**, II, 2041.

[43] Govaert, B. B. **38**, 372 (1929); C. **1930**, I, 2241.

[44] Ajello, Sigillo, G. **69**, 65 (1939); C. **1939**, II, 624.

[45] Ajello, Sigillo, G. **69**, 315 (1939); C. **1939**, II, 3401.

[46] Davis, Abrams, Proc. Am. Acad. Arts **61**, 437 (1926); C. **1927**, I, 295.

Действительно, после нитрования в растворе может быть обнаружен цианамид. Впрочем, раствор α-нитрогуанидина в водной концентрированной серной кислоте содержит нитрамид $NO_2—NH_2$, который тоже может в определенных условиях обладать нитрующим действием.

Нитрование хлористым нитрозилом

К стр. 310. Нитрование хлористым нитрозилом протекает, в общем, как побочная реакция; на первый план выступают в этом случае реакции нитрозирования при одновременном хлорировании. Все же в отдельных случаях при применении хлористого нитрозила наблюдается и образование нитросоединений, правда в значительно меньшем количестве, чем при нитровании азотистой кислотой в тех же условиях, хотя хлористый нитрозил и представляет собой хлорангидрид этой кислоты. Это объясняется не только наличием конкурирующей реакции хлорирования, но также менее заметным окислительным действием кислорода воздуха, поскольку хлористый нитрозил более стоек, чем азотистая кислота. Если же хлористый нитрозил применяют в таких условиях, которые способствуют гидролизу с образованием азотистой кислоты и хлористого водорода, нитрование отмечается в большей степени. Кроме того, нитросоединения получаются при этой реакции и в тех случаях, когда нитрозосоединения, образовавшиеся, например, в результате отщепления хлористого водорода от органических нитрозохлоридов, окисляются кислородом воздуха.

Такого рода реакция имеет место при действии хлористого нитрозила на арилированные олефины, например на стирол или на α, α'-дифенилэтилен

$$C_6H_5—CH=CH_2 \xrightarrow{NOCl} [C_6H_5—CHCl—CH_2—NO \longrightarrow C_6H_5—CH=CH—NO] \xrightarrow{O_2} \longrightarrow C_6H_5—CH=CH—NO_2$$

Так, из α-хлорстирола при этом получается α,β-дихлор-β-нитростирол, из α,α-дифенилэтилена β-нитро-α,α-дифенилэтилен, из α,α-дифенилпропилена α-хлор-β-нитро-α,α-дифенилпропан[47].

Замещение галоида или остатка кислоты нитрогруппой

Способ В. Мейера

Введение нитрогруппы в алифатические соединения

К стр. 312. Исследование реакции взаимодействия азотистокислого серебра с рядом различных галоидных алкилов показало, что в случае бромистых алкилов (за исключением вторичного броми-

[47] Perrot, C. r. 202, 494 (1936); C. 1936, I, 3816.

стого бутила) продукт реакции, состоящий из нитропарафинов и азотистокислых эфиров, содержит на 10—17% больше нитроуглеводородов, чем при применении иодистых алкилов, хотя последние и обладают большей реакционной способностью. С другой стороны, изоамилбромид дает в два раза большее содержание нитропроизводного в смеси продуктов реакции, чем изоамилхлорид. При применении первичных галоидных алкилов с разветвленной цепью соотношение между образующимися нитросоединениями и азотистокислыми эфирами не столь благоприятно, как в случае нормальных алкилов, особенно, если галоид находится у вторичного атома углерода.

Наилучшие выходы смеси обоих изомеров получаются из нормальных галоидных алкилов, а в ряду бромистых алкилов повышаются с удлинением цепи [48].

Двойная связь аллильной группы почти не оказывает влияния на соотношение продуктов реакции.

Способ Кольбе

К стр. 320. Найдено [49], что при получении нитрометана из хлоруксусной кислоты и азотистокислого натрия получается только около 50% нитрометана; 24% нитрометана тотчас же после образования превращаются в метазоновую кислоту и продукты конденсации

$$2CH_3—NO_2 + NaHCO_3 \longrightarrow HON{=}CH—CH{=}NOONa + CO_2 + 2H_2O$$

а остальная хлоруксусная кислота (26%) гидролизуется в гликолевую кислоту и дальше не вступает в реакцию. Добавлением избытка натриевых солей хлоруксусной и гликолевой кислот можно увеличить выход нитрометана до 70% по азотистокислому натрию. **В качестве побочного продукта реакции иногда образуется довольно значительное количество синильной кислоты, что требует соблюдения мер предосторожности.**

Как предполагают [50] при этом протекают следующие реакции:

$$ClCH_2—COONa + NaNO_2 = NO_2—CH_2—COONa + NaCl$$
$$NO_2—CH_2—COONa + H_2O = CH_3—NO_2 + NaHCO_3$$
$$ClCH_2—COONa + NaHCO_3 = HOCH_2—COONa + NaCl + CO_2$$

Третья реакция приводит к уменьшению выхода нитрометана, но может быть частично задержана прибавлением борной кислоты. Выход нитрометана может быть, таким образом, повышен до 58%.

Получение нитрометана по способу Ванга и Тсенга. К смеси 50 *г* хлоруксусной кислоты и 100 *г* льда прибавляют при охлаждении ледяной водой

---

[48] Reynolds, Adkins, Am. Soc. **51**, 279 (1929); C. **1929**, I, 1319.
[49] Pritzl, Adkins, Am. Soc. **53**, 234 (1931); C. **1931**, I, 1429.
[50] Wang, Tseng, Nat. Central Univ. (Nanking), Sci. Repts, Ser. A, **1**, 27 (1930); C. **1938**, I, 55.

25 *мл* 55%-ного раствора едкого натра и одновременно еще 100 *г* льда, следя за тем, чтобы температура не превышала 10°. Раствор точно нейтрализуют 0,5*N* соляной кислотой в присутствии фенолфталеина, прибавляют к нему раствор 36,5 *г* азотистокислого натрия в 50 *мл* воды и 37,4 *г* борной кислоты, после чего смесь нагревают на небольшом пламени в колбе, снабженной погруженным в жидкость термометром и длинным нисходящим холодильником. При 45° начинает выделяться углекислота и небольшое количество окислов азота. Жидкость приобретает зеленую окраску, которая при 80° становится очень интенсивной. При этом начинает отгоняться нитрометан, а зеленая окраска раствора постепенно исчезает. Смесь нагревают до 110°, причем раствор становится оранжево-желтым. Водный слой дестиллата отделяют от нитрометана, прибавляют к нему примерно одну треть по весу хлористого натрия и снова перегоняют, повышая температуру до 110°. Эту операцию повторяют несколько раз. Нитрометан высушивают хлористым кальцием и перегоняют над небольшим количеством окиси ртути. Тем. кип. 98—102°. Выход 18,7 *г* (58%). В водном дестиллате можно обнаружить лишь очень незначительное количество синильной кислоты. Реакция протекает очень гладко и без вспенивания. **При работе с нитрометаном необходимо соблюдать меры предосторожности**[51].

Замещение карбоксильной группы нитрогруппой

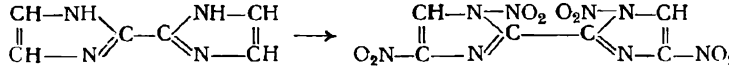
Замещение карбоксильной группы в алифатических соединениях

К стр. 327. При электролизе натриевых солей масляной и изомасляной кислот в присутствии азотнокислого натрия имеет место нитрование соответствующих кислот на аноде с последующим отщеплением углекислоты [52].

НИТРАМИНЫ И НИТРИМИНЫ

Образование

К стр. 333. Диимидазолил при нагревании со смесью дымящей азотной и концентрированной серной кислот при 165° до прекращения выделения окислов азота превращается в 4,4′,N,N′-тетранитро-2,2′-диимидазолил [53]



При действии азотной кислоты уд. в. 1,52 и уксусного ангидрида на раствор 2,3-динитроанилина в ледяной уксусной кислоте получается 2,3-динитрофенилнитрамин [54]. Из 3,6-динитроанилина образуется в этих условиях 3,6-динитрофенилнитрамин в виде нестойкого масла, разлагающегося с выделением

[51] McKittrick, Irvine, Bergsteinsson, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **10**, 630 (1938); C. **1939**, I, 3531.

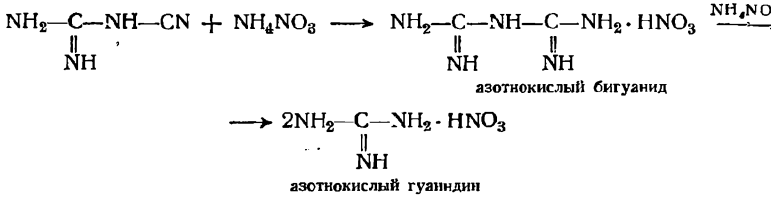
[52] Fichter, Metz, H. c. A. **19**, 597 (1936); C. **1936**, II, 435; Fichter, Sutter, H. c. A. **21**, 891 (1938); C. **1938**, II, 2416. Напротив, из энантовой кислоты не получается нитропроизводное: Fichter, Leupin, H. c. A. **21**, 616 (1938); C. **1938**, II, 290.

[53] Lehmstedt, герм. пат. 427954; C. **1926**, II, 1098; Ch. Z. **51**, F. Ber. **54** (1927).

[54] Macciotta, G. **61**, 773 (1931); C. **1932**, I, 1228.

бурых окислов азота [55]. При получении нитраминов по этому способу целесообразно иногда проводить процесс в ледяной уксусной кислоте для замедления реакции.

Азотнокислый гуанидин, являющийся исходным веществом для получения нитрогуанидина, образуется с хорошим выходом из легко доступного дициандиамида и азотнокислого аммония [56].



Получение азотнокислого гуанидина из дициандиамида и азотнокислого аммония. В круглодонную колбу емкостью 1 *л* помещают тщательно перемешанную смесь 210 *г* дициандиамида (2,5 моля) и 440 *г* азотнокислого аммония (5,5 моля). Колбу погружают в масляную баню, нагретую до 110—120°, температуру бани повышают в течение 30 мин. до 160° и продолжают нагревание при этой температуре в течение 3 час. Примерно через час образуется прозрачный плав, из которого начинают выделяться кристаллы, и, наконец, вся масса затвердевает. Через 3 часа колбе дают остыть и в несколько приемов извлекают вещество водой при нагревании на водяной бане. Для полного извлечения вещества требуется около 2 *л* воды. Нерастворившийся белый аморфный остаток отфильтровывают. Фильтрат содержит азотнокислый гуанидин наряду с небольшим количеством азотнокислого аммония и следами дициандиамида и азотнокислого бигуанида. Раствор упаривают до объема примерно 1000 *мл*, охлаждают и выкристаллизовавшийся азотнокислый гуанидин отфильтровывают. При дальнейшем упаривании фильтрата до 250 *мл* получают дополнительное количество азотнокислого гуанидина. Общий выход неочищенного вещества составляет 520—560 *г* (85—92%).

Продукт очищают перекристаллизацией из воды. Упариванием маточника (насыщенный при 15° водный раствор содержит около 10% азотнокислого гуанидина) получают еще некоторое количество соли. Выход перекристаллизованного вещества с темп. пл. 213—214° составляет 500—520 *г*.

РЕАКЦИИ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ. КАЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИТРОГРУППЫ

Различные типы нитросоединений. Изомеризация и солеобразование

К стр. 343. Кроме фенилизонитрометана $C_6H_5—CH=NOOH$ был получен в твердом состоянии ряд истинных аци-нитросоединений, а именно: трифенил-аци-нитроэтан, 1,2,2-трифенил-аци-нитропропан и 1,2,2,3-тетрафенил-аци-нитропропан [57]. 2,2'- и 4,4'-Динитродиазоаминобензол также можно получать в виде нормальных нитросоединений желтого цвета и в виде красной аци-формы [58].

---

[55] Macciotta, Apl. 4, 143 (1934); C. **1935**, II, 3647.
[56] Smith, Sabetta, Steinbach, Ind. Eng. Chem. **23**, 1124 (1936).
[57] Kohler, Stone, Am. Soc. **52**, 761 (1930); C. **1930**, I, 3047.
[58] Devyer, J. Ind. **57**, 351 (1938); C. **1939**, I, 1150; сравн. C. **1939**, I, 1151.

К стр. 344. О механизме превращения изонитросоединений в нитросоединения см. [59]; о стереохимическом обосновании изомерии нитросоединений см. [60].

Цветные реакции

К стр. 353. *о*-Динитробензол, который не дает цветной реакции с ацетоном и щелочью, превращается в темнофиолетовую ортохиноидную соль при нагревании с содой и восстанавливающим сахаром или с каким-нибудь другим веществом, способным к восстановлению в щелочной среде [61].

Выполнение реакции. Смешивают 1 каплю 1%-ного раствора глюкозы с 1 каплей 1%-ного спиртового раствора о-динитробензола и с 5 каплями 25%-ного раствора соды, разбавляют водой до 2 *мл* и смесь нагревают на небольшом пламени. Чувствительность реакции в среднем равна $6 \cdot 10^{-6}$ *г* в 1 *мл*; для арабинозы $3 \cdot 10^{-6}$ *г*, для мальтозы 10^{-5} *г*.

Глюкозиды, не восстанавливающие олигосахариды, гекситы, сахарные кислоты, лактозы, а также 2,3,4,6-тетраметилглюкоза не дают этой реакции.

Действие восстановителей

К стр. 372. О каталитическом восстановлении нитросоединений имеется обширная литература. Эфиры нитробензойной кислоты [62], а также нитрогуанидин [63], восстанавливаются в соответствующие аминосоединения в присутствии платинового катализатора. Имеются указания, что для каталитического восстановления нитрогруппы в аминогруппу также с успехом применяют никель [64] и другие катализаторы [65]. Восстановление нитроарилмышьяковых кислот в аминоарилмышьяковые кислоты протекает в присутствии никелевого катализатора Ренея * с выходом более 90% [66].

Каталитическое гидрирование ароматических нитросоединений в присутствии никеля в значительной степени зависит от свойств среды. Так, например, ненасыщенные масла быстро гидрируются

---

[59] Brauch, Jaxon-Deelman, Am. Soc. **49**, 1765 (1927); C. **1927**, II, 1252.

[60] Hantsch, Hein, Kanasirski, Leskien, A. **492**, 65 (1933); C. **1933**, I, 2535.

[61] Bose, Fr. **87**, 110 (1932); C. **1932**, I, 2071; J. Indian Chem. Soc. (P. C. Ray Commemor) 65—66 (1933); C. **1933**, II, 2710.

[62] Jaquemain, Devillers, C. r. **206**, 1305 (1938); C. **1939**, I, 3362.

[63] Lieber, Smith, Am. Soc. **59**, 1834, 2283, 2287 (1937); C. **1939**, I, 3147, 3525.

[64] Kowatsu, Amatatsu, Mm., Ser. A, **13**, 329 (1930); C. **1931**, I, 612; Komatsu, Masumoto, Bull. Chem. Soc. Japan **5**, 241 (1930); C. **1930**, II, 2865; Попов, Анил.-крас. пром. **3**, 391 (1933); Yoshikawa, Jamanaka, Kubota, Scient. Papers Inst. Phys. Chem. Research **26/27**, 556/71; **27**, 573/75 (1935); C. **1935**, II, 1694.

[65] Брит. пат. 260186; C. **1927**, II, 1088; герм. пат. 436820; C. **1927**, I, 355.

* О приготовлении никелевого катализатора Ренея см. стр. 1053 и 1060.

[66] Stevinson, Hamilton, Am. Soc. **57**, 1298 (1935); C. **1935**, II, 3228. Водород предварительно активируют, пропуская его через электрическое поле: ам. пат. 2037712; C. **1936**, II, 864.

в присутствии никеля, тогда как легко восстанавливающиеся нитросоединения в этих условиях гидрируются медленно. Если же применяют смесь такого ненасыщенного масла с нитросоединением, то в первую очередь гидрируется нитросоединение, а масло почти не вступает в реакцию, пока в смеси еще присутствует нитросоединение [67].

К стр. 373. Нитросоединения, плохо растворимые в спирте или в водном спирте, часто с успехом восстанавливаются в пиридиновом растворе при действии сероводорода или сернистого аммония [68]. При действии сульфгидратов 5-нитротетралин восстанавливается в 5-аминотетралин, тогда как 6-нитротетралин остается в этих условиях без изменения [69].

С жидким сероводородом нитросоединения в реакцию не вступают [70].

К стр. 374. При превращении ароматических нитросоединений в азоксисоединения в результате кипячения с этилатом натрия часто наблюдается значительное осмоление; чтобы избежать этого явления, рекомендуют вводить в реакционную смесь гидразин, благодаря чему удается увеличить выход азоксисоединения до 60% от теории [71].

О восстановлении ароматических нитросоединений различными алкоголятами натрия см. [72].

К стр. 376. Восстановление таких нитросоединений, как *п*-нитротолуол, *о*-, *м*- и *п*-нитрофенол, *м*-динитробензол, *о*-, *м*- и *п*-нитроанилин, но не 2,4-динитротолуол, до соответствующих аминов хорошо протекает при действии железа в присутствии хлористого магния при отсутствии кислоты. Концентрированный раствор хлористого магния смешивают с водным или ацетоновым раствором нитросоединения, прибавляют порошкообразное железо и нагревают несколько часов на огне или на водяной бане [73].

К стр. 377. Восстановление ароматических нитросоединений легко протекает при действии безводного хлористого олова, которое может быть получено из двухводной хлористой соли действием уксусного ангидрида [74].

Получение безводного хлористого олова. Смешивают 1 моль $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ с 2 молями уксусного ангидрида. Реакция наступает почти моментально; происходит сильное разогревание и выделение безводной соли. Осадок, промытый сухим эфиром до удаления уксусной кислоты, может сохраняться в эксикаторе неограниченно долгое время. Безводное хлористое олово кристаллизуется из ледяной уксусной кислоты, содержащей небольшое количество уксусного ангидрида; оно, повидимому, не гигроскопично, легко растворяется в ацетоне и

[67] Green, J. Ind. **52**, Transact. **52**, 172 (1933); C. **1933**, I, 3070; C. **1933**, II, 859.
[68] Brady, Day, Reynolds, Soc. **1929**, 2264; C. **1930**, I, 42.
[69] Vesely, Chudosilow, Rec. **44**, 352 (1925); Vesely, Kapp, Rec. **44**, 360 (1925).
[70] Borgeson, Wilkinson, Am. Soc. **51**, 1453 (1929); C. **1929**, II, 546.
[71] Богословский, ЖПХ **9**, 725 (1936).
[72] Suter, Dains, Am. Soc. **50**, 2733 (1928); C. **1928**, II, 2645; Dains, Kenyon, Am. Soc. **53**, 2357 (1931); C. **1931**, II, 986.
[73] Micewicz, Rocz. **8**, 50 (1928); C. **1928**, II, 441.
[74] Stephen, Soc. **1930**, 2786; сравн. Soc. **127**, 1874 (1925).

в амиловом спирте, нерастворимо в бензоле, толуоле, ксилоле и хлороформе. Так же легко хлористое олово растворяется в абсолютном метиловом или этиловом спирте, но достаточно хотя бы следов воды, чтобы тотчас же наступил гидролиз и образование осадка, вероятно, состоящего из хлорокиси олова.

К стр. 379. При электрохимическом восстановлении нитросоединений рекомендуется применять в качестве катализатора иодистые соли щелочных металлов [75].

Конденсация с алифатическими и ароматическими альдегидами и кетонами

К стр. 389. Из нитрометана с салициловым альдегидом в метиловом спирте в присутствии едкого натра получается *о*-окси-ω-нитростирол с выходом 34,5%; с ванилином нитрометан конденсируется в метиловом спирте в присутствии метиламина с образованием 4-окси-3-метокси-ω-нитростирола (выход 84%) [76], а изованилин дает с нитрометаном в присутствии 2 молей едкого натра 96,2% 3-окси-4-метокси-ω-нитростирола [77].

Особые реакции и свойства нитросоединений

К стр. 398. 2,4,6-Тринитробензойная кислота в пиридине отщепляет углекислоту уже при комнатной температуре [78].

О действии ω-аминоацетофенона и пиперидина на 2,4,5-тринитротолуол и на пикрилхлорид см. [79].

При нагревании 2,4,6-тринитробензальдегида с анилином в спиртовом растворе в реакцию вступает не только карбонильная группа, но частично и одна из находящихся в орто-положении нитрогрупп, которая замещается остатком анилина. Полностью такое замещение происходит при нагревании 2,4,6-тринитробензилиденанилина с анилином без растворителя [80].

К стр. 399. Особенно реакционноспособен атом хлора в 1-хлор-2,4,6-тринитробензоле; он не только легко замещается при действии щелочей, алкоголятов, аммиака, аминов и гидразинов, но даже при действии горячего спиртового раствора иодистого калия быстро замещается атомом иода с образованием иодтринитробензола. 1-Хлор-2,4-динитробензол превращается в соответствующий динитроиодбензол только при кипячении с большим избытком иодистого натрия в гликоле. С другой стороны, 1-иод-, а также 1-бром-2,4-динитробензол при действии избытка хлористого лития быстро превращаются в 1-хлор-2,4-динитробензол. 1,3-Дихлор-4,6-динитробензол при действии иодистого натрия в кипящем гликоле дает 1,3-дииод-4,6-динитробензол [81].

---

[75] Кирхгоф, Спектор, Сов. авт. свид. № 39117 (1934); Кирхгоф, Спектор, Бутюгин, Сов. авт. свид. № 39111 (1934).
[76] Hahn, Stiehl, B. **71**, 2154 (1938); C. **1939**, I, 119.
[77] Hahn, Rumpf, B. **71**, 2141 (1938); C. **1939**, I, 118.
[78] Desvergnes, Mr. [5], **16**, 201 (1926); C. **1926**, II, 3043.
[79] Giua, Reggiani, Rnd. **67**, 51 (1932); C. **1932**, II, 875.
[80] Secareanu, B. **64**, 837 (1931); C. **1931**, I, 3231.
[81] Bennet, Vernon, Soc. **1938**, 1783; C. **1939**, I, 2591.

Даже *альдегидная группа* под влиянием трех нитрогрупп, находящихся в положениях 2, 4 и 6 в бензольном ядре, становится чрезвычайно реакционноспособной и *замещается атомом водорода*. Так, продукт взаимодействия тринитробензальдегида с анилином при действии спирта распадается с образованием симметричного тринитробензола[80].

Аминогруппа в ароматических соединениях также может становиться реакционноспособной под влиянием соседней нитрогруппы. Так, при кипячении 3-нитро-4-аминобензолсульфонамида с 10%-ным раствором едкого натра аминогруппа замещается гидроксильной группой и образуется 3-нитро-4-оксибензолсульфонамид[82].

К стр. 402. Из 3,3′-динитро-4,4′-дихлордифенилсульфона при действии пиперидина легко образуется 3,3′-динитро-4,4′-дипиперидино-дифенилсульфон[83].

К стр. 403. При нагревании 3,5-динитробензойной кислоты с пятикратным количеством 12*N* едкого натра при 40°, нитрогруппа, находящаяся в положении 3, замещается на гидроксил и, кроме того, другая гидроксильная группа вступает в ядро в положение 2, причем образуется 5-нитро-2,3-диоксибензойная кислота[84].

К стр. 407. ω-Нитростиролы легко присоединяют гидразины по двойной связи в боковой цепи; такие продукты присоединения при нагревании разлагаются на гидразон соответствующего альдегида и нитрометан. Так, из ω-нитростирола и фенилгидразина получается *α*-нитро-β-фенилгидразино-β-фенилэтан, который при нагревании до 160—180° превращается в фенилгидразон бензальдегида и нитрометан[85]

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}NO_2 \xrightarrow{C_6H_5NHNH_2} C_6H_5{-}CH(NH{-}NH{-}C_6H_5){-}CH_2{-}NO_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow C_6H_5{-}CH{=}N{-}NH{-}C_6H_5 + CH_3{-}NO_2$$

Введение в ароматическое ядро алкильного остатка препятствует этой реакции; напротив, наличие в ядре нитрогруппы благоприятствует присоединению[86]. Особенно большой реакционной способностью по отношению к ароматическим аминам обладает 4-нитро-2-хлор-ω-нитростирол[87].

ω-Нитростирол гладко присоединяется к ненасыщенным кетонам и к диенам, за исключением фурана, сильвана и 2,4-диметилфурана[88].

---

[82] Kermack, Spragg, Tebrich, Soc. **1939**, 608; C. **1939**, II, 381.
[83] Le Fèvre, Turner, Soc. **1927**, 1113; C. **1927**, II, 935; Le Fèvre, Saunders, Turner, Soc. **1927**, 1168; C. **1927**, II, 1274.
[84] Bolliger, Reuter, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales, **72**, 329 (1939); C. **1939**, II, 2328.
[85] Musante, G. **67**, 579 (1937); C. **1938**, I, 2537.
[86] Worrall, Am. Soc. **60**, 2841 (1938); C. **1939**, I, 2183.
[87] Worrall, Am. Soc. **60**, 2815 (1938); C. **1939**, I, 2184.
[88] Allen, Bell, Am. Soc. **61**, 521 (1939); C. **1939**, I, 4038.

К стр. 409. Воспламеняемость органических нитросоединений может быть значительно уменьшена в результате добавления таких веществ, как мочевина, ацетамид, уретан, Это обстоятельство может иметь значение при пропитке дерева [89].

О растворимости некоторых ароматических нитросоединений, как нитробензола, нитротолуола, в водных растворах натриевых солей *п*-цимолсульфоновой кислоты или *п*-толуолсульфоновой кислоты и об использовании этого свойства для восстановления нитросоединений см. [90].

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИТРОГРУППЫ

К стр. 411. Хорошие результаты дает определение нитрогруппы по способу Валлериуса [91].

Приготовляют приблизительно 1*N* раствор хлористого олова, содержащий около 30% хлористого водорода, для чего смесь 130—140 *г* $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, 200 *г* дестиллированной воды и 880 *г* концентрированной соляной кислоты (уд. в. 1,19) нагревают почти до кипения, охлаждают и фильтруют. Раствор должен всегда храниться в атмосфере углекислоты. Для установления титра к 25 *мл* 1*N* раствора двухромовокислого калия прибавляют избыток раствора хлористого олова и затем этот избыток оттитровывают 0,05*N* раствором иода в присутствии крахмала. Титр раствора хлористого олова падает приблизительно на 0,5% в течение одной недели.

Для выполнения анализа берут навеску около 0,02 граммэквивалента нитросоединения, помещают ее в колбу Кьельдаля емкостью 100 *мл*, прибавляют 20 *мл* раствора хлористого олова и кипятят с обратным холодильником около 20 мин. (колбу следует поместить в хорошо пригнанном асбестовом кольце, чтобы предохранить приставшие к стенкам колбы частицы нитросоединения от разложения при действии пламени). Затем колбу быстро охлаждают водой, прибавляют крахмал и титруют 0,1*N* раствором иода.

Для нитросоединений, летучих с водяным паром, этот способ дает слишком низкие результаты. Такие нитросоединения предварительно превращают в соответствующие нитросульфоновые кислоты. Для этого навеску нитросоединения нагревают 30 мин. на водяной бане с 3—4 *г* олеума, затем при охлаждении добавляют несколько капель воды и далее проводят анализ, как указано выше.

В ряде случаев для количественного определения нитросоединений можно применять в качестве восстановителя *жидкую амальгаму цинка* [92], как, например, при анализе нитро- и динитробензола, *п*-нитрофенола или нитросалициловой кислоты [93].

Количественное определение *п*-нитрофенола. Навеску приблизительно 0,5 *г* мелкорастертого *п*-нитрофенола обливают 40—50 *мл* 4*N* соляной кислоты, прибавляют 15—20 *мл* жидкой амальгамы цинка и несколько минут хорошо встряхивают до окончания процесса восстановления (обесцвечивание). Также можно предварительно растворить нитрофенол в щелочи, потом прибавить избыток

---

[89] Брит. пат. 347101; С. **1932**, I, 1034.

[90] McKee, Brockman, Trans. Am. Electrochem. Soc. **62** (1932); С. **1932**, II, 1154.

[91] Wallerius, Tek. Tid. Uppl. C. Kemi-Bergsvetenskap **58**, 33 (1928); С. **1928**, II, 372.

[92] Kin-ichi Someya, Z. a. Ch. **163**, 293 (1928); С. **1928**, I, 1894.

[93] Периер, Лобунец, Наук. зап. Киевськ. держ. унив., хем. сб. **2**, 45, 73, 81 (1936).

кислоты и затем продолжать анализ, как указано. По окончании восстановления отделяют водный раствор, амальгаму промывают 50 *мл* подкисленной воды, раствор охлаждают льдом и титруют 0,2*N* раствором азотистокислого натрия по иодкрахмальной бумаге. К концу титрования проба должна продолжать окрашивать бумагу в синий цвет в течение 15 мин. Для ускорения титрования можно прибавить к раствору перед диазотированием 1 *г* бромистого калия.

Для количественного определения некоторых нитросоединений предлагаются специальные способы. Так, например, тринитротолуол в смеси с другими ароматическими нитросоединениями может быть определен с технически достаточной точностью по способу, основанному на количественном *образовании азометина с п-нитрозодиметиланилином в присутствии пиридина и иода*[94] (при действии щелочи эта конденсация протекает не более, чем на 65%).

Определение тринитротолуола в смеси с динитробензолом и тринитроксилолом. Навеску в 13 *г* смеси, содержащей примерно 5 *г* тринитротолуола, 5 *г* динитробензола и 3 *г* тринитроксилола, кипятят с 60 *мл* 95%-ного спирта и фильтруют в горячем состоянии. Нерастворившийся тринитроксилол промывают несколькими миллилитрами горячего спирта. Спиртовый раствор помещают в стакан и выпаривают на водяной бане досуха. По охлаждении к остатку прибавляют 10 *мл* пиридина, 8 *г* *п*-нитрозодиметиланилина и 0.2 *г* мелкорастертого иода. Вначале, при заметном охлаждении, образуется прозрачный раствор, который вскоре разогревается (при таких малых количествах можно обойтись и без охлаждения смеси) и через час вся смесь застывает. Через 24 часа прибавляют 20 *мл* ацетона, перемешивают стеклянной палочкой, дают осадку осесть и декантируют жидкость через взвешенный нутч-фильтр со стеклянной пористой пластинкой. К остатку прибавляют 50 *мл* 95%-ного этилового спирта, нагревают 10 мин. на водяной бане, фильтруют в горячем состоянии и промывают осадок несколько раз теплым спиртом (всего 20—30 *мл*). Осадок тщательно отсасывают и высушивают при 80° **(при нагревании выше 100° вещество взрывает).**

Для объемного микроопределения некоторых *о*-нитрофенолов, например 2,4- и 2,6-динитрофенола, 2,6-динитро-*п*-крезола, 2,4-динитрорезорцина, пикриновой кислоты и 2,4-динитро-*α*-нафтола, рекомендуется способ, основанный на том, что указанные нитрофенолы образуют с *метиленовым голубым* солеобразные соединения, плохо растворимые в воде, но легко растворяющиеся в хлороформе с синей окраской[95]. К водному, обычно окрашенному раствору щелочной или щелочноземельной соли нитрофенола прибавляют хлороформ и затем титруют 0,001*N* раствором метиленового голубого, пока водный слой не обесцветится или не окрасится в голубой цвет. Метиленовый голубой более пригоден для этой реакции, чем другие тиазиновые красители. Следует отметить, что многие *о*-нитрофенолы не удается количественно анализировать по этому способу.

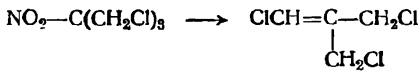
ОТЩЕПЛЕНИЕ НИТРОГРУППЫ

Отщепление нитрогруппы, связанной с углеродом

К стр. 421. Третичные алифатические нитросоединения, например нитроизобутилглицерин $NO_2—C(CH_2OH)_3$ и его производные,

[94] Secareanu, B. **64**, 834 (1931); C. **1931**, I, 3231.
[95] Bolliger, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales, **68**, 51 (1935); C. **1935**, I, 3961.

особенно сложные эфиры, при действии спиртового раствора едкого кали легко отщепляют нитрогруппу с образованием азотистокислого калия. Аналогичным образом при действии амальгамы натрия или калия на трихлорнитроизобутан образуется 1,3-дихлор-2-хлорметил-пропен[96]

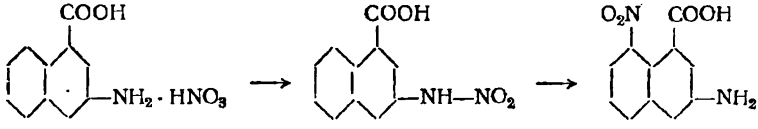


К стр. 428. 1,3,4,5-Тетранитробензол уже при действии воды разлагается с образованием пикриновой и азотистой кислот[97].

ПЕРЕМЕЩЕНИЕ НИТРОГРУППЫ

Перемещение нитрогруппы, связанной с азотом, в другое ароматическое ядро

К стр. 431. Перемещение нитрогруппы, связанной с атомом азота, в другое ароматическое ядро имеет место у некоторых производных нафталина. Так, при действии концентрированной серной кислоты при температуре от —30° до —40° на азотнокислую соль 3-амино-1-нафтойной кислоты образуется 3-амино-8-нитро-1-нафтойная кислота, причем в качестве промежуточного продукта, повидимому, образуется нитрамин[98]



Эта реакция аналогична соответствующей перегруппировке нитрозаминов.

---

[96] Kleinfeller, B. **62**, 1582, 1590 (1929); C. **1929**, II, 409, 411; Kleinfeller Stahmer, B. **66**, 1127 (1933); C. **1933**, II, 1664.
[97] Desvergnes, Rev. Chim. **40**, 34 (1931); C. **1931**, I, 2966.
[98] Gould, Jacobs, J. Bi. **130**, 407 (1939); C. **1939**, II, 3822.

3. ДОПОЛНЕНИЯ К РАЗДЕЛУ

„Амино- и иминогруппа“

Кандидата химических наук *А. Н. Кост*

Под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова*

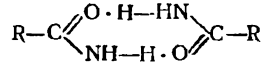
Физические свойства

К стр. 435. О растворимости высших алифатических аминов [1], растворимости солянокислого бензидина в воде [2] и растворимости неорганических солей в этилендиамине и этаноламине см. [3].

Составлены номограммы температур кипения большого количества первичных алкиламинов [4].

Теплоты растворения гидрохлоридов моно-, ди- и триметиламинов [5], данные о константах ионизации [6] и энергии связи некоторых аминосоединений см. [7].

На основании изучения спектров комбинационного рассеяния можно считать, что *амиды при обычной температуре существуют в димерной форме* за счет водородной связи [8]



При температуре выше 100° водородная связь разрывается.

---

[1] Ralston, Hoerr, Pool, Harwood, J. org. Chem. **9**, 102 (1944); C. A. **38**, 1936 (1944); Ralston, Hoerr, Du Brow, J. org. Chem. **9**, 259 (1944); C. A. **38**, 4496 (1944).

[2] Raeder, Johansen, Tid. kjemi Bergwesen **3**, 59 (1943); C. A. **39**, 1797 (1945).

[3] Isbin, Kobe, Am. Soc. **67**, 464 (1945); C. A. **39**, 1797 (1945).

[4] Davis, Ind. Eng. Chem. **34**, 1414 (1942).

[5] Whitlow, Felsing, Am. Soc. **66**, 2028 (1944).

[6] Ingram, Luder, Am. Soc. **64**, 3043 (1942); Schaefgen, Newman, Verhock, Am. Soc. **66**, 1847 (1944).

[7] Сыркин, Ж. физ. хим. **17**, 347 (1943).

[8] Sundara Rao, J. Indian Chem. Soc. **18**, 337 (1941); C. A. **36**, 967 (1942).

О количественном молекулярном спектральном анализе аминосоединений [9] и инфракрасных спектрах поглощения алифатических и ароматических аминов см. [10].

За последние годы имеется большое количество работ по теории цветности аминосоединений ароматического ряда [11].

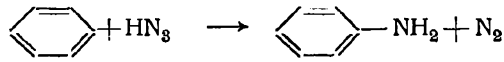
ВВЕДЕНИЕ АМИНО- И ИМИНОГРУППЫ

Непосредственное введение амино- и иминогруппы

Замена водорода аминогруппой

К стр. 438. При распаде азотистоводородной кислоты образуется радикал >NH, который, присоединяясь к ароматическим соединениям, образует ариламины. Каталитическими ускорителями распада азотистоводородной кислоты является серная кислота, некоторые другие кислые агенты и ультрафиолетовый свет.

Так, при разложении азотистоводородной кислоты в среде бензола (в присутствии серной кислоты при 60—70°) был получен анилин [12]



Аналогично при разложении азотистоводородной кислоты в среде толуола (под действием ультрафиолетового света) была получена смесь *о-* и *п*-толуидинов [13].

Особенно легко идет аминирование нафтохинонов [14].

Фторамин NH_2F, который получают электролизом фтористого аммония, легко аминирует различные соединения. Так, из фенола получается *п*-аминофенол, из анилина — фенилгидразин [15].

О получении анилина из бензола и аммиака при 500° (над активированным углем) см. патент [16].

---

[9] Шорыгин, Усп. хим. **13**, 90 (1944).

[10] Corin, Bul. Soc. sci. Liége, **10**, 99 (1941); C. **1941**, II, 1955; Whitten, Torkington, Thompson, Trans. Faraday Soc. **41**, 197 (1945); C. A. **39**, 4559 (1945). См. также Grammaticakis, Bl. [5], 8, 38 (1941); C. A. **36**, 3779 (1942).

[11] Напр. Измаильский, Смирнов, ЖОХ **7**, 513, 523 (1937); 8, 1730 (1938); Доклады АН СССР, **20**, 669, 675 (1939); Измаильский, Козин, Доклады АН СССР, 28, 662 (1940); Измаильский, Доклады АН СССР, **26**, 906, 912 (1940); Смирнов, ЖОХ **10**, 10, 1374 (1940); Meunier, C. r. **217**, 449 (1943); C. A. **39**, 1794 (1945); Измаильский, Снмонов, ЖОХ **16**, 1659 (1946); Симонов, Измаильский, ЖОХ **16**, 1667 (1946). Обзор работ см. Льюис, Кальвин, Усп. хим. **10**, 32 (1941).

[12] Schmidt, Z. ang. **36**, 511 (1923); B. **57**, 704 (1924); герм. пат. 427858 (1926); Frdl. **15**, 221 (1928); ам. пат. 1637661 (1927); C. A. **21**, 3057 (1927); Briggs, Lyttleton, Soc. **1943**, 421.

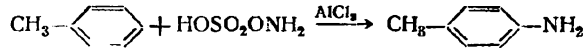
[13] Keller, Smith, Am. Soc. **66**, 1122 (1944).

[14] Fieser, Hartwell, Am. Soc. **57**, 1482 (1935).

[15] Krefft, фр. пат. 735020 (1932); C. **1933**, I, 1515.

[16] Egloff, Schoad, ам. пат. 1994243 (1928); C. **1935**, II, 2321.

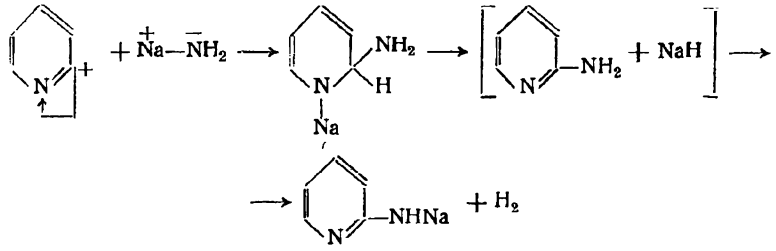
Гидроксиламин-О-сульфокислота в присутствии хлористого алюминия аминирует бензол и его гомологи. Так, из толуола был получен толуидин с выходом 30—51% [17]



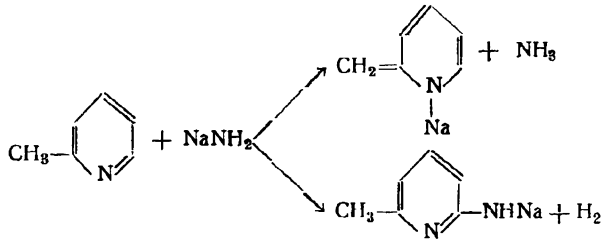
Об аминировании α-нитронафталина при помощи гидроксиламина см. [18].

Аминирование гетероциклических соединений

К стр. 441. При аминировании гетероциклических соединений с помощью амидов щелочных металлов (реакция Чичибабина) происходит присоединение амида натрия по двойной связи с последующей внутримолекулярной перегруппировкой [19]

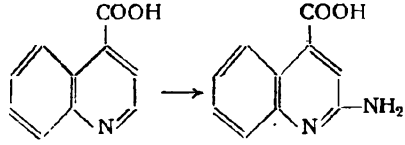


При аминировании α-пиколина при низкой температуре от промежуточного продукта отщепляется не водород, а аммиак и образуется N-натрийорганическое производное [20], при высокой температуре происходит нормальное аминирование в α-положение



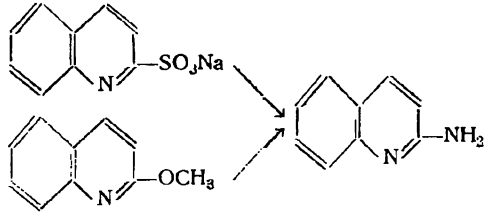
[17] Keller, Smith, Am. Soc. **66**, 1122 (1944); C. A. **38**, 4916 (1944).
[18] Goldhahn, J. pr. (N. F.) **156**, 315 (1940); C. **1940**, II, 3617.
[19] Ziegler, Zeiser, B. **63**, 1848 (1930); Кирсанов, Иващенко, ЖОХ, **5**, 1491 (1935); Кирсанов, Полякова, ЖОХ **6**, 1715 (1936); Bergstrom, J. org. Chem. **2**, 411 (1937); Dease, J. org. Chem. **10**, 141 (1945) C. A. **39**, 2992 (1945).
[20] Bergstrom, Am. Soc. **53**, 4065 (1931).

Если в γ- или α-положении пиридинового ядра стоит отрицательный заместитель, то ядро оказывается более бедным электронами и аминирование протекает очень легко. Так, например, при действии амида натрия на хинолин-γ-карбоновую кислоту получается α-аминохинолин-γ-карбоновая кислота с выходом 70%



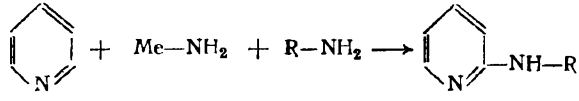
В соответствии с этим положительные заместители (амино- и оксигруппа) препятствуют аминированию.

Если α-положение занято сульфогруппой или метоксигруппой, то может происходить замещение этих групп на аминогруппу [21]



Для аминирования гетероциклических соединений вместо амида натрия [22] употреблялись амиды калия [23] и бария [24], а также эвтектическая смесь амидов калия и натрия [25].

Если одновременно с амидом металла вводится в реакцию первичный алифатический амин, то образуются N-алкиламинозамещенные гетероциклических соединений



При этом низшие алкиламины дают низкие выходы вторичных аминов, а при достаточной длине углеродной цепи алкила (C_4—C_6) выходы достигают 60—70%. Реакция проведена для пиридина и хинолина под действием смеси амидов калия и натрия [25].

---

[21] Bergstrom, J. org. Chem. **3**, 233 (1938).

[22] Bergstrom, Fernelius, Chem. Rev. **12**, 43 (1933); **20**, 413 (1937). Обзоры работ по амидам щелочных металлов и методика приготовления амида натрия.

[23] Чичибабин, Опарина, Ж. **50**, 543 (1918). См. также Bergstrom, A. **515**, 34 (1934); Bergstrom, Rodda, Am. Soc. **62**, 3030 (1940); Shreve, Riechers, Rubenkoenig, Goodman, Ind. Eng. Chem. **32**, 173 (1940).

[24] Bergstrom, J. org. Chem. **2**, 411 (1937); **3**, 233, 424 (1938).

[25] Bergstrom, Sturz, Tracy, J. org. Chem. **11**, 239 (1946).

В качестве растворителя для реакции Чичибабина применялись различные углеводороды (бензол, толуол, ксилол, кумол, фракции керосина), диметиланилин, диэтиланилин и жидкий аммиак. Впрочем, пиридин аминируется без всякого растворителя [26].

Аминирование хинолина и изохинолина очень гладко проходит в среде жидкого аммиака, особенно при применении амида калия. Но реакция идет только при комнатной температуре, и поэтому приходится работать в аппаратуре для высоких давлений [27].

При аминировании пиридина или его гомологов особенно удобно вести реакцию в среде диалкиланилина [28]. Так, из пиридина и амида натрия при совместном нагревании в диметиланилине при 90—115° получается α-аминопиридин с выходом 70—80%, а при 150—180° получается α,α′-диаминопиридин с выходом 80—90%.

Кабачник и Зицер [29] описали значительно улучшенную методику аминирования β-(α′-пиперидил)-пиридина (анабазина). Выход смеси изомерных α-аминоанабазинов доведен до 70%.

О реакции Чичибабина, а также описание методик получения α-аминопиридина и α-фенил-γ-аминохинолина см. обзор литературы [30].

О действии амида натрия на пиррол и индол см. [31].

Замена галоида аминогруппой

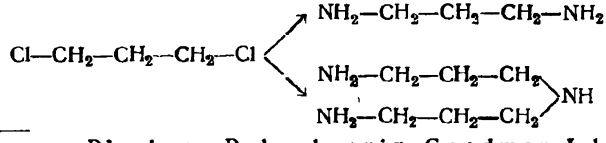
Аммонолиз галоидных алкилов

К стр. 446. Аммонолизом галоидных алкилов спиртовым раствором аммиака могут быть получены диамины. Этим методом были получены соответствующие диамины из бромистоводородных солей диалкиламиноэтилбромидов [32]

$$HBr \cdot R_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}Br \xrightarrow{NH_3} HBr \cdot R_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2 \cdot HBr$$

Для $R = CH_3$ выход только 5%, для $R = н.C_4H_9$ выход 46%.

Аммонолиз 1,3-дихлорпропана [33] для полного завершения требует 35—40 дней. При обработке продуктов аммонолиза помимо триметилендиамина получен в небольших количествах ди-(γ-аминопропил)-амин



[26] Shreve, Riechers, Rubenkoenig, Goodman, Ind. End. Chem. **32**, 173 (1940).
[27] Bergstrom, J. org. Chem. **2**, 411 (1937); **3**, 233 (1938).
[28] Остромысленский, Am. Soc. **58**, 1713 (1934).
[29] Кабачник, Зицер, ЖОХ **10**, 1007 (1940).
[30] Органические реакции, I, стр. 115—132 (1948).
[31] Eisleb, B. **74B**, 1433 (1941); C. A. **36**, 5465 (1942).
[32] Amundsen, Krantz, Am. Soc. **63**, 305 (1941).
[33] Amundsen, Malentacchi, Am. Soc. **67**, 493 (1945); см. также Darzens, C. r. **208**, 1503 (1939).

Галоид, стоящий у ядра жирноароматических соединений, при таком аммонолизе не затрагивается.

Получение β-(*п*-фторфенил)-этиламина из β-(*п*-фторфенил)-этилбромида[34]. К 700 *мл* абсолютного спирта, содержащего около 112 *г* (6,6 моля) аммиака, добавляют 20,3 *г* (0,1 моля) β-(*п*-фторфеиил)-этилбромида. Склянку плотно закрывают и выдерживают 10 дней при комнатной температуре. Затем спирт отгоняют, добавляют 10%-ного раствора едкого иатра, экстрагируют отделившийся амин эфиром, эфирный экстракт сушат едким кали и перегоняют. Темп. кип. 99—100° прн 24 *мм*. Выход 9,5 *г* (68%).

В остатке от перегонки 4—5 *г* смеси вторичного и третичного аминов.

Аммонолиз галоидных алкилов жидким аммиаком

К стр. 448. При аммонолизе дихлорэтана жидким аммиаком получают этилендиамин и некоторое количество более высококипящих соединений. Вакуумной разгонкой этого «аминного остатка» с последующей дробной кристаллизацией пикратов выделены полиамины, в том числе около 10% триэтилентетрамина, около 25% тетраэтиленпентамина и около 30% пентаэтиленгексамина[35].

Аммонолизом смеси дигалоидных алкилов в жидком аммиаке были получены спермидин[36] и полиамины — гомологи спермина[37].

При аммонолизе третичных иодидов получаются только олефины[38].

О синтезе высокомолекулярных аминов аммонолизом галоидных алкилов см.[39].

К стр. 449. О получении аминов действием на галоидные алкилы амида натрия в жидком аммиаке см.[40].

При действии амида натрия на галоидные алкилы в присутствии соединений с подвижным атомом водорода происходит отщепление галоидоводорода и конденсация.

Эта реакция использована для синтеза различных сложных соединений, содержащих аминогруппу[41]. В качестве соединений

---

[34] Suter, Weston, Am. Soc. **63**, 602 (1941).

[35] Huntchinston, Collett, Lazzell, Am. Soc. **67**, 1966 (1945).

[36] Braun, Lotz, Warne, Pinkernelle, Rohland, Pohl, Dengel, Arnold, **B. 70B**, 979 (1937); Braun, Pinkernelle, B. **70B**, 1230 (1937).

[37] Alphen, Rec. **56**, 342 (1937); **58**, 544, 1105 (1939); см. также Alphen, Rec. **59**, 32 (1940); C. **1940**, I, 2146; Kharasch, Fuchs, J. org. Chem. **9**, 359 (1944); C. A. **38**, 6281 (1944).

[38] Shreve, Rothenberger, Ind. Eng. Chem. **29**, 1361 (1937); Shreve, Burtsfield, Ind. Eng. Chem. **33**, 218 (1941).

[39] Ralston, Hoerr, Hoffmann, Am. Soc. **64**, 97 (1942); C. A. **36**, 1229 (1942); Hoffmann, Boyd, Ralston, Am. Soc. 64, 498 (1942); C. A. **36**, 2774 (1942); Ralston, Hoerr, Am. Soc. **64**, 772 (1942); C. A. **36**, 3085 (1942); Спасокукоцкий, Маркова Шатенштейн, ЖОХ **15**, 42 (1945).

[40] Kraus, White, Am. Soc. **45**, 768 (1923); C. **1923**, III, 49; White, Am. Soc. **45**, 779 (1923); C. **1923**, III, 50; White, Knight, Am. Soc. **45**, 1780 (1923); C. **1923**, I, 1359; Kraus, Kawamura, Am. Soc. **45**, 2756 (1923); C. **1923**, I, 2779; Dean, Bercket, Am. Soc. **52**, 2823 (1930); C. **1930**, II, 2636.

[41] Eisleb, B. **74B**, 1433 (1941); C. A. **36**, 5465 (1942).

с подвижным атомом водорода были взяты фенилбензилкетон, пиррол, иодол (тетраиодпиррол), α-метилиндол и некоторые нитрилы. В качестве галоидного алкила — диалкиламиноэтилхлориды. В фенилбензилкетоне и цианистом бензиле конденсация происходила по подвижной метиленовой группе, в случае пиррола и α-метилиндола — происходило алкилирование иминогруппы гетероцикла.

Так, из 34 *г* фенилбензилкетона, 25 *г* диэтиламиноэтилхлорида и 8 *г* амида натрия (смесь растворяют в 150 *мл* толуола, амид натрия вносят при 45—50°, затем нагревают 1 час до 100°) получается 41 *г* α-фенил-γ-диэтиламинобутирофенона

$$C_6H_5-CO-\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH_2}} + Cl-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2 \xrightarrow{NaNH_2} \longrightarrow C_6H_5-CO-\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$$

Аналогично из 100 *г* пиррола, 200 *г* диэтиламиноэтилхлорида и 60 *г* амида натрия (смесь растворяют в 450 *мл* бензола, нагревают 1 час при 40—50° и 3 часа при 80°) получается 162 *г* N-(β-диэтиламиноэтил)-пиррола. Темп. кип. 223—225° при 760 *мм*. Темп. пл. гидрохлорида (моно) 113—114°.

Галоид, находящийся у двойной углерод-углеродной связи, обычно весьма мало подвижен и трудно замещается. Хлор в эфирах β-хлоркротоновой кислоты замещается на аминогруппу только при многочасовом стоянии с жидким аммиаком в запаянной трубке при комнатной температуре [42]

$$CH_3-\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}=CH-COOR \longrightarrow CH_3-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}=CH-COOR$$

Исследована реакция аминов и амидов с α-бромпроизводными α, β-непредельных кетонов [43].

О действии аммиака и аминов на α-галоидокетоны см. [44].

К стр. 452. Изобутирамид получается действием 28%-ного раствора аммиака на хлорангидрид изомасляной кислоты при температуре не выше 15°. Выход 78—83% [45].

О получении амидов из хлорангидридов см. также [46].

---

[42] Shriner, Keyser, Am. Soc. **69**, 286 (1938).

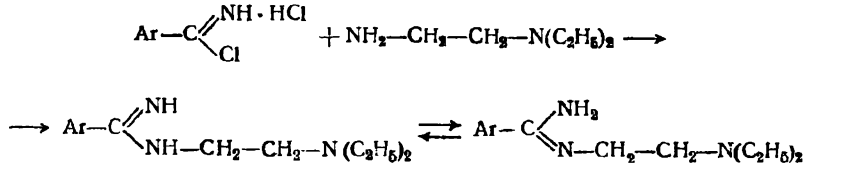
[43] Cromwell, Cram, Am. Soc. **65**, 301 (1943); C. A. **37**, 2738 (1943); Cromwell, Witt, Am. Soc. **65**, 308 (1943); C. A. **37**, 2739 (1943).

[44] Гольдфарб, Андрейчук, Доклады АН СССР **15**, 467 (1937); Гольдфарб, Катренко, Доклады АН СССР **27**, 673 (1940); Matheson, Humphries, Soc. **1931**, 2514; C. **1931**, II, 3605; Baker, Soc. **1931**, 2416; **1932**, 1148; C. **1932**, I, 56; II, 2638; Julian, Meyer, Magnani, Cole, Am Soc. **67**, 1203 (1945); Corrigan, Langerman, Moore, Am. Soc. **67**, 1894 (1945).

[45] Kent, McElvain, Org. Syntheses **25**, 61 (1945); C. A. **40**, 307 (1945).

[46] Kleene, Am. Soc. **63**, 3538 (1941); C. A. **36**, 1019 (1942); Jones, Zomlefer, Hawkins, J. org. Chem. **9**, 500 (1944); Breslov, Hauser, Am. Soc. **67**, 686 (1945).

При действии диэтиламиноэтиламина на арилимидхлориды получаются с хорошим выходом амидины[47]



Так же реагируют и ароматические амины[48].

Аммонолиз галоидных арилов

К стр. 455. О замещении галоида на аминогруппу действием аммиака и аминов на галоидонитронафталины[49] и нитрохлорбензол[50], а также об аммонолизе галоидозамещенных тетралина, декалина[51], хинолина[52] и бензофурана[53] см. литературу.

Получение аминоацеталей

К стр. 460. **Получение аминоацеталя из бромацеталя**[54]. В автоклав помещают 197 *г* диэтилбромацеталя и 250 *мл* абсолютного этилового спирта, после чего прибавляют жидкий аммиак и нагревают 12 час. при 120—130°. Аминоацеталь получается с выходом 32—39%. Кроме того, образуется 11—14% диацетальимина.

Замена галоида действием фталимида по методу Габриеля

К стр. 461. Гидролиз фталимидных производных с помощью гидразина[55] идет при низких температурах и значительно быстрее, чем со щелочью или соляной кислотой. Расщепление быстро идет

---

[47] Curd, Raison, Soc. **1947**, 154; C. A. 41, 5137 (1947).

[48] См., например, Walther, Grossmann, J. pr. [2], **78**, 478 (1908); Wu Hao-Tsing, Am. Soc. **66**, 1421 (1944).

[49] Kam, Rec. **45**, 564, 722 (1926); C. **1926**, II, 1272, 3046; см. также Kremer, Am. Soc. **61**, 1321 (1939); C. **1939**, II, 2224.

[50] Ворожцов, Кобелев, ЖОХ **9**, 1043, 1047, 1106, 1465 (1939).

[51] Braun, Weissbach, B. **63**, 3052 (1930); C. **1931**, I, 780.

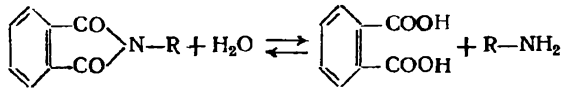
[52] Jansen, Wibaut, Rec. **56**, 709 (1937).

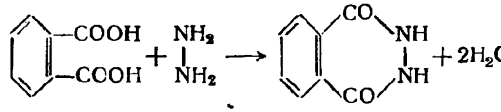
[53] Gilman, Avakian, Am. Soc. **67**, 349 (1945).

[54] Allen, Clark, Org. Syntheses **24**, 3 (1944); C. A. **38**, 5799 (1944).

[55] Ing, Manske, Soc. **1926**, 2348; Manske, Am. Soc. **51**, 1202 (1929); Can. J. Research **4**, 591 (1931); C. A. **25**, 4880 (1931). См. также Miki, Robinson, Soc. **1927**, 240; Hinegardner, Johnson, Am. Soc. **52**, 3724, 4139, 4141 (1930); French, Ungnade, Poe, Eilers, Am. Soc. **67**, 882 (1945).

в спиртовой среде, но почти не идет в водной. Беэр и Кочетков [56] предполагают, что гидразин смещает равновесие в системе

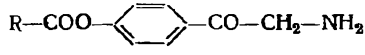




При применении солянокислого гидразина выходы значительно хуже, чем при использовании гидразингидрата.

О методиках получения γ-аминомасляной кислоты [57] из фталимида и γ-хлорбутиронитрила, β-бромэтилфталимида [58] из бромистого этилена, этилового эфира фталимидмалоновой кислоты [59] из броммалонового эфира бензилфталимида [60] из хлористого бензила, а также о получении фталимидным способом β-аминоэтиларилкетонов [61], асимметрических диалкилзамещенных аминов [62], путресцина [63] и других полиметилендиаминов [64] см. литературу.

К стр. 479. Аминокетоны типа



легко получаются действием гексаметилентетрамина на соответствующее бромпроизводное [65].

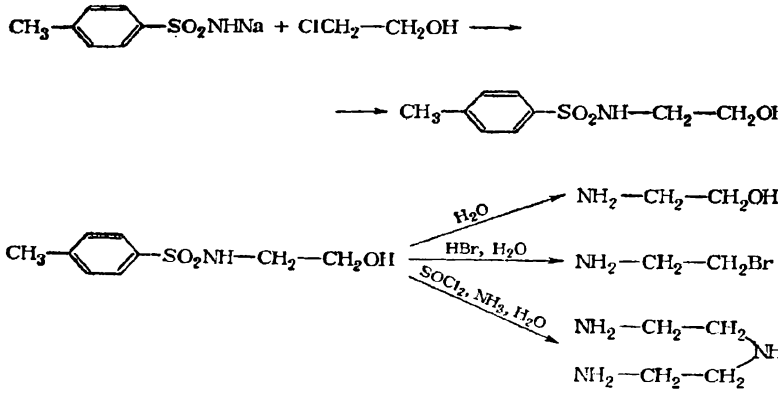
Замена галоида действием *п*-толуолсульфамида

К стр. 481. Натриевое производное *п*-толуолсульфамида в ряде случаев успешно заменяет дорогой фталимид калия. Так, этим

---

[56] Беэр, Кочетков, ЖОХ **10**, 714 (1940).
[57] Синтезы органических препаратов **5**, 14 (1938).
[58] Синтезы органических препаратов **2**, 72 (1932).
[59] Синтезы органических препаратов **2**, 289 (1932).
[60] Синтезы органических препаратов **3**, 19 (1935).
[61] Davies, Powell, Am. Soc. **67**, 1466 (1945).
[62] Muller, Kraus, M. **61**, 219 (1932); Магидсон, Григоровский, ЖОХ **6**, 806 (1936); Amundsen, Sanderson, Org. Syntheses **24**, 44 (1944); C. A. **38**, 5795 (1944); Kharasch, Fuchs, J. Org. Chem. **9**, 359 (1944); C. A. **38**, 6281 (1944); French, Ungnade, Poe, Eilers, Am. Soc. **67**, 882 (1945).
[63] Langenbeck, Woltersdorf, Blachitzky, B. **72**, 671 (1939) (получение путресцина из бутадиена).
[64] French, Ungnade, Poe, Eilers, Am. Soc. **67**, 882 (1945).
[65] Corrigan, Langerman, Moore, Am. Soc. **67**, 1894 (1945).

методом из этиленхлоргидрина были получены этаноламин, бромэтиламин и β,β′-диаминодиэтиламин[66]



Додециламин с хорошим выходом был получен совместным нагреванием до 220° хлористого додецила и натриевого производного *n*-толуолсульфамида с последующим сплавлением с едким кали[67].

Замена галоида действием мочевины

К стр. 482. Ароматические галоидонитросоединения при нагревании с мочевиной до 130—150° с почти количественным выходом образуют соответствующие N-арилмочевины. Последние гидролизуются соляной кислотой с образованием аминов. Преимущество метода — высокая чистота получающихся соединений[68].

При действии мочевины на α-галоидокетоны образуются оксазолы. Соответственно тиомочевина дает тиазолы[69].

Замена галоида действием амидов монокарбоновых кислот

Амиды простейших карбоновых кислот, как, например, ацетамид, могут также быть использованы для замены галоида на аминогруппу.

Так, при нагревании ацетамида до 200—220° с алкилбромидами образуются ацетиламины[70], которые легко можно гидролизовать до аминов. Выход достигает 80—90%. При получении

---

[66] Peacock, Dutta, Soc. **1934**, 1303; C. 1935, I, 47; Peacock, Soc. **1936**, 1518; C. **1937**, I, 2581; Peacock, Gwan, Soc. **1937**, 1468; C. **1937**, II, 3307.

[67] Герм. пат. 637771 (1936); C. **1937**, I, 4558.

[68] Bentlay, брит. пат. 263552 (1925); C. **1927**, I, 2013; Pfister, ам. пат. 1752998 (1925); C. **1930**, II, 466.

[69] См., например, Dodson, King, Am. Soc. **67**, 2242 (1945); Sprague, Land, Ziegler, Am. Soc. **68**, 2155 (1946).

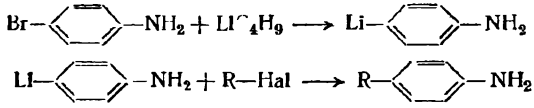
[70] Nicholas, Erickson, Am. Soc. **48**, 2174 (1926); C. **1926**, II, 1751; Erickson, B. **59**, 2665 (1926); C. **1927**, I, 271.

высших аминов (например, додециламина) гидролиз ацетильного производного рекомендуется производить сплавлением с едким кали [71].

Вместо ацетамида могут быть применены амиды других карбоновых кислот [72].

Замена галоида через металлорганические соединения

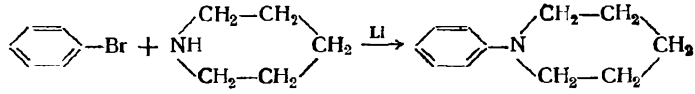
К стр. 482. Литийорганические соединения позволяют заменить галоид как на диалкиламиногруппу, так и на радикал, содержащий аминогруппу. Так, например, из *п*-броманилина обменным разложением с бутиллитием (в эфире при —60°) образуется *п*-литийанилин. Реакцией последнего с галоидными алкилами были получены *п*-алкильные производные анилина [73]



При действии диэтиламида лития на галоидные алкилы с хорошим выходом получаются третичные амины [74]

$$C_4H_9Br + LiN(C_2H_5)_2 \longrightarrow C_4H_9N(C_2H_5)_2$$

Можно эту реакцию проводить проще, вводя металлический литий в смесь галоидопроизводного и вторичного амина



Получение N-фенилпиперидина [74]. В трехгорлую колбу емкостью 500 *мл* вливают 45 *г* пиперидина, перегнанного над натрием, и 18,1 *г* бромбензола. Затем в течение 3 час. вносят 0,923 *г* очень мелко измельченного металлического лития. Колбу нагревают на масляной бане и отгоняют непрореагировавший пиперидин. К остатку добавляют воды для растворения бромистого лития, охлаждают и экстрагируют несколько раз бензолом. Из полученного бензольного экстракта фракционированием получают N-фенилпиперидин. Темп. кип. 245—255°. Выход 70%.

Для получения третичных аминов с помощью литийорганических соединений могут быть применены также алкоксиметиламины [75]

$$R'—Li + C_2H_5O—CH_2—NR_2 \longrightarrow R'—CH_2—NR_2$$

О реакциях магнийорганических соединений с нитрилами см. стр. 1151.

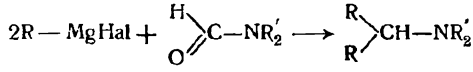
---

[71] Герм. пат. 637771 (1933); С. **1937**, I, 4558.
[72] Фр. пат. 796500 (1932); С. **1932**, II, 122.
[73] Gilman, Stuckwisch, Am. Soc. **63**, 2844 (1941); С. А. **36**, 423 (1942).
[74] Horning, Bergstrom, Am. Soc. **67**, 2110 (1945).
[75] Шевердина, Кочешков, ЖОХ **8**, 1825 (1938); см. также Prévost, Cerf, C. r. **216**, 771 (1943); С. А. **38**, 4563 (1944).

При действии арилмагнийгалогенидов на кетоксимы образуются либо этиленимины, либо β-аминоспирты в зависимости от условий разрушения магнийорганического комплекса. Алкилмагнийбромиды образуют преимущественно этиленимины[76].

О методах получения этиленимина и его гомологов см. обзор[77].

При действии магнийорганических соединений на диалкилформамид получаются третичные амины[78]



Шевердина и Кочешков[79] разработали метод синтеза первичных аминов действием смешанных магнийорганических соединений на α-метилгидроксиламин. Выходы аминов достигают 80%. Исходный α-метилгидроксиламин[80] получается из нитрита натрия, бисульфита натрия и диметилсульфата. Вместо α-метилгидроксиламина могут применяться другие α-алкилгидроксиламины, а вместо магнийорганических соединений — литийорганические.

Получение солянокислого изоамиламина из изоамилмагнийбромида и α-метилгидроксиламина[79]. Магнийорганическое соединение приготовляют обычным способом из 26,7 *г* изоамилбромида (0,15 моля) и 4 *г* магния (0,15 моля + 10% избытка) в 150 *мл* абсолютного эфира. Магний предварительно активируют иодом. По окончании прибавления бромида реакционную смесь нагревают 2 часа и избыток магния отфильтровывают через стеклянный фильтр № 2 под давлением азота около 0,1 *ат*. Выход изоамилмагнийбромида 46%.

130 *мл* полученного реактива помещают в колбу емкостью 300 *мл* и при сильном механическом перемешивании и наружном охлаждении от —10 до —15° постепенно прибавляют раствор 1,19 *г* α-метилгидроксиламина в 50 *мл* абсолютного эфира. На поверхности смеси появляется белый осадок, быстро оседающий на дно. Реакционная смесь приобретает бледножелтый цвет и сильно густеет. Смесь разлагают водой (причем наблюдается незначительное разогревание) и соляной кислотой. Кислый водный слой отделяют и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток переносят в круглодонную колбу емкостью 500 *мл*, сильно подщелачивают и свободный амин перегоняют с водяным паром в соляную кислоту. Полученный раствор экстрагируют бутиловым спиртом, экстракт выпаривают на водяной бане и сушат в эксикаторе над серной кислотой. Получается 2,23 *г* солянокислого изоамиламина (71,4%).

Аналогичным способом из пентаметилендибромида и α-бензилгидроксиламина получается пентаметилендиамин (кадаверин) с выходом 56%.

О получении аминов действием металлорганических соединений на хлорамин см.[81].

---

[76] K. Campbell, B. Campbell, J. org. Chem. **9**, 184 (1944).
[77] Jones, J. org. Chem. 9, 484 (1944).
[78] Maxim, Marrodineanu, Bl. [5], **3**, 1084 (1936).
[79] Шевердина, Кочешков, Изв. АН СССР **1941**, 75.
[80] Traube, Ohbendorf, Zandee, **B. 53**, 1487 (1920).
[81] Coleman, Hermanson, Johnson, Am. Soc. **59**, 1896 (1937); C. **1938**, I, 2155; Coleman, Blomquist, Proc. Iowa Acad. Sci. **43**, 201 (1936); C. **1938**, II, 1574; Coleman, Andersen, Hermanson, Am. Soc. **56**, 1381 (1934).

Замена гидроксила аминогруппой

Замена гидроксила спиртов

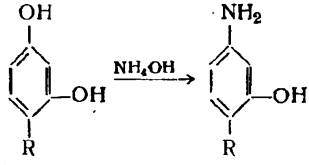
К стр. 486. Каталитический метод получения аминов из спиртов в настоящее время широко используется в промышленности. Для получения аминов спирт и аммиак пропускают над катализатором при 300—400°. В качестве катализаторов применяют окись алюминия, силикагель, окись вольфрама, окись бора, окись титана и др. Помимо первичных при этом получаются вторичные и третичные амины [82].

Над металлическими катализаторами (никель, кобальт, медь, железо и др.) реакция идет при более низких температурах (180—250°), если применять давление до 100—200 *ат*. Особенно хорошо работают никелевые катализаторы и платина на силикагеле [83].

Замена гидроксила фенолов

К стр. 488. Фенолы гладко (с выходом 90%) превращаются в амины при нагревании с аммиаком до 350—400° (давление 15 *ат*) в присутствии окиси алюминия, хлорного железа или хлорной меди [84]. При нагревании с первичными или вторичными алкиламинами над дегидратирующими катализаторами фенолы образуют алкиларилами ны или соответственно диалкиларил-амины [85].

К стр. 492. *м*-Аминофенолы с хорошими выходами получаются при нагревании алкилрезорцинов с водным аммиаком, хлористым аммонием и бисульфитом натрия [86]



Получение 2-гексил-5-аминофенола из 4-гексилрезорцина. Смесь 19,3 *г* гексилрезорцина, 5,4 *г* хлористого аммония, 10,4 *г* бисульфита натрия и 25 *мл* концентрированного водного раствора аммиака запаивают в трубку из стекла пайрекс. Трубку помещают в бомбу и нагревают 4 часа до 240—250°. После охлаждения выпадает осадок 2-гексил-5-аминофенола, который отфильтровывают и

---

[82] Козлов, Фридман, Сов. пат. 51239 (1937); С. А. **36**, 3514 (1942); Morgan, Pratt, брит. пат. 396760 (1933); С. **1934**, I, 926; герм. пат. 607987 (1934); С. **1935**, I, 2257; брит. пат. 463711 (1937); С. **1937**, II, 857; ам. пат. 2112970 (1938); С. **1938**, II, 176; Дашкевич, Сов. пат. 59037 (1941); С. А. **39**, 947 (1945).

[83] Guyot, Fournier, Bl. [4], **47**, 203 (1930); С. **1930**, I, 2730; брит. пат. 306414, 314872, 317079 (1930); С. **1930**, I, 1052, 1536; II, 1281; Goshorn, ам. пат. 2349222 (1944); С. А. **39**, 709 (1945); Olin, McKenna, ам. пат. 2365721 (1944); С. А. **39**, 4619 (1945); Попов, ЖОХ **18**, 438 (1948).

[84] Herold, Reubold, герм. пат. 570365 (1930); С. **1933**, I, 4037; герм. пат. 564436 (1930); С. **1933**, I, 1016.

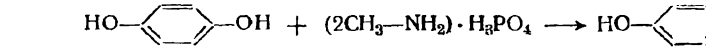
[85] Лукашевич, Ворошилов, Сов. пат. 51050 (1937); С. **1938**, II, 177; Колоч, Фридман, Сов. пат. 51239 (1937); С. А. **36**, 3514 (1942).

[86] Hartung, Minnick, Koehler, Am. Soc. **63**, 507 (1941).

сушат. Выход 14—15 *г*. После переосаждения гептаном из толуола темп. пл. 127,3—127,6°.

Тем же методом получены 2-(н.пропил)-, 2-(н.бутил)-, 2-(н.амил)-, 2-(н.гептил)- и 2-(н.октил)-5-аминофенолы.

Вместо бисульфита можно применять фосфорнокислый аммоний. Метод позволяет заменять один из гидроксилов в резорцине, гидрохиноне или пирокатехине на амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппу. Для получения N-замещенных аминофенолов употребляют вместо фосфорнокислого аммония фосфорнокислые соли аминов [87]



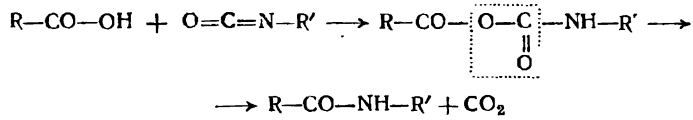
Реакция протекает при нагревании в автоклаве до 200° в течение 12 час. Выход до 70%.

О получении 6-алкиламинохинолинов из 6-оксихинолина действием аминов в присутствии бисульфита натрия см. [88]; о механизме реакции с бисульфитом см. [89].

Замена гидроксила кислот

К стр. 494. О получении диамида адипиновой кислоты из адипиновой кислоты и аммиака см. [90].

Замещенные амиды могут быть получены действием изоцианатов на карбоновые кислоты в среде бензола [91]



О замене гидроксила кислот на группу —NHR или —NR_2 см. также стр. 1181.

О получении мочевины из углекислоты и аммиака см. стр. 1138.

Замена оксалкила аминогруппой

Замена оксалкила, связанного с арилом

К стр. 500. О замене метоксигруппы на группу —NHR в ряду хинонов [92] и гетероциклических соединений см. [93].

---

[87] Bean, Donovan, ам. пат. 2376112 (1945); C. A. **39**, 4630 (1945).

[88] Коган, Райхман, ЖПХ **12**, 1393 (1939).

[89] Богданов, ЖОХ. **2**, 9 (1932); см. также Ворожцов, Ж. **47**, 1669 (1915); Ж. **61**, 483 (1929). О методе Бухерера см. обзор. Органические реакции, I, стр. 133—162 (1948).

[90] Зороастрона, Рафиков, Б. Арбузов, Изв. АН СССР **1945**, 120.

[91] Naegeli, Grünhut, Lendorf, H. c. A. **12**, 238 (1929).

[92] Anslow, Raistrick, Soc. **1939**, 1446; C. **1940**, I, 364.

[93] Leonard, Curtin, J. org. Chem. **11**, 341 (1946).

При нагревании в автоклаве тиоэфиров с аминами группа —S—CH_3, связанная с ароматическим ядром, замещается на алкиламиногруппу [94]

$$Ar—S—CH_3 + NH_2—R \longrightarrow Ar—NH—R + CH_3—SH$$

Замена оксалкила, связанного с ацилом

К стр. 500. При действии раствора калия в жидком аммиаке на сложные эфиры β-фенилэтилового спирта получаются соответствующие амиды кислот и стирол [95]

$$R—CO—O—CH_2—CH_2—C_6H_5 \longrightarrow R—CO—NH_2 + CH_2=CH—C_6H_5$$

Об аммонолизе сложных эфиров действием амида натрия см. обзорную статью [96].

При действии газообразного аммиака в присутствии катализаторов на эфиры высших кислот наблюдается расщепление с образованием аминов. Так, при пропускании этилстеарата и аммиака над окисью алюминия при 400—600° были получены пентаметилендиамин, гексаметилендиамин, фенхиламин и др. [97].

О реакции диацилуретанов с аммиаком и первичными аминами см. [98]; методики получения хлорацетамида [99] из этилового эфира монохлоруксусной кислоты и пианацетамида из эфира цианоуксусной кислоты см. [100].

Замена оксалкила, связанного с альдиминовым остатком

Образование амидинов из иминоэфиров

К стр. 503. Дроздов и Бехли [101] доказали, что основания иминоэфиров совершенно не реагируют с аммиаком и аминами в среде индиферентного растворителя. В среде абсолютного спирта реакция хотя и протекает, но с ничтожным выходом амидина. Для гладкого течения процесса в среде бензола (или другого индиферентного растворителя) необходимо внести стехиометрическое количество хлористого аммония. В среде же абсолютного спирта достаточно небольшого количества хлористого аммония (или соли амина), которые, повидимому, действуют каталитически.

Получение бутирамидина. В 100 *мл* абсолютного этилового спирта, насыщенного аммиаком, вносят при перемешивании 2 *г* сухого гидрохлорида этилового иминоэфира масляной кислоты. Перемешивают смесь 2 часа, причем выделяющийся вначале осадок хлористого аммония почти полностью переходит

---

[94] Leonard, Curtin, J. org. Chem. **11**, 349 (1946).
[95] Hauser, Shivers, Skell, Am. Soc. **67**, 409 (1945); C. A. **39**, 1856 (1945).
[96] Bergstrom, Fernelius, Chem. Rev. **12**, 142 (1933); **20**, 459 (1937).
[97] Raison, ам. пат. 1991955 (1934); C. **1935**, II, 279.
[98] Basterfield, Dyck, Can. J. Research **20B**, 240 (1942); C. A. **37**, 1991 (1943).
[99] Синтезы органических препаратов **2**, 225 (1932).
[100] Там же, стр. 263.
[101] Дроздов, Бехли, ЖОХ **14**, 280, 480 (1944).

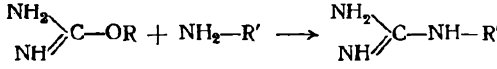
в раствор. Жидкость отделяют от остатка кристаллов и фильтрат упаривают на водяной бане. После охлаждения выпадает кристаллический осадок гидрохлорида бутирамидина, который отсасывают, промывают спиртом и сушат. Темп. пл. 107—108°. Выход 1,2 *г* (75%).

О методике получения гидрохлорида этилацетиминоэфира и ацетамидиина см. «Синтезы органических препаратов» [102].

О получении амидинов см. также [103].

Замена группы —OR или —SR, связанной с амидинной группой

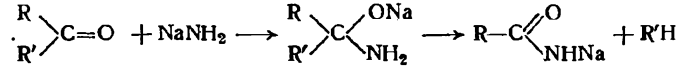
К стр. 506. Эфиры изомочевины или изотиомочевины сравнительно легко замещают группу —OAlk (соответственно —SAlk) на аминогруппу с образованием гуанидинов [104]



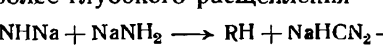
Мочевина (аналогично тиомочевина) с первичными аминами реагирует иначе. Происходит выделение аммиака и образование N-алкилмочевины [105].

Замена алкила или арила аминогруппой

К стр. 506. Шёнберг [106] установил, что расщепление продукта присоединения амида натрия к диарилкетону наступает при полном отсутствии воды, причем образуется N-натрийпроизводное амида



Фрейдлин и Лебедева [107], проводя реакцию при 180—220°, получили продукты более глубокого расщепления



---

[102] Синтезы органических препаратов **2**, 41 (1932).

[103] Дроздов, Бехли, ЖОХ **14**, 472 (1944); Ashley, Barber, Ewins, Newberg, Self, Soc. **1942**, 103; C. A. **36**, 3498 (1942); Newbery, Easson, брит. пат. 549639 (1942); C. A. **38**, 1326 (1944); Dalaby, Harispe, Bl. [5], **10**, 580 (1943); C. A. **38**, 4572 (1944); Sinsker, Bogert, Am. Soc. **66**, 191 (1944); Shriner, Newmann, Chem. Rev. **35**, 351 (1944) (обзор литературы, 178 названий); Curd, Raison, Soc. **1947**, 154; C. A. **41**, 5137 (1947).

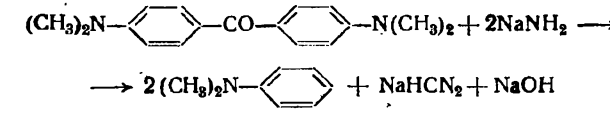
[104] Heyn, фр. пат. 618064 (1926); C. **1927**, II, 503; Kumagai, Kawai, Shikinami, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) **4**, 23 (1928); C. **1928**, I, 2843; Kumagai, Kawai, Shikinami, Hosono, Scient. Papers Inst. Phys. Chem. Research **9**, 271 (1928); C. **1929**, I, 1439, брит. пат. 285873 (1928); C. **1930**, I, 3609.

[105] Buck, Baltzy, Ardis, Am. Soc. **66**, 311 (1944); Weisel, Mosher, Whitmore, Am. Soc. **67**, 1055 (1945); Boon, Soc. **1947**, 307; C. A. **41**, 5447 (1947).

[106] Schönberg, A. **436**, 205 (1924); B. **58**, 580 (1925).

[107] Фрейдлин, Лебедева, ЖОХ **9**, 1589 (1939).

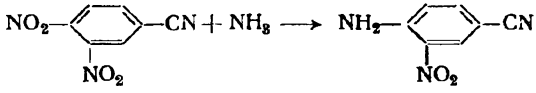
Так, расщеплением кетона Михлера был получен диметиланилин



О получении амидов действием амида натрия на кетоны см. также [108].

Замена нитрогруппы аминогруппой

К стр. 507. При действии водного аммиака на 3, 4-динитробензонитрил получается 3-нитро-4-аминобензонитрил с выходом 71%



Так же реагирует пиперидин, давая 3-нитро-4-(1′-пиперидино)-бензонитрил [109].

О получении тринитрометиламина аммонолизом тетранитрометана см. [110].

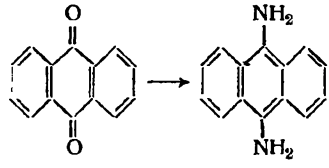
О замене нитрогруппы на аминогруппу см. также стр. 371.

Замена кислорода имииогруппой

Замена кислорода в карбонильной группе

К стр. 508. Никитин и Абрамова [111] изучали реакцию фурфурола с аммиаком в присутствии щелочных катализаторов.

Ворожцов и Шкитин [112] действовали на антрахинон аммиаком и сульфитом. При этом получился мезо-диаминоантрацен



[108] Semmler, B. **39**, 2577 (1906) (расщепление фенхона); Mentzer, Buu-Hoï, Cagniant, Bl. [5], **9**, 813 (1942); C. A. **38**, 3261 (1944); Cagniant, Mentzer, Buu-Hoï, Bl. [5], **10**, 145 (1943); C. A. **38**, 3976 (1944) (расщепление арилпропнофенонов); Cagniant, Buu-Hoï, Bl. [5], **10**, 349 (1943); C. A. **38**, 2331 (1944).

[109] Goldstein, Voegeli, H. c. A. **26**, 1125 (1943); C. A. **38**, 78 (1944).

[110] Schmidt, Sunderlin, Cole, J. org. Chem. **9**, 419 (1944).

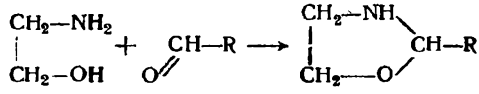
[111] Никитин, Абрамова, ЖОХ **9**, 1347 (1939); о фурфуральиминах см. также: Умнова, ЖОХ **10**, 569 (1940).

[112] Ворожцов, Шкитин, ЖОХ **10**, 883 (1940).

N-Алкилальдимины с хорошим выходом (75—90%) получаются при взаимодействии альдегидов с первичными аминами в спиртовой среде при 40°[113].

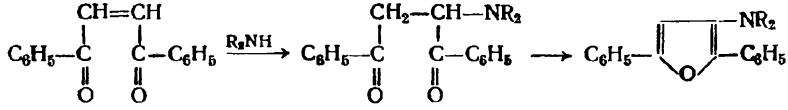
О получении бензилиденанилина из бензальдегида и анилина см. Синтезы органических препаратов[114].

При взаимодействии алифатических альдегидов с этаноламином образуются оксазолидины[115]



1,4-Дикетоны при действии аммиака или первичных аминов легко циклизуются с образованием N-замещенных пирролов[116]. При действии диаминов получаются N,N'-дипирриларопроизводные[117].

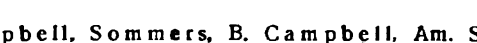
При действии вторичных аминов на 2,3-непредельные 1,4-дикетоны получаются β-аминопроизводные фурана[118]



При действии первичных аминов на 1,2-дикетоны наблюдается циклизация с образованием оксазолов[119].

О продуктах взаимодействия ароматических аминов с формальдегидом см.[120] (см. также стр. 1144).

Хлорамин так же легко присоединяется к альдегидам, как и аммиак. Восстановлением образовавшегося N-хлоральдимина с хорошим выходом получают первичные амины[121]



---

[113] K. Campbell, Sommers, B. Campbell, Am. Soc. **66**, 82 (1944); Cromwell, Hoeksema, Am. Soc. **67**, 1658 (1945); см. также Henze, Humphreys, Am. Soc. **64**, 2878 (1942); Cromwell, Babson, Harris, Am. Soc. **65**, 313 (1943).

[114] Синтезы органических препаратов **1**, 39 (1932).

[115] Senkus, Am. Soc. **67**, 1515 (1945).

[116] См. например, Paal, B. **18**, 2254 (1885); Ciamician, B. **45**, 1543 (1912); Blicke, Gearien, Warzynski, Faust, Am. Soc. **67**, 240 (1945); Gilman, Stuckwisch, Nobis, Am. Soc. **68**, 326 (1946).

[117] Bishop, Am. Soc. **67**, 2261 (1945).

[118] McCoy, Day, Am. Soc. **65**, 1956 (1943).

[119] Lutz, Bailey, Am. Soc. **67**, 2229 (1945); Lutz, Bailey, Shearer, Am. Soc. **68**, 2224 (1946).

[120] Дроздов, ЖОХ **1**, 1171 (1931); Clemo, Smith, Soc. **1928**, 2423; Maffei, G. **58**, 261 (1928); C. **1928**, II, 1333; Smith, Welch, Soc. **1934**, 730; C. **1935**, II, 597.

[121] Hauser, Am. Soc. **52**, 1108 (1930); C. **1930**, I, 2880.

Действие амидов кислот на альдегиды и кетоны

Бишов [122] показал, что при действии эфиров карбаминовой кислоты (уретанов) на альдегиды и некоторые кетоны образуются производные метилендиамина

$$R{-}CH{=}O + 2NH_2{-}COOR' \longrightarrow R{-}CH\begin{matrix}NH{-}COOR'\\ NH{-}COOR'\end{matrix}$$

Аналогично действуют амиды карбоновых кислот [123].

С формамидом при более жестких условиях идет восстановление до первичного амина (см. стр. 1134).

Об образовании метилениминов см. [124].

Замена кислорода, служащего мостом в ангидриде

К стр. 509. Методики получения сукцинимида из ангидрида янтарной кислоты см. [125], фталимида из фталевого ангидрида и уксуснокислого аммония см. [126].

Замена кислорода в простых эфирах

При пропускании простых алифатических эфиров в токе аммиака над окисью алюминия или окисью тория получаются вторичные амины. При пропускании диэтилового эфира и анилина над окисью алюминия при 200—400° происходит совместная дегидратация этих веществ с образованием диэтиланилина [127]

$$C_6H_5{-}NH_2 + O\begin{matrix}C_2H_5\\ C_2H_5\end{matrix} \longrightarrow C_6H_5{-}N\begin{matrix}C_2H_5\\ C_2H_5\end{matrix}$$

Выход достигает 75%.

С этой же точки зрения может рассматриваться реакция совместной дегидратации тетрагидрофурана с аммиаком или аминами, подробно исследованная Юрьевым [128].

О получении кетанилов при действии кеталей на анилин см. [129].

---

[122] Бишов, B. **7**, 628, 1087 (1874); см. также Pulvermacher, B. **25**, 310 (1892); **26**, 955 (1893); Martell, Herbst, J. org. Chem. **6**, 878 (1941); Lewis, Butler, Martell, J. org. Chem. **10**, 145 (1945); Kraft, Herbst, J. org. Chem. **10**, 483 (1945).

[123] Pandya, Varghese, Proc. Indian Acad. Sci. **14A**, 18, 25 (1941); C. A. **36**, 1358 (1942); Ittyerah, Pandya, Proc. Indian Acad. Sci. **15A**, 258 (1942); C. A. **37**, 2725 (1943); Agarwal, Pandya, Tripathi, J. Indian Chem. Soc. **21**, 383 (1944); C. A. **39**, 4595 (1945).

[124] Graymore, Soc. **1942**, 29.

[125] Синтезы органических препаратов 5, 78 (1938).

[126] Соколова, Лященко, Сов. пат. 58479 (1940); C. A. **38**, 5844 (1944).

[127] Chatterjee, Sanyal, Goswami, J. Indian Chem. Soc. **15**, 399 (1938); C. **1939**, I, 1161.

[128] Юрьев, Ученые записки МГУ, вып. 79 (1945).

[129] Claisen, B. **29**, 1005, 2931 (1896); B. **31**, 1010 (1898); B. **40**, 3903 (1907).

К стр. 511. О каталитической замене кислорода в пятичленных гетероциклических соединениях см. работы Юрьева с сотрудниками [130].

О получении пиридина из фурфуриламина см. [131].

Образование пиридина из α-пиррилметиламина см. у Путохина [132].

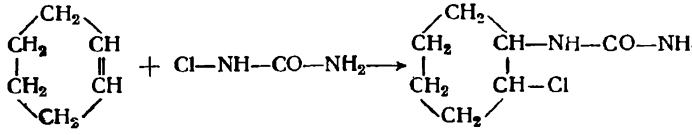
Присоединение аммиака или его производных по месту двойных и тройных связей

Присоединение по двойной связи углерод — углерод

К стр. 512. Многие олефины, как, например, триметилэтилен, бутадиен, циклогексен и 1,4-дигидронафталин, способны образовывать комплексы с ароматическими аминами. В более жестких условиях происходит присоединение аминов по двойной связи. Так, из циклогексена и анилина были получены *о*- и *п*-циклогексиланилин и незначительное количество N-циклогексиланилина [133].

Аммиак присоединяется к олефинам при высоких температурах (450—750°) под давлением в присутствии катализаторов [134].

Хлормочевина легко присоединяется по двойной углерод-углеродной связи. Так, из циклогексена получается 2-хлорциклогексил-мочевина [135]



Путем присоединения вторичных аминов к аллиловому спирту могут быть получены пропаноламины [136]

$$R_2NH + CH_2{=}CH{-}CH_2OH \longrightarrow R_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2OH$$

Катализатор — металлический натрий. Получаются хорошие выходы как с алифатическими, так и с ароматическими аминами.

---

[130] Юрьев, Пронина, ЖОХ **7**, 1868 (1937); Юрьев, Ракитин, ЖОХ **7**, 485 (1937); Юрьев, Миначев, Самурская, ЖОХ **9**, 1710 (1939); Юрьев, Первова, Сазонова, ЖОХ **9**, 590 (1939); Юрьев, Тронова, ЖОХ **10**, 31 (1940); Юрьев, Базан, Есафова, Селиверстова, Черняховер, ЖОХ **10**, 1839 (1940); Юрьев, Тронова, Юрилин, ЖОХ **11**, 344 (1941). Обзор работ см. Юрьев, Ученые записки МГУ, вып. 79 (1945).

[131] Wilson, Am. Soc. **67**, 693 (1945).

[132] Путохин, ЖОХ **7**, 2557 (1937).

[133] Hickinbottom, Soc. **1932**, 2396, 2646; С. **1933**, I, 767; Soc. **1934**, 1981; С. **1935**, I, 1695.

[134] Teter, ам. пат. 2381470 (1945); С. А. **39**, 5478 (1945); ам. пат. 2381473 (1945); С. А. **39**, 5253 (1945); Sloan, ам. пат. 2379939 (1945); С. А. **39**, 4256 (1945).

[135] Ribas, Papia, Cano, A. s. esp. **34**, 501 (1936); С. **1936**, II, 1905.

[136] Hromatka, B. **75B**, 131, 379 (1942).

Присоединение к кетенам

Аммиак и амины легко, часто со взрывом, присоединяются к кетенам с образованием амидов [137]

$$CH_2{=}C{=}O + NH_3 \longrightarrow CH_3{-}C(=O){-}NH_2$$

Димер кетена (дикетен) $CH_3COCH{=}CO$ образует амиды ацетоуксусной кислоты [138].

Гидроксиламин присоединяется к кетену с образованием гидроксамовой кислоты [139]

$$CH_2{=}C{=}O + NH_2OH \longrightarrow CH_3{-}C(=O){-}NHOH$$

Хлорамины также присоединяются к кетену [140]

$$CH_2{=}C{=}O + NH_2Cl \longrightarrow CH_3{-}C(=O){-}NHCl$$

$$CH_2{=}C{=}O + (CH_3)_2NCl \longrightarrow Cl{-}CH_2{-}C(=O){-}N(CH_3)_2$$

Недокись углерода C_3O_2, так же как и все кетены, легко присоединяет аммиак и амины с образованием амидов малоновой кислоты [141]

$$\begin{matrix} C{=}O \\ // \\ C \\ \backslash\backslash \\ C{=}O \end{matrix} + 2RNH_2 \longrightarrow CH_2\begin{matrix} CO{-}NHR \\ \diagdown \\ \diagup \\ CO{-}NHR \end{matrix}$$

При действии аммиака и аминов на виниловые эфиры образуются пиперидоны [142].

О присоединении аминосоединений к ненасыщенным кетонам см. [143].

Присоединение к акрилонитрилу

Реакция присоединения аммиака и аминов к α,β-непредельным нитрилам последние годы подвергалась систематическому изучению на наиболее простом и доступном объекте — акрилонитриле.

---

[137] Staudinger, H. c. A. 8, 306 (1925).

[138] Chick, Wilsmore, Soc. 97, 1978 (1910); Kaslow, Cook, Am. Soc. 67, 1969 (1945); Kaslow, Sommer, Am. Soc. 68, 644 (1946).

[139] Hurd, Cochran, Am. Soc. 45, 515 (1923).

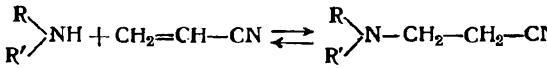
[140] Coleman, Peterson, Goheen, Am. Soc. 58, 1874 (1936).

[141] Pauw, Rec. 55, 215 (1936); C. 1936, II, 2127.

[142] Назаров, Хоменко, Изв. АН СССР 1942, 137, 226.

[143] Назаров, Хоменко, Изв. АН СССР 1942, 226; 1945, 504; Lutz, Bailey, Am. Soc. 67, 2229 (1945); Lutz, Bailey, Shearer, Am. Soc. 68, 2224 (1946); Cromwell, Chem. Rev. 38, 83 (1946) (обзор).

Присоединение акрилонитрила к аминам (цианэтилирование аминов) протекает по общей схеме [144]



К первичным аминам могут быть присоединены две молекулы акрилонитрила [145].

Аммиак может присоединить даже три молекулы акрилонитрила, причем обычно получается смесь продуктов моно-, ди- и трицианэтилирования [146].

Алифатические амины реагируют с акрилонитрилом очень энергично, низшие члены ряда с сильным разогреванием. Высокомолекулярные амины (например диоктиламин) требуют нагревания до 50—80° [147]. Так как реакция обратима, то для достижения хорошего выхода необходимо добавлять избыток одного из компонентов и давать достаточное время для установления равновесия [148].

Аминоалкоголи реагируют с акрилонитрилом с разогреванием, присоединяя акрилонитрил по общей для аминов схеме [149].

Ароматические амины вступают в реакцию с акрилонитрилом только при нагревании в присутствии уксусного ангидрида [150], ледяной уксусной кислоты [151], концентрированной серной кислоты [152].

Циклические основания типа пиперидина или морфолина, реагируют с акрилонитрилом с разогреванием так же, как и алифатические вторичные амины [153].

Аминогруппа, стоящая у пиридинового или хинолинового ядра, весьма пассивна. Так, например, α-аминопиридин и о-аминохинолин в реакцию с акрилонитрилом не вступают даже при многочасовом нагревании с различными катализаторами [154].

---

[144] Фр. пат. 718277 (1931); С. **1933**, I, 314; 742358 (1932); С. **1933**, II, 279.

[145] Whitmore, Mosher, Adams, Taylor, Chapin, Weisel, Yanko, Am. Soc. **66**, 725 (1944).

[146] Брит. пат. 404744 (1933); С. **1934**, I, 4411; Wiedeman, Montgomery, Am. Soc. **67**, 1994 (1945); Whitmore и сотр., цитировано выше; Buc, Ford, Wise, Am. Soc. **67**, 92 (1945).

[147] Whitmore и сотр., цитировано выше; Hoffmann, Jacobi, герм. пат. 598185 (1931); Frdl. **20**, I, 346; фр. пат. 742358 (1932); С. **1933**, II, 279; Utermohlen, Hamilton, Am. Soc. **63**, 156 (1941).

[148] Терентьев, Кост, ЖОХ **16**, 859 (1946); **17**, 1632 (1947).

[149] Whitmore, цитировано выше; Burckhalter, Jones, Holcomb, Sweet, Am. Soc. **65**, 2012 (1943); Bachman, Mayhew, J. org. Chem. **10**, 243 (1945).

[150] Терентьев, Кост, Потапов, ЖОХ **18**, 82 (1948).

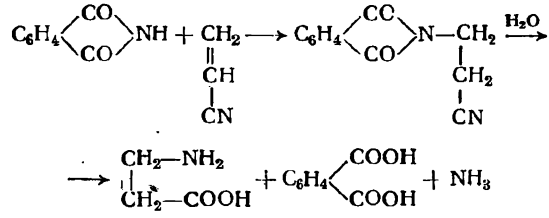
[151] Брит. пат. 465316 (1936); С. **1937**, II, 2750.

[152] Winter, Krebs, герм. пат. 620462 (1934); С. **1936**, I, 647.

[153] Whitmore, цитировано выше; Roh, Wolff, герм. пат. 641597 (1935); С. **1937**, I, 4427; Holcomb, Hamilton, Am. Soc. **64**, 1309 (1942); Терентьев, Терентьева, ЖОХ **12**, 415 (1942).

[154] Weisel, Taylor, Mosher, Whitmore, Am. Soc. **67**, 107 (1945).

Пятичленные азотсодержащие гетероциклические соединения типа пиррола и индола гладко реагируют с акрилонитрилом в присутствии щелочных катализаторов (этилат натрия, гидроокиси четвертичных аммониевых оснований) [155]. На основании этого Родионов [156] разработал лабораторный метод получения β-аланина из фталимида и акрилонитрила по следующей схеме:



О присоединении аминов и анилина к α, β-непредельным нитрилам см. также дополнения к разделу «Цианогруппа», стр. 1034.

О получении β-аминокислот, по Родионову, см. дополнения к разделу «Аминокислоты, дикетопиперазины и полипептиды», стр. 1256.

Присоединение по тройной связи углерод — углерод

К стр. 513. В присутствии катализаторов (соединения элементов 2-ой и 7-ой групп периодической системы) можно присоединить аммиак к ацетилену. Образующийся при этом виниламин диспропорционируется на этиламин и ацетонитрил [157]

$$CH{\equiv}CH + NH_3 \longrightarrow CH_2{=}CH{-}NH_2 \rightleftarrows CH_3{-}CH{=}NH$$

$$2CH_3{-}CH{=}NH \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}NH_2 + CH_3{-}C{\equiv}N$$

При высоких температурах (380°) над окисью алюминия получаются ацетонитрил, пиридин, пиррол и α-пиколин [158].

Конденсация ароматических аминов с ацетиленом в присутствии хлорной меди приводит к образованию производных хинолина [159]. В присутствии хлорной ртути получены индол и хинальдин [160].

---

[155] Фр. пат. 718277 (1931); С. **1933**, I, 314; Roh, Wolff, герм. пат. 641597 (1935); С. **1937**, I, 4427; фр. пат. 48570 (1937); С. **1938**, II, 3987; Blume, Lindwall, J. org. Chem. **10**, 255 (1945).

[156] Родионов, Ярцева, Изв. АН СССР **1948**, 251; см. также Galat, Am. Soc. **67**, 1414 (1945); Di Carlo, Lindwall, Am. Soc. **67**, 198 (1945).

[157] Бельг. пат. 366696 (1930); С. **1933**, I, 3004; брит. пат. 332258 (1930); С. **1930**, II, 2575; фр. пат. 681839 (1930); С. 1930, II, 1439.

[158] Чичибабин, Ж. **47**, 707 (1917); Meyer, Weshe, B. **50**, 434 (1917).

[159] Козлов, ЖОХ **8**, 1797 (1938).

[160] Крюк, ЖОХ **10**, 1507 (1940).

При действии ацетилена на анилин в среде азота и в присутствии ацетиленида меди получен с хорошим выходом 4-фениламинобутин-1 [161]. Повидимому, сначала образуется винилацетилен

$$2CH{\equiv}CH \longrightarrow CH_2{=}CH{-}C{\equiv}CH$$

$$C_6H_5{-}NH_2 + CH_2{=}CH{-}C{\equiv}CH \longrightarrow C_6H_5{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}C{\equiv}CH$$

Гомологи ацетилена с ароматическими аминами образуют кетимины [162]

$$R{-}C{\equiv}CH + ArNH_2 \longrightarrow \begin{matrix} R \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C{=}N{-}Ar$$

Имиды дикарбоновых кислот реагируют с ацетиленом под давлением в присутствии солей ртути с образованием N-винилимидов [163]

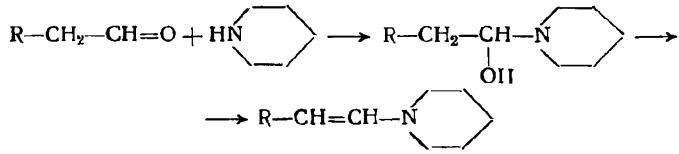
$$R\!<\!\begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix}\!\!>\!NH + CH{\equiv}CH \longrightarrow R\!<\!\begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix}\!\!>\!N{-}CH{=}CH_2$$

Присоединение по двойной связи углерод — кислород

К стр. 514. Хлораль легко присоединяет ароматические амины, образуя оксиамины (выход до 95%) [164]

$$CCl_3{-}CH{=}O + ArNH_2 \longrightarrow CCl_3{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}NHAr$$

При действии пиперидина на альдегиды также образуются оксиамины, которые при перегонке в вакууме отщепляют воду с образованием непредельных аминов [165]



Вместо пиперидина может быть взят другой вторичный амин.

Амид натрия присоединяется к ароматическим кетонам, сложным эфирам и солям карбоновых кислот (за исключением сильно энолизующихся соединений, где подвижный водород замещается на натрий) [166]

$$\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!C{=}O + NaNH_2 \longrightarrow \begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\begin{matrix} ONa \\ NH_2 \end{matrix}$$

[161] Reppe, Hecht, Gassenmeier, ам. пат. 2342493 (1944); C. A. **38**, 4623 (1944).
[162] Loritsch, Am. Soc. **61**, 1462 (1939).
[163] Брит. пат. 539332 (1941); C. A. **36**, 3807 (1942).
[164] Sumerford, Dalton, J. org. Chem. **9**, 81 (1944).
[165] Mannich, Kniss, B. **74B**, 1629 (1941); C. A. **36**, 7026 (1942).
[166] Фрейдлин, Лебедева, ЖОХ **9**, 1589 (1939).

При нагревании образовавшихся алкоголятов оксиаминов молекула расщепляется. Об этом см. стр. 1125.

О методике получения метилэнаминоацетонитрила из цианистого натрия, хлористого аммония и формальдегида см. «Синтезы органических препаратов» [166а].

К стр. 518. Для получения аминов из кетонов по Лейкарту, лучше пользоваться свежеприготовленным формамидом, который легко получается отгонкой воды от смеси муравьиной кислоты и углекислого аммония. Смесь кетона с формамидом медленно нагревают до 160—185°, причем отгоняющийся с водяным паром кетон периодически возвращается в реакционную смесь. В случае легко возгоняющихся кетонов (например, камфора) рекомендуется добавка нитробензола. Легколетучие и растворимые в воде кетоны лучше нагревать с обратным холодильником [167].

Для получения хороших выходов аминов необходимо брать не менее 4 молей формамида на 1 моль кетона. Небольшой избыток муравьиной кислоты ускоряет реакцию.

Можно пользоваться старым формамидом, но тогда необходимо к нему добавить муравьиной [168] или уксусной кислоты [169].

Что касается условий гидролиза формильных производных, то лучше не выделять чистое формильное производное, а непосредственно реакционную массу обрабатывать кислотой или щелочью [168]. Выгоднее работать с разбавленными растворами кислот или щелочей.

Высшие диалкилкетоны сравнительно трудно вступают в реакцию с формамидом. Так, 8-аминопентадекан получается с выходом 35% только при 48-часовом нагревании соответствующего кетона с формамидом (при восстановлении оксима выход всего 5%) [170]. Лучше всего идет реакция с жирноароматическими кетонами.

Магидсон и Гаркуша [171], а также почти одновременно Бобранский и Драбик [172] описали подробную методику получения важного физиологически активного вещества фенамина из фенилацетона. Магидсон и Гаркуша пользовались техническим формамидом. Формильное производное экстрагировали хлороформом и гидролизовали 40%-ной серной кислотой. Бобранский и Драбик употребляли формиат аммония; формильное производное гидролизовали, не выделяя из реакционной смеси, концентрированной соляной кислотой. Выходы фенамина в обоих случаях около 55%.

[166а] Синтезы органических препаратов, **1**, 125 (1932).

[167] Ingersoll, Brown, Kim, Beauchamp, Jennings, Am. Soc. **58**, 1808 (1936).

[168] Grosley, Moore, J. org. Chem. **9**, 529 (1944).

[169] Goodson, Wiegand, Splitter, Am. Soc. **68**, 2174 (1946); Novelli, Am. Soc. **61**, 520 (1939).

[170] Borrows, Hargreaves, Page, Resuggan, Robinson, Soc. **1947**, 197; C. A. **41**, 5091 (1947).

[171] Магидсон, Гаркуша, ЖОХ **11**, 339 (1941).

[172] Бобранский, Драбик, ЖПХ **14**, 410 (1941).

При получении аминов, по Лейкарту, не затрагивается галоид, находящийся в ядре.

Получение β(*п*-фторфенил)-изопропиламина из *п*-фторбензилметилкетоиа [173]. 8,7 *г* (0,057 моля) *п*-фторбензилметилкетона (получен действием *п*-фторфенилмагнийбромида на хлорацетон с выходом 37%) и 16 *г* (0,36 моля) формамида помещают в круглодонную колбу емкостью 100 *мл* и нагревают 12 час. так, чтобы непрерывно шло выделение пузырьков из реакционной смеси. После охлаждения добавляют 35 *мл* 30%-ного едкого натра и кипятят 7 час., гидролизуя формильное производное. Отделившийся аминный слой сушат и перегоняют. Получается 3,6 *г* (41%) чистого амина, дымящего на воздухе. Темп. кип. 95—96° при 17 *мм*.

О получении α-(*о*-хлорфенил)-изопропиламина из *о*-хлорбензилметилкетона [174], пинаколиламина из пинаколина [175], гомопиперониламина из 3,4-метилендиоксифенилацетона [176], 4-аминогептана и 2-аминодекана из соответствующих кетонов см. [177].

Реакция кетонов с N-замещенными формамида идет только в жестких условиях (температура 180—230°) и дает выходы вторичных аминов не более 50% [178]. Особенно плохо идет реакция с N,N-дизамещенными формамида [179].

Альдегиды вступают в реакцию значительно легче. С формамидом реакция не останавливается на первой стадии, а образуется смесь первичного, вторичного и третичного аминов. С N,N-диалкилформамидами гладко образуются третичные амины.

Так, например, N,N-диметил- и N,N-диэтилфурфуриламин могут быть получены действием диалкилформамида на фурфурол. Выход диметилфурфуриламина 85%, диэтилфурфуриламина 68%. В этом случае избыток кислоты брать нельзя, так как фурфурол легко осмоляется [180].

Получение N,N-диметилфурфуриламина из фурфурола и диметилформамида. 1 моль солянокислого диметиламина медленно разлагают, прибавляя щелочь. Выделяющийся газообразный амин пропускают при перемешивании и охлаждении в 1 моль 87%-ной муравьиной кислоты. Затем смесь медленно нагревают, отгоняя воду и летучие продукты, перегоняющиеся до 135°. Полученный сырой диметилформамид помещают в круглодонную колбу емкостью 1 *л*, медленно (в течение 30 мин.) добавляют 0,2 моля фурфурола и нагревают 3—4 часа на масляной бане при температуре 150—170°. По окончании реакции смесь охлаждают, разбавляют 200 *мл* воды, сильно подщелачивают едким натром и отгоняют образовавшийся амии с водяным паром. Дестиллат сиова сильно подщелачивают и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат твердой щелочью и перегоняют. Темп. кип. 102—103°. Выход 20,5 *г* (85%).

К стр. 523. О взаимодействии формальдегида с аминами и веществами, содержащими подвижный водородный атом, см. стр. 1144.

---

[173] Suter, Weston, Am. Soc. **63**, 602 (1941).
[174] Johns, Burch, Am. Soc. **60**, 919 (1938).
[175] Stevens, Richmond, Am. Soc. **63**, 3132 (1941); C. A. **36**, 399 (1942).
[176] Elks, Hey, Soc. **1943**. 15; C. A. **37**, 1995 (1943).
[177] Doenvre, Controis, Bl. [5], **11**, 545 (1944); C. A. **40**, 2113 (1946).
[178] Goodson, Wiegand, Splitter, Am. Soc. **68**, 2174 (1946).
[179] Grossley, Moore, J. org. Chem. **9**, 529 (1944).
[180] Weilmuenster, Jordan, Am. Soc. **67**, 445 (1945).

Присоединение по двойной связи углерод — сера

К стр. 524. О получении солей дитиокарбаминовой кислоты действием сероуглерода на амины см.[181]; о получении этим же методом производных тиомочевины см.[182].

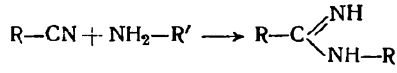
Присоединение по двойной связи углерод — азот

К стр. 524. Подробно о методике получения метилмочевины из изоцианата калия и метиламина см. «Синтезы органических препаратов»[183].

О реакции аминов с эфирами изоциановой кислоты см.[184].

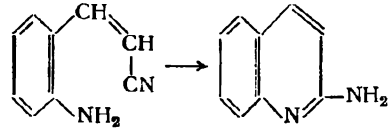
Присоединение по тройной связи углерод — азот

К стр. 526. Некоторые нитрилы реагируют с аминами с образованием амидинов[185] (см. также стр. 1066).



Реакция протекает в присутствии кислот или щелочей[186].

Аминонитрилы в этих условиях могут циклизоваться. Так, из нитрила *о*-аминокоричной кислоты, действием кислоты или щелочей, получается α-аминохинолин[187], который можно рассматривать как N-замещенный амидин



---

[181] Duke, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **17**, 196 (1945); Wagner-Jauregg Arnold, Rauen, B. **74B**, 1372 (1941); C. A. **36**, 5141 (1942); Huber, Clinton Boehme, Jackman, Am. Soc. **67**, 1618 (1945).

[182] Дроздов, ЖОХ **1**, 168 (1931); Jacobson, Am. Soc. **67**, 1996 (1945)

[183] Синтезы органических препаратов **4**, 66 (1936).

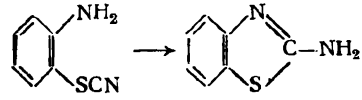
[184] Amundsen, Krantz, Am. Soc. **63**, 305 (1941); C. **1941**, I, 3071; Schlack, ам. пат. 2343808 (1944); C. A. **38**, 3393 (1944).

[185] Oxley, Partridge, Short, Soc. **1947**, 1110; Enons, Ashley Barber, брит. пат. 549634 (1942); C. A. **38**, 837 (1944).

[186] Wu Hao-Tsing, Am. Soc. **66**, 1421 (1944); Hölljes, Wagner, J. org. Chem. **9**, 31 (1944); C. A. **38**, 2038 (1944); Curd, Raison, Soc. **1947**, 154; C. A. **41**, 5137 (1947); Thurston, Nagy, ам. пат. 2364593 (1944); C. A. **39**, 4621 (1945).

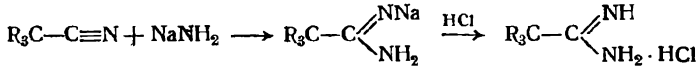
[187] Pschorr, Hoppe, B. **43**, 2543 (1910).

Аналогично *о*-тиоцианантилины легко превращаются в производные 2-аминобензотиазола[188]

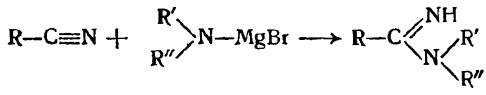


Об образовании амидинов из имидхлоридов см. на стр. 1117.

Нитрилы, содержащие активную метиленовую группу, при действии амида натрия превращаются в натрийорганические соединения[189]. Нитрилы же типа $R_3C—CN$, цианогруппа которых связана с третичным углеродным атомом, способны к присоединению амида натрия по тройной связи углерод—азот[190]



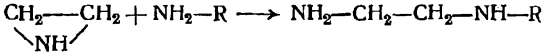
Диалкиламиномагнийбромиды также могут присоединяться к нитрилам с образованием диалкиламидинов[191]



Обзор химии аминогуанидинов см.[192].

К стр. 527. О реакциях окисей алкиленов с аммиаком и аминами см.[193].

При взаимодействии аммиака или аминов с этилениминами образуются 1,2-диамины[194]



---

[188] Brewster, Dains, Am. Soc. **58**, 1364 (1936); Kaufmann, Oehring, Clauberg, Ar. **266**, 197 (1928); Neu, B. **72**, 1535 (1939). О роданировании ароматических аминов см. Лихошерстов, Петров, ЖОХ **3**, 183, 759 (1933); Забоев, Кудрявцев, ЖОХ **5**, 1607 (1935); Мельников, Черкасова, ЖОХ **14**, 113 (1944).

[189] См., например, Upson, Maxwell, Parmelee, Am. Soc. **52**, 1971 (1930); Baldinger, Nieuwland, Am. Soc. **55**, 2851 (1933); Bergstrom, Agostinho, Am. Scc. **67**, 2152 (1945).

[190] Ewins, Ashley, брит. пат. 515708 (1942); С. А. **37**, 2016 (1943); см. также Фрейдлин, Лебедева, ЖОХ **9**, 1589 (1939).

[191] Hullin, Miller, Short, Soc. **1947**, 304; С. А. **41**, 5469 (1947).

[192] Lieber, Smith, Chem. Rev. **25**, 213 (1939).

[193] Зимаков, Окись этилена, стр. 71—75, 213—227, ГХИ, 1946; Мацкевич, ЖОХ **11**, 1211 (1941); Kremer, J. Chem. Education **19**, 80 (1942); Kremer, Meltsner, Am. Soc. **64**, 1285 (1942); С. А. **36**, 4490 (1942); Seymour, Salvin, ам. пат. 2257817 (1941); С. А. **36**, 493 (1942); Schulman, Am. Soc. **63**, 3235 (1941); С. А. **36**, 422 (1942); Ruark, ам. пат. 2275470 (1942); С. А. **36**, 4129 (1942); Hilton, Trans. Inst. Rubber Ind. **17**, 319 (1942); С. А. **36**, 5379 (1942); Schwoegler, ам. пат. 2337001 (1943); С. А. **38**, 3292 (1944); Schwoegler, Olin, ам. пат. 2373199 (1945); С. А. **39**, 4088 (1945); Emerson, Am. Soc. **67**, 516 (1945).

[194] Браз, Скородумов, Доклады АН СССР **55**, 319 (1947); **59**, 489 (1948).

При гидролизе этилениминов образуются этаноламины, при восстановлении первичные амины[195], при действии сероводорода или меркаптанов аминомеркаптаны или соответственно аминотиоэфиры[196]

О методах получения этилениминов см. обзор[197].

Действие аммиака на лактоны

К стр. 530. О действии аммиака на лактоны см.[198].

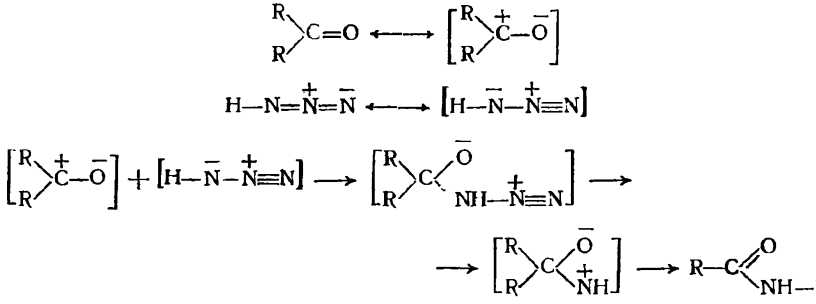
О действии аммиака и аминов на азлактоны см.[199]; о строении азлактонов см.[200].

Действие аммиака на ангидрид угольной кислоты

При взаимодействии (под большим давлением) угольного ангидрида с аммиаком образуется сначала карбаминовая кислота, а затем мочевина. Этот способ применяется в промышленности[201].

Введение имино- и аминогруппы в карбоинильные соединения посредством азотистоводородной кислоты

К стр. 531. Предложена[202] следующая схема реакции образования амидов при действии азотистоводородной кислоты на кетоны:



---

[195] Karabinos, Serijan, Am. Soc. **67**, 1856 (1945).

[196] Bogert, Mills, ам. пат. 2358786 (1944); C. A. **39**, 1883 (1945).

[197] Jones, J. org. Chem. **9**, 484 (1944).

[198] Родионов, Федорова, Bl. [5]. **6**, 478 (1939).

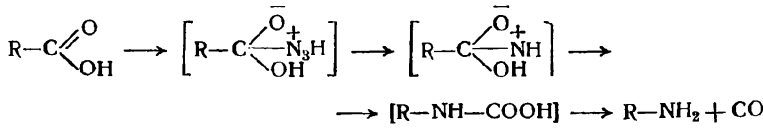
[199] Bergmann, Stern, Witte, A. **449**, 277 (1926); Granächer, Gulbas, H. c. A. **10**, 819 (1927); Banerjee, J. Indian Chem. Soc. **9**, 479 (1932); Bergmann, Fruton, J. Bi. **124**, 321 (1938); Lettre, Fernholz, Z. physiol. Ch. **266**, 37 (1940); Carter, Stevens, J. Bi. **133**, 117 (1940); Carter, Handler, Stevens, J. Bi. **138**, 619 (1941).

[200] Шигорин, Сыркин, Изв. АН СССР **1946**, 59.

[201] См., например, Болотов, ЖХП **14**, 631, 707, 799, 1643 (1937); **17**, 4, 28, 725 (1940); Красильщиков, Усп. хим. **7**, 1042 (1938).

[202] Briggs, Lyttleton, Soc. **1943**, 421.

Соответственно из кислот получаются амины



При получении амидов из кетонов действием азотистоводородной кислоты кетон обычно растворяют в двойном объеме концентрированной серной кислоты, добавляя в качестве растворителя бензол или хлороформ. Затем при охлаждении постепенно вносят раствор азотистоводородной кислоты (1,0—1,2 моля на карбонильную группу) и перемешивают реакционную смесь до прекращения выделения газа [203].

Можно, впрочем, добавлять серную кислоту к раствору кетона и азотистоводородной кислоты [204] или одновременно добавлять к серной кислоте растворы карбонилсодержащего соединения и азотистоводородной кислоты [205].

Температуру реакции рекомендуют выдерживать в интервале от 35 до 50° (чаще 40—45°) [206]. В качестве растворителя применяют хлороформ или бензол, но в некоторых случаях рекомендуется трихлорэтилен [207] или диоксан [208]. Эфир в качестве растворителя неудобен [208]. Вместо концентрированной серной кислоты применяли разбавленную серную кислоту [208], хлористый водород [209], треххлористый фосфор, хлорокись фосфора, пятихлористый фосфор, хлористый тионил, хлорное железо, хлористый алюминий, четыреххлористое олово, сульфоуксусную кислоту и другие сульфокислоты [210], а также фосфорную кислоту [211]. Лучше всего действует все же концентрированная серная кислота.

Возможно, что под действием указанных выше агентов происходит сначала распад азотистоводородной кислоты, которая реагирует в виде свободного радикала HN<. Такой распад азотистоводородной кислоты наблюдался под действием ультрафиолетового света [212].

---

[203] Braun, A. **490**, 100 (1931); Braun, Pinkernelle, B. **67**, 1056 (1934) Briggs, De Ath, Ellis, Soc. **1942**, 61.

[204] Briggs, De Ath, Soc. **1937**, 456; Spielman, Austin, Am. Soc. **59**, 2658 (1937).

[205] Schmidt, герм. пат. 427858 (1925); Frdl. **15**, 221 (1928); Ruzicka, Goldberg, Hurbin, Boeckenoogen, H. c. A. **16**, 1323 (1933).

[206] Schmidt, фр. пат. 631388 (1929); C. **1930**, I, 1536; Oesterlin, Z. ang. **45**, 536 (1932); C. **1932**, II, 2448; Adamson, Soc. **1939**, 1564.

[207] Briggs, Lyttleton, Soc. **1943**, 421.

[208] Briggs, De Ath, Ellis, Soc. **1942**, 61.

[209] Adamson, Soc. 1939, 1564; Briggs, De Ath, Soc. **1937**, 456.

[210] Герм. пат. 455585 (1926); Frdl. **16**, 2862 (1931).

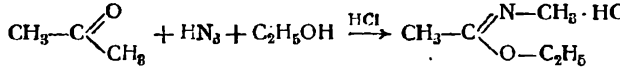
[211] Ам. пат. 1564631 (1925); C. A. **20**, 423 (1926).

[212] Keller, Smith, Am. Soc. **66**, 1122 (1944). О распаде HN_3 см. также Rácz, J. ch. ph. **40**, 190 (1943); C. A. **39**, 1799 (1945).

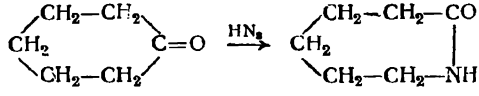
Метод получения раствора азотистоводородной кислоты см. у Брауна [213]. Многие авторы непосредственно вводили в реакцию избыток серной кислоты и азид натрия [214]. Для активирования технического азида натрия рекомендуется обработать его гидразин-гидратом [215].

Недостатком метода является **высокая токсичность азотистоводородной кислоты и взрывоопасность некоторых азидов.**

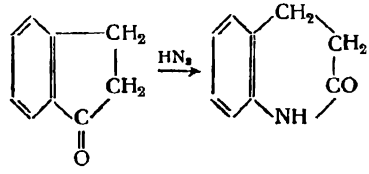
Действием азотистоводородной кислоты на кетоны в присутствии спирта (катализатор HCl) получаются иминоэфиры [216], например:



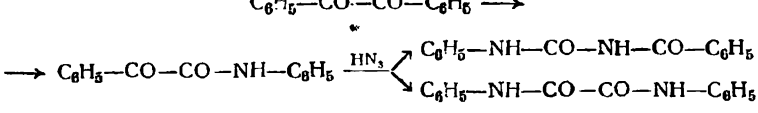
Циклические кетоны при действии азотистоводородной кислоты превращаются в циклические амиды [217]. Так, из циклогексанона получается ε-капролактам



из α-инданона получается дигидро-α-хинолон



Дикетоны реагируют несколько сложнее. Так, бензил вначале превращается в анилид фенилглиоксалевой кислоты, а затем уже в N-бензоил-N′-фенилмочевину и частично в оксанилид [218]



---

[213] Braun, A. **490**, 100 (1931).

[214] См., например, Oesterlin, Z. ang. **45**, 536 (1932); Adamson, Soc. **1939**, 1564; Prelog, Heimbach, Rezek, A. **545**, 137 (1940).

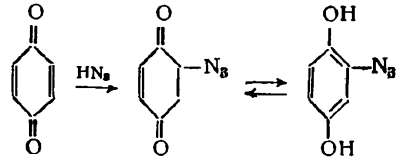
[215] Nelles, B. **65**, 1345 (1932).

[216] Герм. пат. 488447 (1927); Frdl. **18**, 3048 (1933).

[217] Schmidt, B. **57**, 704 (1924); **58**, 2413 (1925); Ruzicka, Goldberg, Hurbin, Boeckenoogen, H. c. A. **16**, 1323 (1933); Briggs, De Ath, Soc. **1937**, 456; Adamson, Kenner, Soc. **1939**, 181.

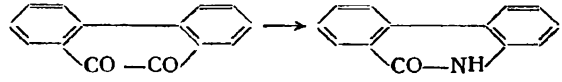
[218] Spielman, Austin, Am. Soc. **59**, 2658 (1937).

Бензохинон присоединяет азотистоводородную кислоту с образованием азидогидрохинона[219]



При действии HN_3 на 1,2- или 1,4-нафтохинон происходит аминирование с образованием аминонафтохинона[220].

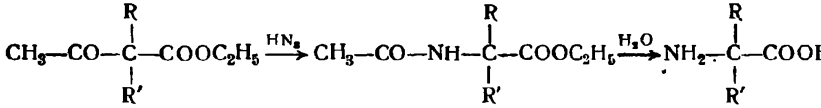
Фенантренхинон превращается в фенантридон[221]



Так как кетогруппа очень легко реагирует с HN_3, то *из кетокислот можно получать ацилированные аминокислоты, не затрагивая карбоксила.* Так, из левулиновой кислоты получается ацетил-β-аланин[222]

$$CH_3{-}CO{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{HN_3} CH_3{-}CO{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

Из дизамещенных производных ацетоуксусного эфира при действии HN_3 получаются α-аминокислоты с разветвленной цепью[223]



Из бензальацетона образуется метиламид коричной кислоты[224]

$$C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CO{-}CH_2 \xrightarrow{HN_3} C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CO{-}NH{-}CH_3$$

Карбоновые кислоты при действии азотистоводородной кислоты выделяют углекислоту и превращаются в амины. Выходы аминов в ряде случаев лучше, чем в условиях Курциуса. Так, из капроиовой кислоты получается амиламин[225] с выходом 70%, из адипиновой кислоты тетраметилендиамин[226] с выходом 83%, из додекаметилендикарбоновой кислоты додекаметилендиамин[227] с выходом 90%, из β-фенилпропионовой кислоты β-фенилэтиламин[228] с выходом 70%.

---

[219] Oliveri-Mandala, Calderaro, G. **45**, II, 120 (1915); C. **1915**, II, 595.
[220] Fiesr, Hartwell, Am. Soc. **57**, 1482 (1935).
[221] Caronna, G. **71**, 481 (1941); C. A. **37**, 118 (1943).
[222] Oesterlin, Z. ang. **45**, 536 (1932).
[223] Schmidt, B. **57**, 704 (1924); герм. пат. 455585 (1927); Frdl. **16**, 2862 (1931).
[224] Briggs, De Ath, Ellis, Soc. **1942**, 81.
[225] Adamson, Kenner, Soc. **1934**, 838.
[226] Schmidt, фр. пат. 671388 (1929); C. **1930**, I, 1536; герм. пат. 500435 (1928); Frdl. **17**, 2612 (1932).
[227] Braun, Auton, B. **64**, 2855 (1931).
[228] Oesterlin, Z. ang. **45**, 536 (1932); C. **1932**, II, 2448.

Получение гептадециламина из стеариновой кислоты[229]. К раствору 15 *г* (0,53 моля) чистой стеариновой кислоты (темп. пл. 69,5°) в 500 *мл* бензола добавляют 30 *мл* концентрированной серной кислоты. Затем при сильном перемешивании постепенно прибавляют 52 *мл* 5,3%-ного раствора азотистоводородной кислоты в бензоле (1,2 моля). Температуру все время поддерживают около 40°. Через 2 часа смесь выливают в воду, причем выпадает сернокислый гептадециламин. Его перекристаллизовывают из спирта. Получают пластинки, буреющие при 195° и разлагающиеся при 200°. Выход 96%.

Особенно удобен этот метод для получения аминов в алициклическом ряду[230], в том числе для введения аминогруппы к третичному углеродному атому[231].

В ароматическом ряду реакция проходит также гладко[232].

α,β-Непредельные[233] и α-галоидокислоты[234] образуют альдегиды

$$R{-}CH{=}CH{-}COOH \xrightarrow{HN_3} [R{-}CH{=}CH{-}NH_2] \longrightarrow R{-}CH_2{-}CHO$$

α-Аминокислоты и полипептиды не реагируют с азотистоводородной кислотой[235].

О применении реакции Шмидта в ряду азотсодержащих гетероциклов см.[236].

Ангидриды и хлорангидриды кислот, сложные эфиры и лактоны реагируют с азотистоводородной кислотой так же, как карбоновые кислоты[237].

Нитрилы не реагируют с азотистоводородной кислотой, но в присутствии серной кислоты сначала образуются карбодиимиды[238], которые затем превращаются в аминотетразолы[239]

$$R{-}C{\equiv}N + HN_3 \longrightarrow R{-}N{=}C{=}NH + N_2$$

$$R{-}N{=}C{=}NH + HN_3 \longrightarrow R{-}\underset{\displaystyle N}{\overset{\displaystyle \|}{N}}{-}\underset{\displaystyle N}{\overset{\displaystyle \|}{C}}{-}NH_2$$

---

[229] Briggs, De Ath, Ellis, Soc. **1942**, 61.

[230] Braun, A. **490**, 100 (1931); Buchman, Reims, Skei, Schlatter, Am. Soc. **64**, 2696 (1942).

[231] Schmidt, герм. пат. 544890 (1930); C. **1932**, I, 3327; Prelog, Heimbach, Rezek, A. **545**, 231 (1940).

[232] Carrona, G. **71**, 475 (1941); C. A. **37**, 118 (1943); Briggs, Lyttleton, Soc. **1943**, 421.

[233] Oesterlin, Z. ang. **45**, 536 (1932).

[234] Braun, B. **67**, 218 (1934); Gilman, Jones, Am. Soc. **65**, 1458 (1943).

[235] Oesterlin, цитировано выше; Nelles, B. **65**, 1345 (1932); Adamson, Soc. **1939**, 1564.

[236] Prelog, Cerkovnicov, Ustricev, A. **535**, 37 (1939); Prelog, Heimbach, B. **72**, 1101 (1939); Prelog, Seiwerth, B. **72**, 1638 (1939); Prelog, Schönbaum, A. **545**, 256 (1940).

[237] Briggs, De Ath, Ellis, Soc. **1942**, 61; Caronna, G. **71**, 189 (1941); C. A. **36**, 3173 (1942).

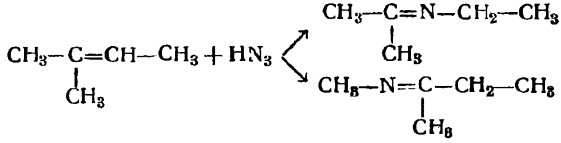
[238] Stollé, B. **55**, 1283 (1922); Stollé, Henke-Stark, J. pr. [2], **124**, 261 (1930).

[239] Braun, Keller, B. **65**, 1677 (1932).

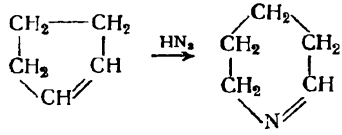
Различные производные тетразола получаются при действии азотистоводородной кислоты на изонитрилы [240], оксимы [241], хлоримиды кислот [242] и иминоэфиры [243]. Об образовании тетразолов при действии азотистоводородной кислоты на кетоны см. [244].

При действии азотистоводородной кислоты на ароматические углеводороды при 60—70° происходит аминирование. Выходы аминов незначительные. Этим методом из бензола получен анилин, а из толуола — *о*- и *п*-толуидин [245].

Этиленовые углеводороды под действием азотистоводородной кислоты превращаются в N-замещенные имины [246]. Так, из триметилэтилена получены N-этилацетонимин и N-метилбутанонимин



Циклопентен превращается в тетрагидропиридин



Так же реагируют галоидные алкилы и спирты, у которых функциональная группа стоит у третичного (а иногда и у вторичного) углеродного атома. Повидимому, первоначально образуются этиленовые углеводороды.

О реакции Шмидта см. обзор [247].

Введение остатка R—SO_2NH— в ароматические соединения

К стр. 532. Арилсульфоназиды, легко получающиеся при действии азида натрия на хлорангидриды арилсульфокислот, распадаются при нагревании с образованием свободных радикалов.

---

[240] Oliveri-Mandalà, Rnd. **19**, I, 228 (1910); C. A. 4, 2455 (1910).

[241] Герм. пат. 538981 (1930); Frdl. **17**, 2604 (1932); герм. пат. 576327 (1932); Frdl. **20**, 762 (1935).

[242] Braun, Rudolph, B. **74**, 264 (1941).

[243] Герм. пат. 521870 (1929); Frdl. **17**, 2603 (1932).

[244] Braun, Heymons, B. **63**, 502 (1930); Ruzicka, Goldberg, Hurbin, Boeckenoogen, H. c. A. **16**, 1323 (1933); Spielman, Austin, Am. Soc. **59**, 2658 (1937).

[245] Schmidt, Z. ang. **36**, 511 (1923); B. **57**, 704 (1924); герм. пат. 427858 (1926); Frdl. **15**, 221 (1928); Briggs, Lyttleton, Soc. **1943**, 421; Keller, Smith, Am. Soc. **66**, 1122 (1944).

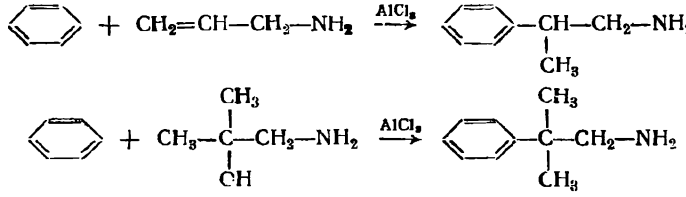
[246] Герм. пат. 583565 (1932); Frdl. **20**, 947 (1935).

[247] Wolff, Org. Reactions **3**, 307 (1947) (литература 74 названия); см. также Keller, Smith, Am. Soc. **66**, 1122 (1944).

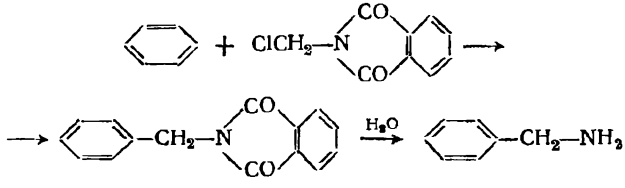
Если реакцию ведут в среде бензола, то образуются N-фенилсульфонамиды[248].

Получение аминов методом Фриделя-Крафтса

К стр. 533. Непредельные алифатические амины[249] типа аллиламина и третичные аминоспирты[250] в присутствии хлористого алюминия легко вступают в реакцию с бензолом, образуя жирноароматические амины с выходом до 94%:



Бензиламины с хорошим выходом могут быть получены при действии на бензол или его гомологи N-хлорметилфталимида в присутствии хлористого цинка. Получившееся фталимидное производное омыляют обычным путем[251]



Амиды кислот при действии хлористого алюминия отщепляют воду с образованием нитрилов[252]. N-Ариламиды кислот перегруппировываются в *n*-аминокетоны[253].

Введение остатка $-CH_2-NR_2$ (реакция аминометилирования)

К стр. 533. Соединения, имеющие подвижный водородный атом, легко замещают его на группу $-CH_2-NR_2$ при действии смеси формальдегида и амина

$$R-H + CH_2O + HNR'_2 \longrightarrow R-CH_2-NR'_2$$

---

[248] Curtius, Bottler, Derlon, Ham, Krämer, Meyer, Rondenbusch, Rissom, Tüssen, Vorbach, J. pr. [2], **125**, 303 (1930); C. **1930**, I, 3579.

[249] Weston, Ruddy, Suter, Am. Soc. **65**, 674 (1943).

[250] Suter, Ruddy, Am. Soc. **65**, 762 (1943).

[251] Herzberg, Lande, герм. пат. 412774 (1925); фр. пат. 610830 (1926); C. **1927**, II, 5[illegible]5.

[252] Norris, Klemka, Am. Soc. **62**, 1432 (1940).

[253] Д. Курсанов, ЖОХ **13**, 296 (1943).

Кетоны алифатического, алициклического, жирноароматического и гетероциклического ряда, имеющие в α-положении подвижный водородный атом, легко аминометилируются с помощью формальдегида и *вторичного амина* с образованием β-аминокетонов[254]

$$R{-}CO{-}CH_2{-}R' + CH_2O + NH\,R''_2 \longrightarrow R{-}CO{-}\underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}NR''_2$$

В качестве вторичного амина применялись большей частью диметиламин, диэтиламин и пиперидин, но могут быть использованы и другие алифатические, алициклические, жирноароматические и гетероциклические амины, имеющие достаточно ярко выраженные основные свойства.

Дициклогексиламин[255] и тетрагидрохинолин[256] не вступают в реакцию. В некоторых случаях плохо реагируют дибутиламин и диэтаноламин[257]. О применении различных аминов см.[258].

В большинстве случаев применяют 20—40%-ный водный раствор формальдегида, но иногда можно применять и параформ[259].

Если исходный кетон очень плохо растворим в воде, то вводят его в избытке в качестве растворителя, или добавляют метиловый, этиловый, изоамиловый спирт, бензол или нитробензол[260].

Реакция быстро идет в кислой среде, поэтому рекомендуют добавлять соляную кислоту[261].

Получение солянокислого β-диметиламинопропиофенона[262]. Смесь 60 *г* ацетофенона, 52,7 *г* солянокислого диметиламина, 19,8 *г* параформа, 1 *мл* кон-

---

[254] Петренко-Критченко, B. **39**, 1358 (1906); Петренко-Критченко, Семенов, B. **41**, 1692 (1908); Петренко-Критченко, B. **42**, 2020 (1909); Петренко-Критченко, Власенко, B. **42**, 3683 (1909); Mannich, Krösche, Ar. **250**, 647 (1912); Mannich, Kather, Ar. **257**, 18 (1919); Mannich, Heilner. B. **55**, 356 (1922); Mannich, Curtaz, Ar. **264**, 741 (1926); Mannich, Reichert, Ar. **271**, 116 (1933); Kermak, Muir, Soc. **1931**, 3089; Bodendorf, Koralewski, Ar. **271**, 101 (1933); De Feu, McQuillin, Robinson, Soc. **1937**, 53; Ruberg, Small, Am. Soc. **63**, 736 (1941); Blicke, Maxwell, Am. Soc. **64**, 431 (1942); Horning, Kirk, Schwenk, Taylor, Wilson, J. org. Chem. **9**, 552 (1944); Burger, Deinet, Am. Soc. **67**, 566 (1945); Graham, Griffith, Pease, Christensen, Am. Soc. **67**, 1294 (1945); Jacobson. Am. Soc. **67**, 1999 (1945); Spaeth, Geissman, Jacobs, J. org. Chem. **11**, 399 (1946).

[255] Burger, Bryant, Am. Soc. **63**, 1054 (1941).

[256] Mannich, Lammering, B. **55**, 3510 (1922); Burger, Mosettig, Am. Soc. **58**, 1570 (1936).

[257] Levvy, Nisbet, Soc. **1938**, 1053.

[258] Burger, Bryant, Am. Soc. **63**, 1054 (1941); Fry, J. org. Chem. **10**, 259 (1945); Spaeth, Geissman, Jacobs, J. org. Chem. **11**, 399 (1946).

[259] Kamp, Mosettig, Am. Soc. **58**, 1568 (1936).

[260] Mannich, Lammering, B. **55**, 3510 (1922); Mosettig, May, J. org. Chem. **5**, 528 (1940).

[261] Mannich, Lammering, B. **55**, 3510 (1922); Mannich, Dannehl, Ar. **276**, 206 (1938); Burger, Bryant, Am. Soc. **63**, 1054 (1941).

[262] Maxwell, Org. Syntheses **23**, 30 (1943); C. A. **37**, 4710 (1943).

центрированной солянной кислоты и 80 *мл* 95%-ного спирта нагревают 2 часа на водяной бане. Затем раствор охлаждают, фильтруют и добавляют 400 *мл* ацетона. Выпадает солянокислая соль β-диметиламинопропиофенона. Выход 68—72%.

С *первичными аминами* кетоны образуют смесь вторичного и третичного аминов [263].

$$C_6H_5—CO—CH_3 + CH_2O + R—NH_2 \cdot HCl \longrightarrow C_6H_5—CO—CH_2—CH_2—NHR \cdot HCl$$

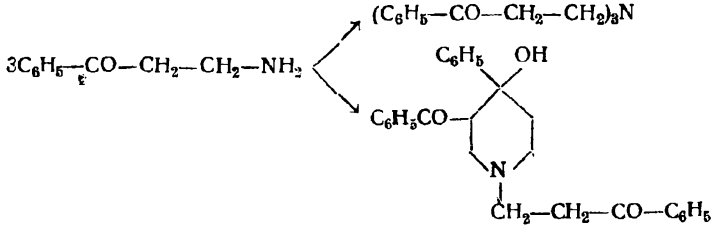
$$C_6H_5—CO—CH_2—CH_2—NHR \cdot HCl + C_6H_5—CO—CH_3 + CH_2O \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (C_6H_5—CO—CH_2—CH_2)_2NR \cdot HCl$$

Ацетон при действии формальдегида и солянокислого метиламина образует 1,4-диметил-3-ацетил-4-оксипиперидин [264].

Если брать в качестве аминокомпонента *аммиак* или хлористый аммоний, то не удается получить первичный амин. Например, из ацетофенона получается или третичный амин или производное пиперидина [265]

$$C_6H_5—CO—CH_3 + CH_2O + NH_3 \longrightarrow C_6H_5—CO—CH_2—CH_2—NH_2$$



Если взять вместо формальдегида другой альдегид (например, бензальдегид), то также образуются производные пиперидина [266].

Аминометилирование альдегидов проходит так же, как в случае кетонов [267].

Кислоты и их сложные эфиры легко аминометилируются только в том случае, если их α-водородный атом дополнительно активирован, как, например, в малоновой кислоте или ацетоуксусном эфире [268].

Ацетондикарбоновая кислота образует производные γ-пиридона [269].

---

[263] Mannich, Ar. **255**, 261 (1917); Mannich, Hönig, Ar. **265**, 598 (1927); Blicke, Burckhalter, Am. Soc. **64**, 451 (1942).

[264] Mannich, Ball, Ar. **264**, 65 (1926).

[265] Mannich, Abdullah, B. **68**, 113 (1935).

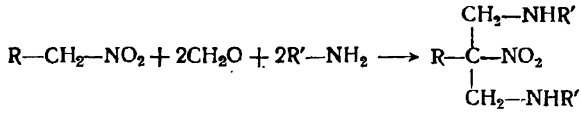
[266] Петренко-Критченко, B. **39**, 1358 (1906).

[267] Mannich, Lesser, Silten, B. **65**, 378 (1932); Mannich, Wieder, B. **65**, 385 (1932).

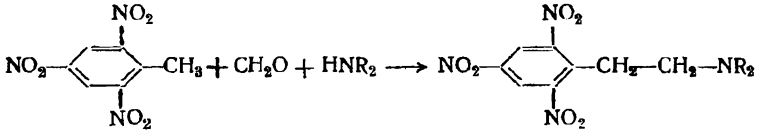
[268] Mannich, Ganz, B. **55**, 3486 (1922); Mannich, Bauroth, B. **57**, 1108 (1924).

[269] Петренко-Критченко, B. **42**, 2020 (1909); Mannich, Schumann, B. **69**, 2299 (1936); Mannich, Viet, B. **68**, 506 (1935).

В алифатических нитросоединениях оба α-водородных атома могут быть замещены на аминометильные группы [270]

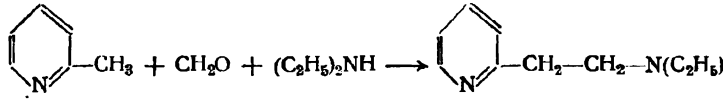


Метильная группа в толуоле не вступает в реакцию аминометилирования, в то время как тринитротолуол легко образует тринитрофенилэтиламины [271]



Метильная группа в α-пиколине, хинальдине и их простейших производных достаточно реакционноспособна для того, чтобы вступать в реакцию аминометилирования [272].

Так, например, из α-пиколина, формальдегида и диэтиламина получается α-(β-диэтиламиноэтил)-пиридин [273]



Фенилацетилен и некоторые его замещенные аминометилируются при 5-часовом нагревании с формальдегидом и амином в среде диоксана [274]

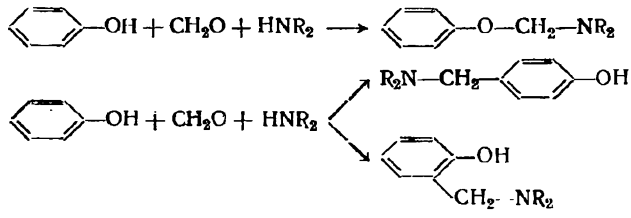
Водородные атомы бензольного ядра замещаются на аминометильную группу только в том случае, если они активированы присутствием в ядре сильных о- или п-ориентантов.

Так, например, фенолы легко аминометилируются при действии формальдегида и вторичного амина. При этом в мягких условиях (при комнатной температуре) идет аминометилирование

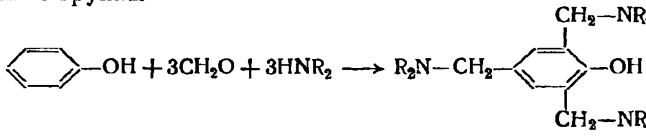
---

[270] См., например, Senkus, Am. Soc. 68, 10 (1946); Johnson, Am. Soc. 68, 12, 14 (1946).
[271] Bruson, Butler, Am. Soc. 68, 2348 (1946).
[272] Kermack, Muir, Soc. 1931, 3089.
[273] Tseou Héou-Féo, C. r. 192, 1242 (1931).
[274] Mannich, Chang, B. 66, 418 (1933).

по гидроксильной группе, в более жестких — в ядро (в *о-* или *п*-положение) [275]

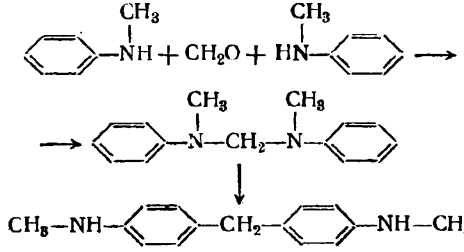


Если формальдегид и амин вводить в избытке и нагревать смесь до 90—95°, то в молекулу фенола вступает три аминометильные группы [276]



Аналогично аминометилируются нафтолы [277], β-окси-α-пиколин [278], *о*-оксихинолин [279] и другие соединения фенольного типа.

Как реакцию аминометилирования можно рассматривать также конденсацию формальдегида с N-алкиланилинами. В этом случае одна молекула N-алкиланилина реагирует как вещество с подвижным водородным атомом, а вторая — как амин. Образующееся вначале производное метилендиамина при незначительном нагревании претерпевает перегруппировку [280]



Водороды ядра пятичленных гетероциклов близки по реакционной способности к водородам ядра фенолов и анилинов. α-Метил-

---

[275] Décombe, C. r. **197**, 258 (1933); Caldwell, Thompson, Am. Soc. **61**, 765 (1939); Grillot, Gormley, Am. Soc. **67**, 1968 (1945).

[276] Bruson, McMullen, Am. Soc. **63**, 270 (1941).

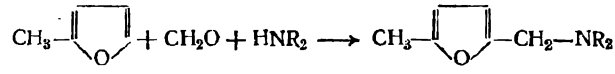
[277] Littmann, Brode, Am. Soc. **52**, 1655 (1930); Décombe, C. r. **197**, 258 (1933).

[278] Brown, Miller, J. org. Chem. **11**, 388 (1946).

[279] Герм. пат. 92209 (1892); Frdl. 4, 103 (1899).

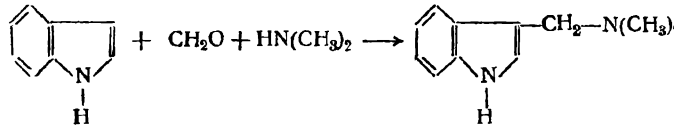
[280] Орлов, Формальдегид, стр. 121—147, ОНТИ, 1935.

фуран (сильван) легко аминометилируется с помощью формальдегида и вторичного амина, образуя α′-метил-фурфурилам ины с выходом до 90% [281]



Аналогично из пиррола получаются α-диалкиламинометильные производные [282].

Из индола с количественным выходом получается β-(диметиламинометил)-индол (алкалоид грамин) [283]



О побочных и вторичных реакциях, наблюдающихся при аминометилировании, см. [284]; об аминометилировании неорганических соединений см. [285], а также стр. 1032.

Косвенное введение амино- и иминогрупп посредством превращения азотсодержащих веществ

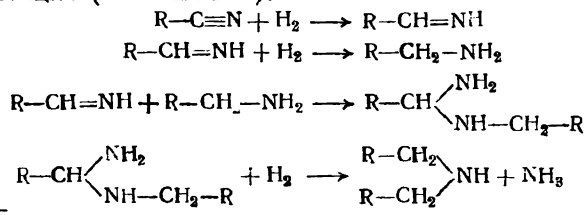
Присоединение

К стр. 533. О присоединении водорода к альдазинам и кетазинам см. стр. 1155.

Присоединение к нитрилам

Присоединение водорода

К стр. 535. При гидрировании нитрилов наблюдается образование как первичных, так и вторичных и даже третичных аминов. Браун [286] объяснил образование побочных продуктов следующей схемой реакции (см. также [287]).



[281] Holdren, Hixon, Am. Soc. 68, 1198 (1946).
[282] Herz, Dittmer, Cristol, Am. Soc. 69, 1698 (1947).
[283] Kühn, Stein, B. 70B, 567 (1937); Howe, Zambito, Snyder, Tishler, Am. Soc. 67, 38 (1945).
[284] Органические реакции, I, стр. 399–454 (1948).
[285] Орлов, Формальдегид, стр. 102—166, ОНТИ, 1935.
[286] Braun, Blessing, Zabek, B. 56, 1988 (1923).
[287] Mignonak, A. Ch. [11], 2, 225 (1934); Winans, Adkins, Am. Soc. 55, 4167 (1933).

Рядом авторов было замечено, что пропускание избытка аммиака в процессе восстановления резко снижает количество вторичных аминов [288].

Швеглер и Адкинс [289] считают, что влияние аммиака заключается в образовании метилендиамина, что исключает реакцию имина с амином

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow{H_2} R{-}CH{=}NH \xrightarrow{NH_3} R{-}CH\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} \xrightarrow{H_2} R{-}CH_2{-}NH_2 + NH_3$$

В настоящее время аммиак часто применяют при каталитическом восстановлении нитрилов [290].

Особенно много работ за последнее время сделано в области восстановления алифатических динитрилов [291], так как получающиеся диамины представляют интерес как полупродукты для искусственного волокна.

Б. Арбузов и Пожильцова [292], исследуя каталитическое восстановление динитрилов над никелевым катализатором Ренея, нашли, что в мягких условиях (температура 75—80°, давление водорода 0,5—0,8 *ат*) восстанавливается только одна цианогруппа и получаются аминонитрилы с выходом до 90%.

Для восстановления обеих цианогрупп требуются более жесткие условия. Так, из динитрила адипиновой кислоты они получили гексаметилендиамин с выходом 83—89% при гидрировании над никелевым катализатором Ренея в течение 2 час. в среде бутилового спирта при температуре 100—110° и давлении водорода 80—100 *ат*.

При восстановлении нитрилов натрием в спирте было замечено, что технический натрий дает плохие выходы аминов, падающие иногда до нуля. Оказалось, что восстановлению мешают незначительные примеси калия. Прибавление 0,05—0,1% калия к натрию снижает выход до минимума, но дальнейшее повышение процентного содержания калия вновь увеличивает выход, так что технический натрий можно сделать пригодным для восстановления, добавив к нему 2% калия. Выходы первичных аминов при пользовании сплавом не хуже, а иногда и лучше, чем при применении чистого натрия. Метод позволяет пользоваться техническим натрием; растворение сплава происходит спокойнее и быстрее, чем растворение чистого натрия. При восстановлении практически не образуются вторичные амины [293].

---

[288] См., например, Mignonak, брит. пат. 282083 (1926); С. **1928**, I, 1046.

[289] Schwoegler, Adkins, Am. Soc. **61**, 3499 (1939).

[290] См., например, Adkins, Whitman, Am. Soc. **64**, 150 (1942); Whitmore, Mosher, Adams, Taylor, Chapin, Weisel, Yanko, Am. Soc. **66**, 725 (1944).

[291] См., например, Полякова, В. Преображенский, ЖОХ **12**, 18 (1942); В. Преображенский, Полякова, Рафиков, ЖОХ **12**, 518 (1942); Rigby, ам. пат. 2208598 (1940); С. А. **35**, 139 (1941); Nowak, брит. пат. 408983 (1941); С. А. **36**, 1449 (1942).

[292] Б. Арбузов, Пожильцова, Изв. АН СССР, **1946**, 65.

[293] Кост, Терентьев, ЖОХ **17**, 105 (1947).

О восстановлении нитрилов см. также стр. 1052 и сл.

Присоединение воды

К стр. 535. Методика омыления *о*-толунитрила до амида *о*-толуиловой кислоты действием перекиси водорода в щелочной среде описана в «Синтезах органических препаратов» [294].

Омыление никотинонитрила (3-цианпиридина) в никотинамид с помощью перекиси водорода в щелочной среде [295] дает выход только 20%. Значительно лучше идет омыление водным раствором аммиака [296]. Нитрил с аммиаком нагревают в автоклаве 12 час. при 107—109° и получают амид с выходом 72,7%.

Различные нитрилы количественно омыляются в амиды кипячением с разбавленной уксусной кислотой в присутствии BF_3 [297].

Об аномальных реакциях при омылении нитрилов см. [298].

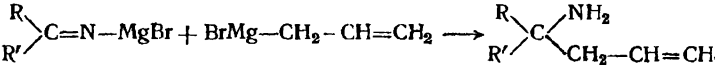
Присоединение магнийорганических соединений

К стр. 537. При действии смешанных магнийорганических соединений на нитрилы получаются обычно кетимины [299], но в ряде случаев вступают в реакцию подвижные атомы водорода в α-положении или отщепляется цианруппа.

Так, для получения кетимина из цианистого бензила необходим большой избыток магнийорганического соединения (2—3 моля на 1 моль нитрила), так как вначале вступают в реакцию подвижные атомы водорода [300].

У нитрилов с менее реакционноспособной метиленовой группой при действии избытка магнийорганического соединения иногда наблюдается образование аминов [301]

Такого рода вторичная реакция идет только с очень активными магнийорганическими соединениями, например, с аллилмагнийбромидом



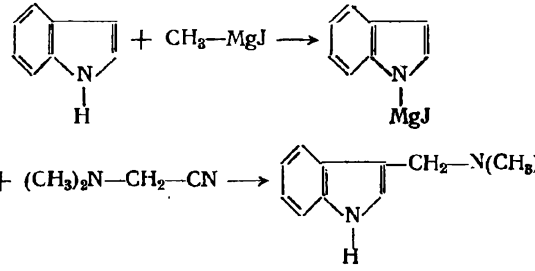
Получение бутоксиметил-аллил-бутил-карбинамина [301]. 28,4 *г* (0,28 моля) н.бутоксиацетонитрила растворяют в равном объеме абсолютного эфира и до-

---

[294] Синтезы органических препаратов **3**, 12 (1935).
[295] Georg, Bachmann, H. c. A. **26**, 358 (1943); C. A. **38**, 100 (1944).
[296] Krewson, Couch, Am. Soc. **65**, 2256 (1943); C. A. **38**, 100 (1944).
[297] Mitchell, Hawkins, Am. Soc. **67**, 777 (1945).
[298] Buu-Hoï, Cagniant, C. r. **219**, 455 (1944); C. A. **40**, 2137 (1946).
[299] Напр. см. Cloke, Baer, Robbins, Smith, Am. Soc. **67**, 2155 (1945) (получение арилциклопропилкетиминов и выделение свободных иминов).
[300] Rehberg, Henze, Am. Soc. **63**, 2785 (1941); C. A. **36**, 420 (1942).
[301] Henze, Allen, Leslie, Am. Soc. **61**, 1790 (1939); **65**, 87 (1943).

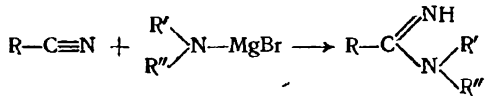
бавляют реактив, полученный из 6,7 *г* магния (0,28 моля), 40,8 *г* нормального бромистого бутила (0,3 моля) и 200 *мл* абсолютного эфира. Когда смесь станет желтой, быстро вносят при сильном перемешивании эфирный раствор аллилмагнийбромида (27 *г* магния, 44,8 *г* бромистого аллила и 280 *мл* эфира). Нагревают на водяной бане 3 часа при непрерывном перемешивании. Жидкость становится серой и расслаивается. Смесь разлагают водой, амин экстрагируют эфиром, сушат и перегоняют. Выход около 60%.

При действии индолилмагнийиодида на диметиламиноацетонитрил получается не кетимин, а β-(диметиламинометил)-индол[302]



В некоторых случаях цианруппа весьма вяло реагирует с магнийорганическими соединениями; так, при действии этилмагнийбромида на 2,3-диметоксибензонитрил получается не кетимин, а 3-метокси-2-этилбензонитрил[303].

О синтезе амидинов из нитрилов и диалкиламиномагнийбромидов по схеме



см. литературу[304].

Присоединение сероводорода

К стр. 537. О действии сероводорода на нитрилы и о свойствах тиоамидов см.[305].

Присоединение спиртов и фенолов

К стр. 537. Дроздов и Бехли[306] довольно подробно описали методику получения иминоэфиров из простейших нитрилов. Они выделяли не только гидрохлориды, но и свободные основания.

---

[302] Wieland, Hsing, A. **526**, 188 (1936).
[303] Richtzenhain, B. **77B**, 1 (1944); C. A. **39**, 287 (1945).
[304] Hullin, Miller, Short, Soc. **1947**, 394; C. A. **41**, 5469 (1947).
[305] Coates, Cook, Heilbron, Lewis, Soc. **1943**, 419; C. A. **38**, 106 (1944); Lehr, Guex, Erlenmeyer, H. c. A. **27**, 910 (1944); C. A. **39**, 1641 (1945); Cook, Heilbron, Reed, Soc. **1945**, 182; C. A. **39**, 2978 (1945).
[306] Дроздов, Бехли, ЖОХ **14**, 280 (1944).

Получение этилового иминоэфира изовалериановой кислоты. 14,5 *г* нитрила изовалериановой кислоты смешивают с 8,0 *мл* абсолютного этилового спирта и 5 *мл* сухого эфира. Затем при интенсивном охлаждении пропускают в смесь сухой хлористый водород в течение 2 час. Реакционную массу выливают в кристаллизатор и помещают в вакуум-эксикатор над едким натром. Через 10—20 час. выпадает кристаллический осадок, который быстро отфильтровывают, промывают сухим бензолом и эфиром, а затем сушат в вакуум-эксикаторе. Получаются бесцветные кристаллы гидрохлорида этилового иминоэфира изовалериановой кислоты.

Кристаллы очень гигроскопичны, растворимы в спирте, нерастворимы в эфире и бензоле. Водой разлагаются на хлористый аммоний и этиловый эфир изовалериановой кислоты. Темп. пл. около 90° (с разложением). Выход 7,1 *г* (24,4%).

Для выделения свободного основания полученный гидрохлорид иминоэфира разлагают осторожным добавлением концентрированного раствора едкого натра при сильном охлаждении. Основание экстрагируют эфиром, сушат эфирную вытяжку сернокислым натрием и отгоняют эфир. Остающийся иминоэфир перегоняют в вакууме. Темп. кип. 30—31° при 5 *мм*; при обычном давлении 127—128° (с частичным разложением). Выход свободного основания 5,4 *г*.

О получении иминоэфиров из имидхлоридов см. также [307, 308].

К стр. 552. При действии хлористого водорода на синильную кислоту в присутствии фенолов могут получаться формимидхлорид (I), аминодихлорметан (II) и хлоргидрат дихлорметилен-хлорформамидина (III) [309]

$$HCl + HC{\equiv}N \rightleftarrows H{-}C\overset{NH}{\underset{Cl}{<}} \quad (I)$$

$$2HCl + HC{\equiv}N \longrightarrow NH_2{-}CHCl_2 \quad (II)$$

$$2NH_2{-}CHCl_2 \longrightarrow HCl \cdot NH_2{-}CHCl{-}NH{-}CHCl_2 \quad (III)$$

О механизме реакции Гаттермана см. [310].

Конденсация нитрилов с образованием иминонитрилов

К стр. 553. Нитрилы типа R—CH_2—CN, имеющие реакционноспособную метиленовую группу, под действием сильных щелочных агентов конденсируются с образованием иминонитрилов

$$R{-}CH_2{-}CN + R{-}CH_2{-}CN \longrightarrow R{-}CH_2{-}\underset{\underset{NH}{\|}}{C}{-}\underset{\underset{R}{|}}{CH}{-}CN$$

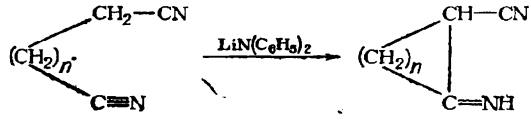
[307] Ashley, Barber, Ewins, Newberg, Self, Soc. **1942**, 103; C. A. **36**, 3498 (1942); Höllijes, Wagner, J. org. Chem. **9**, 31 (1944); C. A. **38**, 2038 (1944); Sinsker, Bogert, Am. Soc. **66**, 191 (1944); McElvain, Fajardo-Pinzón, Am. Soc. **67**, 690 (1945).

[308] Curd, Raison, Soc. **1947**, 154; C. A. **41**, 5137 (1947).

[309] Hinkel, Wartkins Jones, Soc. **1944**, 647; C. A. **39**, 1624 (1945).

[310] Niedzielski, Nord, J. org. Chem. **8**, 147 (1943).

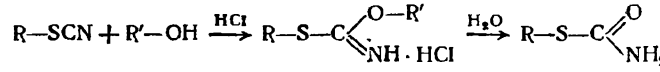
Для нитрилов высших кислот (например, для лауронитрила) конденсация гладко идет под действием этилфениламида лития [311]. Нитрилы полиметилендикарбоновых кислот под действием дифениламида лития [312] или диалкиламида натрия [313] образуют циклические имионитрилы



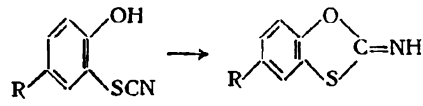
Промежуточным продуктом реакции является металлорганическое производное нитрила [314].

Присоединение спиртов и фенолов к роданидам

Органические роданиды (тиоцианаты) в присутствии хлористого водорода легко присоединяют спирты, а иногда и фенолы с образованием гидрохлоридов иминотиоэфиров. Из последних при омылении образуются тиоуретаны [315]

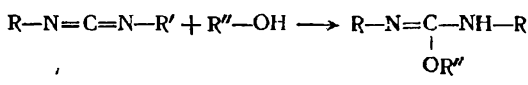


о-Роданзамещенные фенолы легко циклизуются с образованием иминобензотиоксолов [316]



Присоединение спиртов и меркаптанов к карбодиимидам

К стр. 555. Карбодиимиды общей формулы R—N=C=N—R′ легко присоединяют спирты и фенолы с образованием эфиров изомочевины



Аналогично при присоединении меркаптанов образуются эфиры изотиомочевины.

---

[311] McCorkle, Iowa State Coll. J. Sci. **14**, 64 (1939); C. 1940, I, 3511.
[312] Ziegler, A. **511**, 1 (1944); A. **512**, 164 (1939).
[313] Natta, Hill, Carothers, Am. Soc. **56**, 455 (1934).
[314] Upson, Maxwell, Parmelee, Am. Soc. **52**, 1971 (1930); Baldinger, Nieuwland, Am. Soc. **55**, 285 (1933).
[315] Knorr, B. **49**, 1735 (1916).
[316] Kaufmann, Weber, Ar. **267**, 192 (1929).

Присоединение воды дает N, N'-замещенную мочевину, присоединение сероводорода N, N'-замещенную тиомочевину[317].

Восстановление азотсодержащих соединений

К стр. 555—556. О восстановлении оксимов[318], азинов[319] и амидинов[320], об электролитическом восстановлении амидов[321] и тиоамидов[322] см. литературу.

Шиффовы основания легко восстанавливаются действием металлического магния в метиловом спирте[323]. Выход вторичных аминов 70—90%.

Для получения метиларилами нов действуют формальдегидом на ариламин, а образовавшийся циклический имин восстанавливают действием цинка и соляной кислоты[324]

$$3R{-}NH_2 + 3CH_2O \longrightarrow (R{-}N{=}CH_2)_3 \xrightarrow{H} R{-}NH{-}CH_3$$

Большинство альд- и кетиминов хорошо восстанавливаются в амины каталитически. Реакция легко идет над платиной[325] или над никелевым катализатором Ренея[326] при низких температурах и обычном давлении. Часто имины не выделяют, а восстанавливают смесь кетона или альдегида с амином или восстанавливают альдегид или кетон, пропуская водород и аммиак[327].

О восстановлении фурфуральиминов см. у Умновой[328].

---

[317] Schmidt, Striewsky, B. **74B**, 1285 (1941); C. A. **36**, 4804 (1942); Zetzsche, Baum, B. 75B, 100 (1942); C. A. **36**, 7008 (1942).

[318] Крестинский, Бардышев, ЖОХ **10**, 1894 (1940); Савицкий, Махненко, ЖОХ **10**, 1819 (1940); Путохин, Егорова, ЖОХ **10**, 1873 (1940); Cromwell, Hocksema, Am. Soc. 66, 870 (1944); Rohrmann. Shonle, Am. Soc. **66**, 1516 (1944); Hartwell, Kornberg, Am. Soc. **67**, 1606 (1945).

[319] Петренко-Критченко, Ж. **33**, 438 (1901); **38**, 773 (1906); Тайпале, Ж. **57**, 503, 522 (1925); Егорова, ЖОХ 9, 1647 (1939); Угрюмов, ЖОХ **10**, 1985, 1995 (1940).

[320] Kubiczek, M. 74, 100 (1942); C. A. **38**, 78 (1944).

[321] Гаврилов, Коперина, ЖОХ 9, 1394 (1939); Копсрина, Ключарева, ЖОХ **11**, 51 (1941).

[322] Kindler, Peschke, Ar. **270**, 340 (1932).

[323] Zechmeister, Truker, B. **63**, 2883 (1930).

[324] Дроздов, ЖОХ **1**, 1171 (1931). См. также Graymore, Soc. **1931**, 1490; **1932**, 1353.

[325] K. Campbell, Sommers, B. Campbell, Am. Soc. **66**, 82 (1944).

[326] Crouwell, Babson, Harris, Am. Soc. 65, 313 (1943); Cromwell, Hoeksema, Am. Soc. **67**, 1658 (1945).

[327] Olin, Schwoegler, ам. пат. 2278372 (1942); C. A. **36**, 4829 (1942); Henze, Humphreys, Am. Soc. 64, 2878 (1942); Howk, Rigby, ам. пат. 2309509 (1943); C. A. **38**, 3768 (1944); Olin, McKenna, ам. пат. 2367366 (1945); C. A. **39**, 3007 (1945); Mousseron, Bl. [5], **12**, 70 (1945); C. A. **40**, 846 (1946).

[328] Умнова, ЖОХ **10**, 569 (1940).

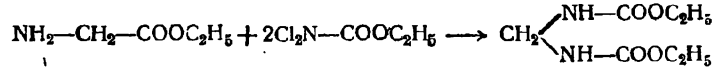
В связи с развитием метода парофазного нитрования углеводородов, нитросоединения жирного ряда стали доступным сырьем. Восстановлением смеси нитросоединения с альдегидом получают вторичные амины [329]. Их получают также каталитическим восстановлением смеси нитрила с альдегидом, кетоном или спиртом [330].

Расщепление азотсодержащих соединений

Расщепление аминокислот

К стр. 559. О получении оксифенилэтиламина декарбоксилированием тирозина (выход 95%) см. [331].

Своеобразное декарбоксилирование происходит при действии N, N-дихлоркарбаматов на этиловый эфир гликоколя [332]



К стр. 560. О расщеплении *п*-нитрозодиалкиланилинов см. патент [333].

Расщепление нитроариламинов

К стр. 561. Расщепление *п*-нитроанилина при кипячении с 25%-ным раствором едкого натра проходит с трудом, но легко идет у нитротолуидина и нитронафтиламина. Если в исходном амине один или два водорода аминогруппы замещены на алкил, то в результате расщепления получаются моно- или диалкиламины [334].

При действии азотистой кислоты на *п*-нитродиметиланилин наблюдается отщепление одной метильной группы [335].

Расщепление полиалкильных и циклических оснований

Расщепление по Гофману

К стр. 563. О механизме реакции расщепления солей четвертичных аммониевых оснований [336] и самих оснований см. [337].

К стр. 564. При расщеплении солей пиперидиния образуется не только пентадиен-1,4, иногда называемый пипериленом, но и пентадиен-1,3, т. е. собственно пиперилен.

---

[329] Emerson, Nohrman, Am. Soc. **62**, 69 (1940); C. **1940**, I, 3778.
[330] Pratt, Norris, ам. пат. 2349161 (1944); C. A. **39**, 3007 (1945).
[331] Abderhalden, Gebelein, Z. physiol. Ch. **152**, 125 (1926); C. **1926**, I, 2636; Abderhalden, Schwab, Z. physiol. Ch. **152**, 88 (1926); C. **1926**, I, 2636. См. также: Clarke, Foster, Vickery, Bl. Z. **272**, 376 (1934); C. **1935**, I, 47.
[332] Bougault, Chabrier, C. r. **213**, 487 (1941); C. A. **37**, 2736 (1943).
[333] Кузнецов, Сов. пат. 31940 (1932); C. **1934**, II, 2447.
[334] Семигановский, ЖХП **4**, 428, 842 (1927).
[335] Halliday, Read, Soc. **1940**, 142; C. **1940**, II, 480.
[336] Blundell, Graymore, Soc. **1939**, 87; C. **1940**, II, **1197**; см. также: Raine, Hinshelwood, Soc. **1939**, 1378; C. **1940**, I, 191.
[337] Stevens, Richmond, Am. Soc. **63**, 3132 (1941); C. A. **36**, 399 (1942).

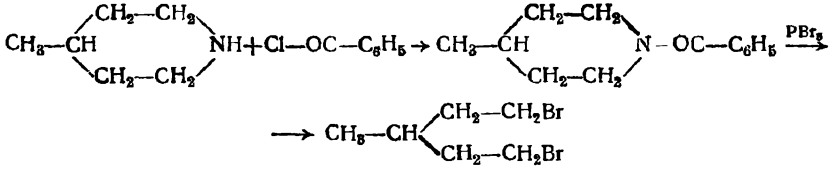
Расщепление галоидцианом

К стр. 565. При действии хлорциана на N-алкил-α-нафтилметиламины расщепления не происходит, а гладко получаются N-алкил-α-нафтилметилцианамиды [338].

Расщепление при помощи пятигалоидного фосфора

К стр. 574. Подробную методику получения бензоилпиперидина [339] и 1,5-дибромпентана [340] см. в «Синтезах органических препаратов». Для очистки дибромпентана от бензонитрила лучше гидролизовать дестиллат длительным кипячением с водой, добавляя спирт для предупреждения осмоления [341].

1,5-Дибром-3-метилпентан получается с выходом 65% из γ-пипеколина путем бензоилирования с последующим расщеплением действием пятибромистого фосфора [342]

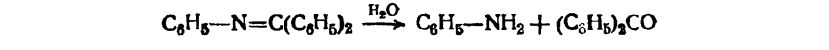


Каталитическое гидрирование и расщепление альдазинов и кетазинов

К стр. 580. О каталитическом гидрировании альдазинов и кетазинов см. оригинальные работы [343].

Восстановительное расщепление триазосоединений

К стр. 580. Алкил- и арилазиды легко восстанавливаются в амины при действии тиокетонов. При этом выделяются азот и сера, а образующееся шиффово основание легко гидролизуется [344]



Пиролиз аминов

К стр. 582. При пиролизе аминов часто наблюдается образование углеводородов, непредельных и циклических аминов [345].

---

[338] Roblin, ам. пат. 2286380 (1942); С. А. **36**, 7032 (1942).
[339] Синтезы органических препаратов **2**, 50 (1932).
[340] Там же, стр. 61.
[341] Johnson, Soc. **1933**, 1531; Müller, B. **68**, 1013 (1935).
[342] Leonard, Wicks, Am. Soc. **63**, 2402 (1946).
[343] Петренко-Критченко, Ж. **33**, 435 (1901); **38**, 773 (1906); Тайпале, Ж. **57**, 500, 522 (1925); Егорова, ЖОХ **9**, 1647 (1939); Угрюмов, ЖОХ **10**, 1985, 1995 (1940).
[344] Schönberg, Urban, Soc. **1935**, 530; С. **1935**, I, 3784.
[345] Хёрд, Пиролиз соединений углерода, стр. 272—280, ГОНТИ, 1938.

Так, например, при термическом разложении непредельных третичных аминов (в отсутствие кислорода) наблюдается отщепление вторичного амина и образование амина с двумя двойными связями[346].

О пирогенетическом расщеплении аминосоединений см.[347].

Каталитическое расщепление амидов

При нагревании ариламидов в присутствии металлических катализаторов (например, никеля) происходит расщепление амидов с образованием аминов и выделением окиси углерода[348]

$$Ar—CO—NH_2 \longrightarrow Ar—NH_2 + CO$$

При расщеплении алифатических амидов первичный амин распадается дальше с образованием нитрила

$$R—CH_2—NH_2 \longrightarrow R—CN + 2H_2$$

При наличии разветвления цепи у β-углеродного атома наблюдается отщепление аммиака

$$\begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!CH—CH_2—NH_2 \longrightarrow \begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!C=CH_2 + NH_3$$

Восстановительное расщепление вторичных и третичных аминов

N-Алкиларилбензиламины при каталитическом гидрировании (палладий на угле) при комнатной температуре количественно распадаются на алкиларилами ны и толуол[349]

$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!N—CH_2—C_6H_5 \xrightarrow[Pd]{H} C_6H_5—NH—C_2H_5 + CH_3—C_6H_5$$

Циклические амины, особенно этиленимины, при каталитическом гидрировании могут образовывать первичные алифатические амины (с раскрытием кольца)[350]

$$R—CH\!\!<\!\begin{matrix} CH_2 \\ NH \end{matrix} \xrightarrow{H} R—CH_2—CH_2—NH_2$$

---

[346] Mannich, Kniss, B. **74B**, 1629 (1941); C. A. **36**, 7026 (1942).

[347] Hanford, Stevenson, брит. пат. 545282 (1942); C. A. **38**, 5844 (1944); Baltzly, Buck, Am. Soc. **65**, 1984 (1943); C. A. **38**, 73 (1944); Hutchinson, Collett, Lazzell, Am. Soc. **67**, 1966 (1945).

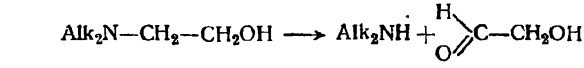
[348] Mailhe, Bl. [4], **37**, 1394 (1925); C. **1926**, I, 1152.

[349] Krauss, герм. пат. 421511 (1924); C. **1926**, II, 1584.

[350] См., например, Karabinos, Serijan, Am. Soc. **67**, 1856 (1945).

Окислительное расщепление аминов

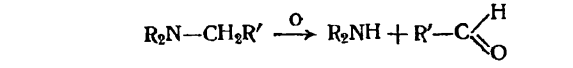
При окислении алифатических N, N-диалкиламиноспиртов отщепляются диалкиламины и образуются альдегидоспирты [351]



Так расщепляются диэтиламиноэтанол, 1-диэтиламинопропанол-2, 1-диэтиламино-2-метилпропанол-2, 2-(N-пиперидил)-этанол-1, 3-диэтиламинопропанол-1 и 4-диэтиламинобутанол-1. Легче всего расщепляются этаноламины.

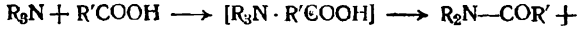
Об окислении аминов см. также стр. 1195.

При нагревании третичных алифатических аминов с перекисью бензоила в среде 95%-ного спирта образуются вторичные амины и альдегиды [352]



Расщепление третичных аминов действием органических кислот

К стр. 582, 571. При нагревании третичных аминов с органическими кислотами (уксусной, пальмитиновой, бензойной, гидрокоричной) происходит расщепление с образованием спирта [353]



В большинстве случаев требуется нагревание под давлением, но некоторые амины (например, диалкилбензиламины) расщепляются довольно легко. Иногда отщепляются с образованием спиртов не один, а два алкила.

Родионов и Федорова [354], исследуя действие моно- и дикарбоновых кислот на диалкиланилины, нашли, что некоторые кислоты (например, фталевая) не реагируют с диалкиланилином, другие — отщепляют один из алкилов от амина, а трихлоруксусная кислота декарбоксилируется при комнатной температуре.

О расщеплении триметиламина фосгеном см. [354а].

---

[351] Leonard, Rebenstorf, Am. Soc. **67**, 49 (1945).

[352] Гамбарян, В. **42**, 4003 (1909); **58**, 1775 (1925); С. **1925**, II, 2274; Гамбарян, Казарян, ЖОХ **3**, 222 (1933); Polonovsky, C. r. **184**, 331 (1927); С. **1927**, I, 2082; Paolini, Ribet, G. **62**, 1041 (1932); С. **1933**, I, 2396.

[353] Braun, Weissbach, B. **63**, 489 (1930); С. **1930**, I, 1769; Bruson, McMullen, Am. Soc. **63**, 270 (1941).

[354] Родионов, Федорова, Изв. АН СССР **1938**, 951; **1940**, 81, 235, 239; **1943**, 139; **1946**, 330.

[354а] Руденко, Якубович, Никифорова, ЖОХ, **17**, 2256 (1947).

Разложение амидов кислот по Гофману

К стр. 582. Ряд авторов [355] обращает внимание на сходство механизмов перегруппировок Гофмана, Курциуса и Лоссена

$$\left[R{-}CO{-}\overset{\diagup}{N}{-}Hal\right]^- \longrightarrow R{-}N{=}C{=}O + Hal^- \text{ (Гофман)}$$

$$R{-}CO{-}N_3 \longrightarrow R{-}N{=}C{=}O + N_2 \text{ (Курциус)}$$

$$\left[R{-}CO{-}\overset{\diagup}{N}{-}OOCR'\right]^- \longrightarrow R{-}N{=}C{=}O + R'COO^- \text{ (Лоссен)}$$

О перегруппировке Лоссена см. стр. 1171.

Путохин [356] предполагает, что *галоид в галоидоаминосоединениях связан с кислородом.* Это, повидимому, подтверждается на примере бромфталимида.

Механизм гофмановской перегруппировки Путохин представляет следующим образом:

$$R{-}CONH_2 \xrightarrow{Br_2} R{-}C\begin{matrix}{}^{O-Br}\\ {}_{NH}\end{matrix} \xrightarrow{H_2O} R{-}C\begin{matrix}{}^{O-Br}\\ {}_{OH}\\ {}_{NH_2}\end{matrix} \xrightarrow{KOH}$$

$$\longrightarrow KBr + CO_2 + R{-}NH_2$$

С другой стороны, Ринкес [357], изучая гофмановскую перегруппировку α, β-непредельных амидов, выделил ряд промежуточных продуктов, образование которых подтверждает теорию Штиглица. Так, из диамида диэтилмалоновой кислоты ему удалось выделить натриевую соль моноохлорамида

$$\begin{matrix}C_2H_5\\ C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\begin{matrix}CONH_2\\ CONH_2\end{matrix} \xrightarrow{NaOCl} \begin{matrix}C_2H_5\\ C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\begin{matrix}CONH_2\\ CONClNa\end{matrix}$$

Из диамида β-метилмуконовой кислоты был получен изоцианат

$$NH_2{-}CO{-}CH{=}CH{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH{-}CO{-}NH_2 \longrightarrow OCN{-}CH{=}CH{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH{-}NCO$$

В пользу *ионного механизма реакции* говорят также работы Хаузера [358], который показал, что перегруппировка замещенных в ядре бензамидов ускоряется заместителями, подающими электроны. Наряду с этим при перегруппировке не происходит сво-

[355] Whitmore, Am. Soc. 54, 3274 (1932).
[356] Путохин, ЖОХ 15, 332 (1945).
[357] Rinkes, Rec. 45, 819 (1926); C. 1927, I, 273; Rec. 46, 268 (1927); C. 1927, II, 578; Rec. 48, 960 (1929); C. 1929, II, 2044; Rec. 49, 1002 (1930); C. 1930, II, 3272.
[358] Hauser, Am. Soc. 59, 121 (1937); 60, 2308 (1938); 61, 618 (1939).

бодного перемещения углерода и азота, так как это приводило бы к вальденовскому обращению. Опыт же показывает, что, например, (+) 2-метил-3-фенилпропионамид дает после перегруппировки только (+) 2-амино-3-фенилпропан[359].

Конфигурация цис- и транс-изомеров также не нарушается при перегруппировке[360].

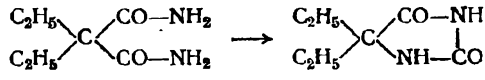
Гофмановская перегруппировка моноамидов в последнее время широко используется для получения жирных и жирноароматических аминов. Так, из β, β-диметилбутирамида получен неопентиламин[361] с выходом 94%, из циклобутилкарбамида циклобутиламин[362], из β,β,β-трифенилпропионамида β,β,β-трифенилэтиламин[363].

Опубликовано много работ, посвященных синтезу замещенных в ядре фенилэтиламинов[364], обладающих сильной физиологической активностью.

О получении β-пиридилэтиламина[365] и γ-фенилпропиламина см.[366].

Реже применяется эта перегруппировка для синтезов ароматических и гетероциклических аминов, которые обычно получают восстановлением нитро- или нитрозосоединений. Тем не менее для получения 3,4-диметоксианилина[367] удобнее всего пользоваться методом Гофмана (перегруппировкой амида вератровой кислоты).

При перегруппировке диамидов, у которых обе карбамидные группы присоединены к одному и тому же углеродному атому, в реакцию вступает только одна из групп и образуются гидантоины, омылением которых могут быть получены соответствующие α-аминокислоты. Так, из амида диэтилмалоновой кислоты получен 5,5-диэтилгидантоин[368]



---

[359] Wallis, Nagel, Am. Soc. 53, 2787 (1931). О перегруппировке оптически активных соединений см. Wallis, Moyer, Am. Soc. 55, 2598 (1933); Bartlett, Knox, Am. Soc. 61, 3184 (1939).

[360] Jones, Mason, Am. Soc. 49, 2528 (1927); Alder, A. 514, 211 (1934); Skita, Rössler, B. 72, 416 (1939).

[361] Whitmore, Homeyer, Am. Soc. 54, 3455 (1932).

[362] Jeffreys, B. 40, 2061 (1907); Зелинский, Гутт, B. 40, 4744 (1907); см. также Зелинский, Избранные труды, т. I, стр. 348. Изд. АН СССР. 1941. О циклопропиламине см. Кижнер, Ж. 37, 308 (1905).

[363] Hellermann, Am. Soc. 49, 1735 (1927).

[364] См., например, Schöpf, Perrey, Jäckh, A. 497, 49 (1942); Mentzer, Buu-Hoï, Cagniant, Bl. [5], 9, 813 (1942); C. A. 38, 3261 (1944); Cagniant, Mentzer, Buu-Hoï, Bl. [5], 10, 145 (1943); C. A. 38, 3976 (1944).

[365] Walter, Hunt, Fosbinder, Am. Soc. 63, 2771 (1941); C. A. 36, 473 (1942).

[366] Woodruff, Am. Soc. 64, 2859 (1942).

[367] Методику см. Синтезы органических препаратов 5, 11 (1938).

[368] Rinkes, Rec. 46, 268 (1927); C. 1927, II, 578.

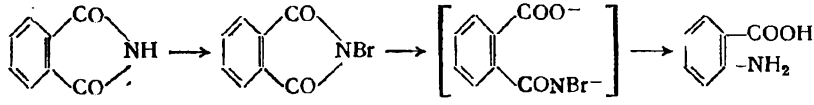
Если карбамидные группы стоят у соседних углеродных атомов, то получаются производные урацила, при омылении которых образуются β-аминокислоты. Впрочем, из 1,2-дикарбамидоциклобутана Шуйкина[369] получила 1,2-диаминоциклобутан.

Получение триметилендиамина из диамида глутаровой кислоты[370]. 130 *г* диамида глутаровой кислоты растворяют в смеси 320 *г* брома, 660 *г* 85%-ного едкого кали и 3 *л* воды при 0°. Выдерживают раствор около 1 часа при комнатной температуре, затем 2 часа нагревают до 60°, подкисляют соляной кислотой и упаривают до начала кристаллизации. После охлаждения выделенную соль перекристаллизовывают из спирта. Выход дигидрохлорида триметилендиамина около 75%.

Для получения свободного основания насыщенный раствор солянокислой соли приливают к избытку твердой щелочи и отгоняют досуха. К дестиллату добавляют твердой щелочи и повторяют перегонку до полного обезвоживания диамина (образует гидраты!). Чистое вещество имеет темп. кип. 131° при 760 *мм*. Выход 60—65%, считая на дигидрохлорид.

Перегруппировка моноамидов дикарбоновых кислот как в алифатическом, так и в ароматическом и алициклическом рядах проходит довольно гладко[371]. Для низших алифатических дикарбоновых кислот реакция лучше идет с солями бария, для высших рекомендуется применение метилата натрия и брома в спиртовом растворе с последующим омылением получившегося уретана.

При перегруппировке имидов 1,2-дикарбоновых кислот вначале, повидимому, образуется N-галоидимид[372], который затем, присоединяя воду, переходит в N-галоидопроизводное моноамида дикарбоновой кислоты и, наконец, в аминокислоту



Этим методом с хорошим выходом получается β-аланин из сукцинимида[373], а также замещенные в ядре антраниловые кислоты[374].

---

[369] Шуйкина, ЖОХ **13**, 373 (1943).

[370] Aspinall, Am. Soc. **63**, 2843 (1941); C. A. **36**, 410 (1942).

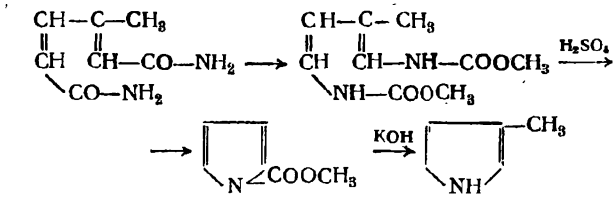
[371] Stoermer, Schmidt, B. **58**, 2716 (1925); Flaschentrager, Gebhart, Z. physiol. Ch. **192**, 250 (1930); Stoermer, Asbrand, B. **64**, 2793 (1931).

[372] См., впрочем, Путохин, ЖОХ **15**, 332 (1945).

[373] Методику см. Синтезы органических препаратов **5**, 7 (1938).

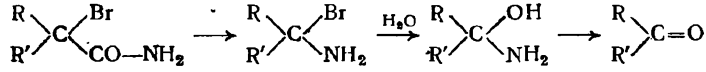
[374] Родионов, B. **62**, 2563 (1929); Богословский, Чернышев, ЖОХ **13**, 991 (1944).

При гидролизе продуктов перегруппировки диамида и моноамида β-метилмуконовой кислоты были получены производные пиррола[375]



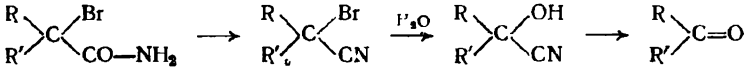
β,γ- и γ,δ-ненасыщенные амиды нормально реагируют по Гофману, но выходы аминов получаются плохие, так как частично происходит окисление по двойной связи[376].

Кижнер[377], изучая перегруппировку Гофмана, предположил возможность образования альдегидов и кетонов при перегруппировке α-галоидозамещенных амидов



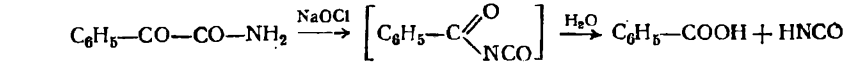
Предположение, высказанное Кижнером, было им же подтверждено на ряде α-бромзамещенных амидов[378]. Эта реакция может быть использована для синтеза альдегидов и кетонов.

Выход кетонов заметно повышается, если при перегруппировке вместо щелочи применять раствор этилата натрия. Губен предположил, что в данном случае протекает не гофмановская перегруппировка, а образуются легко распадающиеся циангидрины[379]



Эта трактовка перегруппировки является весьма сомнительной.

При перегруппировке α-кетоамидов не удается выделить амиды; получаются только соответствующие кислоты[380]



---

[375] Rinkes, Rec. 48, 603 (1929); C. 1929, II, 889; Rec. 49, 1002 (1930); C. 1930, II, 3272.

[376] См., например, Blaise, Blanc, Bl. [3], 21, 973 (1899); Forster, Soc. 79, 119 (1901); Willstätter, A. 317, 243 (1901).

[377] Кижнер, Ж. 35, 1014 (1903).

[378] Кижнер, Ж. 37, 103 (1905). См. также Кижнер, Исследования в области органической химии, стр. 221, Изд. АН СССР, 1937.

[379] Houben, Pfankuch, A. 483, 276 (1930).

[380] Rinkes, Rec. 48, 960 (1929); C. 1929, II, 2044.

В среде метилового спирта получаются метиловые эфиры кислот. Образующийся в этом случае изоцианат ведет себя как смешанный ангидрид бензойной и изоциановой кислот.

О перегруппировке амидов β-аминокислот см. у Родионова [381].

О случаях аномального течения перегруппировки см. [382]. О гофмановской перегруппировке см. обзор [383].

Разложение азидов кислот по Курциусу

К стр. 599. Старые представления Курциуса и Штиглица о наличии в азидах трехчленного цикла опровергнуты более поздними исследованиями. Брегг [384] на основании рентгеноскопии доказал, что *азидная группа вытянута в линию.* Таким образом, для органических азидов возможны две резонансные структуры [385]

$$R{-}N{=}N{\rightarrow}N \longleftrightarrow R{-}N{\leftarrow}N{\equiv}N$$

Образование *свободных радикалов* при распаде азидов кислот было доказано еще Курциусом [386]. Он разлагал азид карбаминовой кислоты в среде бензола, причем радикал вступил в реакцию с бензолом, образуя асимметричную дифенилмочевину

$$NH_2{-}CO{-}N_3 \longrightarrow \left[NH_2{-}CO{-}N<\right] \xrightarrow{C_6H_6} NH_2{-}CO{-}N\begin{matrix}C_6H_5\\C_6H_5\end{matrix}$$

Аналогичные результаты получены в среде толуола и ксилола.

Превращение радикала R—CO—N< в изоцианат протекает, повидимому, без промежуточного отщепления радикала —R, так как при азидной перегруппировке не затрагивается асимметрический углеродный атом, стоящий у карбазидной группы [387].

О получении азидов кислот см. [388].

Получающиеся при азидной перегруппировке изоцианаты обычно гидролизуют кипячением с концентрированной соляной

---

[381] Родионов, Изв. АН СССР **1945**, 233, см. также: Каневская, J. pr. **32**, 336 (1932).

[382] Rinkes, Rec. **48**, 603 (1929); C. **1929**, II, 889; Rec. **49**, 1002 (1930); C. **1930**; II, 3272; Goto, Takubo, A. **499**, 169 (1932); C. **1933**, I, 64.

[383] Wallis, Lane, Org. Reactions, III, 267 (1947) (литература 173 названия).

[384] Bragg, Nature, **34**, 138 (1934); C. **1938**, I, 1203.

[385] Sidgwick, Trans. Faraday Soc. **30**, 801 (1934); C. **1935**, I, 2518.

[386] Curtius, Schmidt, J. pr. [2], **105**, 177 (1923); C. **1923**, III, 368.

[387] См., например, Jones, Wallis, Am. Soc. **48**, 169 (1926); Bell, Soc. **1934**, 835.

[388] Полученне из гидразидов см. Sharp, Soc. **1936**, 1234; Endermann, Fischer, A. **538**, 172 (1939); Robinson, Todd, Soc. **1939**, 1743; Goldstein, Stern, H. c. A. **23**, 809, 818 (1940); Weissberger, Porter, Am. Soc. **65**, 62 (1943). Полученне из хлорангидридов кислот см. Bredt-Savelsberg, Bund, J. pr. [2], **131**, 46 (1931); Nelles, B. **65**, 1345 (1932); Komppa, Beckmann, A. **512**, 172 (1934); Sperri, Erickson, Am. Soc. **60**, 400 (1938); Grewe, B. **76**, 1076 (1943); Hofmann, Bridgewater, Am. Soc. **67**, 738 (1945).

кислотой [389] или с водным раствором щелочи [390]. Впрочем, щелочной способ гидролиза не может быть широко рекомендован, так как при его применении наблюдалась рацемизация оптически активных соединений [391].

Если разложение азидов производить в среде первичного или вторичного амина, то получаются асимметричные уреиды [392]

$$R{-}CO{-}N_3 \longrightarrow R{-}N{=}C{=}O \xrightarrow{HNR'_2} R{-}NH{-}CO{-}NR'_2$$

Если гидролиз изоцианатов проводить действием воды, то образовавшийся при гидролизе амин присоединяется к непрогидролизовавшемуся еще изоцианату с образованием симметричного уреида

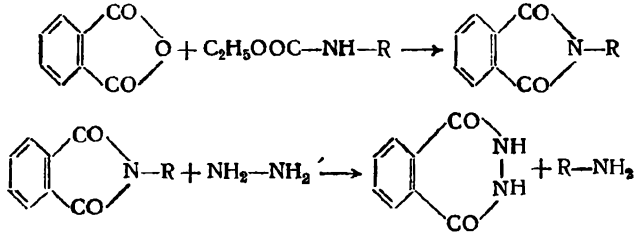
$$R{-}N{=}C{=}O + H_2O \longrightarrow R{-}NH_2 + CO_2$$

$$R{-}N{=}C{=}O + R{-}NH_2 \longrightarrow R{-}NH{-}CO{-}NH{-}R$$

То же наблюдается при гидролизе изоцианатов уксусной [393] и серной [394] кислотами.

Уретаны, образующиеся при разложении азидов в среде спирта, легко гидролизуются водной [395], спиртовой щелочью [396] или едким баритом [397].

В тех случаях, когда неудобно применять гидролиз, может быть использован фталимидный способ, по которому N-фталимидное производное, образующееся при действии фталевого ангидрида на уретан, расщепляется под действием гидразина [398]



---

[389] Naegeli, Grüntuch, Lendorff, H. c. A. **12**, 254 (1929).
[390] John, Lukas, J. pr. [2], **130**, 332 (1931); Braun. B. **67**, 218 (1934).
[391] Kenyon, Joung, Soc. **1941**, 263.
[392] Sah, Rec. **58**, 1008 (1939); C. **1940**, I, 200; Sah, Wang, Rec. **59**, 364 (1940); C. **1940**, II, 1707.
[393] Lindemann, Cissée, J. pr. [2], **122**, 232 (1929); Graf, J. pr. [2], **133**, 36 (1932).
[394] Lindemann, Cissée, A. **469**, 44 (1929).
[395] Graf, Liderer-Ponzer, Freiberg, B. **64**, 21 (1931); Fischer, Daugschat, H. c. A. **17**, 1200 (1934).
[396] Robinson, Todd, Soc. **1939**, 1743.
[397] Robinson, Todd, Soc. **1939**, 1743; Du Vigneaud, Hofmann, Melville, Am. Soc. **64**, 188 (1942).
[398] Ing, Manske, Soc. **1926**, 2348; Manske, Am. Soc. **51**, 1202 (1929). См. также: Беэр, Кочетков, ЖОХ **10**, 714 (1940).

При нагревании азидов с безводными органическими кислотами образуются ациламины и некоторое количество симметричного уреида. Сначала образуется смешанный ангидрид карбоновой и карбаминовой кислот, который или выделяет CO_2 с образованием ациламина или диспропорционируется с образованием симметричных ангидридов. При распаде ангидрида карбаминовой кислоты образуется уреид [399]

$$R{-}N{=}C{=}O + HOOC{-}R' \longrightarrow R{-}NH{-}CO{-}O{-}OC{-}R'$$

$$2R{-}NH{-}CO{-}O{-}OC{-}R' \longrightarrow \begin{cases} 2R{-}NH{-}OC{-}R' + 2CO_2 \\ R{-}NH{-}CO{-}O{-}OC{-}NH{-}R + R'{-}CO{-}O{-}OC{-}R' \end{cases}$$

$$R{-}NH{-}CO{-}O{-}OC{-}NH{-}R \longrightarrow R{-}NH{-}CO{-}NH{-}R + CO_2$$

Ароматические азиды в этих условиях образуют главным образом уреиды, алифатические азиды дают с хорошими выходами ациламины [400].

О распаде азидов кислот в среде уксусного ангидрида см. [401]; о перегруппировке азидов алифатических [402], арилалифатических [403], ароматических [404] и алициклических монокарбоновых кислот см. [405].

В гетероциклическом ряду перегруппировка азидов монокарбоновых кислот наиболее обстоятельно изучалась на производных пиррола, где другие методы получения аминов трудно применить. В частности, расщеплением азидов α-пиррилкарбоновых кислот были получены уретановые производные замещенных в ядре α-пирриламинов [406].

[399] Naegeli, Tyabji, H. c. A. **17**, 931 (1934); **18**, 142 (1935).

[400] Stevenson, Johnson, Am. Soc. **59**, 2525 (1937); Schöpf, Salzer, A. **544**, 1 (1940).

[401] Vollmann, Becker, Corell, Streeck, A. **531**, 44, 58, 137 (1937); Goldstein, Stern, H. c. A. **23**, 809, 818 (1940); Goldstein, Viaud, H. c. A. **27**, 883 (1944).

[402] См., например, Prelog, Seiwerth, B. **74**, 1769 (1941); Allen, Bell, Org. Syntheses **24**, 94 (1944) (получение ундецилизоцианата с выходом 86%).

[403] Kam, Burger, Mosettig, Am. Soc. **60**, 1321 (1938); Bernstein, Whitmore, Am. Soc. **61**, 1324 (1939); Schöpf, Salzer, A. **544**, 1 (1940); Kenyon, Joung, Soc. **1941**, 263.

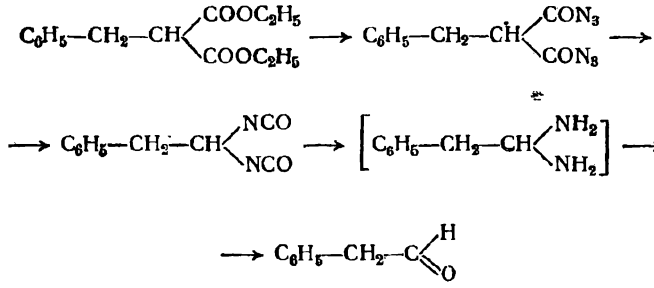
[404] Василевский, Блоштейн, ЖОХ **5**, 1652 (1935); Vollmann, Becker, Corell, Streeck, A. **531**, 44, 58, 137 (1937); Porter, Young, Am. Soc. **60**, 1497 (1938); Naegeli, Tyabji, Conrad, H. c. A. **21**, 1127 (1938); Goldstein, Viaud, H. c. A. **27**, 883 (1944).

[405] Alder, Windermuth, B. **71**, 1956 (1938); Vanghelovici, Bl. Rm. **20 A**, 231 (1938); C. A. **34**, 4073 (1940) (азид дезоксихолевой кислоты).

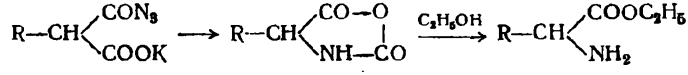
[406] H. Fischer, Süs, Weilguny, A. **481**, 159 (1930); H. Fischer, Waibel, A. **512**, 195 (1934); H. Fischer, Heidelmann, A. **527**, 115 (1937); Robinson, Todd, Soc. **1939**, 1743; H. Fischer, Guggemös, Schafer, A. **540**, 30 (1939); H. Fischer, Plieninger, Z. physiol. Ch. **274**, 231 (1942); C. A. **38**, 1231 (1944); Blicke, Gearien, Warzynski, Faust, Am. Soc. **67**, 240 (1945); см. также Фишер, Орт, Химия пиррола, ОНТИ, 1937.

О перегруппировке азидов кислот ряда индола [407], карбазола [408], фурана [409], тиофена [410], имидазола [411], тиазола [412], пиридина [413] и хинолина см. [414]

Если у одного и того же углеродного атома находятся две карбазидные группы, то в результате перегруппировки получаются альдегиды или кетоны. Так, из бензилмалонового эфира через диазид получают с хорошим выходом фенилацетальдегид [415]



Для получения α-аминокислот используют моноазиды замещенных малоновой кислоты [416] или азиды замещенных цианоуксусной кислоты [417]



Азиды 1,2-дикарбоновых кислот при разложении образуют 1,2-диамины (в отличие от перегруппировки Гофмана) с проме-

---

[407] Manske, Am. Soc. 51, 1202 (1929); Can. J. Research 4, 591 (1931); C. A. 25, 4880 (1931); Menon, Perkin, Robinson, Soc. 1930, 830; Menon, Robinson, Soc. 1931, 773.

[408] Seka, B. 57, 1527 (1924).

[409] Burtner, Am. Soc. 56, 666 (1934); Blomquist, Stevenson, Am. Soc. 56, 146 (1934); Stevenson, Johnson, Am. Soc. 59, 2525 (1937); Robinson, Todd, Soc. 1939, 1743; Schöpf, Saizer, A. 544, 1 (1940).

[410] Robinson, Todd, Soc. 1939, 1743; Du Vigneaud, Hofmann, Melville, Am. Soc. 64, 188 (1942); Brown, Kilmer, Am. Soc. 65, 1674 (1943); Cheney, Piening, Am. Soc. 66, 1040 (1944).

[411] Balaban, Soc. 1930, 268.

[412] Hinegardner, Johnson, Am. Soc. 52, 3274, 4139, 4141 (1930).

[413] Graf, J. pr. [2], 133, 19 (1933).

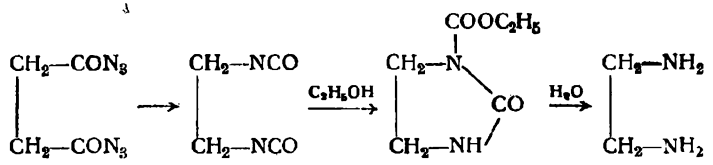
[414] John, Grossmann, Fischl, B. 59, 1447 (1926); John, Schmit, J. pr. [2], 132, 15 (1932).

[415] Curtius, Mott, J. pr. [2], 94, 323 (1916).

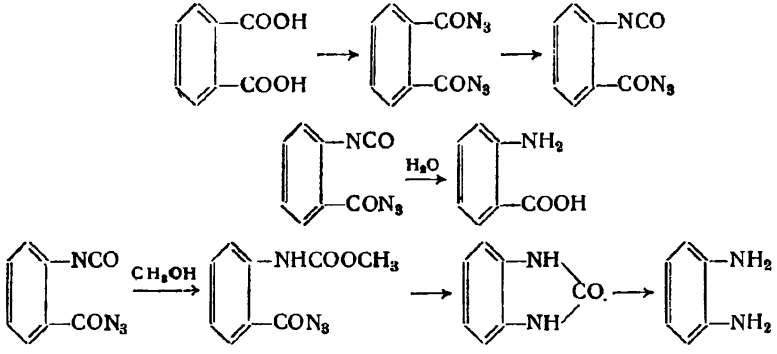
[416] Curtius, Hochschwender, Meier, Lehmann, Benckiser, Schenck, Wirbatz, Gaier, Mühlhäusser, J. pr. [2], 125, 211 (1930).

[417] Darapsky, Decker, Steuernagel, Schiedrum, J. pr. [2], 146, 250 (1936); Gagnon, Gaudry, King, Soc. 1944, 13.

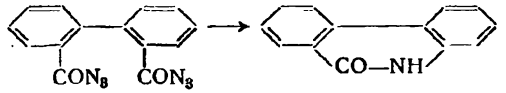
жуточным образованием имидазолидонового кольца [418]



Впрочем, в зависимости от условий можно произвести одностороннюю или двустороннюю перегруппировку. Так, из фталевой кислоты через азид можно получить антраниловую кислоту или *о*-фенилендиамин [419]



Из азида дифеновой кислоты получается фенантридон [420]



О разложении азидов α,β-непредельных кислот см. [421]; об особых случаях перегруппировки азидов α-оксикислот см. [422].

При разложении азидов кетокислот образуются аминокислоты [423].

Азиды α-галоидокислот превращаются в альдегиды и кетоны [424]. В некоторых случаях удается выделить изоциа-

---

[418] Naegeli, Lendorff, H. c. A. **15**, 49 (1932).
[419] Lindemann, Schultheis, A. **464**, 237 (1928).
[420] Labriola, J. org. Chem. **5**, 329 (1940).
[421] Coffman, ам. пат. 2335012 (1943); C. A. **38**, 2772 (1944); см. также Оскерко, ЖОХ **7**, 595 (1937); **8**, 330, 334 (1938).
[422] Fischer, Dangschat, B. **65**, 1009 (1932).
[423] Fischer, Waibel, A. **512**, 195 (1934); Wieland, Horner, A. **528**, 95 (1937).
[424] Braun, B. **67**, 219 (1934).

наты или уретаны. Если галоид стоит в другом положении, то иногда наблюдается омыление галоида или отщепление галоидоводорода [425].

О перегруппировке азидов азокарбоновых кислот см. [426].

О реакции Курциуса см. обзор [427].

Получение амидов из диазокетонов

К стр. 604. При действии аммиака на диазокетоны в присутствии ионов серебра получаются амиды [428]. Разработан метод получения диазокетонов [429] действием диазометана на хлорангидриды кислот и подробно исследована реакция распада диазокетонов

$$R{-}CO{-}Cl + 2CH_2N_2 \longrightarrow R{-}CO{-}CHN_2 + CH_3Cl + N_2$$

$$R{-}CO{-}CHN_2 + NH_3 \xrightarrow{Ag^{\cdot}} R{-}CH_2{-}CO{-}NH_2 + N_2$$

Вместо аммиака может быть взят первичный амин и тогда образуется N-замещенный амид

$$R{-}CO{-}CHN_2 + R'{-}NH_2 \xrightarrow{Ag^{\cdot}} R{-}CH_2{-}CO{-}NH{-}R' + N_2$$

Механизм реакции сходен с механизмом перегруппировки Курциуса. Вначале происходит диазораспад с образованием двухвалентного радикала, затем перегруппировка с образованием кетена и, наконец, присоединение аммиака или амина

$$R{-}CO{-}CHN_2 \longrightarrow \left[R{-}CO{-}CH\right] \longrightarrow R{-}CH{=}CO$$

$$R{-}CH{=}CO + R'{-}NH_2 \longrightarrow R{-}CH_2{-}CO{-}NH{-}R'$$

Метод применим для алифатического, ароматического и гетероциклического рядов и позволяет *получать амиды из кислот с наращиванием одного углеродного атома* [430]. Выход обычно составляет 50—80%.

---

[425] Graf, Lederer-Ponzer, Koretz, Purkert, Làszlo, J. pr. [2] 138, 244 (1933); Fischer, Guggenmös, Schafer. A. 540, 30 (1939).

[426] Чичибабин, Осетрова, Am. Soc. 56, 1711 (1934).

[427] Smith, Org. Reactions 3, 337 (1947) (библиография: 454 названия).

[428] Wolff, A. 394, 25 (1912).

[429] Arndt, Eistert, Partale, B. 60, 1364 (1927); Arndt, Amende, B. 61, 1122 (1928); Arndt, Eistert, Amende, B. 61, 1949 (1928); Eistert, B. 68, 208 (1935); Z. ang. 54, 124 (1941); Krzikalla, Eistert, J. pr. 143, 50 (1935).

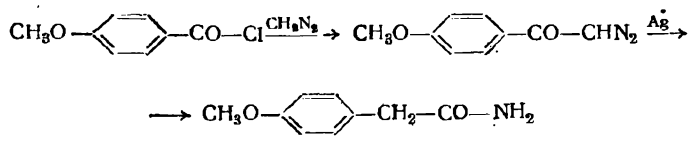
[430] Обзор реакции Арндта-Ейстерта см. Органические реакции I, стр. 53—83 (1948). См. также Slotta, Müller, Z. physiol. Ch. 238, 16 (1936); Gilman, Parker, Bailie, Brown, Am. Soc. 61, 2844 (1939); Gilman, Cheney, Am. Soc. 61, 3149 (1939); Walker, Soc. 1940, 1304; Lane, Willenz, Weissberger, Wallis, J. org. Chem. 5, 276 (1940); Bachmann, Chemerda, J. org. Chem. 6, 36 (1941); Lane, Wallis, J. org. Chem. 6, 443 (1941).

В большинстве случаев диазокетоны не выделяют, а просто действуют на хлорангидрид кислоты последовательно диазометаном и раствором азотнокислого серебра. Нитрогруппа, стоящая в ядре, при этом не восстанавливается диазометаном [431]. Не затрагивается также лактонное кольцо [432].

Функциональные группы, обычно реагирующие с диазометаном, как, например, карбонильная группа в альдегидах, активная метиленовая группа, фенольные гидроксилы, двойная углеродная связь, практически не затрагиваются в условиях реакции [433].

Получение амида *п*-гомоанисовой кислоты из хлорангидрида *п*-анисовой кислоты [434]. К эфирному раствору диазометана [435], полученного из 380 *г* нитрозометилуретана, добавляют 150 *г* хлорангидрида *п*-анисовой кислоты и раствор оставляют стоять на ночь. Затем отгоняют эфир и кристаллический диазокетон перекристаллизовывают из бензола. Темп. пл. 90—91°. Выход 109 *г* (70,3%).

К раствору 20 *г* диазокетона в 100 *мл* диоксана, нагретому до 60—70°, добавляют 150 *мл* водного аммиака (уд. вес 0,9) и 30 *мл* 10%-ного водного раствора азотнокислого серебра. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 часа, охлаждают и осаждают образовавшийся амид добавлением воды. После перекристаллизации из спирта получается чистый амид *п*-гомоанисовой кислоты с темп. пл. 188—189°. Выход 15 *г* (81%)



Перегруппировка по Бекману

К стр. 604. Миклухин и Бродский [436], изучая механизм перегруппировки изотопным методом, нашли, что в типичных условиях (обработка оксима треххлористым фосфором и водой без нагревания) *бекмановская перегруппировка идет с промежуточным отщеплением кислорода, а не путем непосредственной внутримолекулярной перегруппировки.* Эти данные говорят в пользу механизма, предложенного Штиглицем.

О механизме бекмановской перегруппировки см. также [437].

Явление, сходное с перегруппировкой Бекмана, наблюдал Ямагуки [438] при гидрировании альдоксимов над медным катализато-

---

[431] Arndt, Eistert, B. **68**, 200 (1935).

[432] Н. Преображенский, Полякова, В. Преображенский, ЖОХ **12**, 266 (1942); Полякова, Н. Преображенский, В. Преображенский, ЖОХ **9**, 1402 (1939).

[433] Krzikallа, Eistert, J. pr. [2], **143**, 50 (1935); Bachmann, Sheehan, Am. Soc. **62**, 2687 (1940); Schultz, Cochran, Am. Soc. **62**, 2902 (1940).

[434] Burger, Avakian, J. org. Chem. **5**, 606 (1940).

[435] Получение диазометана см. Синтезы органических препаратов 4, 33 (1936).

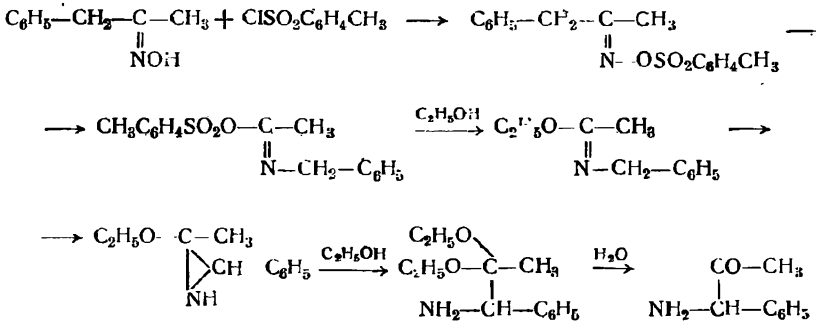
[436] Миклухин, Бродский, ЖОХ **12**, 351 (1942).

[437] Jones, Chem. Rev. **35**, 335 (1944); Higman, Nature **156**, 242 (1945).

[438] Iamaguchi, Mm. **9**, 33 (1925); C. **1926**, I, 1397; Bull. Chem. Soc. Japan **1**, 35 (1926); C. **1926**, I, 3538.

ром при 200°. Оказалось, что наряду с аминами здесь получаются амиды. В качестве побочных продуктов обнаружены нитрилы, альдегиды и кислоты.

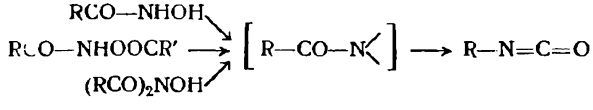
Небер и Фридольсхейм [439] при действии *п*-толуолсульфохлорида на метилбензилкетоксим с последующей обработкой спиртом получили не ацетилбензиламин, а аминокетон. Авторы предполагают, что здесь имеет место дополнительная перегруппировка

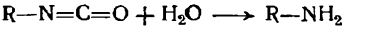


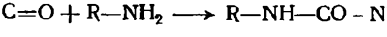
Методику получения капролактама из оксима циклогексанона см. [440, 441]; о перегруппировке оксимов алкилциклогексанонов см. [442].

Перегруппировка гидроксамовых кислот

К стр. 616. По Лоссену, гидроксамовые кислоты, т. е. N-ацилгидроксиламины, так же как их сложные эфиры и N, N-диацилгидроксиламины, при нагревании (лучше в присутствии щелочей) превращаются в амины или уреиды







---

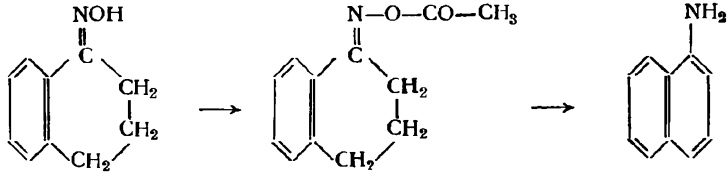
[439] Neber, Friedolsheim, A. 449, 109 (1926); C. 1926, II, 2818.
[440] Синтезы органических препаратов 5, 51 (1938).
[441] West, ам. пат. 2351381 (1944); C. A. 38, 5225 (1944) (перегруппировка под действием олеума).
[442] Ungnade, McLaren, J. org. Chem. 10, 29 (1945).

Перегруппировка идет очень гладко под действием хлористого тионила [443] или *п*-толуолсульфохлорида [444]. Механизм перегруппировки долгое время вызывал споры [445], но в настоящее время принято, что *промежуточной стадией является образование свободного двухвалентного радикала.* С этой точки зрения перегруппировка Лоссена аналогична перегруппировке Гофмана и Курциуса.

Перегруппировка распространяется на широкий класс жирных, жирно-ароматических, ароматических и гетероциклических соединений с различными заместителями [446].

Получение ароматических аминов из гидроароматических кетоксимов

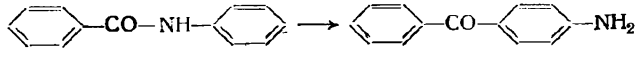
К стр. 618. Оксим *α*-тетралона можно превратить в *α*-нафтиламин путем нагревания ацетильного производного оксима с хлористым водородом в нейтральном растворителе [447]



Оксим β-кетотетрагидротиофена может быть превращен таким же способом в β-аминотиофен [448].

Перегруппировка N-ариламидов и N-ариламидоиминов (амидинов)

Курсанов [449] нашел, что N-ариламиды алифатических и ароматических кислот перегруппировываются при нагревании с хлористым алюминием с образованием *п*-аминокетонов. Так, из N-фенилбензамида был получен *п*-аминобензофенон



---

[443] Marguis, C. r. **143**, II, 1163 (1906).

[444] Bredt, Perkin, J. pr. [2], **89**, 253 (1914).

[445] Hantzsch, B. **27**, 1265 (1894); Pickard, A. **309**, 189 (1899); Stieglitz, Am. **18**, 751 (1896); **29**, 49 (1903); Lengfeld, Stieglitz, Am. **15**, 215, 504 (1893).

[446] См. Naegeli, Stefanovitsch, H. c. A. **11**, 615 (1928); см. также Jones, Neuffer, Am. Soc. **39**, 659 (1917) (перегруппировка различных гидроксамовых кислот и их эфиров); Jones, Mason, Am. Soc. **49**, 2528 (1927); Wallis, Am. Soc. **51**, 2982 (1929); Wallis, Dripps, Am. Soc. **55**, 2701 (1933) (перегруппировка олеилгидроксамовой кислоты). Обзор литературы см. Franklin, Chem. Rev. **14**, 218 (1934); Yale, Chem. Rev. **33**, 209 (1943).

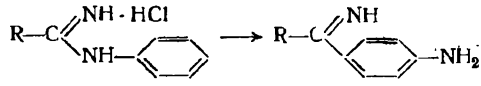
[447] Schroeter, герм. пат. 563627 (1930); C. **1933**, I, 1517.

[448] Cheney, Piening, Am. Soc. **67**, 729 (1945).

[449] Д. Курсанов, ЖОХ **13**, 296 (1943).

Если действовать хлористым алюминием на незамещенные амиды, то происходит отщепление воды с образованием нитрилов[450].

Гидрохлориды N-ариламидинов при нагревании до 250—300° превращаются в *п*-аминоарилкетимины[451]



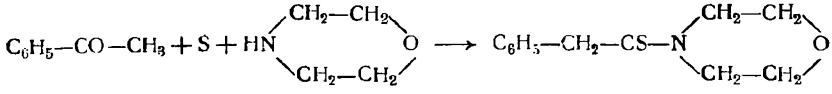
Омылением этих кетиминов получаются аминокетоны. Из N-арилформамидинов получаются при этом аминоальдегиды.

Образование амидов и тиоамидов под действием многосернистого аммония и аминосульфидов

К стр. 622. При нагревании *жирно-ароматических кетонов* с многосернистым аммонием получаются амиды кислот. При этом карбамидогруппа оказывается на конце цепи. По мере удлинения и разветвления цепи жирно-ароматических кетонов реакция затрудняется. Так, ацетофенон дает выход амида 50%, фенилэтилкетон 41%, фенилпропилкетон 32%, фенилизопропилкетон 16%, фенилизобутилкетон 14%. Фенилпентадецилкетон уже при 170—180° расщепляется на бензойную и пальмитиновую кислоты. Хиноны в этих условиях восстанавливаются до гидрохинонов[452].

Киндлер[453] значительно расширил границы реакции. Он предложил нагревать карбонилсодержащее соединение не с водным раствором многосернистого аммония, а с *безводной смесью амина и серы*. Таким образом получаются N-замещенные тиоамиды с хорошим выходом. Особенно гладко (с выходами 60—95%) идет реакция, если в качестве амина взять морфолин. Запаянных ампул не требуется, реакция идет при нагревании с обратным холодильником.

Так, из ацетофенона, морфолина и серы получается фенилацетотиоморфолид с выходом 92%



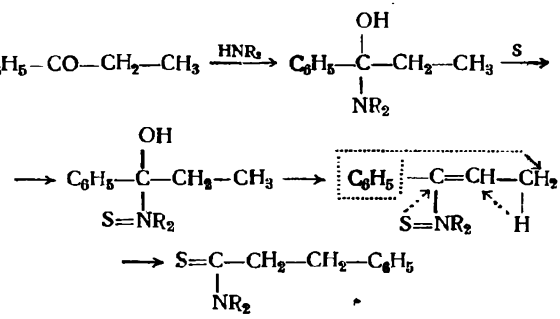
---

[450] Norris, Klemka, Am. Soc. **62**, 1432 (1940).
[451] Wu Hao-Tsing, Am. Soc. **66**, 1421 (1944).
[452] Willgerodt, Hambrecht, J. pr. [2], **81**, 74 (1910).
[453] Kindler, A. **431**, 193, 222 (1923).

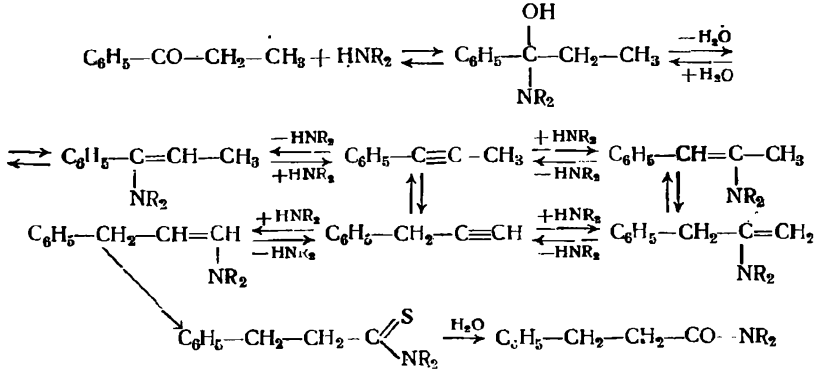
n-Галоидоацетофеноны (а также *n*-галоидопропиофеноны) дают низкие выходы тиоамидов (10—30%). Из метоксиацетофенонов наилучший выход (85%) дает мета-изомер. Наличие в ядре ацетофенона различных алкильных или арильных заместителей не препятствует реакции [454].

Механизм реакции в последние годы систематически изучается, но еще не вполне ясен.

Киндлер [455] предположил, что вначале амин (или аммиак) присоединяется к кетогруппе, затем происходит присоединение серы к аминогруппе с образованием аминосульфида, отщепление воды и перегруппировка



Кермак и Де-Тар [456], установив, что этиленовые и ацетиленовые углеводороды реагируют так же, как и кетоны, предположили механизм реакции, изображенный на схеме



---

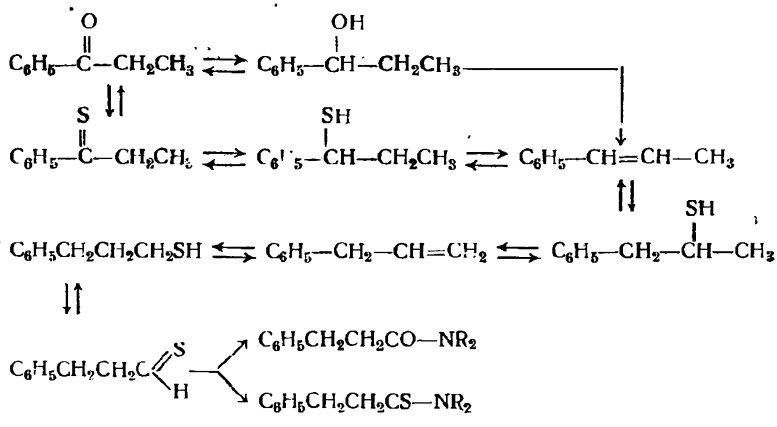
[454] Kindler, A. **431**, 193, 222 (1923); Ar. **265**, 389 (1927); герм. пат. 405675 (1924); C. **1925**, I, 1529; Kindler, Peschke, Ar. **270**, 340 (1932); **272**, 236 (1934); Kindler, Li, B. **74**, 321 (1941); Schwenk, Bloch, Am. Soc. **64**, 3051 (1942); Haller, Barthel, ам. пат. 2358925 (1945); C. A. **39**, 1948 (1945).

[455] Kindler, A. **431**, 193, 222 (1923); Kindler, Li, B. **74**, 321 (1941).

[456] Carmack, De-Tar, Am. Soc. **68**, 2029 (1946).

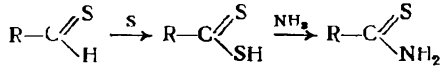
Такого рода механизм объясняет получение тиоамидов, по Киндлеру, и амидов, по Вильгеродту, так как известно, что при нагревании тиоамидов с водным аммиаком образуются амиды. Известно также, что ацетиленовые углеводороды легко изомеризуются в щелочной среде [457]. К сожалению, остается неясной роль серы и сернистых производных в этой реакции.

В последнее время Кинг и Мак Миллан [458] установили, что в качестве промежуточных продуктов реакции образуются меркаптопроизводные и предложили следующую схему реакции:



Согласно этой схеме по цепи скользит не аминогруппа, а меркаптогруппа. Все промежуточные продукты находятся в состоянии равновесия вплоть до последней стадии, когда тиоальдегид, окисляясь серой, превращается в тиоамид или амид и смещает тем самым равновесие.

Авторы допускают, что превращение тиоальдегида в тиоамид идет через стадию дитионовой кислоты



О механизме некоторых аномальных реакций см. также [459].

В результате ряда исследований оказалось, что реакция Вильгеродта применима для алифатических кетонов [460], метил-(или

---

[457] Фаворский, Ж. **19**, 414, 553 (1887); Изв. АН СССР **1937**, 979; Bourguel, C. r. **179**, 686 (1925); **192**, 686 (1921).

[458] King, McMillan, Am. Soc. **68**, 525, 632, 1369, 2335 (1946).

[459] Arnold, Schultz, Klug, Am. Soc. **66**, 1606 (1944); Carmack, DeTar, Am. Soc. **68**, 2029 (1946); Freeman, McMillan, King, Am. Soc. **69**, 1207 (1947).

[460] Cavalieri, Pattison, Carmack, Am. Soc. **67**, 1783 (1945); King, McMillan, Am. Soc. **68**, 1369 (1946).

этил)-циклогексилкетонов, алкилбензилкетонов [461], окси-, метокси-, галоидо-, нитро- и алкилзамещенных в ядре ацетофенонов [462].

Метиларилкетоны и этиларилкетоны дают, как правило, хорошие выходы амидов. Реакция проводилась с кетонами нафталинового [463], тетралинового [464], бифенилового [465], аценафтенового [466], фенантренового [467], флуоренового [468], антраценового и пиридинового [469] рядов.

Удобнее вести реакцию в растворителе, употребляя вместо многосернистого аммония раствор сернистого аммония и порошкообразную серу. Реакция проходит за 6 час. при 160—170°. Выходы амидов при этом увеличиваются до 70—90% [470].

По другому варианту в качестве растворителя применяется пиридин, а вместо сернистого аммония — раствор аммиака и сера [471].

Получение фенилацетамида из ацетофенона в растворе пиридина [471]. Смесь 25 *г* ацетофенона, 50 *мл* концентрированного (15-молярного) водного раствора аммиака, 37,5 *г* порошкообразной серы и 30 *мл* пиридина нагревают в запаянной трубке 1 час при 150° и 3,5 часа при 163° (нагревание 4 часа при 165° дает тот же результат). Остывшую трубку вскрывают, содержимое вымывают водой и смесь выпаривают досуха на водяной бане. Остаток экстрагируют 500 *мл* кипящей воды (в несколько приемов). Из фильтрата после охлаждения выпадает 20 *г* фенилацетамида с темп. пл. 156—158°. Упаривая фильтрат, можно получить еще 2,7 *г* амида.

Получение β-нафтилацетотиоморфолида и β-нафтилуксусной кислоты из β-ацетилнафталина [472]. Смесь 373 *г* (2,2 моля) β-ацетилнафталина, 290 *г* (3,3 моля) морфолина и 105 *г* (3,3 моля) серы постепенно нагревают в колбе с обратным холодильником. Вначале наблюдается довольно сильное выделение сероводорода. Через час нагревание усиливают, доводя смесь до кипения, и выдерживают при этих условиях 15 час. Реакционная смесь расслаивается. Горячую смесь, не разделяя слоев, выливают в 1200 *мл* теплого спирта и оставляют кристаллизоваться. Кристаллы отсасывают и осторожно промывают холодным спиртом. Получается 534 *г* (90%) β-нафтилацетотиоморфолида с темп. пл. 102—108°. Необходим избыток серы и морфолина. В противном случае выход падает.

Смесь 388 *г* (1,43 моля) полученного тиоморфолида, 800 *мл* уксусной кислоты, 120 *мл* концентрированной серной кислоты и 180 *мл* воды осторожно доводят до кипения и кипятят с обратным холодильником 5 час. Раствор отделяют декантацией от небольшого количества смолы, выливают в 6 *л* воды и оставляют на ночь. Выпавшую твердую кислоту отфильтровывают, промывают

---

[461] De-Tar, Carmack, Am. Soc. 68, 2025 (1946); King, McMillan, Am. Soc. 68, 525 (1946).

[462] De-Tar, Carmack, Am. Soc. 68, 2025 (1946); Smith, McMullen, Am. Soc. 58, 633 (1936); Claus, Wehr, J. pr. [2], 44, 85 (1891); King, McMillan, Am. Soc. 68, 2335 (1946).

[463] Weitzenböck, Lieb, M. 33, 556, 563 (1912).

[464] Arnold, Barnes, Am. Soc. 65, 2395 (1943).

[465] De-Tar, Carmack, Am. Soc. 68, 2025 (1946).

[466] Fieser, Kilmer, Am. Soc. 62, 1354 (1940).

[467] Mosettig, Kamp, Am. Soc. 55, 3444 (1933); Bachmann, Cortes, Am. Soc. 65, 1329 (1943); Riegel, Gold, Kubico, Am. Soc. 65, 1775 (1943).

[468] Bachmann, Sheehan, Am. Soc. 62, 2688 (1940).

[469] Hartmann, Bosshard, H. c. A. 24, 28E (1941); Pattison, Carmack, Am. Soc. 68, 2033 (1946).

[470] Fieser, Kilmer, Am. Soc. 62, 1354 (1940).

[471] De-Tar, Carmack, Am. Soc. 68, 2025 (1946).

[472] Kindler, Peschke, Ar. 270, 340 (1932); Newman, J. org. Chem. 9, 521 (1944).

водой, растворяют в щелочи, раствор фильтруют и высаживают нафтилуксусную кислоту соляной кислотой. Выход кислоты 255 *г* (85%, считая на сырой тиоморфолид). Вещество слегка окрашено и имеет темп. пл. 137—140°. После перекристаллизации из бензола — темп. пл. 142—143°. Выход чистой кислоты 76% (считая на кетон).

Альдегиды, так же как и кетоны, при действии многосернистого аммония превращаются в амиды [473]

$$R{-}CHO + (NH_4)_2S_x \longrightarrow R{-}CO{-}NH_2$$

При нагревании альдегидов с аминами и серой получаются N-замещенные тиоамиды

$$R{-}CHO + S + HNR'_2 \longrightarrow R{-}CS{-}NR'_2$$

Алкиларилкарбинолы типа $C_6H_5{-}CHOH{-}CH_3$, так же как и соответствующие им кетоны, образуют амиды. Вторичные алифатические спирты вступают в реакцию только при повышенной температуре. Третичные — реагируют с отщеплением одного из радикалов.

Кинг и Мак Миллан [474] предполагают, что спирты вначале дегидратируются до этиленовых углеводородов. Поэтому медленно реагируют те спирты, которые трудно дегидратируются.

Подобно своим кислородным аналогам *тиокетоны* и *тиоспирты* (меркаптаны) с многосернистым аммонием дают амиды, а с аминами и серой — N-замещенные тиоамиды [475]

$$R{-}CS{-}CH_3 \xrightarrow{(NH_4)_2S_x} R{-}CH_2{-}CO{-}NH_2$$

$$R{-}CS{-}CH_3 \xrightarrow{S + HNR'_2} R{-}CH_2{-}CS{-}NR'_2$$

Этиленовые и *ацетиленовые углеводороды* также образуют амиды при нагревании с многосернистым аммонием. Так, из гептена-1 и гептина-1 получен один и тот же амид энантовой кислоты, из стирола и фенилацетилена — фенилацетамид [476]

$$\left.\begin{matrix} C_6H_5{-}CH{=}CH_2 \\ C_6H_5{-}C{\equiv}CH \end{matrix}\right\rangle \longrightarrow C_6H_5{-}CH_2{-}CO{-}NH_2$$

Получение фенилацетамида из стирола [477]. Смесь 21,7 *г* стирола, 50 *мл* концентрированного (15-молярного) водного раствора аммиака, 37,5 *г* серы и

---

[473] De-Tar, Carmack, Am. Soc. **68**, 2025 (1946); Cavalieri, Pattison, Carmack, Am. Soc. **67**, 1783 (1945).

[474] King, McMillan, Am. Soc. **68**, 525, 632, 1369 (1946). См. также Pattison, Carmack, Am. Soc. **68**, 2033 (1946).

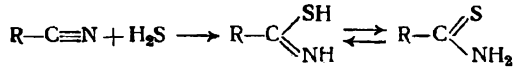
[475] King, McMillan, Am. Soc. **68**, 1369 (1946); Campaigne, Rutan, Am. Soc. **69**, 1211 (1947).

[476] Carmack, De-Tar, Am. Soc. **68**, 2029 (1946); King, McMillan, Am. Soc. **68**, 525, 632, 1369, 2335 (1946); Pattison, Carmack, Am. Soc. **68**, 2033 (1946); см. также Freeman, McMillan, King, Am. Soc. **69**, 1207 (1947) (аномальное течение реакций).

[477] Carmack, De-Tar, Am. Soc. **68**, 2029 (1946).

30 *мл* пиридина нагревают в запаянной ампуле 4 часа при 165°. Охлажденную трубку вскрывают и содержимое выпаривают досуха на водяной бане. Остаток экстрагируют несколькими порциями кипящей воды (всего 500 *мл*) и фильтруют горячий раствор. По охлаждении выпадает 16,1 *г* (57%) бесцветного фенилацетамида с темп. пл. 158,6—160,1°. Из фильтрата можно выделить упариванием еще 2,0 *г* амида. Общий выход 64%.

Ароматические нитрилы при нагревании с сернистым или многосернистым аммонием в водной среде переходят в амиды, в спиртовой среде образуют с почти количественным выходом тиоамиды [478]. Эту реакцию можно рассматривать просто как присоединение сероводорода по схеме

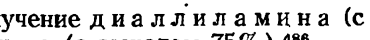


ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АМИНО- И ИМИНОГРУППЫ

Алкилирование и арилирование амино- и иминосоединений

К стр. 622. Об алкилировании аминов *галоидными алкилами* (в присутствии пиридина) [479], о действии иодистого метила на шиффовы основания [480], о действии дигалоидных производных на алифатические амины [481], об алкилировании жирных [482] и ароматических диаминов [483], 8-аминохинолина [484] и аминофенолов [485] см. литературу.

Синтез вторичных алифатических аминов из бромистых алкилов с помощью цианамида осуществляется по схеме



Описано получение диаллиламина (с выходом 80—86%) и дибутиламина (с выходом 75%) [486].

Об алкилировании и арилировании аминов действием галоидных алкилов (арилов) и литийорганических соединений см. [487], а также стр. 1120.

---

[478] См., например, Heilbron, Reed, Soc. **1945**, 182; C. A. **39**, 2978 (1945).
[479] Gubelmann, ам. пат. 2286678 (1942); C. A. **36**, 7031 (1942).
[480] Савицкий, Махненко, ЖОХ **10**, 1819 (1940); Alles, Am. Soc. **54**, 271 (1932); Ridi, G. **71**, 100 (1941); C. A. **36**, 7020 (1942).
[481] Pierce, Wotiz, Am. Soc. **66**, 879 (1944); C. A. 38, 3955 (1944); Zienty, Thielke, Am. Soc. 67, 1040 (1945); Price, Guthrie, Herbrandtson, Peel, J. org. Chem. **11**, 281 (1946).
[482] Linsker, Evans, Am. Soc. **67**, 1581 (1945).
[483] Yanko, Mosher, Whitmore, Am. Soc. **67**, 664 (1945).
[484] Беэр, ЖОХ 9, 2158 (1939).
[485] Wojahn, Erdelmeier, Ar. **280**, 215 (1942); C. A. **37**, 1996 (1943).
[486] Синтезы органических препаратов **1**, 82 (1932).
[487] Gilman, Stuckwisch, Am. Soc. **63**, 2844 (1941); C. A. **36**, 423 (1942); Horning, Bergstrom, Am. Soc. **67**, 2110 (1945).

Об арилировании диаминов действием хлористых арилов см.[488].

Методику получения трифениламина из дифениламина и иодбензола см. «Синтезы органических препаратов»[489].

Об N-алкилфурфуриламинах см.[490], об N-алкилтетрагидрофурфуриламинах см.[491].

Получение 1-диэтиламино-3-хлорпропана[492]. 312 *мл* диэтиламина (2 моля) по каплям при 30° прибавляют к 250 *г* триметиленхлорбромида (1 моль), растворенного в 100 *мл* эфира. Смесь выдерживают несколько часов при 35—40°, затем бромистоводородный диэтиламин отмывают водой, а галоидалкиламин экстрагируют 2*N* соляной кислотой. Экстракт разлагают поташом, экстрагируют эфиром, сушат поташом и перегоняют в вакууме. Темп. кип. 53—57° при 12 *мм*. Выход 1-диэтиламино-3-хлорпропана 153 *г* (63%).

Методику получения β-диэтиламиноэтилового спирта из диэтиламина и этиленхлоргидрина см. «Синтезы органических препаратов»[493].

К стр. 627. Об алкилировании аминов диметилсульфатом[494] и диэтилсульфатом см.[495].

Белов[496] нашел, что в кислой среде диметилсульфат сульфирует третичные ароматические амины с образованием метилового эфира аминосульфокислоты.

К стр. 631. Получение S-метилизотиомочевины при действии диметилсульфата на мочевину см. «Синтезы органических препаратов»[497].

При алкилировании аминов эфирами фосфорной кислоты (последние получаются с хорошим выходом при действии хлорокиси фосфора на спирт) алкиламины получаются с выходами от 60 до 99%[498].

К стр. 634. О *каталитическом алкилировании* ароматических аминов действием спирта см.[499].

Козлов и Фридман[500] получили диметиланилин совместной дегидратацией фенола, метилового спирта и аммиака.

---

[488] Holcomb, Hamilton, Am. Soc. **64**, 1309 (1942); Mosher, Whitmore, Am. Soc. **67**, 662 (1945); Heymann, Heidelberger, Am. Soc. **67**, 1986 (1945).

[489] Синтезы органических препаратов **2**, 229 (1932).

[490] Умиова, ЖОХ **10**, 569 (1940); Weilmuenster, Jordan, Am. Soc. **67**, 415 (1945).

[491] Bachman, Mayhew, J. org. Chem. **10**, 243 (1945); C. **A. 39**, 4590 (1945); Burger, Harnest, Am. Soc. 65, 2382 (1943); C. A. **38**, 741 (1944).

[492] Marxer, H. c. A. **24**, 209 (1941); C. **A. 36**, 5134 (1942).

[493] Синтезы органических препаратов 4, 55 (1936).

[494] Adams, Albert, Am. Soc. **64**, 1475 (1942); C. A. **36**, 4499 (1942).

[495] Adams, Stewart, Am. Soc. **63**, 2859 (1941); C. A. **36**, 421 (1942).

[496] Белов, ЖОХ **11**, 750 (1941).

[497] Синтезы органических препаратов **3**, 54 (1935).

[498] Billman, Radike, Mundy, Am. Soc. **64**, 2977 (1942).

[499] Шуйкин, Биткова, Ермилина, ЖОХ **6**, 774 (1936); Emersen, Robb, Am. Soc. **61**, 3145 (1939); Schwoegler, Adkins, Am. Soc. **61**, 3499 (1939); Burawoy, ам. пат. 539747 (1941); C. A. **36**, 4129 (1942); Hill, Sayre, ам. пат. 2377233 (1945); C. A. **39**, 4093 (1945).

[500] Козлов, Фридман, Сов. пат. 51239 (1937); C. A. **36**, 3514 (1942).

Солянокислый *м*-толуидин при нагревании в железном автоклаве с метиловым спиртом алкилируется не по аминогруппе, а в ядро. Выделены 3,4-диметиланилин, 3,4,6-триметиланилин и 2,3,4,6-тетраметиланилин [501].

К стр. 635. О метилировании ароматических аминов *формальдегидом* см. [502].

Методики получения метиламина [503] и триметиламина [504] из формальдегида и хлористого аммония описаны в «Синтезах органических препаратов».

Легко идет метилирование гетероциклических [505], жирноароматических [506] и высокомолекулярных жирных аминов [507] смесью формальдегида и муравьиной кислоты (муравьиная кислота берется в избытке). Ср. также стр. 518, 1134.

Алкилирование действием альдегидов и кетоиов иа амиды кислот

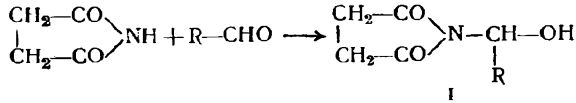
К стр. 639. Бишов [508] нашел, что некоторые амиды кислот, а в особенности уретаны, при взаимодействии с альдегидами или кетонами конденсируются с отщеплением воды и образованием производных метилендиамина

$$2NH_2—COOR' + R—CHO \longrightarrow R—CH(NH—COOR')_2$$

Мочевина легко вступает в реакцию с альдегидами. Продукты конденсации мочевины с формальдегидом широко применяются как пластические массы («шеллан», «поллапас» и др. [509]).

N-Арилзамещенные формамида образуют с формальдегидом циклические имины. См. об этом у Орлова [510]. О действии формамида на альдегиды см. также стр. 1135.

Имиды кислот образуют с альдегидами либо метилольные производные (I), либо диимиды (II) [511]



I

---

[501] Cripps, Hey, Soc. **1943**, 14; C. A. **37**, 1997 (1943).

[502] Emerson, Ringwald, Am. Soc. **63**, 2843 (1941); Burawoy, ам. пат. 2367713 (1945); C. A. **39**, 4093 (1945).

[503] Синтезы органических препаратов **1**, 117 (1932).

[504] Там же, стр. 193, 195.

[505] Орехов, В. **65**, 724 (1932); Кабачник, Зицер, ЖОХ **10**, 1007 (1940).

[506] См., например, Buck, Baltzly, Am. Soc. **64**, 2263 (1942).

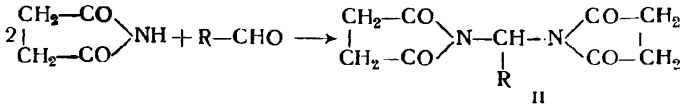
[507] См., например, Kirby, ам. пат. 2366534 (1945); C. A. **39**, 1881 (1945).

[508] Бишов, В. **7**, 628, 1087 (1874); см. также Martell, Herbst, J. org. Chem. **6**, 872 (1941); Agarwal, Pandya, Tripathi, J. Indian Chem. Soc. **21**, 383 (1944); C. A. **39**, 4595 (1945); Lewis, Butler, Martell, J. org. Chem. **10**, 145 (1945); Kraft, Herbst, J. org. Chem. **10**, 483 (1945).

[509] См., напрнмер, Васкевич, Сабун, ЖОХ **14**, 292 (1944).

[510] Орлов, Ж. **36**, 1303 (1904); **37**, 1255, 1272 (1905).

[511] См. Sacks, B. **31**, 3230 (1898); Breslauer, Pichte, B. **40**, 3784 (1907).



О конденсации амидинов с альдегидами см. [512].

Ацилирование амино- и иминосоединений

Ацилирование ангидридами кислот

К стр. 648—673. Об ацилировании ароматических [513] и гетероциклических аминов [514] действием ангидридов монокарбоновых кислот см. оригинальные работы.

Действие фталевого ангидрида на первичные и вторичные амины изучалось Ванагом [515]. О действии фталевого ангидрида на ароматические диамины см. работы Порай-Кошица [516].

О зависимости скорости ацилирования бензойным ангидридом от строения ароматических аминов см. [517].

Ацилирование действием карбоновых кислот

О получении амидов монокарбоновых кислот действием муравьиной кислоты на моно-, ди- и триметиламин [518], о формилировании диаминов [519] и дифениламина (в присутствии хлористого цинка) [520], а также об ацилировании первичных и вторичных циклоалкил- и ариламинов [521] действием циклоалкилкарбоновых кислот в присутствии уксусного ангидрида см. литературу.

Методику получения бензанилида действием бензойной кислоты на анилин см. «Синтезы органических препаратов» [522].

N-Замещенные амиды монокарбоновых кислот можно получать перегонкой в токе азота соли кислоты и амина.

---

[512] Cole, Ponzio, Am. Soc. **66**, 1584 (1944); C. A. **38**, 5826 (1944).

[513] Хотинский, Глузман, ЖОХ **16**, 477 (1946); Lahr, Daddow, ам. пат. 2337825 (1943); C. A. **38**, 3292 (1944).

[514] Берлин, ЖОХ **14**, 438 (1944); Shapiro, Bergmann, J.org. Chem. **6**, 774 (1941); C. A. **36**, 475 (1942); Birkofer, B. **76B**, 769 (1943); C. A. **38**, 970 (1944).

[515] Ванаг, ЖОХ **17**, 2080 (1947). См. также Frank, Boettner, Am. Soc. **67**, 1624 (1945).

[516] Порай-Кошиц, ЖОХ **14**, 1010 (1944); Порай-Кошиц, Салямон, ЖОХ **14**, 1019 (1944); Порай-Кошиц, Бодик, ЖОХ **15**, 245 (1945).

[517] Vavon, Bourgeois, C. r. **202**, 1446, 1593 (1936); C. **1936**, II, 1324, 3410.

[518] Tyermanz, брит. пат. 532258 (1941); C. A. **36**, 497 (1942).

[519] Zienty, Thielke, Am. Soc. **67**, 1040 (1945).

[520] Albert, Large, Kennard, Soc. **1941**, 484; C. A. **36**, 477 (1940).

[521] Coleman, Schroeder, ам. пат. 2337846 (1943); C. A. **38**, 3292 (1944).

[522] Синтезы органических препаратов **2**, 45 (1932).

Выход амидов до 92%. Способ применялся для ацилирования додециламина и октадециламина с помощью стеариновой, миристиновой, капроновой, масляной, бензойной, коричной, пирослизевой и других карбоновых кислот [523].

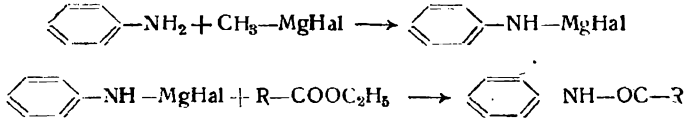
О получении амидов дикарбоновых кислот из алифатических диаминов и дикарбоновых кислот и получении полиамидов, применяемых для изготовления синтетического волокна («найлон»), см. обзорные работы [524].

О реакциях между ароматическими диаминами и дикарбоновыми кислотами см. работы Порай-Кошица [525].

Ацилирование сложными эфирами

Бензиламин легко ацилируется при нагревании с различными сложными эфирами в присутствии хлористого аммония [526]. Метод предложен для идентификации ацильной группы в сложных эфирах.

При ацилировании ароматических аминов можно вначале получить N-магнийорганическое производное и действовать на него сложным эфиром. При этом гладко получается амид [527]



Этот метод наиболее удобен для ацилирования пиррола и его гомологов [528].

Для ацилирования ароматических аминов часто применяется диэтилоксалат. Реакция идет с хорошим выходом при непродолжительном нагревании смеси компонентов.

Получение этилового эфира 5,6,7,8-тетрагидронафтил-оксаминовой кислоты [529]. Смесь 12 *г* β-аминотетралина (темп. пл. 34—37°) и 12,4 *г* диэтилоксалата на-

---

[523] Hunter, Iowa State J. Sci. **15**, 223 (1941); C. A. **36**, 4474 (1942). См. также Ellis, ам. пат. 1475477 (1918); C. **1925**, I, 897.

[524] Бухман, Усп. хим. **8**, 1048 (1939); Maurer, Z. ang. **54**, 389 (1941). См. также Коршак, Рафиков, ЖОХ **14**, 974 (1944); Рафиков, Коршак, ЖОХ **14**, 983 (1944); Рафиков, Коршак, Пиикина, ЖОХ **14**, 1003 (1944); Коршак, Голубев, Изв. АН СССР **1946**, 185.

[525] См. Порай-Кошиц, Эфрос, Изв. АН СССР **1938**, 18; Порай-Кошиц, ЖОХ **14**, 1010 (1944); Порай-Кошиц, Салямон, ЖОХ **14**, 1019 (1944).

[526] Dermer, King, J. org. Chem. **8**, 168 (1943); C. A. **37**, 3733 (1943).

[527] Bodroux, C. r. **138**, 1427 (1904).

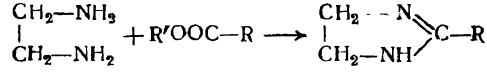
[528] См. Фишер, Орт, Химия пиррола I, ОНТИ, 1937.

[529] Сергиевская, ЖОХ **10**, 55 (1940).

гревают до легкого кипения в продолжение 3 час. По охлаждении содержимое колбы застывает. Продукт реакции экстрагируют кипячением со спиртом. Из спиртового раствора выпадают бесцветные листочки. Темп. пл. 78—80°. Выход 10 *г*. После перекристаллизации из смеси петролейного эфира и лигроина темп. пл. 81—82°.

Об ацилировании α-аминопиридина действием малонового эфира см.[530]; о действии ацетилендикарбонового эфира на амины см.[531].

При действии сложных эфиров на 1,2-диамины происходит циклизация с образованием производных имидазола[532]



При действии диалкилкарбонатов на амиды α оксикислот получаются 2,4-оксазолидендионы[533].

Ацилирование амидами кислот

Амиды кислот при нагревании с первичными аминами образуют N-ациламины с выделением аммиака. Особенно легко идет реакция с мочевиной, где водороды обеих аминогрупп замещаются на алкилы с образованием симметричной N,N′-диалкилмочевины[534].

О действии амида ацетоуксусной кислоты на алкиламины см.[535]; об ацетилировании ароматических аминов действием ацетамида см.[536].

Ацилирование хлорангидридами кислот

Об ацилировании аминов действием хлорангидридов кислот см.[537]; о бензоилировании аминокислот[538] и ацилировании протаминов см.[539].

---

[530] Чичибабин, Ж. **57**, 400 (1925); Н. Кучерова, В. Кучеров, Кочешков, ЖОХ **16**, 1706 (1946).

[531] Vassiliadis, Capalos, C. r. **194**, 1830 (1932); С. **1932**, II, 857.

[532] См. Aspinall, Am. Soc. **61**, 822, 3195 (1939).

[533] Wallingford, Thorpe, Stoughton, Am. Soc. **67**, 522 (1945); С. А. 39, 2504 (1945).

[534] См. Buck, Baltzy, Ardis, Am. Soc. **66**, 311 (1944); С. А. **38**, 1478 (1944); Weisel, Mosher, Whitmore, Am. Soc. **67**, 1055 (1945); Boon, Soc. **1947**, 307; С. А. **41**, 5447 (1947).

[535] Goodman, ам. пат. 2323391 (1943); С. А. **38**, 263 (1944).

[536] См. Петренко-Критченко, Каплун, Доклады АН СССР **27**, 472 (1940).

[537] Blicke, Zienty, Am. Soc. **63**, 2779 (1941); С. А. **36**, 402 (1942); Kleene, Am. Soc. **63**, 3538 (1941); С. А. **36**, 1019 (1942); E. Bergmann, Haskelberg, F. Bergmann, Am. Soc. **63**, 2245 (1941); С. А. **36**, 1596 (1942); Graenacher, Ackermann, Bruenegger, ам. пат. 2275013 (1942); С. А. **36**, 4132 (1942).

[538] Steiger, J. org. Chem. **9**, 396 (1944).

[539] Лисицин, Александровская, Изв. АН СССР **1941**, 289.

Ацилирование хлоругольными эфирами

О получении уретанов при действии хлоругольных эфиров на N, N-диалкилтриметилендиамин [540] и *п*-фенилендиамин [541] (в эфирном растворе в присутствии поташа) см. литературу.

Бензиловые эфиры арилкарбаминовой кислоты легко получаются с выходом 60—90% при встряхивании эквимолекулярных количеств бензилхлоругольного эфира и ароматического амина в присутствии избытка 10%-ного водного раствора едкого натра. Образованием твердых уретанов рекомендуется пользоваться для идентификации ароматических аминов [542].

Методику получения N-метилуретана из этилхлоругольного эфира и метиламина см. «Синтезы органических препаратов» [543].

Ацилирование фосгеном

Фосген очень легко реагирует с 2 молекулами амина с образованием уреидов

$$2R-NH_2 \xrightarrow{COCl_2} R-NH-CO-NH-R$$

Реакцию ведут в инертном растворителе (бензол, ксилол, хлороформ и т. п.), растворитель отгоняют, а соль амина отмывают соляной кислотой [544]. Для того чтобы избежать образования гидрохлорида амина, реакцию часто проводят с добавлением третичного амина.

Третичные амины образуют с фосгеном продукты присоединения, так называемые хлоркарбонилы. Пиридинхлоркарбонил и хинолинхлоркарбонил — кристаллические вещества, которые могут быть использованы как ацилирующие средства вместо фосгена [545].

Ацилирование хлорангидридами сульфокислот

Ацилирование аминов хлорангидридами бензол- и *п*-толуолсульфокислоты лучше проводить в среде пиридина [546].

Об ацилировании аминов хлорангидридом хлорметансульфокислоты [547] и этансульфокислоты см. [548].

---

[540] Терентьев, Кост, ЖОХ **17**, 1185, 1632 (1947).
[541] Horne, Cox, Shriner, Am. Soc. **55**, 3435 (1933).
[542] Bergstrom, Mariell, Am. Soc. **67**, 494 (1945).
[543] Синтезы органических препаратов **3**, 97 (1935).
[544] См. Гершзон, Ластовский, Сов. пат. 44556 (1934); С. **1936**, I, 3756. Обзор литературы см. Соборовский, Эпштейн, Химия и технология боевых отравляющих веществ, Оборонгиз, 1938.
[545] Morel, Bl. [3], **21**, 829 (1899); Einhorn, Rothlauf, A. **382**, 263 (1911); Руденко, Якубович, Никифорова, ЖОХ **17**, 2256 (1947).
[546] Dahlbom, Ekstrand, Svensk Kem. Tid. **55**, 122 (1943); C. A. **37**, 5208 (1944). Об ацилировании арилсульфохлоридами см. также Schuloff, Pollak, Riesz, B. **62**, 1846 (1929); С. **1929**, II, 1159; Bell, Analyst **56**, 802 (1931); С. **1932**, I, 935.
[547] Косцова, ЖОХ **11**, 63 (1941).
[548] Riesz, B. **64**, 1895 (1931); С. **1931**, II, 842.

При нагревании *n*-толуолсульфохлорида с амидами карбоновых кислот происходит отщепление воды и образование нитрилов[549]. Особенно легко реакция идет с амидами ароматических кислот.

Хлорсульфоновая кислота на холоду образует с амидами продукты присоединения[550]. При нагревании хлорсульфоновой кислоты с амидами наблюдается как сульфирование, так и отщепление воды с образованием нитрилов. Хлористый тионил при нагревании с амидами также образует нитрилы[551].

Ацилирование изоцианатами, изотиоцианатами и азидами кислот

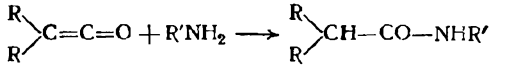
Нитрофенилизоцианат[552] легко присоединяется к первичным и вторичным аминам с образованием амидов.

Изотиоцианаты (горчичные масла), присоединяясь к аминам, образуют производные тиомочевины. О применении для ацилирования фенил-[553], *o*-толил-[554], нитрофенил-[554], бензоил-[555], нитробензоил-[555], ксеноил-[555], α- и β-нафтилизотиоцианата[556] см. литературу.

Азиды кислот с аминами образуют производные мочевины. Об ацилировании 3-нитробензазидом[557], 3,5-динитробензазидом[558], β-нафтазидом[559], *n*-иодбензазидом[560] и 3,5-динитро-4-метилбензазидом[561] см. литературу.

Ацилирование кетенами

Кетены[562] очень энергично реагируют с аминами с образованием амидов[563]



---

[549] Gwan, J. Indian Chem. Soc. **18**, 164 (1941); C. A. **36**, 399 (1942).

[550] Dimroth, Graefinger, Haussmann, ам. пат. 2273940 (1942); C. A. **36**, 3809 (1942).

[551] См. Goldstein, Vogeli, H. c. A. **26**, 1125 (1943); C. A. **38**, 78 (1944).

[552] Hoodstraaten, Rec. **51**, 414 (1932); C. **1932**, I, 3419.

[553] Cutter, Taras, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **13**, 830 (1941).

[554] Douglas, Dains, Am. Soc. **56**, 719 (1934); C. **1934**, I, 3050.

[555] Brewster, Horner, Trans. Kansas Acad. Sci. **40**, 101 (1937); C. **1939**, I, 925.

[556] Suter, Moffett, Am. Soc. **55**, 2497 (1933); C. **1933**, II, 70; Brown, Campbell, Soc. **1937**, 1699; C. **1938**, I, 2159.

[557] Meng, Sah, J. Chinese Chem. Soc. **4**, 75 (1936); C. **1936**, II, 1715.

[558] Sah, Ma, J. Chinese Chem. Soc. **2**, 159 (1934); C. **1934**, II, 3015.

[559] Sah, J. Chinese Chem. Soc. **5**, 100 (1937); C. **1938**, II, 1647.

[560] Sah, Jü-Kuand Wang, Rec. **59**, 364 (1940); C. **1940**, II, 1707.

[561] Sah, Rec. **58**, 1008 (1939); C. **1940**, I, 200.

[562] О получении кетена см. Якубович, Усп. хим. **14**, 301 (1945); Синтезы органических препаратов **1**, 105 (1932).

[563] См. Бурмистров, Шилов, ЖОХ **16**, 295 (1946).

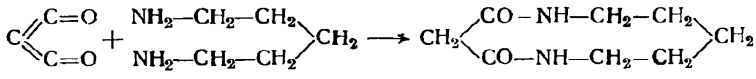
Любые амино- и иминосоединения легко ацилируются действием кетенов [564]. Аминокислоты почти количественно ацилируются при пропускании кетена в водный раствор аминокислоты [565].

Дикетен, легко получающийся при димеризации кетена [566] реагирует с аминами слабее и образует амиды ацетоуксусной кислоты [567]

$$CH_3—CO—CH=C=O + R_2NH \longrightarrow CH_3—CO—CH_2—CO—NR_2$$

Недокись углерода C_3O_2 очень легко присоединяется к аминам с образованием диамидов малоновой кислоты.

Диамины при действии недокиси углерода образуют циклические диамиды [568]



Перегруппировка N-ацил- и О-ацилсоединений

К стр. 673—674. О перегруппировке N-ацилсоединений в О-ацилсоединения см. [569], О-ацилсоединений в N-ацилсоединения см. [570].

Галоидоаминосоединения

К стр. 676. Водород аминогруппы уретанов (эфиров карбаминовой кислоты) очень легко замещается на галоид. При этом образуются моно- или дигалоидозамещенные уретаны [571]

$$C_2H_5OOC—NH_2 \longrightarrow C_2H_5OOC—NHCl \longrightarrow C_2H_5OOC—NCl_2$$

Метиловый и этиловый эфиры N, N-дихлоркарбаминовой кислоты оказались прекрасными хлорирующими средствами. Так, из бензамида при действии N, N-дихлоруретана легко получается N-хлорбензамид, из карбазола тетрахлоркарбазол [572]. При действии дихлоруретана на эфиры гликоколя проис-

---

[564] Rice, Greenberg, Waters, Vollrath, Am. Soc. **56**, 760 (1934).
[565] Cahill, Burton, J. Bi. **132**, 161 (1940).
[566] Rice, Greenberg, Am. Soc. **56**, 2132 (1934). О строении дикетена см. Якубович, Усп. хим. **14**, 301 (1945).
[567] Kaslow, Cook, Am. Soc. **67**, 1969 (1945); Kaslow, Sommer, Am. Soc. **68**, 644 (1946).
[568] Pauw, Rec. **55**, 215 (1936); C. **1936**, II, 2127.
[569] См. Raiford, Mortensen, Am. Soc. **50**, 1201 (1928); C. **1928**, I, 2822; Roberts, Worms, Soc. **1935**, 1309.
[570] Tryon, ам. пат. 2368073 (1945); C. A. **39**, 4098 (1945).
[571] Bougault, Chabrier, C. r. **213**, 310 (1941); C. A. **37**, 87 (1943).
[572] Bougault, Chabrier, C. r. **213**, 400 (1941); C. A. **37**, 2010 (1943)

ходит дезаминирование и декарбоксилирование по схеме

$$NH_2—CH_2—COOC_2H_5 + 2Cl_2N—COOC_2H_5 \longrightarrow CH_2\begin{matrix}NH—COOC_2H_5\\ NH—COOC_2H_5\end{matrix}$$

При действии N,N-дихлоруретанов на уретаны количественно происходит *перемещение галоида* с образованием монохлоруретанов[573]

$$ROOC—NCl_2 + ROOC—NH_2 \longrightarrow 2ROOC—NHCl$$

Пользуясь способностью хлорамидов замещать водородный атом на атом щелочного металла, можно получить с их помощью N-алкилзамещенные уретаны[574]

$$ROOC—NHCl \xrightarrow{NaOH} ROOC—N\begin{matrix}Cl\\ Na\end{matrix} \xrightarrow{R'Hal} ROOC—N\begin{matrix}Cl\\ R'\end{matrix} \xrightarrow{H_2O} ROOC—NHR'$$

При действии хлористого тионила на уретаны происходит расщепление с образованием галоидного алкила[575]

$$ROOC—NH_2 \xrightarrow{SOCl_2} RO—C\begin{matrix}OSOCl\\ NH\end{matrix} \longrightarrow R—O—C\begin{matrix}Cl\\ =NH\end{matrix} \longrightarrow R—Cl.$$

Нафтилуретаны не разрушаются, а хлорируются в ядро[576].

При действии N-галоидоаминов на сульфиды и дисульфиды образуются сульфинимины, т. е. соединения с группировкой $>S=N—$. Так, например, при действии «Хлорамина Т» на β, β′-дихлордиэтилсульфид образуется физиологически недеятельный сульфинимин[577]

$$ClCH_2—CH_2\begin{matrix}\\ \\ ClCH_2—CH_2\end{matrix}\!\!>S + \begin{matrix}Cl\\ Na\end{matrix}\!\!>N—SO_2—C_6H_4—CH_3 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \begin{matrix}ClCH_2-CH_2\\ \\ ClCH_2—CH_2\end{matrix}\!\!>S=N—SO_2—C_6H_4—CH_3$$

О сульфиниминах см.[578].

---

[573] Bougault, Chahrier, C. r. **213**, 487 (1941); C. A. **37**, 2736 (1943).
[574] Chabrier, C. r. **214**, 362 (1942); C. A. **37**, 3737 (1943).
[575] Raiford, Freyermuth, J. org. Chem. **8**, 174 (1943); C. A. **37**, 3738 (1943).
[576] Dimroth, Graefinger, Haussmann, ам. пат. 2273940 (1942); C A. **36**, 3809 (1942).
[577] Mann, Pope, Soc. **1922**, 1052.
[578] Alexander, McCombie, Soc. **1932**, 2087; Philips, Soc. **1911**. 125; Clarc, Kenyon, Philips, Soc. **1927**, 188; Косцова, Труды Воронежск. унив. **7**, 92 (1935); Mann, Soc. **1932**, 958; В. Петров, ЖОХ **9**, 1635 (1939).

О строении бромфталимида см. у Путохина [579].

О галоидоаминосоединениях см. также [580].

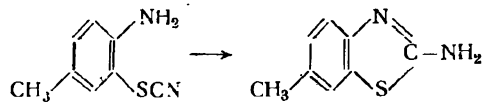
Роданирование аминов

К стр. 696. При действии родана на алифатические первичные или вторичные амины получаются роданамины и соли роданистоводородной кислоты [581]

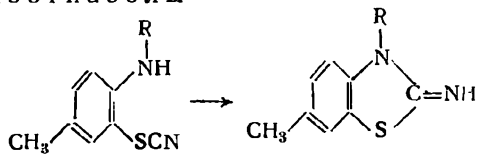
$$R_2NH + (SCN)_2 \longrightarrow R_2N{-}SCN + R_2NH \cdot HSCN$$

Первичные, вторичные и третичные ароматические амины, а также N-алкил- и N, N-диалкиламины ароматического ряда очень легко *роданируются в пара-положение* с выходами до 90%. Если пара-положение занято, то роданирование идет в *орто-положение* [582].

Орто-роданозамещенные первичных ароматичных аминов легко циклизуются с образованием 2-аминобензотиазолов



Орто-роданозамещенные моноалкиламинов превращаются в 2-иминобензотиазолы [583]



[579] Путохин, ЖОХ **15**, 332 (1945).

[580] Wallach, A. **214**, 193 (1882); Braun, Josles, Heymons, B. **60**, 92 (1927); Braun, Josles, Münch, A. **453**, 113 (1927); Braun, Heymons, B. **62**, 409 (1929); B. **63**, 502 (1930); Wesche, Saenger, герм. пат. 616381 (1933); C. **1935, II**, 2282 (получение N-хлорацетамида); Coleman, Am. Soc. **55**, 300 (1933); Зильберг, Хим. фарм. пром. **1935**, 193 (получение „Пантоцида"); Быстрицкая, Кирсанов, ЖОХ **10**, 1827 (1940) (хлорирование иитроаминопиридина). Об использовании N-хлораминов и N-хлорамидов для синтеза см. также Лихошерстов с сотр., ЖОХ **3**, 164, 172, 177, 927 (1933); **5**, 1348 (1935); **7**, 1914 (1937); **8**, 370, 997 (1938); **9**, 2000, 2085 (1939).

[581] Söderbäck, A. **419**, 217 (1919); Lecher, Wittwer, Speer, B. **56**, 1104 (1923); Jones, Fleck, Am. Soc. **50**, 2018 (1928).

[582] Kaufmann, Liepe, B. **57**, 923 (1924); Challenger, Bott, Soc. **127**, 1039 (1925); Lecher, Joseph, B. **59**, 2603 (1926); Kaufmann, Oehring, B. **59**, 187 (1926); Kaufmann, Weber, Ar. **267**, 192 (1929); Kaufmann, Ritter, Ar. **267**, 212 (1929); Kaufmann, B. **62**, 390 (1929); Лихошерстов, Петров, ЖОХ **3**, 183, 759 (1933); Kaufmann, Küchler, B. **67**, 944 (1934); Лихошерстов, Альдошин ЖОХ **5**, 981 (1935); Забоев, Кудрявцев, ЖОХ **5**, 1607 (1935); Fichter, Schönmann, H. c. A. **19**, 1411 (1936); Brewster, Schroeder, Org. Syntheses **19**, 79 (1939); Мельников, Скляренко, Черкасова, ЖОХ **9**, 1819 (1939); Черкасова, Скляренко, Мельников, ЖОХ **10**, 1373 (1940); Kaufmann, Bückmann, Ar. **279**, 194 (1941); Arnold, Ar. **279**, 181 (1941); Мельников, Черкасова, ЖОХ **14**, 113 (1944).

[583] Kaufmann, Oehring, Clauberg, Ar. **266**, 197 (1928); Brewster, Dains, Am. Soc. **58**, 1364 (1936); Neu, B. **72**, 1505 (1939).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И РАЗДЕЛЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ, ВТОРИЧНЫХ И ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ

К стр. 696. Гамбарян [584] предложил разделять первичные, вторичные и третичные амины при помощи *перекиси бензоила.*

Первичные алифатические амины образуют при этом алкилбензамиды

$$R{-}NH_2 + (C_6H_5CO)_2O_2 \longrightarrow R{-}NH{-}CO{-}C_6H_5 + C_6H_5{-}COOH$$

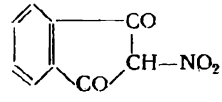
вторичные амины реагируют по схеме

$$R_2NH + (C_6H_5CO)_2O_2 \longrightarrow R_2N{-}OCOC_6H_5 + C_6H_5{-}COOH$$

наконец, третичные амины с избытком перекиси бензоила расщепляются с образованием вторичного амина и альдегида

$$R_2N{-}CH_2R' + (C_6N_5CO)_2O_2 \longrightarrow R_2NH + R'{-}CHO$$

2-Нитроиндандион-1,3



образует хорошо кристаллизующиеся соли с первичными алифатическими аминами. Соли низших алифатических аминов выпадают из водного раствора, соли высших — из спиртового, некоторые — при добавлении соляной кислоты [585].

Для разделения аминов оказался удобнее *1-нитроиндандион-2,3,* который при одновременном применении фталевого ангидрида позволяет разделить первичные, вторичные и третичные амины.

О реакции *фталевого ангидрида* с нитроанилинами см. [586].

Для разделения первичных, вторичных и третичных ароматических аминов можно использовать *фосген.* В водно-щелочной суспензии или растворе третичные амины не реагируют с фосгеном, вторичные — образуют амиды хлоругольной кислоты (из которых легко получить снова вторичные амины), первичные амины образуют устойчивые диарилмочевины [587].

О разделении галоиданилинов с помощью *камфарного ангидрида* см. [588]; о разделении первичных, вторичных и третичных

---

[584] Гамбарян, В. **42**, 4003 (1909); В. **58**, 1775 (1925); С. **1925**, II, 2274; Polonovsky, C. r. **184**, 331 (1927); С. **1927**, I, 2082; Paolini, Ribet, G. **62**, 1041 (1932); С. **1933**, I, 2396; Гамбарян, Казарян, ЖОХ **3**, 222 (1933).

[585] Ваиаг, ЖОХ **17**, 2080 (1947).

[586] Hadaček, Časopic Českého Lékarnictva **19**, 183, 199 (1939); С. **1940**, I, 3104. О реакции фталевого ангидрида с аминами см. также работы Порай-Кошица на стр. 1181.

[587] Гершзон, Ластовский, Сов. пат. 44556 (1934); С. **1936**, I, 3576.

[588] Singh, Aheijer, Lal, Soc. **1928**, 2410.

алкиларилами́нов с помощью *п-толуолсульфохлорида* в смеси бензола с пиридином см. [589].

О разделении смеси моно-, ди- и триметиламинов см. [590].

ОТНОШЕНИЕ АМИНОВ К НЕКОТОРЫМ РЕАКТИВАМ

Цветные реакции

К стр. 709. Различные амины, амиды, аминокислоты и другие соединения, содержащие аминогруппу, дают характерную окраску с *лигнином* в присутствии соляной кислоты [591].

Для обнаружения любой первичной аминогруппы, в том числе для аминокислот, пригодна предложенная Ванагом реакция с *бииндоном*, который в уксуснокислой среде дает характерную синюю или зеленую окраску в присутствии первичных аминов [592].

Первичные и вторичные амины могут быть обнаружены с помощью *никелевых комплексов* [593]. Первичные амины с 5-нитросалициловым альдегидом образуют анилы, которые дают характерно окрашенные плохо растворимые комплексы с никелем. На вторичные амины действуют сероуглеродом, переводя их в N-замещенную дитиокарбаминовую кислоту, которая также дает характерные комплексные соединения с никелем.

Реакция на ароматические амины с метильной группой в ортоположении предложена Бурмистровым [594]. Автор предлагает ацилировать амин уксусным ангидридом или хлористым бензоилом, а затем нагреванием с амидом натрия переводить в производные индола, которые открываются по окрашиванию с *п*-диметиламинобензальдегидом.

10—20 *мг* сухого ацильного соединения испытуемого ариламина помещают в узкую сухую пробирку, добавляют сначала 5—6 капель сухого диметиланилина и затем 50—100 *мг* амида натрия. Кусочки амида натрия раздавливают стеклянной палочкой и кипятят смесь в течение 5—10 мин. После охлаждения добавляют несколько капель воды, взбалтывают, добавляют 2*N* соляной кислоты до кислой реакции по конго и экстрагируют 0,5 *мл* бензола.

Бензольным раствором смачивают полоску бумаги, после испарения бензола наносят на нее каплю спиртового раствора *п*-диметиламинобензальдегида (5 *мг/л*), затем бумажку держат 1—2 сек. в парах концентрированной соляной кислоты и смачивают водой. При налични в испытуемом амине метильной группы в ортоположении получается резко ограниченное красное или фиолетовое пятно.

О цветных реакциях на алкалоиды [595], амиды [596] и ароматические амидины [597] см. литературу.

---

[589] Seamon, Norten, Woods, Bank. Am. Soc. **67**, 1571 (1945).

[590] **Герм. пат.** 704548 (1941); С. А. **36**, 1336 (1942); Tyerman, брит. пат. 532258 (1941); С. А. **36**, 497 (1942); Benoit, Norris, ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **14**, 823 (1942); С. А **36**, 6947 (1942).

[591] Webster, Proc. S. Dacota Acad. Sci. **24**, 85 (1944); С. А. **39**, 4814 (1945); Moerke, J. org. Chem. **10**, 42 (1945).

[592] Banar, Z. anal. Chem. **113**, 21 (1928); С. **1938, II**, 1646; ЖОХ **17**, 2080 (1947).

[593] Duke, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **17**, 196 (1945).

[594] Бурмистров, Сообщения о научных работах членов ВХО им. Менделеева, **1944**, № 1, 10.

[595] Munch, Crossley, Hartung, J. Am. Pharm. Assoc. **20**, 1037 (1931); **21**, 341, 463 (1932); С. **1932**, I, 3474, II, 3752.

[596] Dumont, Declerck, Phrm. Z. **77**, 846 (1932); С. **1932**, II, 2741.

[597] Fuller, Nature **154**, 773 (1944); С. А. **39**, 1190 (1945).

К стр. 713. *Гидрид натрия* реагирует с аминами и амидами при нагревании до 45°, причем получаются натриевые производные аминов или амидов [598].

О комплексных соединениях аминов с платиной и палладием см. [599, 600]. О реакции аминов с треххлористым азотом см. [601].

Хлористый иод гладко реагирует с ароматическими аминами с образованием *п*-иодпроизводных [602]. Так, из анилина при комнатной температуре получается *п*-иоданилин, в то время как металлический иод не иодирует анилин даже при нагревании до 100°. Ацетанилид при 15-минутном нагревании с двумя эквивалентами хлористого иода дает *п*-иодацетанилид с выходом 80%.

О действии треххлористого иода на амины см. [603].

Трехфтористый бор и *борины* образуют с аминами и аммиаком комплексные соединения [604].

Высшие алифатические амины дают устойчивые, сравнительно легкоплавкие соли с хлорной медью, хлористым цинком и т. п. соединениями [605].

Анилины и пиридин образуют стойкие комплексы с четыреххлористым титаном и четыреххлористым цирконием [606].

При реакции диалкиламинов с *треххлористым мышьяком* образуются диалкиламинохлорарсины [607]

$$F_2NH + AsCl_3 \longrightarrow F_2N{-}AsCl_2$$

Монохлористая сера [608] образует с первичными аминами продукты типа

$$R{-}NH{-}S_2{-}NH{-}R$$

Сернистый ангидрид присоединяется к алифатическим аминам [609].

О продуктах присоединения серного ангидрида к третичным аминам см. [610].

Анилин при кипячении с серой образует политиодиамины типа

$$NH_2{-}C_6H_4{-}S_n{-}C_6H_4{-}NH_2$$

---

[598] Брит. пат. 293040 (1928); С. **1929, I**, 1506.

[599] См. Рубинштейн, Доклады АН СССР **26**, 380 (1940).

[600] Рубинштейн, Доклады АН СССР **30**, 223 (1941).

[601] Coleman, Craig, Am. Soc. **49**, 2593 (1927); **50**, 1896 (1928); С. **1928, I**, 54; **II**, 551.

[602] Bradfield, Orton, Roberts, Soc. **1928**, 782 (1928); С. **1928, I**, 2923.

[603] Zappi, Fernadez, Anales Asoc. quim. argentina **27**, 102 (1939); С. **1940, I**, 1502.

[604] Krause, Brown, Am. Soc. **51**, 2680 (1929); С. **1929, II**, 2762; Krause, B. **57**, 813 (1929); Schlesinger, Flodin, Burg, Am. Soc. **61**, 1078 (1939); Brown, Am. Soc. **67**, 1452 (1945).

[605] Broome, Ralston, Thornton, Am. Soc. **68**, 67 (1946).

[606] Wainer, ам. пат. 2259488 (1942); С. А. **36**, 3058 (1942).

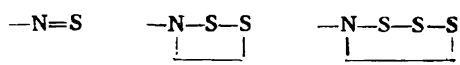
[607] Varma, Raman, Yashoda, J. Indian. Chem. Soc. **16**, 515 (1939); С. **1940, I**, 3100.

[608] Jones, ам. пат. 2259164 (1941); С. А. **36**, 498 (1942).

[609] Брит. пат. 534935 (1941); С. А. **36**, 1334 (1942); Bateman, Hughes, Ingold, Soc. **1944**, 243; С. А. **38**, 4904 (1944).

[610] Baumgarten, B. **64**, 1502 (1931); Ch. **55**, 115 (1912); С. А. **36**, 5106 (1942).

О реакции атропина, скополамина и других алкалоидов с серой см. у Лекока [611]. Автор предполагает образование систем типа



При действии *селена* на ароматические амины образуются азосоединения, азины и селеназины [612].

Хлорсульфоновая кислота дает продукты присоединения к амидам [613]. О действии ее на амины см. [614].

О реакции хлористого сульфурила с ацетанилидом см. оригинальные статьи [615].

О действии хлористого тионила на амины см. [616].

Первичные, но не вторичные ароматические амины в водной среде реагируют с тритиокарбоновыми солями тяжелых металлов с образованием N,N-диарилтиомочевины [617]

$$2ArNH_2 + MeCS_2 \longrightarrow (ArNH)_2CS + MeS + H_2S$$

Тиофосген с первичными аминами образует горчичные масла [618].

Тиохлориды образуют с аминами амиды сульфеновых кислот

$$R—S—Cl + R'—NH_2 \longrightarrow R—S—NH—R'$$

которые могут быть рекомендованы для идентификации аминов, так как обладают характерными точками плавления [619].

Амины типа $R—CH_2—NH_2$ легко окисляются перманганатом. В кислой среде окисление идет очень медленно [620].

Галоидоводороды в присутствии перекиси водорода гладко

---

[611] Lecoq, B. B. **11**, 260 (1942); C. A. **38**, 3658 (1944).

[612] Пищимука, ЖОХ **10**, 305 (1940) (обзор литературы).

[613] Dimroth, Graefinger, Haussmann, ам. пат. 2273940 (1942); C. A. **36**, 3809 (1942).

[614] См. Baumgarten, B. **57**, 1622 (1924); C. **1924, II**, 2156; Traube, Baumgarten, Baermann, Lange, Z. ang. **38**, 411 (1925); C. **1925**, II, 395; Burkhardt, Lapworth, Soc. **1926**, 684; C. **1926**, I, 3324; Иоффе, Бравина, ЖОХ **13**, 968 (1944).

[615] Schuloff, Pollak, Rierz, Eisner, Hitschmann, Hopmeier, B. **62**, 1846 (1929); C **1929, II**, 1159; Meybeck, A. Ch. [10], **17**, 129 (1932); C. **1932**, II, 205.

[616] Anschütz, Boedeker, B. **62**, 826 (1929); C. **1929**, I, 2640; Anschütz, Delijski, A. **493**, 241 (1932); C. **1932**, I, 2166.

[617] Дроздов, ЖОХ **1**, 168 (1931).

[618] Dyson, Perfumery Essent. Oil Record **19**, 3 (1928); C. **1928**, I, 1649.

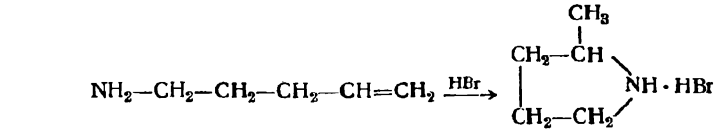
[619] См. Lecher, Holzschneider, B. **57**, 755 (1924); Billman, Mahony, Am. Soc. **61**, 2310 (1939); C. **1939**, II, 3407.

[620] Тронов, Никонова, Ж. **61**, 541 (1930). Об окислении аминов см. также с р. 1195.

галоидируют амины [621]. В частности, этот метод был применен для галоидирования алкалоидов [622].

О карбиламиновой реакции первичных аминов см. [623].

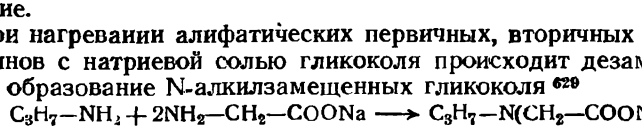
При действии бромистого водорода на 5-аминопентен-1 происходит циклизация с образованием 2-метилпирролидина с выходом 24%. Так же реагируют аналогичные δ,ε-непредельные амины [624]



О реакциях первичных и вторичных алифатических и алициклических аминов с азотистой кислотой см. также у Хюккеля [625].

Вильямс [626] доказал, что *перегруппировка Демьянова распространяется на фурановые циклы.* Путохин показал, что у азотистых гетероциклов [627], а также у тиофена [628] наблюдается такое же явление.

При нагревании алифатических первичных, вторичных аминов и диаминов с натриевой солью гликоколя происходит дезаминирование и образование N-алкилзамещенных гликоколя [629]



При действии тяжелой воды водород аминогруппы очень легко замещается на *дейтерий.* При повышенной температуре дейтерий вступает в ядро. В пирроле все пять водородов легко замещаются на дейтерий [630].

Реакции ароматических диаминов

К стр. 734. *о*-Фенилендиамин реагирует с нитрилами (а также с синильной кислотой) в присутствии хлористого водорода. При

---

[621] См. Leulier, Bl. [4], **35**, 1325 (1924); C. **1925**, I, 222; Leulier, Pinet, Bl. [4], **41**, 1362 (1927); C. **1928**, I, 335; Leulier, Dreifuss, C. r. **188**, 1416 (1929); C. **1929**, II, 727; Leulier, Arnoux, Bl. [4], **47**, 730 (1930); C. **1930**, II, 2122.

[622] Morel, Leulier, Denoyel, Bl. [4], **45**, 435, 457 (1929); C. **1929**, II, 1543, 1544.

[623] Dumont, Declerck, J. pharm. Belg. **13**, 925 (1932); C. **1932**, II, 3751; Dreyfus, ам. пат. 2317772 (1944); C. A. **39**, 89 (1945).

[624] Paul, Cottin, Bl. [5], **7**, 626 (1940); C. A. **36**, 2853 (1942); Kharasch, Fuchs, J. org. Chem. **9**, 359 (1944).

[625] Hückel, Wilip, J. pr. **158**, 21 (1941); C. A. **36**, 416 (1942).

[626] Вильямс, Доклады АН СССР, **1930**, 424.

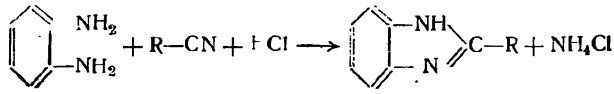
[627] Путохин, В. **59**, 1988 (1926); Ж. **59**, 784 (1927); **62**, 2228 (1930); ЖОХ **2**, 290 (1932).

[628] Путохин, Егорова, ЖОХ **10**, 1873 (1940).

[629] Bersworth, ам. пат. 2387976 (1945); C. A. **40**, 1538 (1946).

[630] Слуцкая, Шершевер, Бродский, Ж. физ. хим. **6**, 441 (1937).

непродолжительном нагревании компонентов образуются бензимидазолы по схеме



При проведении реакции с синильной кислотой выход бензимидазола 5,9%, с ацетонитрилом 27,3%, с пропионитрилом 58,8%, с бутиронитрилом 71%, с валеронитрилом 47,4%, с бензонитрилом 72%, с *п*-толунитрилом 71%. В оригинальной работе приведен предполагаемый механизм реакции [631].

О реакции *о*-фенилендиамина с малоновой кислотой [632], фталевым ангидридом [633] и ацетоуксусным эфиром [634] см. литературу.

ОТЩЕПЛЕНИЕ АМИНОГРУППЫ

Замена аминогруппы водородом

К стр. 740. О методах дезаминирования первичных ароматических аминов через диазосоединения см. обзор [635].

При действии металлического лития на бензиламин происходит отщепление аминогруппы с образованием бензиллития и амида лития.

$$C_6H_5—CH_2—NH_2 + Li \longrightarrow C_6H_5—CH_2Li + LiNH_2$$

При обработке реакционной смеси водой или спиртом образуется толуол [636]

$$C_6H_5—CH_2Li + H_2O \longrightarrow C_6H_5—CH_3$$

Так же, но медленнее действуют натрий и калий.

Замена аминогруппы гидроксилом

К стр. 741. О действии азотистой кислоты на аминоалкоголи см. [637].

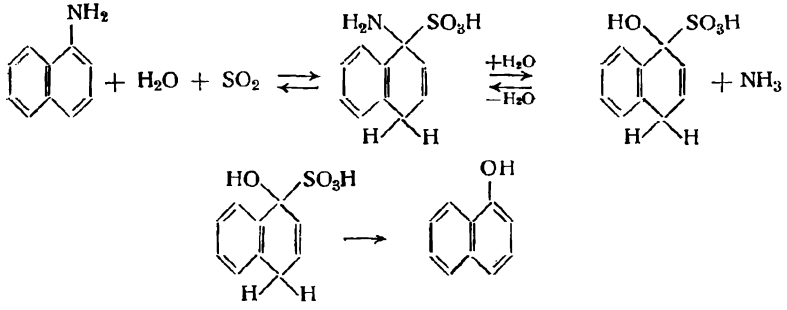
При пропускании паров анилина и воды над кислым катализатором при температуре выше 250° получается фенол. Так же идет реакция с толуидинами и ксилидинами [638].

Значительно легче протекает гидролиз нафтиламинов и особенно нафтиламиносульфокислот. Аминогруппа в этом случае практически полностью замещается на гидроксильную группу при нагревании в течение 1—2 час. с 3%-ным раствором серной кислоты

[631] Höltjes, Wagner, J. org. Chem **9**, 31 (1944); С. А. **38**, 2038 (1944).
[632] Shriner, Boermans, Am. Soc. **66**, 1810 (1944); С. А. **39**, 519 (1945).
[633] Порай-Кошиц, Антошульская, ЖОХ **13**, 339 (1943).
[634] Sexton, Soc. **1942**, 303; С. А. **36**, 4115 (1942).
[635] Kornblum, Org. Reactions **2**, 262 (1946) (литература 195 названий).
[636] Krabbe, Grunwald, Olzin, Menzel, B. **74B**, 1343 (1941); С. А. **36**, 5150 (1942).
[637] Tiffenau, Levy, C. r. **183**, 969 (1926); С. **1927**, I, 722. См. также MacKenzie, Roger, Soc. **1927**, 571; С. **1927**, I, 2905.
[638] См., например, Fitzky, Toepel, герм. пат. 727570 (1943); С. А. **38**, 2667 (1944).

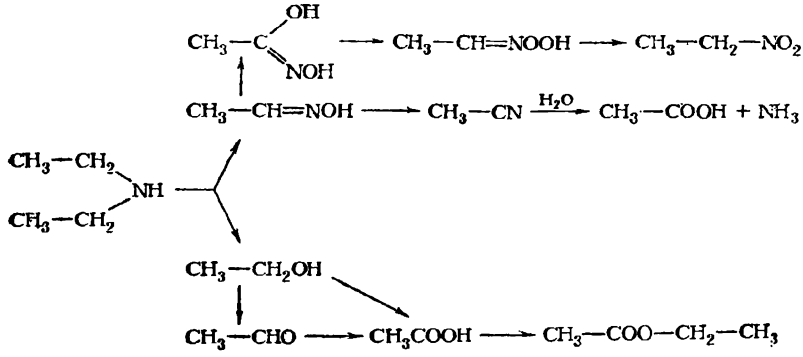
при 180—190° в автоклаве [639]. Для полного гидролиза необходимо эквимолярное количество кислоты [640]. О гидролизе ариламинов см. также [641].

Ворожцов показал, что при замещении аминогруппы на гидроксил действием водного раствора бисульфита натрия промежуточным продуктом являются бисульфитные комплексы хиноидной структуры [642]



Замена аминогруппы гидроксилом с дальнейшим окислением образовавшегося соединения

К стр. 745. Смирнов систематически исследовал окисление алифатических и алициклических аминов. При действии перекиси водорода на диэтиламины была получена ацетогидроксамовая кислота, а также уксусная кислота, аммиак, нитроэтан и этилацетат [643]



[639] Ворожцов, Юрыгина, Анил.-крас. Пром. **3**, 453 (1933).

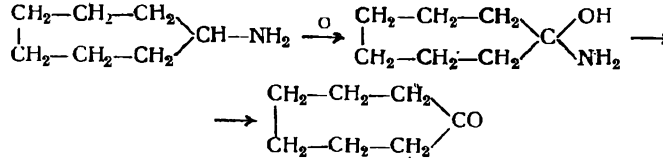
[640] Ворожцов, Гуторко, ЖОХ **5**, 1581 (1935).

[641] Титов, Левин, ЖОХ **11**, 9 (1941); фр. пат. 807443 (1936); С. А. **31**, 5596 (1937); швейц. пат. 170447 (1934); С. **1935**, I, 3047; герм. пат. 645241 (1937); С. А. **31**, 5815 (1937).

[642] Ворожцов. Ж. **47**, 1663 (1915); **61**, 483 (1929); см. также Коган, Николаева, ЖПХ **11**, 652 (1938). О механизме реакции см. Ворожцов, Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей, I, 349, 1940.

[643] Смирнов, Шкляруk, ЖОХ **16**, 1443 (1946); см. также Смирнов, Шкляруk, ЖОХ **16**, 1687, 1693 (1946).

При окислении циклогептиламина в водном растворе кислородом воздуха в присутствии меди получается циклогептанон с выходами от 36 до 64% [644]



Об окислении аминов см. также [645].

Аминоспирты при действии иодной кислоты HJO_4 количественно окисляются с выделением аммиака [646]

$$R{-}CHOH{-}CH_2{-}NH_2 \xrightarrow{HJO_4} R{-}COOH + CH_2O + NH_3$$

N, N-Диалкиламиноспирты при окислении также дезаминируются, выделяя вторичный амин.

В зависимости от строения аминоспирта окисление тетраацетатом свинца в ледяной уксусной кислоте при 60—70° продолжается от 12 до 100 час. и приводит к образованию альдегидоспиртов и вторичных аминов [647].

Каталитическое дегидрирование аминов

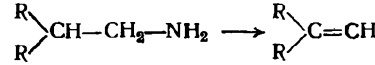
К стр. 754. Непредельные амины типа аллиламина при пропускании над серебряным катализатором в токе углекислого газа при 500—525° гладко (с выходом 85—90%) превращаются в непредельные нитрилы [648].

Обзор работ по каталитическому дегидрированию аминов см. [648а].

Расщепление амидов и амидинов

Амиды кислот при пропускании над никелем при высоких температурах расщепляются с образованием амина и выделением окиси углерода. Амин, в свою очередь, в этих условиях или дегидрируется в нитрил или, отщепляя аммиак, образует этиленовый углеводород [649]

$$R{-}CH_2{-}CO{-}NH_2 \longrightarrow R{-}CH_2{-}NH_2 \longrightarrow R{-}CN$$



---

[644] Смирнов, ЖОХ 8, 1729 (1938); 9, 1283 (1939).

[645] Демьянов, Шуйкина, ЖОХ 6, 352 (1936); 7, 981 (1937); Шуйкина, ЖОХ 7, 990 (1937); Стрельцова, Труды МХТИ 1940, 103; Стрельцова, Ворожцов, Усп. хим. 7, 1023 (1938); Rehner, Banes, Robinson, Am. Soc. 67, 605 (1945).

[646] Jones, J. Assoc. Offic. 27, 462 (1944); C. A. 38, 6276 (1944).

[647] Leonard, Rebenstorf, Am. Soc. 67, 49 (1945); см. также Curme, Chitwood, Clark, ам. пат. 2384816 (1945); C. A. 40, 353 (1946).

[648] Marple, Evans, Borders, ам. пат. 2375016 (1945): C. A. 39, 4084 (1945).

[648а] Балаидин, Васюнина, ЖОХ 18, 398 (1948). См. также стр. 1034.

[649] Mailhe, Bl. [4], 37, 1934 (1925); C. 1926, I, 1152.

При нагревании с амидом натрия или калия амиды и амидины карбоновых кислот расщепляются с образованием углеводородов [650]

$$R-CO-NH_2 + 3NaNH_2 \longrightarrow R-H + Na_2CN_2 + 2NH_3 + NaOH$$

$$R-C\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup NH \\ \diagdown NH_2\end{matrix} + 2NaNH_2 \longrightarrow R-H + Na_2CN_2 + NH_3$$

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОГРУППЫ

Определение аминогруппы путем анализа простых и двойных солей неорганических кислот

К стр. 754. Многие амины образуют характерные соли с фосфорновольфрамовой [651] и кремнефтористоводородной [652] кислотами, которые могут быть использованы для количественного определения.

Определение аминогруппы путем анализа солей органических кислот или продуктов присоединения

К стр. 755—759. Различные жирные, ароматические и гетероциклические амины, а также амиды и аминокислоты [653] при нагревании с 3,5-динитробензойной кислотой в среде абсолютного спирта образуют характерные соли. Аналогично реагируют 2,4-динитробензойная [654], 3,5-динитро-*о*-толуиловая [655] и 3,5-динитро-*п*-толуиловая кислота [656].

Для идентификации жирных алифатических диаминов рекомендуется флавиановая кислота [657] и *п*-нитробензоилхлорид [658].

Амиды кислот можно также определить в виде N-ацильных производных. Митчел [659] рекомендует действовать на амиды 3,5-динитробензоилхлоридом в среде пиридина при 60°. Плохо вступают в реакцию уретаны и N-замещенные амиды.

---

[650] Фрейдлин, Лебедева, ЖОХ **9**, 1589 (1939).
[651] Bullock, Kirk, Mikrochemie **18**, 129 (1935); С. **1936**, I, 3185.
[652] Jacobson, Pray, Am. Soc. **50**, 3055 (1928); С. **1929**, I, 368; Jacobson, Am. Soc. **53**, 1011 (1931).
[653] Buchler, Currier, Lawrence, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **5**, 277 (1933); С. **1934**, I, 2626.
[654] Buchler, Calfee, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **6**, 351 (1934); С. **1934**, II, 3995.
[655] Sah, Tien, J. Chinese Chem. Soc. **4**, 490 (1935); С. **1937**, I, 2158.
[656] Sah, Yuin, J. Chinese Chem. Soc. **5**, 129 (1937); С. **1937**, II, 1994.
[657] Sievers, Müller, Z. Bi. **89**, 37 (1932); С. **1932**, II, 1622.
[658] Strack, Fanselow, Z. physiol. Ch. **180**, 153 (1929); С. **1929**, I, 1917.
[659] Mitchell, Ashby, Am. Soc. **67**, 161 (1945); С. А. **39**, 2040 (1945).

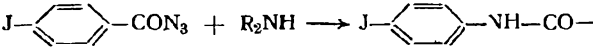
Соли аминов с 2,6- и 2,7-нафталиндисульфокислотами [660] хорошо кристаллизуются из спирта и могут быть высажены добавлением эфира, ацетона или бензола.

Алифатические амины образуют с бензолсульфокислотами [661], а также с α- и β-нафталинмоносульфокислотами [662] хорошо кристаллизующиеся соли, но уже соли N-замещенных анилинов кристаллизуются гораздо хуже. Хорошо кристаллизуются соли нитробензол- и нитротолуолсульфокислот [663] со многими ароматическими аминами; с алифатическими аминами часто получаются маслообразные продукты [664].

Для идентификации третичных ароматических аминов весьма удобны кристаллические продукты присоединения метилового эфира *п*-толуолсульфокислоты [665]. Метод особенно важен для характеристики циклических оснований.

Нафтохинон-1,2-сульфоновая-4-кислота образует хорошо кристаллизующиеся соли с различными первичными аминами [666].

При действии *п*-иодбензазида на первичные амины в кипящем толуоле образуются трудно растворимые и легко кристаллизующиеся *п*-иодфенилмочевины. Со вторичными аминами рекомендуется работать в щелочном растворе [667]



Для идентификации первичных и вторичных аминов рекомендуется применять 3,5-динитро-4-метилбензазид [668] и *п*-метоксифенилизотиоцианат [669].

При действии циклогексеннитрозохлорида на пиридин образуется 1-(2′-изонитрозоциклогексил)-пиридиний хлорид. Это соединение хорошо растворимо в воде и легко образует с первичными и вторичными аминами кристаллические N-замещенные 2-изонитрозоциклогексиламина [670].

Определение аминогруппы прямым титрованием

К стр. 760. Амины можно определять непосредственным титрованием кислотой в растворе хлороформа.

Индикатором служит диметиламиноазобензол [671].

---

[660] Forster, Keyworth, J. Ind. **43**, 165 (1924); C. **1924**, II, 649.
[661] Keyworth, J. Ind. **43**, 341 (1924); C. **1925**, I, 486.
[662] Forster, Keyworth, J. Ind. **43**, 299 (1924); C. **1924**, II, 2582.
[663] Keyworth, J. Ind. **46**, 20, 397 (1927); C. **1927**, I, 1437; II, 2597.
[664] Noller, Liang, Am. Soc. **54**, 670 (1932); C. **1932**, II, 203.
[665] Родионов, Bl. [4], **39**, 305 (1926); C. **1926**, I, 2925; Marvel, Scott, Amstutz, Am. Soc. **51**, 3638 (1929); C. **1930**, I, 835.
[666] Vonesh, Velasko, An. farm. bioquim. **15**, 27 (1944); C. A. **39**, 2465 (1945).
[667] Sah, Jü-Kuang Wang, Rec. **59**, 361 (1940); C. **1940**, II, 1707.
[668] Sah, Rec. **58**, 1008 (1939); C. **1940**, I, 200.
[669] K. Campbell, B. Campbell, Patelski, Proc. Indian Acad. Sci. **53**, 119 (1943); C. A. **39**, 881 (1945).
[670] Birch, Soc. **1944**, 314; C. A. **38**, 5801 (1944).
[671] Vorlaender, J. Fischer, Wildner, B. **66**, 1789 (1933); C. **1934**, I, 1084.

Для определения высших первичных алифатических аминов (C_{12} — C_{18}) в присутствии вторичных может быть применена перегонка с водяным паром с последующим титрованием [672].

Количественное определение амидов

N-Замещенные амиды гидролизуют кипячением в течение нескольких часов с 0,5*N* щелочью. Применение для гидролиза соляной кислоты менее удобно, так как N-ариламиды трудно гидролизуются. Отгоняющийся аммиак титруют соляной кислотой [673].

О количественном определении N-замещенных амидов см. также [674].

Определение аминогруппы при помощи азотистой кислоты

К стр. 763. О газометрическом методе Григорьева (определение аминогруппы по объему азота, выделившегося при взаимодействии с азотистой кислотой) см. у Памфилова [675].

Описана методика количественного определения моно- и триэтиламина в техническом диэтиламине [676].

Харраль описал аппарат для газометрического определения небольших количеств аминного азота. Одна часть аминного азота может быть определена в миллионе частей раствора. Подробности см. в оригинальной работе [677].

Определение аминогруппы другими методами

К стр. 769. Анилин можно определять в присутствии дифениламина с помощью щавелевой кислоты. Анилин превращают в оксалат и затем иодометрически титруют бромом [678].

Для определения ароматических диаминов и аминофенолов в присутствии других соединений рекомендуется насыщать раствор едким натром, добавляя сульфит натрия для предупреждения окисления. После экстрагирования эфиром амин переводят в ацильное производное [679].

О количественном ацетилировании аминов в среде пиридина см. оригинальные работы [680].

---

[672] Ralston, Hoerr, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **16**, 459 (1944); C. A. **38**, 4217 (1944).
[673] Schoorl, Phrm. W. **78**, 433 (1941); C. **1941**, II, 644.
[674] Olsen, Ch. **56**, 202 (1943); C. A. **38**, 38 (1944).
[675] Памфилов, ЖХП **4**, 328 (1927).
[676] Wilson, Heron, Analyst **70**, 38 (1945); C. A. **39**, 1819 (1945).
[677] Harral, Analyst, **56**, 527 (1931); C. **1932**, I, 710.
[678] Schretter, Z. anal. Chem. **122**, 24 (1941); C. A. **36**, 4441 (1942).
[679] Shupe, J. Assoc. Offic. **24**, 871 (1941); C. A. **36**, 621 (1942).
[680] Stodola, Mikrochemie **21**, 180 (1937); C. **1937**, II, 1859; Olson, Feldman, Am. Soc. **59**, 2003 (1937); C. **1938**, II, 2256.

О количественном анализе смеси гомологов и N-замещенных анилина см. [681].

Упрощенный метод определения алкиламинов описал Фукс [682].

О потенциометрическом диазотировании и количественном определении ароматических аминов см. [683].

Об определении триметиламина в смеси с моно- и диметиламином с помощью формальдегида см. [684]; об определении аминоспиртов в присутствии аммиака и аминов см. [685].

Удобная методика определения подвижного атома водорода с помощью метилмагнийиодида или метилцинкиодида разработана Терентьевым. Аппаратура крайне проста. Определение занимает 20 мин. Метод позволяет отдельно определять водороды первичной и вторичной аминогруппы [686].

---

[681] Benbrook, Rienle, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **14**, 427 (1942); C. A. **36**, 4060 (1942); Seaman, Norton, Woods, Bank, Am. Soc. **67**, 1571 (1945).

[682] Fuchs, Z. anal. Chem. **126**, 243 (1943); C. A. **38**, 1971 (1944).

[683] Müller, Dachseli, Z. El. **31**, 662 (1925); C. **1926**, II, 621; Пономаренко, Зав. лабор. **8**, 996 (1939).

[684] Benoit, Norris, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **14**, 823 (1942); C. A. **36**, 6947 (1942).

[685] Smith, Mitchell, Hawkins, Am. Soc. **66**, 715 (1944); C. A. **38**, 3566 (1944); см. также Jones, J. Assoc. Offic. **27**, 462 (1944); C. A. **38**, 6276 (1944).

[686] Терентьев, Бюлл. ВХО им. Менделеева **1940**, № 10, 7; Терентьев, Щербакова, ЖОХ **10**, 2041 (1941); ЖОХ **15**, 86 (1945); Терентьев, Щербакова, Кременская, ЖОХ **17**, 117 (1947); Терентьев, Каданер, Копченова, ЖОХ **17**, 913 (1947); Терентьев, Шор, ЖОХ **17**, 2075 (1947). Подробное описание методики дано в дополнениях к книге Гаттерман, Виланд, Практические работы по органической химии, изд. 5-ое, стр. 96, 1948.

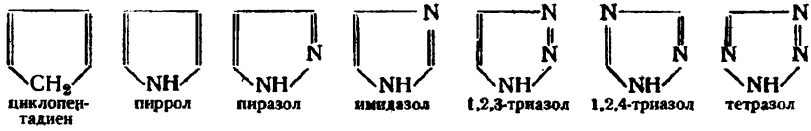
4. ДОПОЛНЕНИЯ К РАЗДЕЛУ

„Третичные амины и циклические основания"

Перевод под редакцией доктора химических наук *Е. Д. Каверзневой-Стахеевой*

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ

Постепенное замещение различных метиленовых или метиновых групп в изоциклических соединениях иминогруппами, или соответственно атомами азота, может привести, при имеющейся возможности неисчислимых изомеров, к большому многообразию циклических оснований. Так, из одной только простой циклической структуры циклопентадиена можно получить следующие N-гетеросистемы:



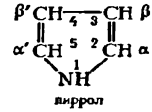
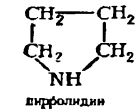
циклопентадиен — пиррол — пиразол — имидазол — 1,2,3-триазол — 1,2,4-триазол — тетразол

Конденсацией с изо- и гетероциклами и путем введения мостиков можно еще значительно увеличить число возможных циклических систем.

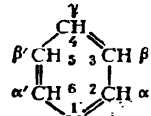
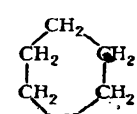
Конечно, во многих из полученных как конденсацией, так и замещением сложных соединениях повторяются способы образования и типические свойства лежащих в их основе простых гетероциклов. Кроме того, только небольшая часть всех теоретически возможных циклических оснований имеет известное практическое значение. Поэтому в дальнейшем, на примере небольшого числа самых важных циклических оснований, будут описаны чаще всего повторяющиеся способы их образования и наиболее характерные физические свойства. Больше всего места будет уделено структурам с одним атомом азота в кольце. Основания с двумя атомами азота отступают на второй план, а еще более богатые азотом основания уже выходят из рамок этого изложения.

Впрочем, не все эти системы являются по своей природе основаниями. Тетразолу, например, уже присущи свойства сильной кислоты, и поэтому он ни в какой мере не может быть отнесен к циклическим основаниям.

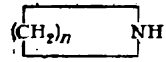
Здесь будут рассмотрены следующие систе

I  и 

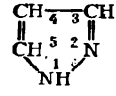
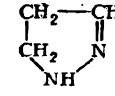
пиррол пирролидин

II  и 

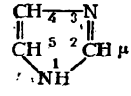
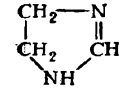
пиридин пиперидин

III 

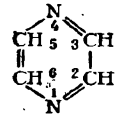
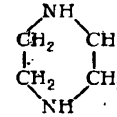
полиметиленимины

IV  и 

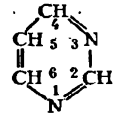
пиразол пиразолин

V  и 

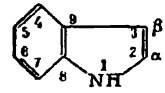
имидазол, глиоксалин дигидроимидазол, дигидроглиоксалин

VI  и 

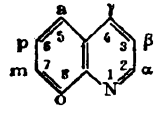
пиразин пиперазин

VII 

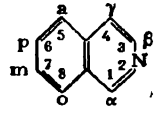
пиримидин

VIII  и продукты гидрирования

индол

IX  и продукты гидрирования

хинолин

X  и продукты гидрирования

изохинолин

Бензопроизводные (VIII—X) одноядерных циклических ваний I и II настолько отличны от последних по своим сво что требуют специального рассмотрения. Описание отдельных лических и полициклических соединений с одним или н кими атомами азота или с атомами азота, общими для раз колец, в рамках данной работы невозможно.

ОБРАЗОВАНИЕ И ПОЛУЧЕНИЕ (ЗАМЫКАНИЕ ЦИКЛ

Группа пиррола

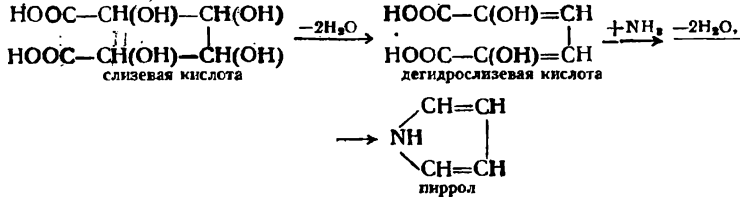
1,4-Дикетоны гладко образуют как с аммиаком, так и нами производные пиррола.

Получение 2,5-диметилпиррола из ацетонилацетона[1]. 100 *г* ацетони и 200 *г* углекислого аммония (в кусочках) нагревают в конической к костью 500 *мл* с воздушным обратным холодильником большого се масляной бане при 100° до прекращения вспенивания (60—90 мин.) с водяным обратным холодильником еще 30 мин. при температуре ба Возгоняющийся углекислый аммоний следует периодически возвращать в реакционную смесь. После охлаждения отделяют верхний желтый с помощи 15 *мл* хлороформа и сушат над хлористым кальцием в неплот поренном сосуде, предварительно заполненном азотом. Сырой димет (с этого момента необходимо по возможности защищать его от доступ рода воздуха) фракционируют в вакууме. Темп. кип. 51—53° при 8 *мм*, при 25 *мм*.

4—5 *г* остатка с темп. кип. 80—85° при 25 *мм* отбрасывают. Выход (81—86%). Хранить в темной склянке, по возможности в инертной ат

Поскольку ацетонилацетон очень легко может бы лучен гидролизом 2,5-диметилфурана, здесь имеется возмо перехода из фуранового ряда в ряд пиррола.

Аналогичным этому общему способу образования произ пиррола является образование их при нагревании аммо солей слизевой или *d*-сахарной кислот. Слизевая кислот этом сначала переходит в дегидрослизевую кисло



Реакция удобна для получения небольших количеств пи При нагревании соли не как таковой, а вместе с глицер аммиаком, выход пиррола значительно увеличивается. В

[1] Young, Allen, Org. Syntheses **16**, 25 (1936).

сти, при сухой перегонке аммонийной соли слизевой кислоты образуется в качестве побочного продукта амид пиррол-карбоновой кислоты; его можно омылить и перевести в пиррол путем отщепления CO_2.

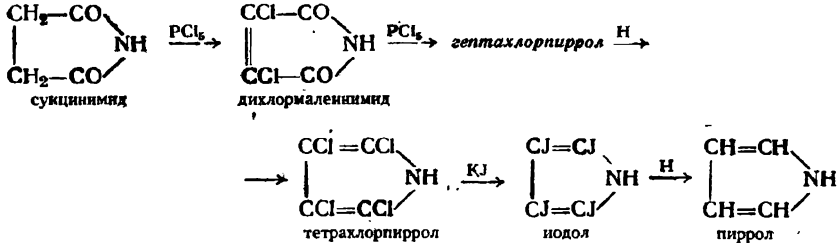
Получение пиррола из аммонийной соли слизевой кислоты[2]. 50 *г* аммонийной соли слизевой кислоты тщательно пропитывают и заливают 200 *г* глицерина. Нагревают в перегонной колбе при одновременном пропускании аммиака до тех пор, пока температура бани не достигнет 270°; доступ аммиака прекращают и повышают температуру бани до 320—330°. Реакция начинается при 170° (в реакционной массе). Наибольшее количество пиррола отгоняется при 180—210°; небольшое количество — еще до 280°. Сырой пиррол, получаемый в виде эмульсии, снова перегоняют. При этом образуется два слоя: верхний состоит из пиррола, нижний — из воды и углекислого аммония. Выход пиррола 41,6%. В качестве побочных продуктов образуются смолистые вещества.

При применении аммонийной соли сахарной кислоты выход еще выше.

Получение пиррола из аммонийной соли сахарной кислоты[3]. Кислую аммонийную соль сахарной кислоты очищают перекристаллизацией и переводят в нейтральную аммонийную соль. Последнюю быстро нагревают в перегонной колбе до температуры бани 160°. Начинающееся при 136° разложение идет затем очень быстро с образованием струй углекислоты и аммиака. В колбе остается только небольшой углистый остаток. Верхний слой дестиллата промывают, сушат над небольшим количеством едкого кали и очищают перегонкой. Выход почти теоретический.

N-Фенилпиррол можно получить из слизевой кислоты и анилина[4]. Замещенные слизевые кислоты дают замещениые пирролы[5].

Способ получения пиррола из сукцинимида, через галоидопирролы, более сложен, но дает более высокие выходы[6]

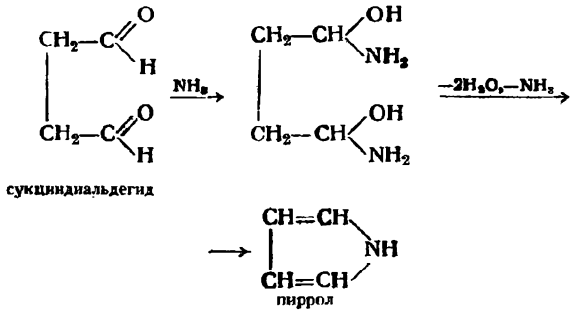


При пропускании аммиака в эфирный раствор сукциндиальдегида образуется кристаллический осадок альдегидаммиака,

---

[2] Khotinsky, B. **42**, 2506 (1909).
[3] Bell, Lapper, B. **10**, 1962 (1877).
[4] Feist, B. **35**, 1655 (1902).
[5] Pictet, Steinmann, C. **1902**, I, 1297.
[6] Ciamician, Silber, B. **19**, 3027 (1886); Ciamician, B. **37**, 4209 (1904).

после продолжительного стояния переходящего в пиррол с отщеплением воды и аммиака [7]



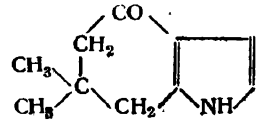
сукцинди альдегид

пиррол

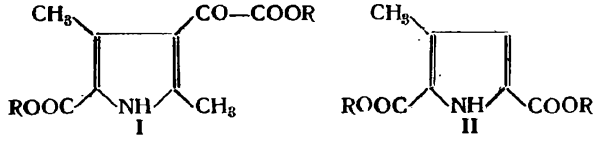
При нагревании альдегидаммиака в уксусной кислоте эта реакция протекает значительно быстрее.

Наоборот, пиррол можно расщепить с образованием сукцинди альдегида.

Применение вместо ациклических дикетонов циклического диметилдигидрорезорциина [8] позволяет в некоторой степени расширить метод получения пиррола по Кнорру. При этом получаются (с небольшими выходами) производные тетрагидроиндола следующего строения:



Эфиры α-аминоацетоуксусной и ацетопировиноградной кислот конденсируются в кислом растворе, образуя главным образом соединение (I), между тем как конденсация в щелочной среде ведет преимущественно к соединению (II) [9]



I II

Пиррол образуется при пропускании ацетилена и аммиака над катализаторами (пиритные огарки) или через раскаленные до слабого свечения трубки. При взаимодействии ацетилена

---

[7] Harries, B. **34**, 1488 (1901); **35**, 1179 (1902).

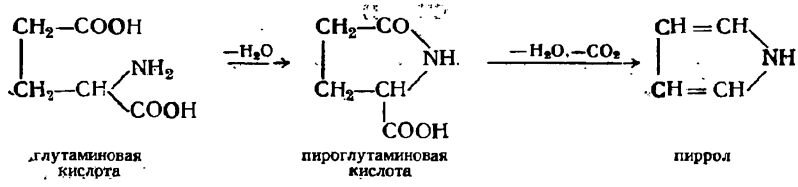
[8] Bondietti, Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales **66**, 477 (1933); C. **1933**, II, 3429.

[9] Kondo, Ono, Sato, J. Pharm. Soc. Japan **57**, 1 (1937); C. **1937**, I, 3801.

с аммиаком, происходящем при 300—650° на катализаторе из активной кремнекислоты и восстановленных $Al(NO_3)_3$ и $Cd(NO_3)_2$, Шнейдер, Бок и Хейзер [10] различают 3 типа реакций, из которых одна ведет к пирролу через коньюгированную систему. Выход не превышает 0,1—1%. При катализе системы бутадиен + аммиак in statu nascendi можно, впрочем, получить до 6% производных пиррола.

При перегонке пирослизевой кислоты над CaO и хлорцинк-аммиаком образуется пиррол [11].

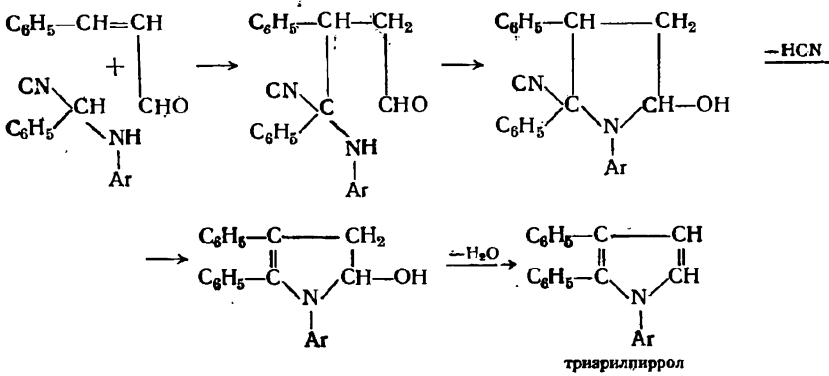
d-Глутаминовая кислота дает при нагревании до 180° пироглутаминовую кислоту, переходящую при более сильном нагревании (свыше 200°) в пиррол [12]



глутаминовая кислота | пироглутаминовая кислота | пиррол

Изящный, вероятно поддающийся дальнейшему развитию метод синтеза арилпирролов [13].

По Бодфорсу [14] реакция между коричным альдегидом и ариламинофенилацетонитрилом протекает следующим образом:



триарилпиррол

[10] Schneider, Bock, Häusser, B. **70**, 425 (1937); C. **1937**, I, 4933.
[11] Canzoneri, Oliveri, G. **16**, 436 (1886).
[12] Haitinger, M. **3**, 228 (1882); Menozzi, Appiani, G. **22**, 105, 1892; **24**, 370 (1394); Abderhalden, Kautzsch, Z. physiol. Ch. **64**, 447 (1910); **68**, 487 (1910).
[13] Miller, Plöchl, B. **31**, 2718 (1898).
[14] Bodforss, B. **64**, 1111 (1931).

Конденсирующим средством служит щелочь; отщепление HCN происходит в кипящем спирте, отщепление воды (последняя фаза реакции) только при перегревании расплава.

Переход из фуранового ряда в ряд пиррола сравнительно не труден. При пропускании фурана и аммиака при 550° над очень активными дегидратирующими катализаторами, как Al_2O_3, выход чистого пиррола составляет до 40% [15]. При применении ThO_2 выход ниже. Из фурана и ароматических аминов этим способом получаются с относительно хорошими выходами N-арилпирролы [16]. Несмотря на высокую температуру реакции α-замещенных пирролов не образуется.

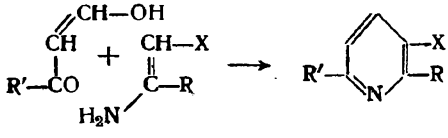
Соответственно своему широкому распространению в качестве основной составной части многих веществ животного и растительного происхождения (алкалоиды, белки, хлорофилл, гемоглобин, красящие вещества желчи и мочи и т. п.) пиррол и его производные очень часто образуются при сухой перегонке природных продуктов. Однако, получающийся при таких перегонках пиррол часто обязан своим образованием и пирогенным синтетическим процессам. В частности, из белков пиррол легко образуется таким путем.

При перегонке костяной смолы, т. е. жидкости, полученной при перегонке обезжиренного костного клея, образуется столько пиррола, что его можно получать этим способом в больших количествах [17]. Сырой продукт целесообразно очищать путем перевода его в пирролкалий, образующийся при нагревании пиррола с металлическим калием или едким кали; гидролизом легко получить снова пиррол.

Пирролидин (тетрагидропиррол) образуется из δ-хлор-, δ-бром- или δ-иодбутиламина путем отщепления галоидоводородной кислоты едкими щелочами [18].

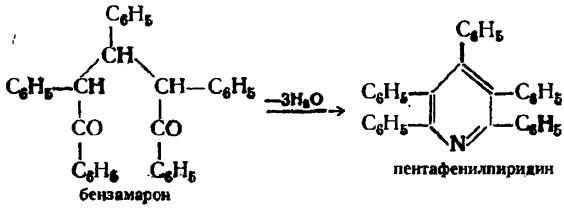
Группа пиридина

Оксиметиленкетоны и соединения, способные к таутомерии типа кетимин — энамин, конденсируются в производные пиридина согласно следующей схеме [19]:



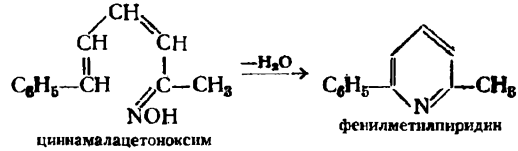
[15] Юрьев, Ракитин, ЖОХ **7**, 485 (1937).
[16] Юрьев, ЖОХ **7**, 267 (1937).
[17] Weidel, Ciamician, B. **13**, 66, 70 (1880); Ciamician, Dennstedt, B. **19**, 173 (1886); G. **16**, 336 (1886).
[18] Gabriel, B. **24**, 3234 (1891); **42**, 1254, примеч. (1909); Braun, Beschke, B. **39**, 4121 (1906); Blank, B. **25**, 3044 (1892).
[19] Basu, J. Indian Chem. Soc. **12**, 289 (1935); C. **1935**, II, 3384.

1,3-Дибензоилпарафины образуют с гидроксиламином пиридины[20]. Пентафенилпиридин получается при нагревании бензамарона с солянокислым гидроксиламином до 180° в спиртоводном растворе по следующей схеме:



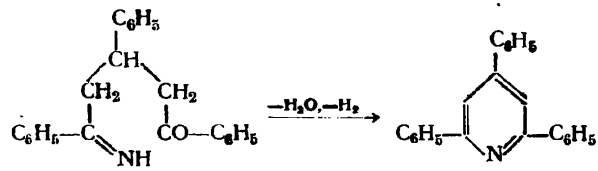
бензамарон — пентафенилпиридин

Кольцо замыкается также и при сухой перегонке, если в молекуле уже имеется оксимидная группа[21]



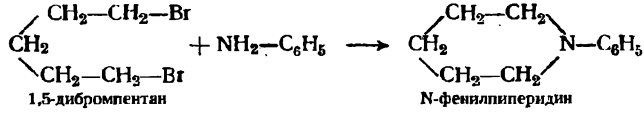
циннамалацетоноксим — фенилметилпиридин

При действии аммиака на бензальдиацетофенон образуется против ожидания не трифенилдигидропиридин, а трифенилпиридин[22]



Избыток водорода, очевидно, используется на гидрирование части бензальдиацетофенона.

Пиперидин и его N-замещенные производные образуются при действии аммиака или аминов на 1,5-дигалоидпентан[23]



1,5-дибромпентан — N-фенилпиперидин

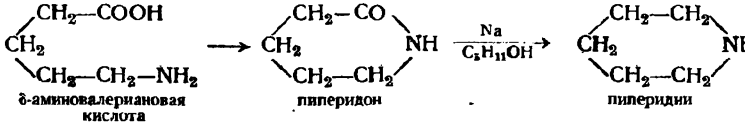
---

[20] Knoevenagel, Weissgerber, B. **26**, 440 (1893); **A. 281**, 36 (1894).
[21] Scholtz, B. **28**, 1726 (1895); B. **29**, 613 (1896); B. **32**, 1935 (1899); B. **43**, 1861 (1910).
[22] Merz, Richter, Ar. **275**, 294 (1937); C. **1937**, II, 1370.
[23] Braun, B. **37**, 3212 (1904); Braun, Müller, Beschke, B. **39**, 4350 (1906); Merck, герм. пат. 164365; Frdl. **8**, 1053.

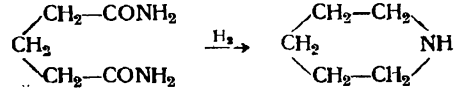
Пентаметилендиаминхлоргидрат дает при сухой перегонке пиперидин[24].

Как шестичленные кольца, пиперидины образуются сравнительно легко путем отщепления галоидоводорода от ε-галоидн. амиламинов (стр. 1210). Кольцо замыкается при нагревании с разбавленной щелочью[25] или с водой[26].

Из δ-аминовалериановой кислоты легко образуется ее лактам — α-пиперидон. Последний при восстановлении натрием в кипящем амиловом спирте переходит в пиперидин[27]

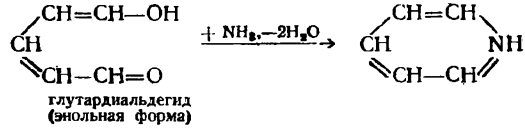


Каталитическим восстановлением диамида глутаровой кислоты над медно-хромовым катализатором при 250—260° и 200—400 *ат* водорода, при соотношении 700—800 *мл* диоксана на 1 моль диамида, получен пиперидин (выход 70%)[28]



Различные имиды глутаровой кислоты дают этим методом до 40—55% алкил- и арилпиперидинов.

Очень наглядным является образование пиридина из глутарового диальдегида и аммиака[29]



Этот метод, в частности в отношении его обратимости, аналогичен методу, упомянутому при рассмотрении группы пиррола (см. стр. 1205).

Действием аммиака можно перейти из ряда пирона к пиридоиам. При применении первичных аминов образуются N-алкил-(арил)-пиридоны[30]. Такие пиридоны можно получить также

[24] Ladenburg, B. **18**, 3101 (1885); A. **247**, 54 (1888).
[25] Braun, Steindorff, B. **38**, 173, 175 (1905).
[26] Gabriel, B. **25**, 421 (1892).
[27] Wallach, A. **324**, 286 (1902).
[28] Paden, Adkins, Am. Soc. **58**, 2487 (1936); C. **1937**, I, 2604.
[29] Baumgarten, B. **58**, 2018 (1925).
[30] Leben, B. **29**, 1677 (1896).

синтетически, например конденсацией β-аминокетонов с циануксусным эфиром.

Своеобразным и интересным является непосредственный переход из бензольного ряда в пиридиновый при помощи карбонилазида Na_3CON_3 или сульфурилазида $Na_3SO_2N_3$ [31]. Из смеси ацетилена, аммиака, водорода (и воды) можно получить, главным образом, пиперидин [32], если смесь сначала пропускать при 350° над ZnO-ThO-силикагелем, а затем при 150° над Ni-силикагелем. Вместо ацетилена можно применять также ацетальдегид. При применении анилина переходят в ряд хинолина.

Полиметиленииминовые циклы

Для образования полиметиленииминовых колец исходят обычно из α, ω-галоидаминов парафинового ряда

$$Hal—CH_2—(CH_2)_n—CH_2—NH_2 \longrightarrow (CH_2)_{n+2}NH \cdot HHal$$

Фрейндлих с сотрудниками [33] определял скорость спонтанной циклизации. Он нашел, что скорее всего образуется пятичленное кольцо, а медленнее всего четырехчленное. Очевидно, здесь наслаиваются два эффекта: с увеличением длины цепи снижается напряжение в кольце, но уменьшается частота сближений замыкающих кольцо атомов. Наложение обоих эффектов можно определить количественно. Можно, например, предсказать, что семичленное кольцо образуется легче, чем четырехчленное.

Конкурирующей с циклизацией реакцией является, например, бимолекулярное сцепление. Для получения многочленных циклических иминов поэтому существенно, чтобы реакция проводилась в сильно разбавленных растворах. Гексаметиленимин, например, образуется беспрепятственно только при концентрации менее 0,005*М*. Спонтанное замыкание в кольцо относительно легко циклизующегося 17-членного гексадекаметиленимина происходит в 0,01*М* растворе сравнительно гладко. В других случаях приходится применять еще значительно более разбавленные растворы, порядка 0,001—0,0001*М* [34].

Практически замыкание кольца у низших гомологов достигается с помощью щелочей или окиси серебра в воде [35]. Однако

---

[31] Чичибабин и др., J. pr. [2], **107**, 109 (1924); B. **60**, 1877 (1927).

[32] Сравн., например, C. **1930**, II, 1439, 2575; **1931**, I, 226.

[33] Freundlich, Kröpelin, Z. ph. C. **122**, 39 (1926); C. **1926**, II, 1362; Freundlich, Salomon, B. **66**, 355 (1933); C. **1933**, I, 2685; сравн. Salomon, H. c. A. **16**, 1361 (1933); **17**, 851 (1934).

[34] Ziegler, B. **67 A**, 139 (1934).

[35] Gabriel, B. **21**, 1049, 2665 (1888); Gabriel, Weiner, B. **21**, 2677 (1888); Gabriel, Stelzner, B. **28**, 2929 (1895); Braun, Steindorff, B. **38**, 3091 (1905).

уже 6-бром-н.гексиламин и 7-бромгептиламин дают под действием щелочей очень низкие выходы циклических оснований [36].

Решающее значение для циклизации имеет также характер присоединения хлора в исходном соединении: вещества типа $CH_3—CHCl—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$, где хлор связан со вторичным углеродным атомом, не образуют циклических оснований. По данным Манних и Баумгартен [37], замыкание кольца у оснований типа $R_2N—CH_2—C(CH_3)_2—CH_2Cl$ (где R — алкил, NR_2 — пиперидиновый остаток) достигается проще всего при смешивании оснований с растворами иодистого натрия в ацетоне; происходит замещение хлора иодом, и кольцо быстро замыкается с образованием иодидов четвертичных оснований.

Хорошие выходы, даже при более многочленных полиметилениминах, получаются при соответствующих условиях толуолсульфохлоридным методом [38], при котором исходным веществом служат α,ω-дигалоидпарафины. Реакция протекает в две фазы:

$$CH_3—C_6H_4—SO_2—NHNa + Br(CH_2)_nBr = CH_3—C_6H_4—SO_2—NH(CH_2)_nBr + NaBr \quad (1)$$

$$CH_3—C_6H_4—SO_2—NNa(CH_2)_nBr = CH_3—C_6H_4—SO_2—N(CH_2)_n + NaBr \quad (2)$$

При несоблюдении условий разбавления (см. стр. 1210) получаются низкие выходы. Нельзя, однако, с самого начала работать при очень высоком разбавлении, так как это слишком замедлило бы бимолекулярную реакцию (1). Поэтому целесообразнее проводить обе фазы реакции отдельно и производить циклизацию (2) при высокой температуре, но при сильном разбавлении [39].

Получение гексаметиленимина из 1,6-дибромгексана. В точно рассчитанном количестве горячего бутилового спирта растворяют эквивалентные количества дибромгексана [40] и толуолсульфамида; добавляют в пять приемов 0,5 моля бутилата натрия при помешивании и кипячении, дожидаясь каждый раз нейтральной реакции смеси. После разбавления водой толуолсульфамид извлекают из спиртового слоя 2*N* раствором едкого натра; бутиловый спирт и затем дибромгексан отгоняют в вакууме при 0,1—0,5 *мм*, доводя к концу перегонки температуру до 150°. Выход сырого бромгексилтолуолсульфамида 65—70%.

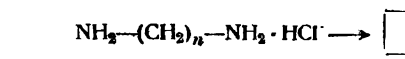
К 25,53 *г* сырого продукта, содержащего 21% брома (теоретически 23,9%), приливают абсолютный бутиловый спирт до объема 100 *мл*. Этот раствор и раствор 1,54 *г* натрия в 100 *мл* бутилового спирта добавляют по 1 *мл* попеременно из двух бюреток к 100 *мл* кипящего с обратным холодильником бутилового спирта. Позднее можно сразу добавлять по 3 *мл*. Новую порцию можно вводить только тогда, когда щелочная реакция почти совершенно исчезнет. После повторного промывания водой отгоняют бутиловый спирт в вакууме. Остаток растворяют в эфире; выпавшие через некоторое время кристаллы отфильтровывают, эфир отгоняют. Продукт перекристаллизуют из горячего метилового спирта, охлаждая в охладительной смеси. Выход 70%.

Омылять лучше всего кипящей бромистоводородной кислотой. После омыления реакционную смесь подщелачивают, перегоняют с водяным паром, разбавляют дестиллат соляной кислотой и упаривают. Гидрохлорид разлагают

[36] Müller, Krauss, M. 61, 219 (1932); C. 1933, I, 47.
[37] Mannich, Baumgarten, B. 70, 210 (1937).
[38] Müller, B. 67, 295 (1934).
[39] Ziegler, Orth, B. 66, 1867 (1933).
[40] Org. Syntheses, 1, 23 (1932).

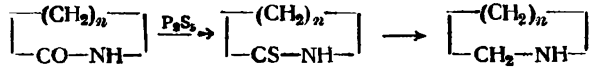
едким кали и несколькими каплями воды; выделившийся амин перегоняют после высушивания над твердым едким кали.

Полиметиленимины получены также нагреванием хлоргидратов ациклических полиметилендиаминов [41]



Паден и Адкинс [42] успешно воспользовались другим методом. Они вводили в реакцию эквимолекулярные количества гликолей и амина (например, бензиламина) при 250° под давлением 200—400 *ат* водорода в 600—800 *мл* диоксана, применяя 30—60 *г* медно-хромового катализатора. Таким образом, получали из бутандиола 1,4-пирролидины, из пентандиола 1,5-пиперидины, из гександиола 1,6-гексаметиленимины.

Ружичка с сотрудниками [43] нашли практически пригодный путь перехода от циклических изоксимов (лактамов) к многочленным циклическим основаниям. Подобные изоксимы при восстановлении натрием и спиртом дают только незначительные выходы циклических иминов; получаются главным образом открытые α-амино-ω-оксипарафины. Если же исходить из тиоизоксимов, получаемых при помощи пятисернистого фосфора, то при восстановлении натрием и спиртом или электролитически, по Тафелю, выход циклического имина достигает 85%



Группа пиразола

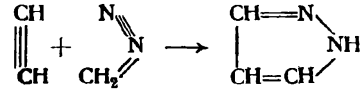
Поскольку пиразоловое кольцо содержит два расположенных рядом атома азота, а соединение последних происходит нелегко, то для синтеза пиразоловых колец практически пригодны только исходные вещества с двумя связанными между собой атомами азота. Таковыми являются, прежде всего, гидразины, затем диазометан, диазоуксусный эфир и некоторые подобные соединения (диазоангидриды).

В качестве второго, способного к присоединению компонента пригодны производные ацетилена и окиси этилена, акролеин, β-дикарбонильные соединения, галоидные соединения и т. п. Таким образом, для синтеза производных пиразола открыты многообразные пути, о которых здесь будет лишь упомянуто.

---

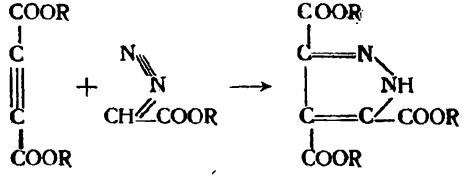
[41] Ladenburg, Sieber, B. **23**, 2727 (1890); Ladenburg, B. **20**, 442 (1887).
[42] Paden, Adkins, Am. Soc. **58**, 2487 (1936); C. **1937**, I, 2604.
[43] Ružicka, Goldberg, Hürbin, Boekenoogen, H. c. A. **16** 1323 (1933); C. **1934**, I, 394; H. c. A. **18**, 659 (1935); C. **1935**, II, 992.

Исходя из диазометана, можно осуществить самый наглядный и простой синтез пиразола[44]



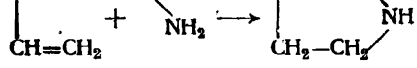
Этилен соответственно образует пиразолин, содержащий еще два атома водорода[45]. Таким же способом можно присоединить диазометан к стиролу. Присоединение к бромэтилену ведет через нестойкий бромпиразолин также к пиразолу.

Диазоуксусный эфир дает с эфирами карбоновых кислот ацетиленового ряда самые разнообразные пиразолкарбоновые эфиры[46], например:



Такие же реакции присоединения возможны с β-дикетонами, а также с моногалоидными ненасыщенными[47] и с дигалоидными насыщенными карбоновыми кислотами.

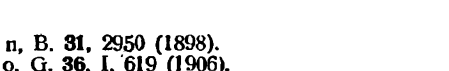
Акролеин и гидразин (гидрат) дают Δ^2-пиразолин[48]



Феиилгидразин дает аналогичным образом 1-фенил-Δ^2-пиразолин[49], из кротоиового альдегида получается 5-метил-Δ^2-пиразолин[50] и т. д.

Пиразолины легко перевести в пиразолы.

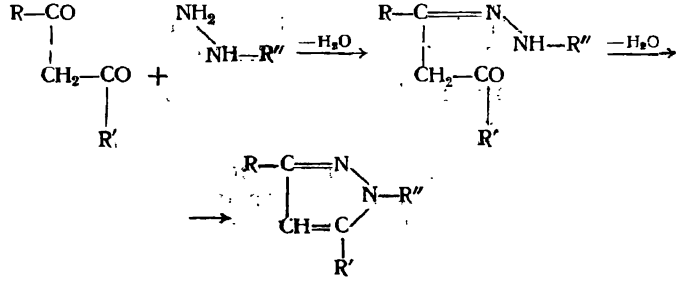
Диэтилацеталь пропаргилальдегида конденсируется с гидразинсульфатом в кипящем водном растворе в пиразол[51]



---

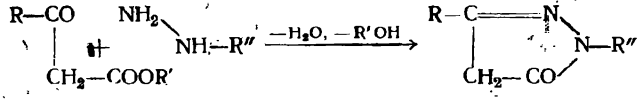
[44] Pechmann, B. **31**, 2950 (1898).
[45] Azzarello, G. **36**, I, 619 (1906).
[46] Buchner, B. **22**, 2165 (1889).
[47] Buchner, Fritsch, A. **273**, 254 (1893).
[48] Curtius, Wirsing, J. pr. [2], **50**, 538 (1894).
[49] E. Fischer, Knoevenagel, A. **239**, 196 (1897).
[50] Rothenburg, B. **27**, 956 (1894).
[51] Claisen, B. **36**, 3666 (1903).

β-Дикетоны, β-кетоальдегиды или оксиметиленкетоны легко дают с гидразинами гидразоны, самопроизвольно замыкающиеся в пиразолы [52]. Общая схема реакции следующая:

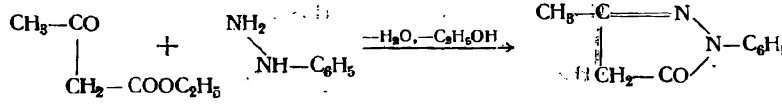


α-Кетоны и альдегиды ацетиленового ряда ведут себя аналогичным образом [53].

β-Кетоэфиры и гидразины легко конденсируются с выделением воды и спирта в важные 5-пиразолоны



Сам 5-пиразолон образуется из формилуксусного эфира и гидразина. Особенно важное значение имеет синтез 1-фенил-3-метил-5-пиразолона [54], являющегося исходным веществом для получения антипирина, пирамидона и некоторых азокрасителей



ацетоуксусный эфир

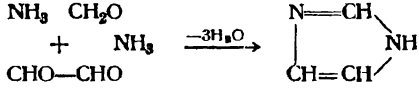
1-фенил-3-метил-5-пиразолон

Группа имидазола (глиоксалины)

Своим названием глиоксалины обязаны синтезу из аммиака и глиоксаля. Эта реакция, как известно, привела к открытию глиоксалина. Часть глиоксаля при этом распадается, диспропорционируясь, на формальдегид и муравьиную кислоту.

$$CHO—CHO + H_2O = H—COOH + CH_2O$$

Целесообразнее исходить непосредственно из глиоксаля, аммиака и формальдегида [55]

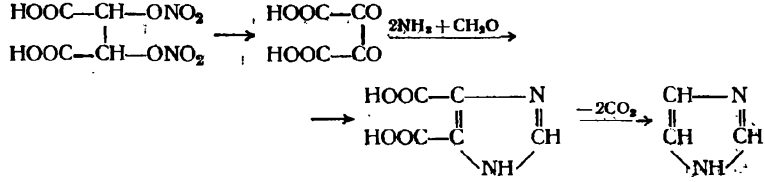


---

[52] Knorr, Laubmann, B. **21**, 1205 (1888); Wislicenus, A. **308**, 253 (1899).
[53] Например Moureu, Brachin, Bl. [3], **31**, 175 (1904).
[54] Knorr, A. **238**, 147 (1887); Michael, Am. **14**, 517 (1892).
[55] Radziszewski, B. **15**, 1495 (1882); Behrend, Schmitz, A. 277, 338 (1893).

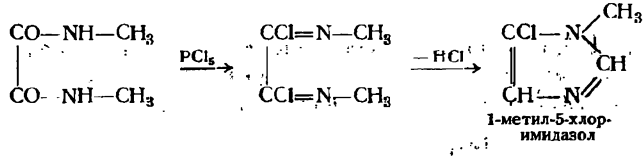
Замена формальдегида другими альдегидами позволяет получать разнообразные 2-замещенные гомологи имидазола[56]. С другой стороны, можно конденсировать также и кетоны, например бензил[57], причем образуются 4,5-дизамещенные имидазолы.

Путем аналогичной реакции можно из динитровинной кислоты, через промежуточный продукт дикетовинную кислоту[58], получить имидазол-4,5-дикарбоновую кислоту, легко переводимую в имидазол

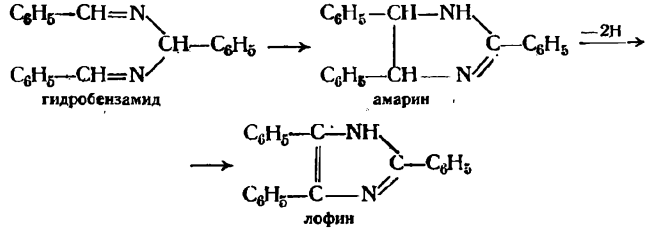


Медленное образование 5-метилимидазола из различных гексоз, аммиака и гидроокисей натрия, калия, цинка и кадмия объясняется промежуточным образованием метилглиоксаля, как продукта распада сахара[59].

Интересно замыкание имидазолового кольца при нагревании N, N'-диметилоксамида с пятихлористым фосфором[60]



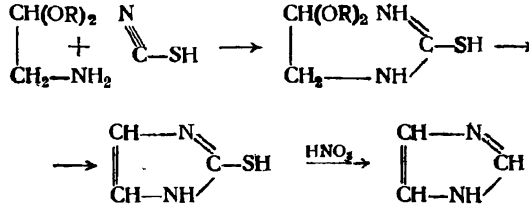
Амины типа гидробензамида легко переходят при нагревании в 2,4,5-триарил-Δ^2-имидазолины, из которых легко получить соответствующие имидазолы[61]



---

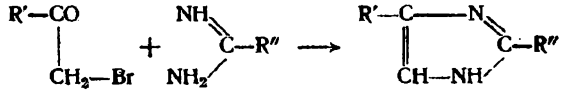
[56] Radziszewski, B. 16, 489, 747 (1883).
[57] Pinner, B. 38, 1536 (1905).
[58] Dedichen, B. 39, 1835 (1906).
[59] Windaus, Knoop, B. 38, 1167 (1905); Windaus, B. 40, 809 (1907).
[60] Wallach, Boehringer, A. 184, 51 (1877); 214, 397 (1882); сравн. Sarasin, Wegmann, H. c. A. 7, 714 (1924).
[61] Bertagnini, A. 88, 127 (1853); Bahrmann, J. pr. [2], 27, 296 (1883); Pinner, B. 35, 4140 (1902).

α-Аминоацеталн, или α-аминокетоны с роданистым водородом дают, через стадию производных тиомочевины, 2-имидазолмеркаптаны, при окислении легко превращающиеся в имидазолы[62]



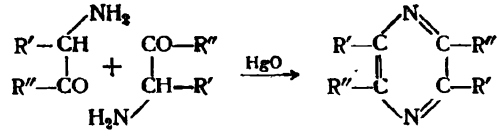
Этот синтез применим для получения N-арилимидазолов.

Совершенно аналогичным образом конденсируются α-галоидо- или α-оксикетоны с амидинами[63]



Группа пиразина

Пиразины получаются окислением α-аминоальдегидов, аминоацеталей и аминокетонов окисью ртути, соответственно хлорной ртутью или сульфатом меди в щелочном растворе[64]



Часто достаточно простой обработки означенных веществ щелочами[65]. Необходимые аминокетоны можно получить, помимо восстановления изонитрозокетонов, действием аммиака (спиртового) на хлоркетоны. Обе реакции, особенно последняя, легко доходят до замыкания пиразинового кольца.

---

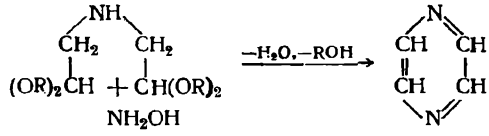
[62] Marckwald, Ellinger, B. **25**, 2354 (1892); Marckwald, Gesell, B. **25**, 2362 (1892).

[63] Kunckell, B. **34**, 639 (1901); Burtles, Pyman, Soc. **123**, 362, 364 (1923).

[64] Gabriel, Pinkus, B. **26**, 2207 (1893); Wolff, B. **26**, 1830 (1893); Künne, B. **28**, 2040 (1895); Gabriel, Posner, B. **27**, 1037 (1894); Чичибабин, Щукина, B. **62**, 1075 (1929).

[65] Gutknecht, B. **12**, 2291 (1879); **13**, 1116 (1880); Braun, B. **22**, 559 (1889); Treadwell, B. **14**, 1463 (1881).

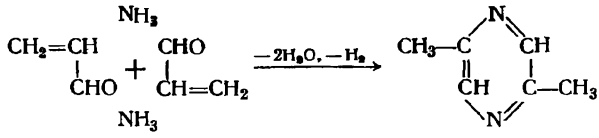
Сам пиразин целесообразно получать нагреванием двойной хлористортутной соли аминоацеталя с соляной кислотой, или же из диацеталиламина и гидрохлорида гидроксиламина



Получение пиразина из хлорацеталя через диацеталиламин[66]. 60 *г* чистого хлорацеталя и 45 *г* абсолютного спирта, насыщенного при 0° аммиаком, нагревают в трубке сначала в течение 20 час. до 115—120°, затем еще 20 час. до 125—130° (температура масляной бани). Главный продукт — диацеталиламин; темп. кип. 133° при 9 *мм* (испр.). 25 *г* этого вещества переносят в 75 *г* охлажденной до 0° соляной кислоты; половину жидкости упаривают в вакууме и доводят водой до исходного объема. Добавляют 7,2 *г* гидрохлорида гидроксиламина и через 2 дня нагревают в течение 15 мин. до 60—80°, подщелачивают концентрированным раствором едкого кали и перегоняют. Из дестиллата осаждают пиразин добавкой едкого кали, растворяют осадок в небольшом количестве эфира, не содержащего спирта, сушат поташом и осторожно отгоняют эфир. Выход 78% (в расчете на диацеталиламин).

Из хлоргидрата эфира гликоколя через аминоацетальдегид также получают пиразин[67].

Нагревание глицерина с аммонийными солями (хлористая + + фосфорнокислая) приводит, очевидно, через промежуточное образование акролеина к различным алкилпиразинам[68]. Нужно применять смесь хлористого и фосфорнокислого аммония, так как каждая из этих солей в отдельности дает меньшие выходы пиразина. Главным продуктом является 2,5-диметилпиразин (кетин, гликолин)

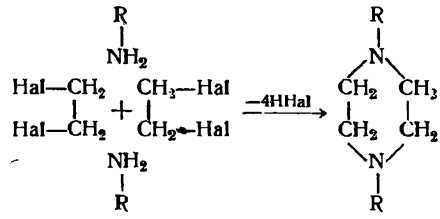


Интересно, что нагревание глицерина с одним фосфорнокислым аммонием приводит не к пиразиновому, а к пиридиновому ряду, главным образом к β-пиколину[69]. Здесь, следовательно, две молекулы акролеина соединяются только с одной молекулой аммиака.

---

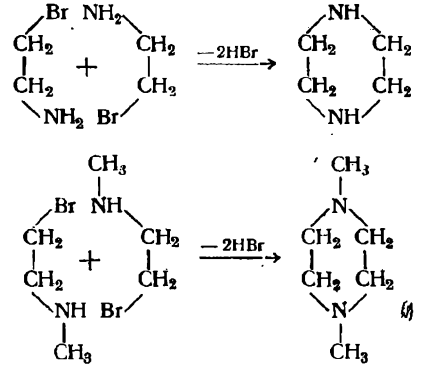
[66] Wolff, Marburg, A. **363**, 179, 217 (1908).
[67] Neuberg, Kansky, B. **41**, 960 (1908); Bi. Z. **20**, 451 (1909).
[68] Stoehr, J. pr. [2] **43**, 156 (1891); **47**, 439, 454 (1893).
[69] Storch, B. **19**, 2456 (1886).

Пиперазины образуются из дигалоидэтилена и аммиака или амина по следующей схеме [70]:



Хлористый и бромистый этилен превращаются при этом под действием спиртового аммиака в пиперазин как таковой. Применение высококонцентрированного аммиака якобы увеличивает выход; реакция с безводным аммиаком приводит, по утверждению Санно и Оливерио [71], почти с количественным выходом непосредственно к безводному пиперазину.

Аналогично замыкаются кольца следующего типа [72]:



Для таких синтезов с успехом применялись также N,N'-диацетилпроизводные этилендиамина [73]. Они реагируют с бромистым этиленом при кипячении в ксилоле, а с гликолятом натрия — при нагревании до 250—260° без доступа воздуха.

Пиотровский [74] приготовлял из N, N'-ди(*п*-толуолсульфо)-этилендиамина натриевую соль и нагревал ее после упаривания досуха в течение нескольких часов до 160° с избыточным количеством дигалоидэтилена.

---

[70] Cloëz, J. pr. [1], **74**, 84 (1858); Hofmann, B. **23**, 3297 (1890); Sol Morera, Quimica Industria **6**, 303 (1929); C. **1930**, I, 2628.

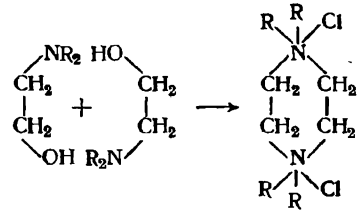
[71] Sanna, Oliverio, Rend. Seminario Facoltà Univ. Cagliari **7**, 104 (1937); C. **1938**, II, 3088.

[72] Sieber, B. **23**, 326 (1890); Knorr, Meyer, B. **38**, 3133 (1905).

[73] Schering, герм. пат. 67811, 73354, 70055, 73125, 100232.

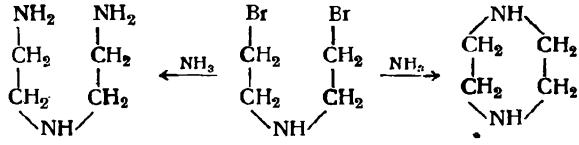
[74] Piotrowski, Roczniki Farm. **7**, 47 (1930); C. **1931**, I, 2342.

Для подобного замыкания колец можно применять также аминоэтанолы. Можно, например, получить соли тетраалкилпиперазония из диалкиламиноэтанола, бензолсульфохлорида и углекислого натрия в кипящем бензоле [75]



Упаривая эти хлориды со спиртом в вакууме, можно их расщепить и получить н. алкилхлориды и диалкилпиперазины.

Действием спиртового аммиака в автоклаве при 100° из ди-(β-бромэтил)-амина можно получить пиперазин и ди-(β-аминоэтил)-амин [76]



Алифатические и ароматические амины реагируют аналогичным образом.

Чем слабее основные свойства аминов, тем, повидимому, легче происходит реакция с образованием пиперазинов; слабо основные ароматические амины довольно гладко вступают в реакцию с дигалогенэтиламинами в метиловом спирте уже при температуре водяной бани [77].

Этилендиамин довольно легко конденсируется с 1,2-дикетонами в 2,3-диалкил-5,6-дигидропиразины, которые можно перевести действием фелинговой жидкости в 2,3-диалкилпиразины [78].

Дикетопиперазины, получаемые из аминокислот и, следовательно, из белковых веществ, можно легко восстановить в пи-

---

[75] Slotta, Behnisch, Soc. 1932, 2087; C. 1932, II, 2187.

[76] Peacock, Soc. 1936, 1518; C. 1937, I, 2581.

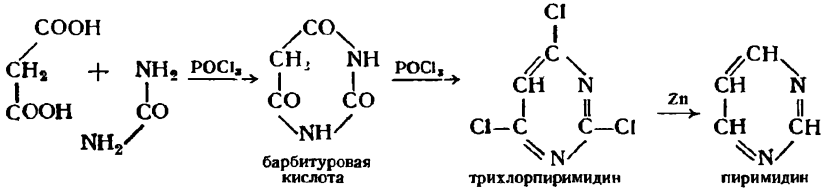
[77] Preloy, Blažek, Coll. trav. chim. tschecoslov. 6, 211 (1934); C. 1934, II, 1783.

[78] Torre, Диссертация, Kiel, 1897; Braunmüller, Диссертация, Kiel, 1899.

перазины[79] цинковой пылью и щелочью или металлическим натрием и спиртом (амиловый спирт). Особенно хорошие результаты дает электролитическое восстановление. Подробности в оригинальных работах[80].

Группа пиримидина

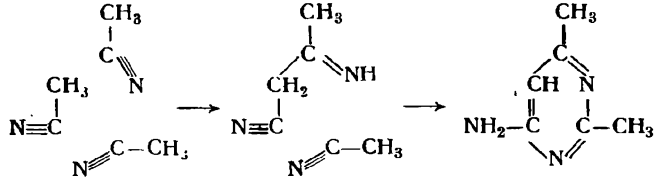
Для синтеза пиримидинов лучше всего исходить из барбитуровых кислот[81] (производных малонилмочевины), которые получаются из натриймалоновых эфиров и мочевин в спиртовом растворе или из малоновой кислоты, мочевины и хлорокиси фосфора. Последняя переводит барбитуровые кислоты в 2, 4, 6-трихлорпиримидины, которые затем восстанавливают цинковой пылью в кипящей воде



Эфиры β-кетокислот дают соответственно вместо барбитуровых кислот диоксипиримидины (урацилы).

Оксиметиленкетоны конденсируются с гуанидином в пиримидины[82].

Аминопиримидинами являются так называемые кианалкины, образующиеся действием натрия или алкоголята натрия на нитрилы при нагревании



---

[79] Schering, герм пат. 66461; Frdl. 3, 951; Oeda, Bull. Chem. Soc. Japan **13**, 465 (1938); C. **1938** II, 3088.

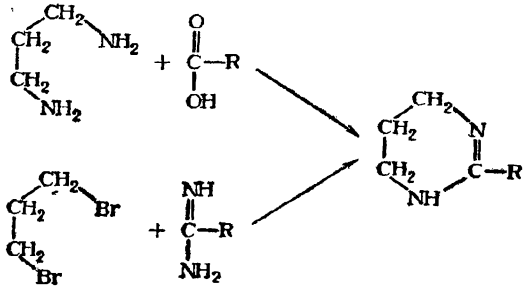
[80] Wrede, Bruch, Keil, Z. physiol. Ch. **200**, 133; **203**, 286 (1931); C. **1932**. I, 956; Гаврилов, Коперина, ЖОХ **9**, 1394 (1939); **17**, 1651 (1947).

[81] Gabriel, B. **33**, 3666 (1900).

[82] Benary, B. **63**, 2601 (1930).

Возможности этого синтеза расширяются еще благодаря тому, что одновременно можно конденсировать различные нитрилы.

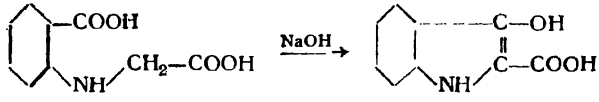
Взаимодействием 1, 3-диаминов и карбоновых кислот или 1, 3-дибромсоединений и амидинов карбоновых кислот получаются 2-алкил-(арил)-пиримидины[83]



Группа индола

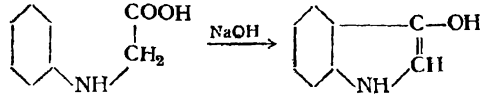
Все синтезы индолов являются синтезами пиррольного кольца в применении к производным бензола.

При синтезе индольной группировки, важном для получения индиго, исходят из фенилглицин-*о*-карбоновой кислоты[84]. Последняя при сплавлении со щелочами, в отсутствие воздуха, дает индоксиловую кислоту



Особенно легко (действием раствора этилата натрия) конденсируются эфиры фенилглицин-*о*-карбоновой кислоты и еще легче N-алкил- и N-ацетилпроизводные этих эфиров.

Арилглицины при сплавлении с едким кали образуют индоксилы[85] (3-оксиндолы)

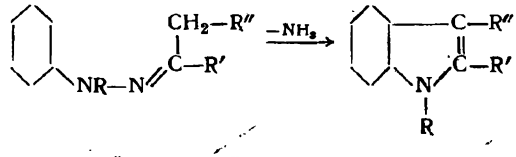


Особенно благоприятно эта реакция протекает, если температуру плавления снизить добавкой амида натрия.

---

[83] Haga, Majinea, B. **36**, 334 (1903); Pinner, B. **26**, 2122 (1893).
[84] Heumann, B. **23**, 3434 (1890); герм. пат. 152683; C. **1904**, II, 166.
[85] Heumann, B. **23**, 3044 (1890).

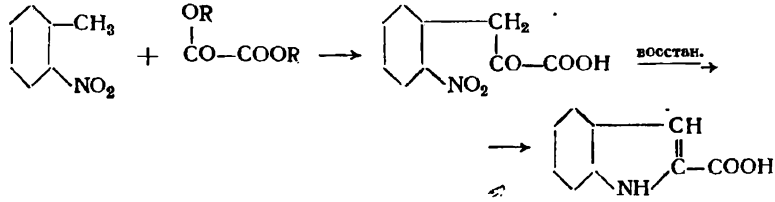
Фенилгидразоны альдегидов, кетонов и кетокислот подвергаются при нагревании с хлористым цинком и соляной кислотой внутренней конденсации в алкилиндолы [86] согласно общей схеме:



С пировиноградной кислотой этот синтез идет особенно гладко при применении асимметрических алкилфенилгидразинов. Фенилгидразоны β-кетокислот более склонны к замыканию пиразолоинового кольца (см. стр. 1213).

Можно перейти к производным индола, исходя из многочисленных *о*-амино- и *о*-нитросоединений бензольного ряда. Так, например, при нагревании ω-хлор-2-аминостирола [87] с этилатом натрия до 160—170°, а также при восстановлении *о*-нитрокоричной кислоты [88], ω-*о*-динитростирола [89] и *о*-нитрофенилацетальдегида образуется индол, в то время как из *о*-аминобензилкетонов образуются замещенные индолы.

о-Аминофенилэтиловый спирт также образует индолы при высокой температуре [90]. Из *о*-нитротолуола можно синтезировать индол через *о*-нитрофенилпировиноградную кислоту [91]



Нагреванием *о*-хлорацетанилида до 225° с 1,8 ч. хлористого алюминия получается с очень хорошим выходом оксиндол. Обработкой последнего пятисернистым фосфором можно получить тиооксиндол и затем индол электролитическим восстановлением через индолин [92].

Синтез пиррола по Кнорру применим также для синтеза индолов [93]. В условиях этого синтеза (см. стр. 805) из изонитрозоцикло-

---

[86] E. Fischer, B. **19**, 1563 (1886); Brunner, B. **31**, 613 (1898); Plancher, B. **31**, 1496 (1898).

[87] Lipp, B. **17**, 1072 (1884).

[88] Baeyer, Caro, B. **10**, 1264 (1877).

[89] Van der Lee, Rec. **44**, 1089 (1925).

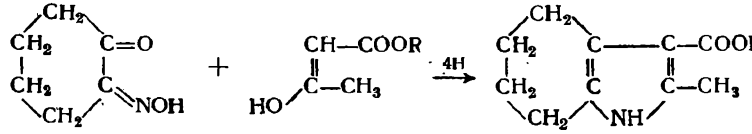
[90] Герм. пат. 606027; C. **1935**, I, 3047.

[91] Полякова, Ж. маслоб.-жир. пром., **11**, 452 (1935); C. **1936**, I, 3833.

[92] Sugasawa, Satoda, Janagisawa, J. Pharm. Soc. Japan **58**, 29 (1938); C. **1933**, II, 1410.

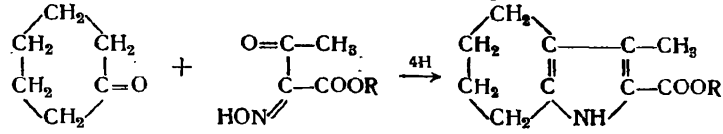
[93] Treibs, Dinelli, A. **517**, 152 (1935); C. **1935**, II, 692; Treibs, A. **524**, 285 (1936).

гексанона или из циклогексенпсевдонитрозита и ацетоуксусного эфира получается 2-метил-3-карбэтокси-Bz-тетрагидроиндол

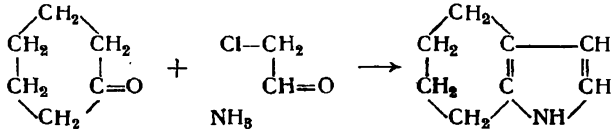


Псевдонитрозит дает, в качестве побочного продукта, октагидрофеназин.

Осуществлена также следующая схема реакции:



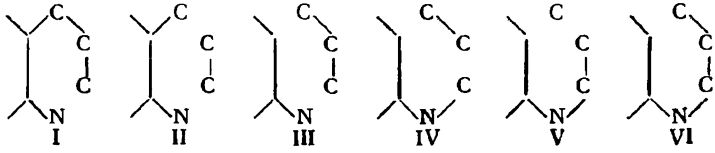
Реакцию образования Bz-тетрагидроиндола из циклогексанона, хлорацетальдегида и аммиака следует рассматривать как вариант синтеза по Ганч-Бенари [94] (см. стр. 810).



Каталитическим окислением и дегидратацией некоторых N-диалкиланилинов можно получить N-алкилиндолы [95].

Группа хинолина

Способы замыкания колец, ведущие к образованию хинолиновой системы, очень многообразны; их можно изобразить следующими схемами:

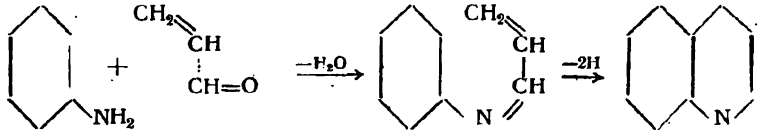


Во всех случаях азот связан с фенильным остатком, т. е. содержится в исходном веществе. Относительно схемы (I) см. стр. 1226; схема (III) осуществлена в синтезе Скраупа (см. ниже); реакции по схемам (IV) и (V) описаны на стр. 1228—29 и схема (VI) — на стр. 1227.

Хинолин и его замещенные в бензольном ядре производные лучше всего получать по реакции Скраупа, протекающей обычно

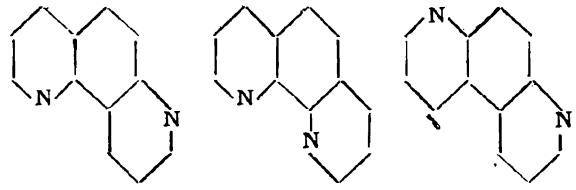
[94] Treibs, A. 524, 285 (1936); C. 1937, I, 84.
[95] Герм. пат. 446544; C. 1927, II, 1059.

довольно гладко и применимой почти во всех случаях. Синтез состоит в нагревании ароматического амина с глицерином, причем окислителем служит нитробензол [96] или мышьяковая кислота [97], а для дегидратации добавляют серную кислоту. Повидимому, из глицерина получается сначала акролеин, который образует с анилином акролеианилин

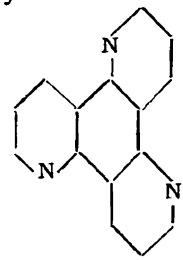


Применяемый в качестве окислителя нитробензол, отдав свой кислород, также входит в реакцию построения хинолиновой системы.

Для синтеза по Скраупу можно также использовать метил-, галоидо-, нитро- и оксианилины. Этим же способом можно получить конденсированные хинолиновые системы, как фенантролины



а также, например, систему



Побочными продуктами синтеза являются различные оксихинолины и *n*-аминофенол. Промежуточные стадии синтеза, следовательно, еще полностью не изучены [98].

Иногда в связи с сильным осмолением при синтезе Скраупа получаются лишь незначительные выходы хинолиновых производных. В таких случаях лучшие результаты дает применение 50—75%-ной

[96] Skraup, M. 2, 141 (1881).
[97] Knueppel, B. 29, 703 (1896); герм. пат. 87334; Frdl. 4, 1135.
[98] Suchard a, Mazonski, B. 69, 2719 (1936); Сравн. Delaby, Hiron, Bl. [4] 47, 1359 (1930).

серной кислоты [99]. При очень продолжительном кипячении под давлением можно применять даже 30—45%-ную серную кислоту.

В трудных случаях, а также и при синтезе самого хинолина, можно улучшить выход, применяя по Кнюппелю в качестве окислителя мышьяковую кислоту.

Синтез хинолина по Скраупу и Кнюппелю. 50 ч. анилина, 155 ч. глицерина, 76 ч. мышьяковой кислоты и 145 ч. концентрированной серной кислоты нагревают до наступления бурной реакции, по окончании которой поддерживают умеренное кипение смеси еще в течение 2,5 час. Разбавляют смесь водой и пересыщают едким натром; хинолин и остатки анилина отгоняют с водяным паром. В дестиллате диазотируют анилин в сернокислом растворе и кипячением переводят продукт реакции в фенол. Последний отгоняется с водяным паром. После повторного пересыщения концентрированным раствором едкого натра отгоняют хинолин с водяным паром. Сырой хинолин извлекают эфиром и перегоняют при пониженном давлении. Выход 46 ч.

В этих случаях выходы, естественно, считают на анилин (соответственно ароматический амин), тогда как при синтезе по Скраупу следовало бы при расчетах исходить из смеси анилина с нитробензолом, что, однако, делается не всегда.

Другие окислители, заменяющие нитробензол (3-нитробензойная кислота, *п*-нитробензолсульфокислота) и мышьяковую кислоту, менее пригодны. При работе с большими количествами выходы могут быть повышены добавкой железного купороса, так как в присутствии последнего реакция протекает менее бурно. Добавка борной кислоты [100] к смеси, содержащей железный купорос, обеспечивает особенно спокойный ход реакции.

Дарценс, Делаби и Хирон [101] улучшили условия синтеза Скраупа; они уменьшили количество глицерина, ввели ванадиевую кислоту и двуокись тория и добавляли серную кислоту постепенно. Таким путем они достигли 82% выхода в расчете на анилин.

Синтез хинолина по Скраупу с добавкой железного купороса [102]. К смеси 218 *г* анилина, 865 *г* безводного глицерина, 170 *г* нитробензола и 80 *г* измельченного кристаллического железного купороса прибавляют 400 *мл* концентрированной серной кислоты, нагревают реакционную жидкость до начала кипения и после окончания бурной реакции кипятят еще в течение 5 час. Непрореагировавший нитробензол удаляют из реакционной жидкости с водяным паром. Добавляют 1,5 *кг* 40%-ного едкого натра и снова перегоняют с водяным паром. В дестиллате отделяют хинолин от анилина, как описано выше. Выход 255—275 *г*.

По другому варианту, в литровой колбе смешивают 38 *г* анилина, 29,5 *г* нитробензола и 14 *г* железного купороса, разбавляют раствором, содержащим 25 *г* борной кислоты в 150 *г* глицерина, и добавляют 69,8 *мл* 95%-ной серной кислоты. После тщательного смешивания нагревают реакционную смесь в течение 9—20 час. в зависимости от желаемого выхода. Через 15 час. выход 90% в расчете на анилин.

---

[99] Фр. пат. 727528 (1932); Denayer, Ing. Chimist **20** (24), 204 (1936); C. **1938**, I, 320.

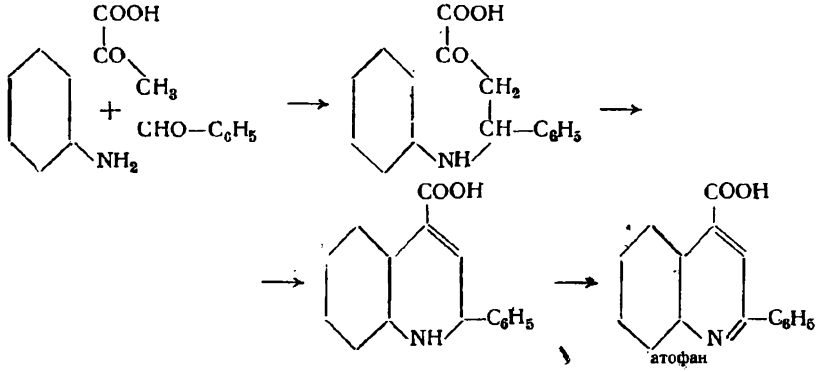
[100] Cohn, Am. Soc. **52**, 3685 (1930); C. **1930**, II, 3030.

[101] Darzens, Delaby, Hiron, Bl. [4] **47**, 227 (1930); C. **1930**, I, 2740.

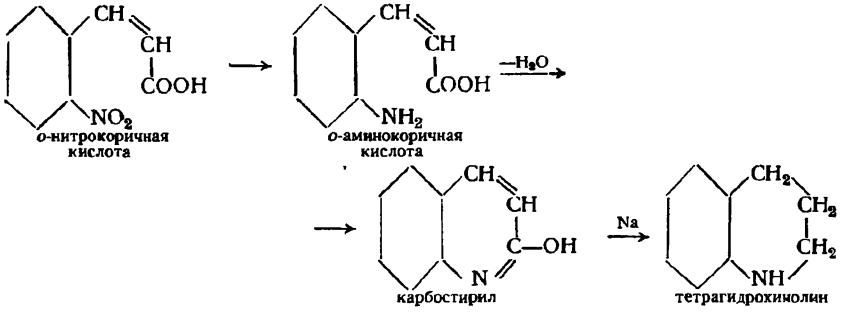
[102] Синтезы органических препаратов **1**, 215 (1932); C. **1932**, II, 3892; Beilstein, 4-е изд. т. 20, стр. 340.

К синтезу Скраупа близок синтез хинальдина по Дебнеру и Миллеру [103]. По этому способу хинальдин (α-метилхинолин) образуется при нагревании анилина и ацетальдегида с концентрированной серной кислотой. При замене ацетальдегида другими альдегидами, а анилина—другими ароматическими аминами можно получить целый ряд производных хинолина. При применении анилина, параальдегида и муравьиной кислоты получается хинолин [104].

Исходя из анилина, бензальдегида и пировиноградной кислоты можно получить 2-фенилцинхониновую кислоту (атофан) [105]



Можно считать, что при этих синтезах в качестве промежуточных продуктов образуются соединения с *о*-аминостирильными остатками. Такие соединения также легко образуют хинолины: *о*-аминокоричный альдегид дает хинолин, *о*-аминокоричная кислота α-оксихинолин (карбостирил), который можно рассматривать также как лактам или лактим этой кислоты. При действии натрия и спирта карбостирил переходит в тетрагидрохинолин



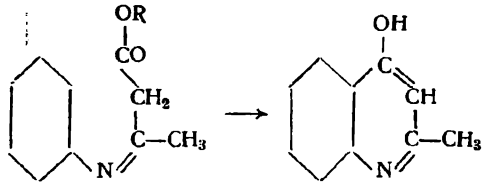
[103] Döbner, Miller, B. **14**, 2816; **16**, 2465 (1883); Schering. герм. пат. 24317; Miller, B. **25**, 2072, 2864 (1892); **29**, 59 (1896); Bülow, Issler, B. **36**, 4013 (1903); Borsche, B. **41**, 3884 (1908); сравн. Bodforss, A. **455**, 41.

[104] Schelven, брит. пат. 388087; C. **1933**, II, 3195.

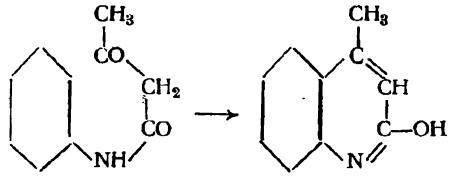
[105] Ciusa, Musajo, G. **59**, 796 (1929); C. **1930**, I, 1473.

Оксихинолины получаются также замыканием кольца анилидов и анилов β-кетокислот и β-дикарбоновых кислот.

Ацетоуксусный эфир и анилин образуют при обычной температуре анил. При нагревании до 250° последний дает 2-метил-4-оксихинолин[106]



При 110° из ацетоуксусного эфира и анилина образуется анилид, превращающийся под действием концентрированных кислот в 4-метил-2-оксихинолин[107]



Реакция замыкания кольца применялась также[108] к гомологам анилина, к фенилендиамину, к бензоилуксусному и ацетондикарбоновому эфирам.

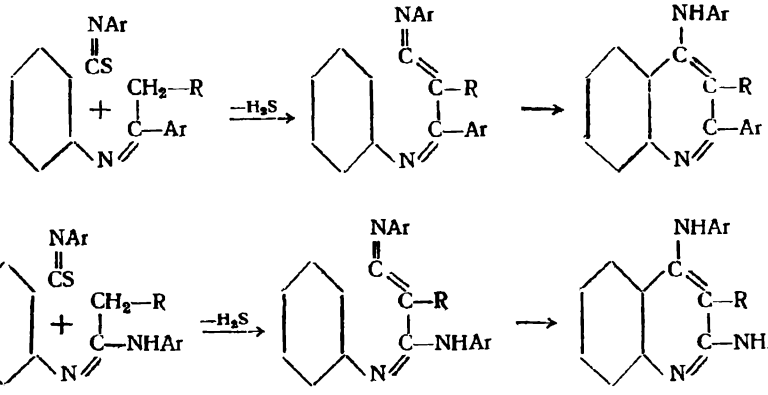
Турнер и его сотрудники[109] нашли, что у соединений, образующихся из производных анилина и ацетилацетона, реакция замыкания кольца в большой мере зависит от заместителей анилина. Сильно ориентирующий в *о-* и *п*-положения заместитель, находящийся в *п*-положении по отношению к аминогруппе может воспрепятствовать образованию хинолина. В *м*-положении такой заместитель может ему содействовать.

Дзивонский с сотрудниками[110] показали на многих примерах, что кетон-арилимины и диариламидины конденсируются с ароматическими изоцианатами или горчичными маслами в 4-ариламино-

---

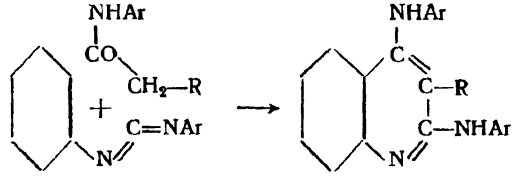
[106] Conrad, Limpach, B. **24**, 2990 (1891).
[107] Knorr, A. **236**, 69, 112 (1886).
[108] Besthorn, Garben, B. **33**, 3439, 3448 (1900).
[109] Turner, Soc. **1927**, 1832.
[110] Dziewonski, Dymek, Bull. intern. acad. polon. Sci., Ser. A. **1936**, 413; C. **1937**, I, 1153; Ser. A **1938**, 236; C. **1938**, II, 1952.

2-арилхинолины, соответственно в 2,- 4- ди-(ариламино)-хинолины

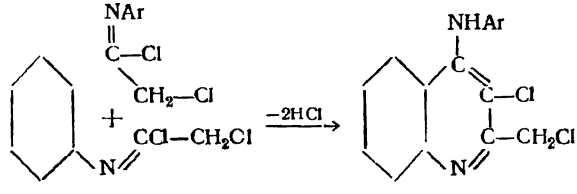


Так, например, из дифенилацетамидина при 4-часовом нагревании при 220° с фенолгорчичным маслом образуется 2,4-ди(фениламино)-хинолин.

Аналогичные синтезы возможны с карбодифенилимидом



При обработке имидхлоридов хлорацетарилидов треххлористым фосфором при охлаждении происходит замыкание хинолинового кольца с выделением 2 молекул соляной кислоты [111]



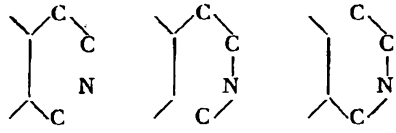
[111] Braun, Heymons, B. **63**, 3191 (1930); C. **1931**, I, 785; B. **64**, 227 (1931).

Такое замыкание кольца возможно также для производных других жирных, жирноароматических, а также некоторых дикарбоновых кислот, как пимелиновая и фенилендиуксусная. Этот новый путь к хинолиновому ряду имеет, следовательно, много вариантов.

Однако производные ацетарилида при отщеплении только 1 молекулы HCl дают амидиины и вовсе не образуют хинолинов; напротив, при описанном выше синтезе не происходит даже частичного образования амидина.

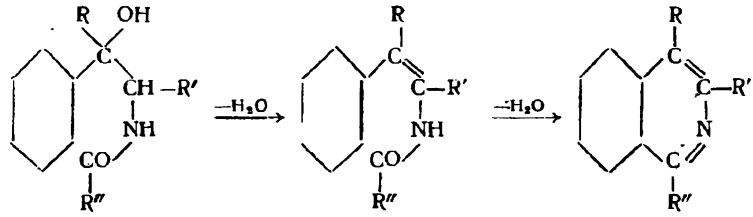
Группа изохинолина

Изохинолин синтезируется из производных бензола согласно следующим схемам [112]:



N-Ацил-β-фениламиноэтанолы (ациламинометилфенилкарбинолы) или их алкиловые эфиры [113] образуют под действием пятиокиси фосфора непосредственно изохинолины. Благодаря этому можно избежать трудностей, связанных с дегидрированием.

Исследования Краббе с сотрудниками [114], а также Фодора и Варга [115] показали, что синтез идет через виниламины



Такое замыкание колец осуществимо также с помощью хлорокиси фосфора в кипящем ксилоле [116]. Когда R″ — бензил или замещенный бензил, синтез проходит легче, чем когда R″ — фенил или замещенный фенил.

---

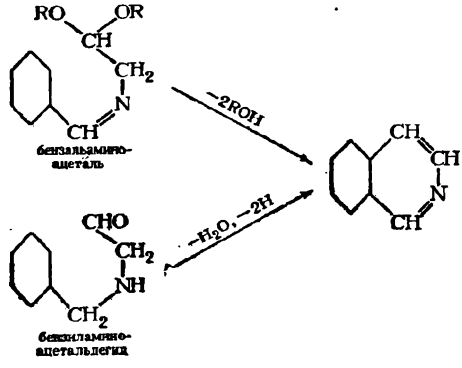
[112] Относительно неудачных попыток перейти в изохинолиновый ряд, исходя из производных бензиламина см. Dey, Govindachari, Ar. **275**, 383 (1937); C. **1937**, II, 2171.

[113] Rosenmund с сотр., B. **60**, 392 (1927).

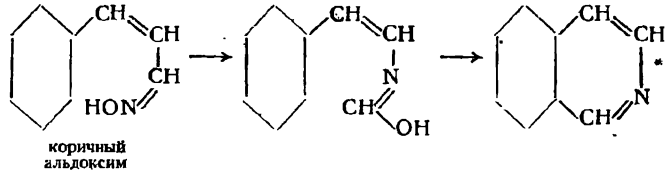
[114] Krabbe, B. **69**, 1569 (1930); Krabbe, Böhlke, Schmidt, B. **71**, 64 (1938).

[115] Fodor, Varga, Magyar Chem. Foly. **14**, 65 (1938); C. **1937**, II, 1953.

Изохинолин образуется при нагревании бензальаминоацеталя с серной кислотой [117] или при действии дымящей серной кислоты на бензиламиноацетальдегид на холоду [118]



Образование изохинолина из коричного альдоксима [119] и бензальацетоксима [120], вероятно, происходит путем перегруппировки Бекмана



СВОЙСТВА

Алкилирование циклических оснований

Для N-алкилирования вторичных циклических оснований предложена реакция со спиртами (при 100 *ат* и 175—250°, в присутствии никелевого катализатора) [121]. Пиперидин и этанол, якобы, дают этим способом 80%-ный выход N-этилпиперидина.

Различные эфиры феиола более или менее гладко деалкилируются пиперидином, содержащим до 25% воды. Заместители сильно влияют на реакцию. Например, 2,4-динитроанизол дает

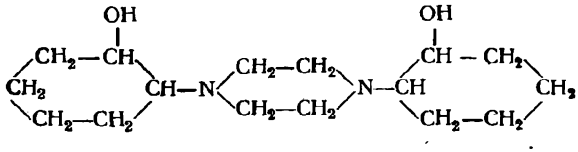
[116] Bruckner, Krámli, J. pr. [2] **145**, 291 (1936); Sugasawa, Kakemi, J. Pharm. Soc. Japan **57**, 24 (1937); C. **1937**, II, 998.
[117] Pomeranz, M. **14**, 117 (1893); **15**, 299 (1894).
[118] E. Fischer, B. **26**, 764 (1893).
[119] Bamberger, B. **27**, 1954 (1894); Goldschmidt, B. **27**, 2795 (1894).
[120] Goldschmidt, B. **28**, 818 (1895).
[121] Ср., например, C. **1934**, I, 1109.

с пиперидином уже через 15 мин. динитрофенилпиперидин [122].

Диариловые эфиры также расщепляются пиперидином [123].

Ациклические и циклические окиси алкиленов присоединяются к пиперидину и пиперазину, образуя соответствующие N-алкильные или арильные производные [124].

Так, пиперазин дает с окисью пропилена 1,4-ди-(пропанол-2)-пиперазин; с окисью циклогексена образуется



N-Ацилпиперидины образуют при каталитическом восстановлении над медно-хромовым катализатором при 250° и 200—300 *ат* соответствующие N-алкилпиперидины [125].

Гидрирование

Каталитическое гидрирование пиррола и его производных с окисью платины в качестве катализатора идет гладко [126]. В присутствии окиси палладия производные пиррола гидрируются плохо.

Пирролин при тех же условиях гидрируется быстрее пиррола. Обратная реакция — дегидрирование в пиррол — протекает у пирролина легче, чем у пирролидина [127].

Пирролидинкарбоновые кислоты были также получены путем восстановления, хотя с бо́льшим трудом.

Получение пролина. 1 *г* α-пирролкарбоновой кислоты растворяют в 10 *мл* ледяной уксусной кислоты и 10 *мл* абсолютного спирта; добавляют 0,15—0,184 *г* окиси платины и 3—4 капли раствора хлорного железа (31,5 *г* $FeCl_3$ в 100 *мл* воды или спирта). Поглощение водорода начинается через 10—15 мин. и вскоре, после поглощения 10% теоретического количества, приостанавливается. Добавляют 4 *мл* спиртовой соляной кислоты (1 *мл* содержит 0,19 *г* хлористого водорода), 2—3 капли раствора хлорного железа и 0,15—0,18 *г* катализатора. Реакция протекает тогда гладко и быстро заканчивается. Выход 23%.

Метод Сабатье и Сендеренса дает, в общем, выходы порядка 25% [128].

Пирролидоны и другие производные пиррола, содержащие

---

[122] Cahn, Soc. **1931**, 1121; C. **1931**, II, 842.

[123] Fox, Turner, Soc. **1930**, 1115, 1853; C. **1930**, II, **384**, 2380.

[124] Красуский, Пилюгин, Укр. хемичн. ж. **5**, 349 (1930); C. **1931**, II, 448; Куснер, там же **7**, 179 (1932); C. **1933**, II, 1358.

[125] Wojcik, Adkins, Am. Soc. **56**, 2419 (1934); C. **1935**, I, 547.

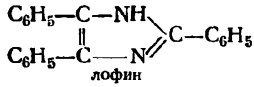
[126] Путохин, Ж. **62**, 2216 (1930); C. **1931**, II, 442; de Jong, Wibaut, Rec. **49**, 237 (1930); C. **1930**, I, 2249.

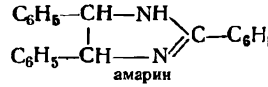
[127] Wibaut, Proost, Rec. **52** [4] 333 (1933).

[128] Willstätter, Asahina, A. **385**, 207 (1911); Willstätter, Hatt, B. **45**, 1477 (1912); Padoa, Rnd. **15**, 1, 219—223; C. **1906**, I, 1436.

кислород, восстанавливаются, по Ладенбургу, натрием в амиловом спирте [129].

Имидазольное кольцо можно каталитически гидрировать только в некоторых производных, как лофин и амарин [130]


лофин


амарин

Окисление

При помощи пербензойной кислоты можно без разрыва кольца получить хорошо кристаллизующиеся N-оксиды пиперидина, хинолина, изохинолина и их производных [131].

Получение хинолин-N-оксида. 65 *г* свежеперегнанного хинолина растворяют в 250 *мл* раствора пербензойной кислоты в бензоле, содержащего около 1 *г* активного кислорода. Через 2 часа добавляют насыщенный на холоду раствор 11,5 *г* пикриновой кислоты в бензоле и спустя еще 2 часа отсасывают пикрат (10 *г*). Из упаренного до 1/5 объема маточного раствора получают еще 6 *г* пикрата.

Пикрат разлагают соляной кислотой; раствор после извлечения пикриновой кислоты нитробензолом и эфиром упаривают досуха в вакууме; примесь соляной кислоты удаляют многократным выпариванием со спиртом.

К концентрированному раствору хлоргидрата добавляют концентрированный раствор рассчитанного количества едкого натра. После кратковременного пребывания в ледяной воде выкристаллизовывается N-оксид. Выход 93%.

Полоновские[132] продолжительное время изучали N-оксиды алкалоидов. Они разработали метод деалкилирования циклических оснований, при котором промежуточным продуктом являются N-оксиды [133].

Каталитическое дегидрирование

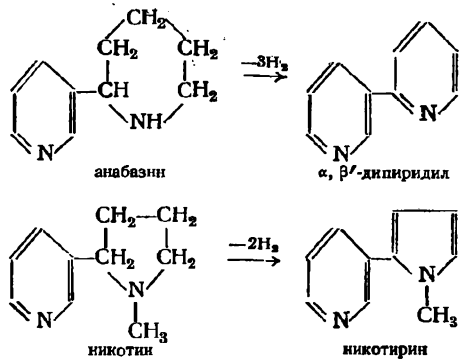
Гидрированные циклические основания, как пиперидин и пирролидин, можно довольно легко дегидрировать (описание аппаратуры [134]), пропуская их над 33%-ным платиновым или 40%-ным палладиевым асбестом (описание метода получения [135]) при 280—300°.

Поскольку как пирролидин, так и N- и C-метилированные пирролидины при этом дегидрируются без расширения кольца, метод каталитического дегидрирования пригоден для определения строения в тех случаях, когда необходимо решить, имеется ли пиперидиновое или метилированное пирролидиновое кольцо.

---

[129] Tafel, B. **20**, 1, 250 (1887); Blaise, Houillon, C. r. **142**, 1543 (1906).
[130] Waser, Gratsos, H. c. A. **11**, 944 (1928).
[131] Meisenheimer, B. **59**, 1848 (1926).
[132] Polonovski, J. pharm. [8] **11**, 385, 429 (1930); C. **1930**, II, 1704.
[133] Polonovski, C. r. **180**, 1755 (1920); **184**, 331 (1922).
[134] Ehrenstein, Ar. **269**, 648 (1931).
[135] Зелинский, Борисов, B. **57**, 150 (1924).

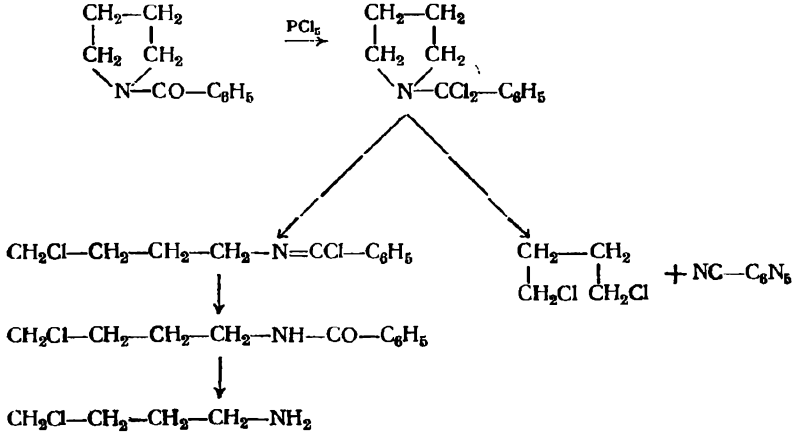
В первом случае отщепляются 3 моля, во втором — 2 моля водорода [136]



Гексаметиленимин, обладающий малой склонностью к отщеплению водорода, все же незначительно дегидрируется со сжатием кольца в α-пиколин, частично образуя производные пиррола. Для обнаружения в алкалоидах азотсодержащих семичленных колец этот метод поэтому рекомендовать нельзя [137].

Расщепление кольца

N-Бензоилпирролидин [138] при нагревании с пятихлоридным фосфором до кипения расщепляется с образованием δ-хлорбутиламина, а при 110—115° дает 1,4-дихлорбутан



[136] Ehrenstein, B. 64, 1137 (1931); Ehrenstein, Bunge, B. 67, 1715 (1934).
[137] Ehrenstein, Marggraff, B. 67, 486 (1934).
[138] Braun, Beschke, B. 39, 4119 (1906).

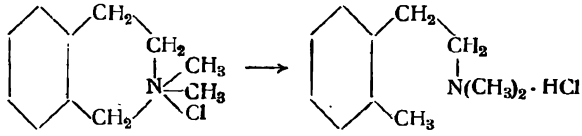
Аналогичное расщепление пиперидинового кольца[139] приводит при умеренной температуре к ε-хлорамиламину, а при более высокой температуре к 1,5-дихлорпентану.

Устойчивость кольца при расщеплении четвертичных оснований, по Гофману, увеличивается в следующем порядке:

тетрагидроизохинолин < дигидроизоиндол < пирролидин < < пиперидин < дигидроиндол и тетрагидрохинолин

Эти кольцевые системы, за исключением дигидроиндола, при разложении бромцианом располагаются по прочности кольца в той же последовательности. О подробностях см.[140].

При каталитическом гидрировании четвертичных аммониевых солей изохинолиновое кольцо расщепляется количественно согласно схеме[141]



N-Диметилтетрагидрохинолинийхлорид[142] расщепляется также амальгамой натрия, причем 60% переходит в γ-диметиламинопропилбензол и 40% в N-метилтетрагидрохинолин (кайролин). Выделение кайролина из смеси производится путем превращения его в нитрозопроизводное или с помощью формальдегида в дифенилметановое производное; оба вещества не летучи с водяным паром.

Некоторые вещества, как бромциан, динитрохлорбензол[143], бисульфит натрия[144], трехокись серы, хлорсульфоновая кислота, пятихлористый фосфор, присоединяются к азоту пиридина, причем последний становится пятивалентным. При этом связь C—N настолько ослабляется, что обычно очень прочные пиридиновые кольца проявляют в этих продуктах присоединения большую склонность к гидролитическому распаду на аммиак и глутакональдегид.

Так, продукт присоединения, образующийся при нагревании пиридина с раствором бисульфита натрия, при нагревании со щелочью распадается на сульфит, аммиак и глутакональдегид.

---

[139] Braun, B. **37**, 2915 (1904).

[140] Merling, B. **24**, 3108 (1891); A. **264**, 314 (1891); Ladenburg, B. **16**, 2057 (1883); Willstätter, B. **33**, 368 (1900); Knorr, B. **39**, 1414 (1906); Pschorr, B. **40**, 1980 (1907); Braun, B. **33**, 2728, 2834 (1900); B. **35**, 1279 (1902); B. **36**, 2286, 2651 (1903); B. **42**, 2532 (1909).

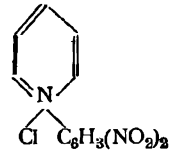
[141] Emde, Kull, Ar. **272**, 469 (1934); C. **1934**, II, 3919.

[142] Braun, B. **49**, 501 (1916).

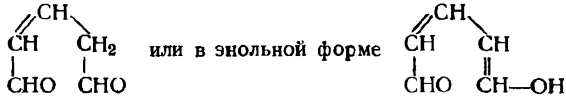
[143] Zincke, A. **330**, 368 (1904); **333**, 328 (1904); J. pr. **85**, 211 (1912); Dieckmann, B. **38**, 1650 (1905).

[144] Bucherer, Schenkel, B. **41**, 1346 (1908).

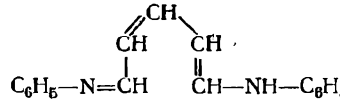
Динитрохлорбензол присоединяется к пиридину с образованием соединения



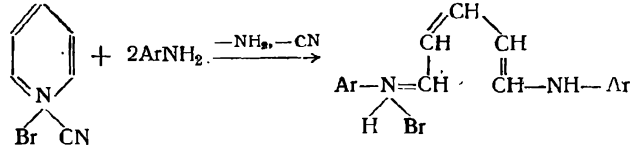
Это четвертичное соединение расщепляется с образованием глутакональдегида

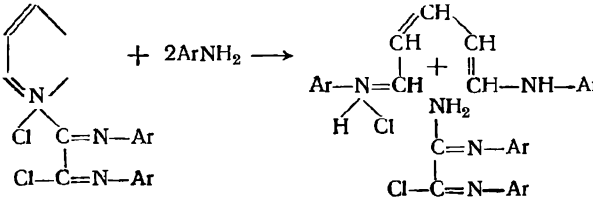


Из продукта присоединения, действием анилина, получают наряду с динитроанилином соединение



Первичные амины расщепляют аналогичным образом продукты присоединения — пиридинбромциан и пиридиндиарилоксалимидхлорид



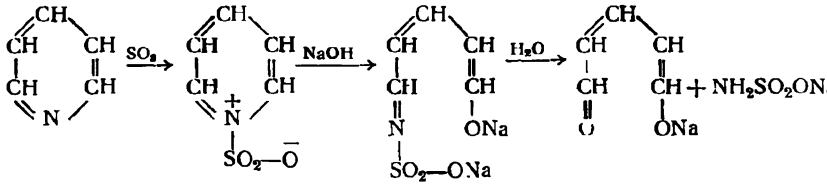


Трехокись серы или вещества, отщепляющие ее, присоединяются к пиридину с образованием N-пиридинийсульфоновой кислоты[145], гидролитически распадающейся при действии

---

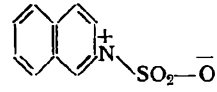
[145] Baumgarten, B. **59**, 1166 (1926); **60**, 1174 (1927); **62**, 820 (1929); герм. пат. 438009.

едкого натра. При этом образуется производное глутакональдегида — двунатриевая соль ε-окси-α-имино-β,δ-пентадиен-N-сульфокислоты, которая далее гидролизуется в натриевую соль δ-окси-α,γ-бутадиен-α-альдегида (глутакондиальдегида в эноль ной форме)



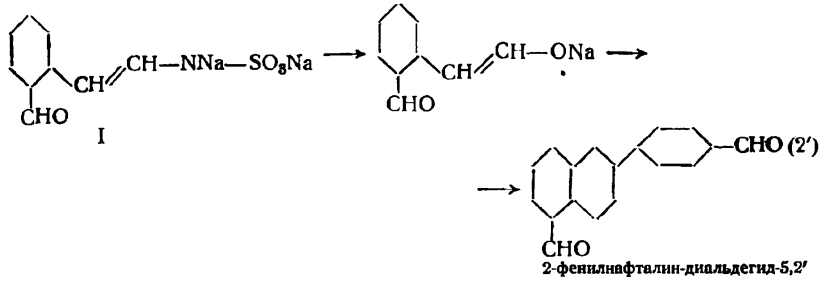
Пиридиновое кольцо теряет свою прочность также и при присоединении промежуточного продукта щелочного омыления хлороформа. Трейбс [146] нашел, что при смешении хлороформа, едкого натра и пиридина последний медленно разлагается с образованием β-винилакриловой и синильной кислот.

Изохинолин [147] аналогично пиридину образует с хлорсульфоновой кислотой N-изохинолинсульфоновую кислоту



гидролитическое расщепление которой происходит, однако, несколько иначе, чем у пиридина.

В присутствии холодной щелочи получается главным образом продукт (I), который дает с избытком щелочи 2-фенилнафталиндиальдегид-5,2′

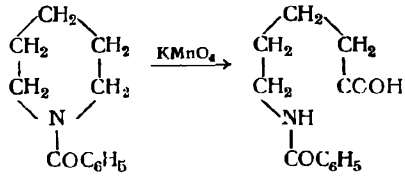


Отдельные циклические основания различно реагируют с перманганатом калия. Пиридин характеризуется своей большой стойкостью к перманганату калия (как и вообще к окислителям) [148];

[146] Treibs, A. 497, 297 (1932).
[147] Baumgarten, Olshausen, B. 64, 925 (1931).
[148] Ср. Shaw, Wilkie, Soc. 1928, 1377; Delépine, C. r. 184, 206 (1927).

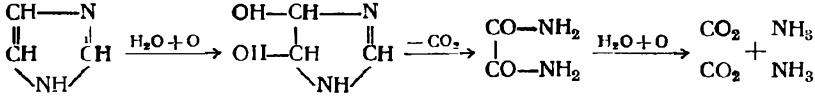
пиперидин сравнительно устойчив в кислом растворе перманганата, но быстро и полностью разрушается в щелочном[149]. Несколько стабилизует его N-ацилирование и, особенно, N-нитрозирование.

Бензоилпиперидин[150] можно окислить, сохранив углеродную цепь



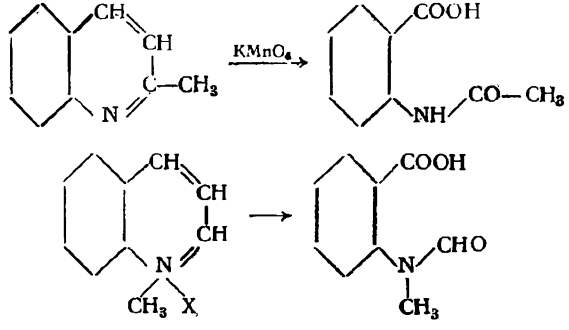
Пиразин[151] также разрушается при энергичной обработке перманганатом. При осторожном воздействии можно из алкилпиразинов получить пиразинкарбоновые кислоты.

Имидазол[152] по своей стойкости сравним с пиридином, но все же может быть разрушен перманганатом



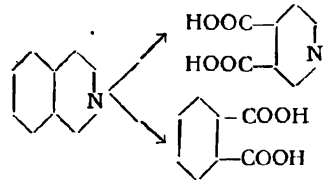
Хинолин с трудом разлагается сильными окислителями, но все же может быть окислен щелочным перманганатом. Пиридиновое кольцо хинолина прочнее его бензольного кольца; при окислении образуется пиридин-2,3-дикарбоновая кислота.

Отдельные алкилхинолины относятся к окислителям весьма различно. В то время как 4-метилхинолин ведет себя как хинолин, а 3-метилхинолин полностью разрушается, у 2-метилхинолина и у 1-метилхинолина с пятивалентным азотом распаду подвергается только пиридиновое кольцо



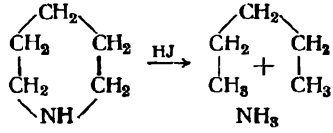
[149] Königs, B. **12**, 2341 (1879).
[150] Schotten, B. **17**, 2544 (1884).
[151] Stocker, J. pr. [2] **51**, 455 (1895).
[152] Wyss, B. **10**, 1369 (1877); Pinner, Schwarz, B. **35**, 2441 (1902).

Изохинолин[153] обладает несколько менее устойчивым кольцом, чем хинолин. Соответственно этому, окисление щелочным перманганатом дает, наряду с пиридин-3,4-дикарбоновой кислотой, также и фталевую кислоту

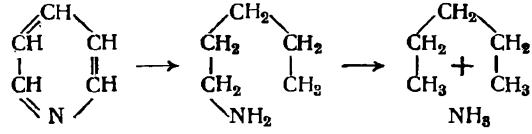


При окислении на аноде пиперидин расщепляется гораздо легче, чем пиридин; однако и последний можно полностью разрушить[154] в этих условиях. У никотина, при анодном окислении, сначала расщепляется пирролидиновое кольцо[155].

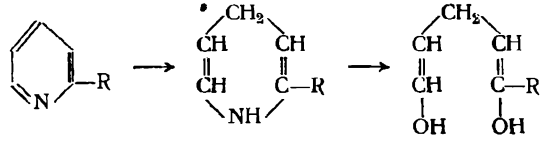
Иодистоводородная кислота[156] расщепляет пиперидин (и пиридин) при нагревании в трубке до 300° на н.пентан и аммиак



При каталитическом гидрировании, по Сабатье[157], пиридиновое кольцо расщепляется в амиламин, из которого при более жестких условиях могут образоваться также н.пентан и аммиак



Совершенно иначе происходит расщепление пиридина, по Ладенбургу, при осторожном постепенном восстановлении натрием в спиртовом растворе. Расщепление кольца происходит в момент достижения стадии дигидропроизводного[158]. Исследованные алкил- и аралкилпиридины ведут себя аналогично

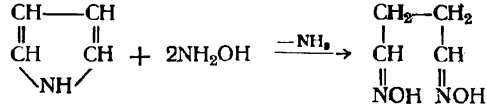


[153] Hoogewerff, Dorp, Rec. 4, 285 (1885).
[154] Yokoyama, Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Japan 8, 306 (1933); C. 1934, I, 1194.
[155] Yokoyama, Bull. Chem. Soc. Japan 7, 103 (1932); C. 1932, II, 543.
[156] A. W. Hofmann, B. 16, 590 (1883).
[157] Sabatier, Mailhe, C. r. 144, 784 (1907).
[158] Shaw, Soc. 125, 1930 (1924).

Образующиеся глутаральдегиды подвергаются дальнейшим изменениям, но могут быть выделены в виде оксимов.

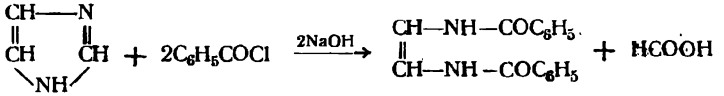
Перекись водорода расщепляет пиперидин с образованием δ-аминовалеральдегида и н.глутарамида[159].

Пиррольное кольцо можно разорвать гидроксиламином в спиртовом растворе, причем, например, сам пиррол дает сукциндиальдоксим[160]

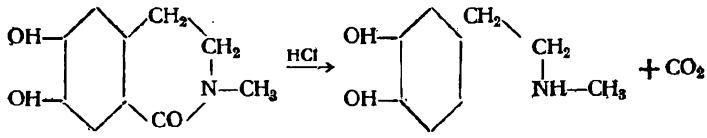


Без гидроксиламина этого расщепления не происходит, так как сукциндиальдегиды проявляют большую склонность к обратной реакции с аммиаком (см. стр. 1205).

Для имидазола характерно расщепление хлористым бензоилом в щелочном растворе[161]. Атом мезоуглерода отщепляется при этом в виде муравьиной кислоты



1-Кетотетрагидроизохинолиновые производные расщепляются нагреванием с концентрированной соляной кислотой. При этом с потерей углекислоты образуются производные фенилэтиламина[162]



Полученне 3,4-диоксифенилэтилметиламина. 10 ч. 1-кето-6,7-диокси-2-метилтетрагидроизохинолина нагревают в течение нескольких часов до 160—170° в 60 *мл* концентрированной соляной кислоты.

Расширение и сжатие кольца

Расширение и сжатие кольца, прежде всего переход пятичленных колец в шестичленные, не является особо редким явлением у азотсодержащих гетероциклических соединений. В дальнейшем приводятся особенно наглядные примеры переходов такого рода, происходящих отчасти непосредственно, отчасти по-стадийно.

---

[159] Maas, Wolffenstein, B. **31**, 2691 (1898).

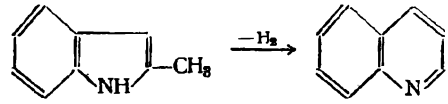
[160] Ciamician, Dennstedt, B. **17**, 533 (1884).

[161] Bamberger, Berlé, A. **273**, 343, 351 (1893); Сравн. Ruggli, H. c. A. **12**, 332, 362 (1929); Odds Mingoia, G. **58**, 573 (1928).

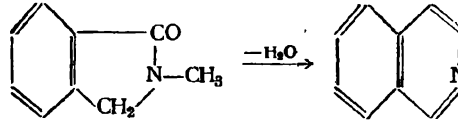
[162] Pyman, Soc. **97**, 264 (1910).

Расширение кольца

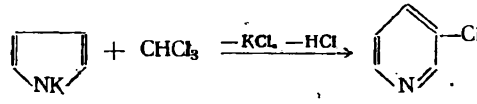
При пирогенных реакциях сравнительно часто наблюдаются изменения в числе членов кольца. Так, N-метилпиррол [163] и 2-метилпиррол [164] дают пиридин при перегонке через слабо раскаленную трубку. Аналогичным образом из 2-метилиндола образуется до 17% хинолина [164]



Подобный переход возможен из ряда изоиндола к изохинолину. При перегонке N-метилфталимидина над раскаленной цинковой пылью образуется небольшое количество изохинолина [165]



При действии хлороформа и алкоголята или же хлораля на пиррол-калий образуется 3-хлорпиридин [166]



С бромоформом образуется аналогичным образом 3-бромпиридин, с иодистым метиленом пиридин; хлористый бензаль дает 3-фенилпиридин [167]. Реакция применима также к индолам [168] и приводит здесь к образованию 3-галоидхинолинов.

Реакцией общего типа является превращение оксимов циклических кетонов в так называемые изоксимы, причем азот перемещается в кольцо [169]. Здесь не имеется перехода пятичленного азотистого основания в шестичленное, а есть переход изоцикла в гетероцикл при расширении кольца.

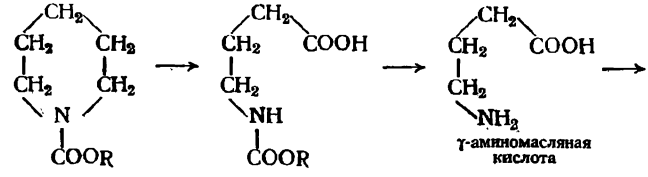
Сжатие кольца

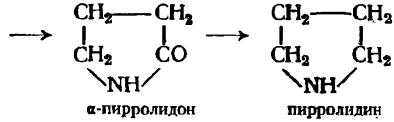
Переход из пиперидинового ряда в пирролидиновый можно произвести по-стадийно следующим образом [170]. Кольцо уретана, образующегося из пиперидина и эфира хлоругольной кислоты

---

[163] Pictet, B. 37, 2792 (1904).
[164] Pictet, B. 38, 1947 (1905).
[165] Pictet, B. 38, 1949 (1905).
[166] Ciamician, Dennstedt, B. 14, 1153 (1881).
[167] Ciamician, Silber, B. 20, 192 (1887).
[168] Ellinger, B. 39, 2520 (1906).
[169] Напр. Wallach, A. 312, 179 (1900).
[170] Schotten, B. 16, 643 (1883).

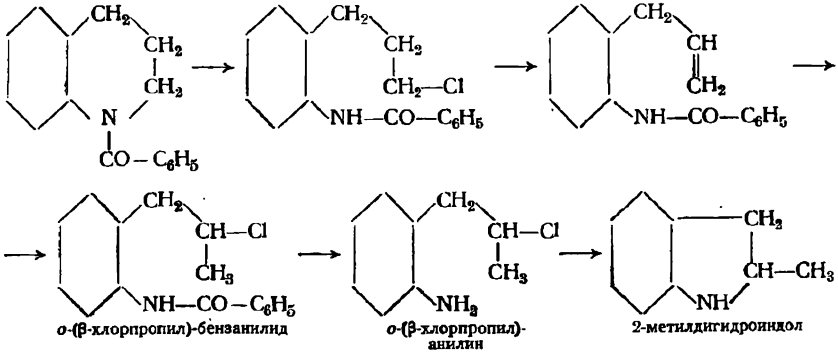
в присутствии едкого кали, расщепляется при энергичном воздействии дымящей азотной кислоты; после отщепления уретанового остатка нагреванием в трубке с соляной кислотой образуется γ-аминомасляная кислота. Ее лактам — пирролидон — можно восстановить в пирролидин





Пирогенный переход шестичленного кольца в пятичленное можно произвести в хинолиновой системе. Тетрагидрохинолин при перегонке над раскаленной докрасна пемзой дает индол[171].

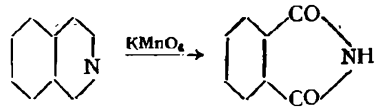
Переход подобного рода, но без потери атома углерода возможен, если, по Брауну, тетрагидрохинолин в виде N-бензоилпроизводного сначала подвергнуть расщеплению пятихлористым фосфором. При отщеплении и новом присоединении хлористого водорода образуется *о*-(β-хлорпропил)-бензанилид, кольцо которого может замкнуться после отщепления бензоильного остатка путем интрамолекулярного алкилирования[172]



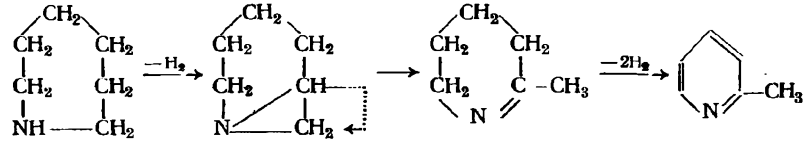
У изохинолинов, а также у их производных сжатие кольца происходит при окислении перманганатом калия в нейтральном

[171] L. Hoffmann, Königs, B. **16**, 738 (1883).
[172] Braun, Steindorff, B. **37**, 4723 (1904).

растворе[173]. При этом образуется ф т а л и м и д или соответственно его производные



Примером перехода семичленного кольца в шестичленное может служить частичное образование α-п и к о л и н а при каталитическом дегидрировании гексаметиленимина[174]. Сжатие кольца происходит, вероятно, согласно следующей схеме:



[173] Goldschmiedt, M. 9, 676 (1888).
[174] Ehrenstein, Marggraff, B. 67, 486 (1934).

5. ДОПОЛНЕНИЯ К РАЗДЕЛУ

„Аминокислоты, дикетопиперазины и полипептиды"

Кандидата химических наук *М. М. Ботвиник*

Под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова*

АМИНОКИСЛОТЫ

α-МОНОАМИНОКИСЛОТЫ

Получение*

Действие аммиака на галоидозамещенные кислоты

К стр. 852. О некоторых изменениях в методе аминирования и очистки аминокислот, в частности гликоколя и др., см. [1].

Подробное исследование реакции аминирования[2], проведенное Чиронисом, показало, что бромпроизводные кислот реагируют легче, чем хлорпроизводные.

Проведение реакции с 10—12 молями аммиака с добавлением 4—6 молей углекислого аммония на 1 моль галоидокислоты при 60° дает приблизительно те же результаты, что и аминирование с 60-кратным количеством аммиака при 25°. Роль углекислого аммония, повидимому, заключается в образовании карбаминовых производных аминокислот, которые далее не реагируют с галоидокислотами. Образование вторичных и третичных иминокислот при синтезе глицина можно уменьшить также понижением pH среды.

---

* Дополнения к разделу «Аминокислоты, дикетопиперазины и полипептиды» охватывают литературу с 1941 по 1946 г. включительно. За более поздний период приведены лишь наиболее существенные работы советских ученых. В дополнения не вошли данные по количественному определению аминокислот и по синтезу и свойствам аминокислот хинолинового и пиридинового рядов.

[1] Tobie, Ayres, Am. Soc. **64**, 725 (1942).

[2] Cheronis, Spitzmueller, J. org. Chem. **6**, 349 (1941); см. также Dunn, Butler, Frieden, J. of Ph. Ch. **45**, 1123 (1941); C. A. **36**, 787 (1942); Chadwick, Pàcsu, Am. Soc. **63**, 2427 (1941).

Опыты ставились с α-бром-масляной, -валериановой, -капроновой, -уксусной, а также с монохлоруксусной и монохлорпропионовой кислотами.

Аминирование в спиртовом растворе и хлороформе не имеет преимуществ перед аминированием в водном растворе.

Оптимальные условия аминирования, по Чиронису, следующие: на 1 моль α-галоидопроизводного кислоты с 2—6 атомами углерода 10—12 молей аммиака и 4—5 молей углекислого аммония и проведение реакции при температуре 40—60°. В случае изокислот и кислот с большим числом углеродных атомов лучше вести реакцию при 40° в течение 24—48 час. Скорость реакции значительно повышается, если вести аминирование при 60—70° под давлением.

Получение гликоколя. 2200 *г* $(NH_4)_2CO_3$, 1 *л* концентрированного водного аммиака и 500 *мл* воды помещают в колбу, снабженную нисходящим холодильником, и осторожно нагревают до 58° на водяной бане. Добавляют медленно в течение 10 или более минут раствор 500 *г* монохлоруксусной кислоты (95%-ной) в 400 *мл* воды. Температура реакционной смеси не должна превышать 60°. Смесь нагревают в течение 4 час. Постепенно повышают температуру до 80° и отгоняют аммиак и углекислоту в приемник с водой. Под конец смесь нагревают на голом пламени, пока температура жидкости не достигнет 112°. Добавляют 10 *г* животного угля, кипятят 10 мин. и отсасывают горячую жидкость. Фильтрат (около 1 *л*) охлаждают до 70° и смешивают с 3,5 *л* метилового спирта. Через 12—24 час. отфильтровывают сырой гликоколь. Его очищают суспендированием в течение 2 час. в 1500 *мл* 90%-ного метилового спирта. После этого гликоколь содержит около 0,2% NH_4Cl. Выход 250—260 *г* (66—69%).

Для окончательной очистки гликоколь растворяют в 500 *мл* воды, нагревая почти до кипения. Добавляют 10 *г* угля и фильтруют горячим. При добавлении 1200 *мл* метилового спирта гликоколь выпадает. Его отфильтровывают через 4 часа и промывают 3 раза порциями по 100 *мл* метилового спирта. Выход 220—230 *г* (59—61%).

Растворимость гликоколя в метиловом спирте:

90,5%-ный	0,3%
80%-ный	0,6%
80%-ный + эквивалентное количество NH_4Cl	1,38%

Аминирование α-галоидозамещенных кислот в жидком аммиаке[3] идет быстрее, чем в водных растворах. Прибавление аммонийных солей также повышает выход аминокислоты.

С увеличением длины цепи повышается выход аминокислоты. Так, при отношении α-галоидокислоты к аммиаку 1 : 20 и аминировании в течение 38—48 час. выход аминокислот был следующий:

Гликоколь	37,8%
Аланин	63,0%
α-Аминомасляная	78,2%
α-Аминовалериановая	74,6%
α-Аминонзовалериановая	100,0%

Малоновый синтез

К стр. 855. Марвел[4] получает лейцин с выходом 43—45%, изолейцин, валин с выходом 48% и фенилаланин с вы-

[3] Sisler, Cheronis, J. org. Chem. **6**, 467 (1941).
[4] Marvel, Org. Syntheses **20**, 106 (1940); **21**, 60, 74 (1941).

ходом 62,4%. О некоторых изменениях синтеза фталимидомалонового эфира, позволяющих получать его с выходом 80%, см. [5].

Аминомалоновый синтез получил свое дальнейшее развитие, когда вместо бензоиламиномалонового эфира стали пользоваться *ацетиламиномалоновым эфиром* [6, 7]. Ацетильная группа легче вводится и легче отщепляется. Кроме того, ацетиламиномалоновые эфиры твердые соединения, а бензоильные производные представляют собой масла. С применением ацетиламиномалонового эфира были получены: N-ацетилфенилаланин (выход 83%), N-ацетиллейцин (64%), N-ацетилнорвалин (86%) и N-ацетилнорлейцин (50%). Синтезировать изовалин и изолейцин не удалось [6].

Фенилаланин был получен с выходом 60% и лейцин с выходом 69% [7].

Получение лейцина [6]. N-Ацетиламиномалоновый эфир. В трехгорлую колбу емкостью 3 *л* помещают 400 *г* малонового эфира и 450 *г* ледяной уксусной кислоты и охлаждают льдом. Затем при перемешивании и охлаждении льдом до температуры ниже 20° прибавляют в течение 1 часа раствор 518 *г* $NaNO_2$ в 710 *мл* воды. Реакцию ведут под тягой. После добавления всего количества азотистокислого натрия смесь перемешивают 4 часа. Реакционную массу экстрагируют три раза эфиром, порциями по 500 *мл*. Объединенный экстракт три раза промывают 10%-ным раствором соды (порциями по 250 *мл*) и два раза водой, затем сушат над хлористым кальцием и отгоняют эфир в вакууме. Оставшуюся жидкость растворяют в 1000 *мл* абсолютного спирта и добавляют 25 *г* палладия на животном угле (10% Pd). Смесь восстанавливают при начальных условиях: давлении 102 *ат* и комнатной температуре. Когда присоединение водорода прекратится, катализатор отфильтровывают, к охлажденному раствору медленно прибавляют 204 *г* уксусного ангидрида и охлаждают льдом. По окончании кристаллизации отделяют первую порцию кристаллов (127 *г*). После концентрирования и охлаждения маточного раствора выделяют еще некоторое количество вещества. Общий выход 217 *г*. Первая порция кристаллов получается вполне чистой и плавится при 95—96°, вторая — требует перекристаллизации.

Изобутил-ацетиламиномалоновый эфир. В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 200 *мл*, снабженной механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, приготовляют алкоголят натрия из 1,22 *г* натрия и 75 *мл* спирта, высушенного и перегнанного над метилатом магния. Затем добавляют 11,5 *г* ацетиламиномалонового эфира и 7,8 *г* изобутилбромида. Прозрачную жидкость перемешивают 15 час. при нагревании. Горячую реакционную смесь фильтруют и осадок промывают горячим абсолютным спиртом. Фильтрат упаривают в вакууме на водяной бане и для кристаллизации добавляют к оставшейся маслянистой смеси 20 *мл* воды. Продукт конденсации отсасывают. После перекристаллизации из воды темп. пл. продукта 82—83°. Выход 6,7 *г* (46%).

Ацетиллейцин. 10,8 *г* сырого изобутил-ацетиламиномалонового эфира и 25 *мл* 20%-ного раствора NaOH нагревают 3 часа с обратным холодильником, охлаждают, подкисляют концентрированной соляной кислотой и снова нагревают с обратным холодильником 30 мин. Горячий раствор фильтруют и фильтрат охлаждают. Выпадает масло, которое быстро застывает. Темп. пл. 155—157° (по Фишеру [8] 161°). Выход 4,5 *г* (64%).

Booth, Burnop, Jones, Soc. **1944**, 666.

[6] Snyder, Shekleton, Lewis, Am. Soc. **67**, 310 (1945); см. также Snyder, Smith, Am. Soc. **66**, 350 (1944).

[7] Albertson, Archer, Am. Soc. **67**, 308, 2043 (1945); Albertson, Am. Soc. **68**, 450 (1946).

[8] Fischer, B. **34**, 449 (1901).

Подобного рода синтезы могут быть осуществлены также с *эфиром ацетиламиноциануксусной кислоты*[9]. При его применении получены фенилаланин и лейцин с выходом соответственно 75% и 79% и в дальнейшем[10] метилаллилглицин с выходом 63%, α-аминогептановая кислота (55%), α-аминооктановая (82%), α-аминононановая (55%), α-аминодекановая (67%) и α-аминоундекановая (50%).

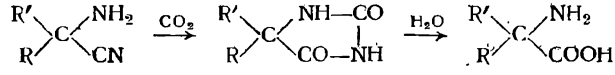
Действие аммиака и синильной кислоты на альдегиды и кетоны

К стр. 860. Мендж[11] применял для синтеза аминонитрила из циангидрина жидкий аммиак; выход достигал 95%.

Выход саркозина можно повысить до 90%, если гидролизовать нитрил саркозина гидратом окиси бария при 120—130° в течение 1—2 час.[12].

Омыление аминонитрилов в некоторых случаях представляет трудности. Если омыление концентрированной соляной кислотой, которую во всех случаях следует предпочесть, затруднено, можно также испробовать и щелочное омыление концентрированным раствором едкого кали[13].

Дальнейшее изменение метода заключается в исключении процесса омыления аминонитрилов. Если проводить реакцию между альдегидом или кетоном с синильной кислотой в присутствии углекислого аммония или обрабатывать аминонитрил углекислотой, то очень легко образуются гидантоины, которые затем омыляются до аминокислот



Этот метод обладает некоторыми преимуществами. У нестойких или медленно образующихся аминонитрилов благодаря образованию стабильного гидантоина можно избежать распада до альдегида и цианистоводородной кислоты.

При синтезе аминокислот можно пользоваться *бисульфитными производными альдегидов или кетонов*, если они легко образуются или более стабильны, чем соответствующие аминонитрилы. Для этого бисульфитное производное переводят в гидантоин действием цианистого калия и углекислого аммония[14].

---

[9] Albertson, Tullar, Am. Soc. 67, 502 (1945); 68, 450 (1946).
[10] Albertson, Am. Soc. 68, 450 (1946).
[11] Menge, Am. Soc. 56, 2197 (1934).
[12] Schütte, H. 279, 61 (1943).
[13] Фр. пат. 746641; C. 1 33, II, 2055.
[14] Bucherer, Steiner, J. pr. 140, 291 (1934); Bucherer, Libe, J. pr. 141, 5 (1934); C. A. 29, 127 (1935).

По методу Зелинского можно получать с хорошими выходами любые α-аминокислоты[15].

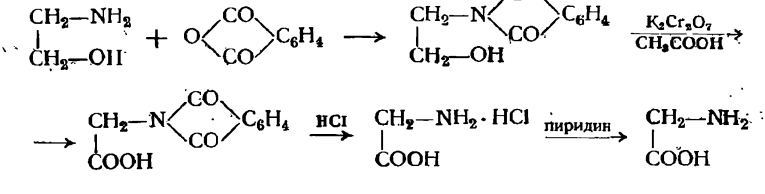
Получение аминоизомасляной кислоты. 13 *г* цианистого калия и 10,6 *г* хлористого аммония растворяют в небольшом количестве воды, добавляют 11,6 *г* ацетона и нагревают 5 час. на водяной бане при 50—60° в склянке с притертой пробкой. Реакционную смесь обрабатывают равным объемом дымящей соляной кислоты, без предварительного извлечения аминонитрила, и насыщают на холоду хлористым водородом. Через 12 час. разбавляют равным объемом воды и кипятят 2 часа с обратным холодильником. Раствор упаривают в вакууме, к остатку добавляют небольшое количество воды и упаривают повторно для более полного удаления соляной кислоты. Эту операцию повторяют несколько раз. Для отделения хлористоводородной соли аминокислоты от минеральных солей сухой остаток извлекают многократно смесью абсолютного спирта и эфира. Отгоняют растворитель, растворяют хлористоводородную соль аминокислоты в воде и обрабатывают при нагревании окисью серебра (или окисью свинца) до полного удаления ионов хлора. Из фильтрата и промывных вод осаждают ион серебра (или свинца) сероводородом и полученный раствор аминокислоты упаривают в вакууме до начала кристаллизации. Выход α-аминоизомасляной кислоты 15 *г* (72,8%).

Получение 1-аминоциклогексанкарбоновой кислоты-1. 6,5 *г* цианистого калия и 5,3 *г* хлористого аммония растворяют в небольшом количестве воды; добавляют 9,8 *г* циклогексанона и необходимое для растворения кетона количество метанола. Реакция идет при комнатной температуре с заметным саморазогреванием; запах кетона вскоре исчезает. Образовавшийся аминонитрил извлекают из реакционной смеси многократно эфиром, промывают эфирные вытяжки водой, отгоняют эфир в вакууме и омыляют аминонитрил. Для этого добавляют равный объем дымящей соляной кислоты, насыщают на холоду хлористым водородом и оставляют стоять 12 час. Затем разбавляют вдвое водой и кипятят 2 часа с обратным холодильником.

После удаления соляной кислоты в вакууме, выделяют аминокислоту из ее соли добавлением аммиака до слабокислой реакции. Выпавшую аминокислоту перекристаллизовывают из горячей воды. Таким путем получают 7 *г* аминокислоты. Из маточного раствора, оставшегося после осаждения аминокислоты аммиаком, выпадает после упаривания 8 *г* хлористоводородной соли аминокислоты. Последнюю разлагают окисью серебра или окисью свинца, как описано в синтезе аминоизомасляной кислоты. Из водного раствора выделяют еще 5,4 *г* аминокислоты. Общий выход 13,4 *г* (93%).

Методы окисления

К стр. 864. Для синтеза аминокислот могут быть использованы доступные аминоспирты[16]. Аминогруппа защищается фталевым ангидридом, а гидроксильная окисляется до карбоксильной двухромовокислым калием в уксуснокислой среде



[15] Зелинский, Стадников, Ж. 38, 722 (1906); Зелинский, Избранные труды, т. II, стр. 97, 1941; Гаттерман, Виланд, Практические работы по органической химии, стр. 297, 1948.

[16] Billman, Parker, Am. Soc, 65, 761, 2455 (1943).

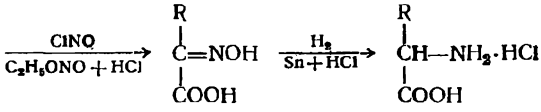
ля 65—73%.

этим путем аланина оказалось целесообразнее фталевым ангидридом, а хлористым бензоилом, ное производное аминопропанола получается трудное. Рекомендуется проводить окисление маргацем в щелочной среде. Выход чистого аланина

Методы восстановления

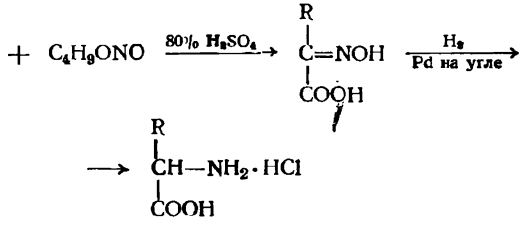
Восстановление изонитрозосоединений

ищенко[17] предложил синтезировать аминокислоты ксима кетокислоты оловом в солянокислом рас-



енилаланин с выходом 72% и лейцин

могут быть получены также восстановлением окна палладии при давлении 10 *ат*[18]. Оксимы кетоучали действием бутилнитрита на ацетоуксусный

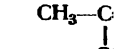


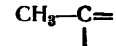
были получены: норлейцин (выход 85%), 0%), аланин (75%), аминомасляная , норвалин (83%), фенилаланин (89%) зин (85%). Бутилнитрит получают по методу

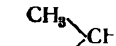
ЖОХ **11**, 197 (1941); Феофилактов, Онищенко, Hartung, J. Bi. **145**, 349 (1942); Waters, Hartung, (1945).
Soc. **55**, 3888 (1933).

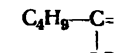
К стр. 866. Ф
дот следующие ai

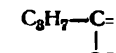
Ари

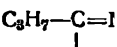


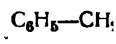


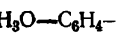


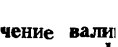


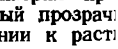


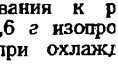












Получение вали
ной кислоты. К
кислого натрия при
Полученный прозрач
ремешивании к раст
с такой скоростью,
перемешивания к р
каплям 8,6 *г* изопро
Раствор при охлажд
можно установить п
Образовавшийся
омыляют спиртовым
спирта) нагреванием

[20] Феофилак
дова, ЖОХ **10**, 255
(1940); Феофилак
[21] Феофилак

идразина

арилгидразонов кетокис-

Выход %	Аминокислоты	Выход %
40	Аланин	96
26	Аланин	96
68	Изолейцин	100
72,5	Лейцин	92
65,5	Норлейцин	88,1
60	Валин	97,6
35,4	Норвалин	77,4
23,5	Норвалин	100
68	Фенилаланин	100
75	*п*-Метоксифенилаланин	56

иметилпировиноград-
илина и $^1/_{20}$ моля азотисто-
хлористый фенилдиазоний.
диазония приливают при пе-
9,5 *г* КОН в 195 *мл* воды)
евания. После получасового
ому льдом, прибавляют по
оявляется красный осадок.
оло 3 час. Конец реакции
-нафтолом.
эфир отгоняют и остаток
ОН в 7,5 *мл* воды и 75 *мл*
а водяной бане. Жидкость

офилактов, Виногра-
айцева, ЖОХ **10**, 258, 1391
(1941).
)1 (1940).

окрашивается в вишнево-красный цвет. Спустя 2 часа к реакционной смеси приливают небольшими порциями 80 *мл* воды и для удаления спирта продолжают кипячение без холодильника на водяной бане, а под конец на сетке. Оставшуюся жидкость экстрагируют эфиром для извлечения нейтральных продуктов реакции (экстракт), а водный слой при охлаждении подкисляют осторожно по каплям соляной кислотой (1 : 1). Выпавший осадок фенилгидразона (1,6 *г*) отфильтровывают. Он дает реакцию Бюлова (с 1 каплей конц. H_2SO_4 + $K_2Cr_2O_7$ получается яркое фиолетовое окрашивание).

Из экстракта отгоняют эфир и проводят вторичное омыление спиртовой щелочью в тех же условиях. При этом получают вторую порцию фенилгидразона в количестве 3,61 *г*. Выход фенилгидразона диметилпировиноградной кислоты 54,6%.

Валин. 0,62 *г* перекристаллизованного из водного спирта фенилгидразона растворяют в 38 *мл* 96%-ного спирта, прибавляют 0,8 *г* цинковой пыли и по каплям при взбалтывании приливают спирт, насыщенный хлористым водородом. Коричневато-красная окраска раствора фенилгидразона постепенно светлеет и переходит в слегка желтоватую. Реакция восстановления продолжается 4—6 час. Для полноты реакции добавляют еще 0,5 *г* цинковой пыли и спирта, насыщенного хлористым водородом. Конец реакции устанавливают по прекращению образования мути при внесении капли спиртового раствора в воду.

Раствор сливают с цинковой пыли и отгоняют спирт в вакууме. Осадок растворяют в воде и разлагают хлористоводородную соль валина уксуснокислым свинцом. Последние следы иона хлора удаляют свежеосажденной окисью серебра. Ионы свинца и серебра удаляют сероводородом. Фильтрат и промывные воды упаривают в вакууме. Оставшуюся в колбе аминокислоту растворяют в небольшом количестве горячей воды, взбалтывают с животным углем и отфильтровывают горячий раствор в чашку, которую устанавливают в вакуум-эксикатор над H_2SO_4. Выпадают белые блестящие листочки валина. Выход 97,61%.

Восстановление нитрилов

К стр. 867 и 877. Арбузов и Пожильцева [22] нашли, что динитрилы дикарбоновых кислот гладко восстанавливаются до аминонитрилов над никелевым катализатором Ренея под давлением 0,5—0,8 *ат* при 75—80°. Из динитрила адипиновой кислоты ими получена ε-аминокапроновая кислота, а из динитрила янтарной кислоты γ-аминомасляная.

Методы конденсации

Конденсация альдегидов с гиппуровой кислотой

К стр. 867. При конденсации резорцинового альдегида с гиппуровой кислотой получается 2,4-диоксифенилаланин [23].

Вместо гиппуровой кислоты можно пользоваться ацетуровой кислотой и восстанавливать водородом (катализатор палладий). Преимущество ацетуровой кислоты заключается в большей легкости отщепления ацетильной группы от полученной ацетиламинокислоты [24].

---

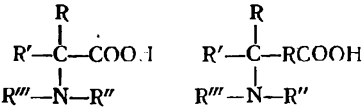
[22] Б. А. Арбузов, Пожильцева, Изв. АН СССР **1946**, 65.

[23] Deulofeu, Rev. brasil. chim. **10**, 389 (1940); С. А. **35**, 2486 (1941); см. также Mann, Dalglish, Nature **158**, 375 (1946).

[24] Harington, Randall, Bi. J. **25**, 1028 (1931).

Коиденсация α-кетокислот с аммиаком

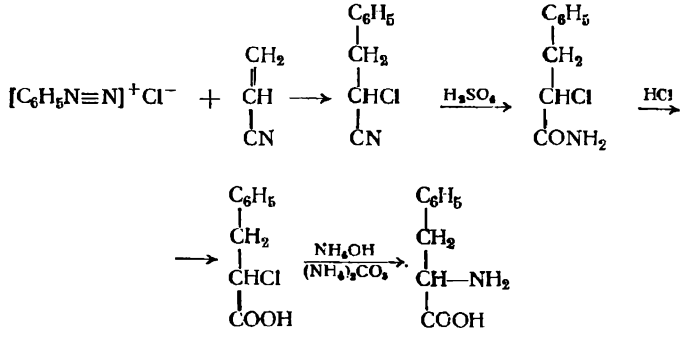
К стр. 868. Аминокислоты типа



можно получить гидрированием соответствующих кетокислот в аммиачной среде или в среде аминов при высокой температуре и сверхвысоких давлениях [25].

Коидеисация арилдиазоиия с акрилонитрилом

К стр. 871. Фенилаланин и тирозин получаются из соответствующего фенилдиазония и акрилонитрила [26]. Фенилдиазоний сочетают с акрилонитрилом. Полученный нитрил β-арил-α-хлорпропионовой кислоты омыляют до кислоты и аминируют



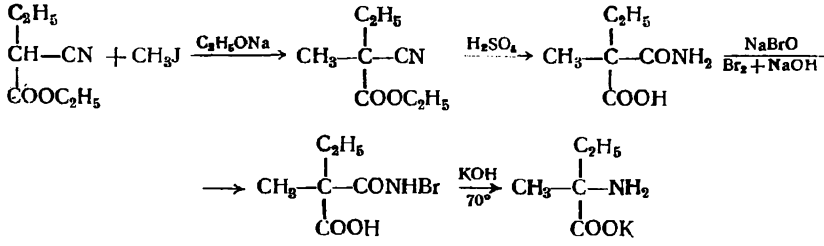
Особые методы

К стр. 872. По методу Дарапского получены фенилаланин с выходом 50%, валин (60%), тирозин (11%). Синтезировать этим методом диаминокислоты не удалось [27].

Для синтеза аминокислот может быть использована гофмановская перегруппировка [28]. Эфир диалкилциануксусной кислоты омыляют до амида, который под действием бромноватистокислого натрия и щелочи претерпевает гофмановскую перегруппировку. Таким путем получен валин, α-аминоизомасляная, α-аминодиэтилуксусная, α-аминодиизопропилуксусная

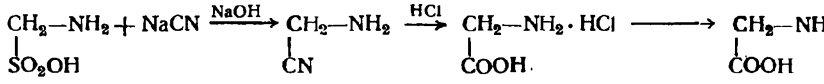
[25] Gray, ам. пат. 243769; C. A. **38**, 3421 (1944).
[26] Gaudry, Can. J. Research **23B**, 88 (1945); C. A. **39**, 2300 (1945).
[27] Gagnon, Gaudry, King, Soc. **1944**, 13.
[28] Li, Lin, Huang, Kang, J. Chinese Chem. Soc. **9**, 1 (1942); C. A. **37**, 1387 (1943); **38**, 334 (1944); **35**, 5096 (1941).

кислота и др. Выход диалкилциануксусного эфира удалось довести до 67—71%.



Действием азотистоводородной кислоты на бензилмалоновую кислоту получен фенилаланин с выходом 16% [29].

Гликоколь синтезируют из аминометилсульфокислоты и цианистого натрия. Образующийся метиленаминонитрил омыляют и разлагают полученную хлористоводородную соль анилином. Выход 60% [30]



β-,γ-,δ-АМИНОКИСЛОТЫ

Получение

Получение из галоидопроизводных

К стр. 874. При действии на эфир β-бромпропионовой кислоты двух эквивалентов бензиламина в абсолютном спирте выпадает почти количественно бромистоводородная соль бензиламина. Из фильтрата при добавлении соляной кислоты кристаллизуется хлористоводородная соль эфира β-бензиламинопропионовой кислоты, которую восстанавливают в спиртовом растворе в присутствии палладия и платины на угле. Выход хлористоводородной соли эфира β-аланина почти количественный [31].

Малоновый синтез

С помощью малонового синтеза можно получить алкилированные аминокислоты. Для этой цели на натриймалоновый эфир действуют ацилированным галоидамином и образовавшийся

[29] Briggs, De Att, Ellis. Soc. **1942**, 61.
[30] Alderson, ам. пат. 2346547 (1944); С. А. **38**, 4963 (1944).
[31] Mattocks, Hartung, Am. Soc. **68**, 2108 (1946).

ациламиноалкилмалоновый эфир омыляют до аминокислоты. Таким образом, была получена ε-аминогептиловая кислота из ε-иодамиламина [32].

Действие аммиака и аминов на иенасыщенные кислоты

К стр. 875. В связи с биологическим значением β-аланина появился целый ряд методов его получения действием аммиака на акрилонитрил, акриловую кислоту или ее эфир при повышенном давлении и температуре [33].

Из акрилонитрила и аммиака получен β-аланин со следующими выходами: β-аминопропионитрил 39%, β-аланин 82—86% [34]. Авторы предлагают два способа отделения хлористоводородной соли β-аланина от хлористого аммония: по одному из них обрабатывают сухую смесь солей 99%-ным изопропиловым спиртом, по другому — 90%-ным этиловым спиртом, содержащим 5% метилового спирта и 5% воды.

Для получения свободного β-аланина авторы пользуются сульфированными смолами «де-ацидит» или «амберлит IR-4».

Опыты с пиридином и с пиненом [34, 35] оказались неудачными.

В дальнейшем было предложено гидролизовать β-аминопропионитрил 25—50%-ным раствором $Ba(OH)_2$ в течение 30 мин. Выход β-аланина достигал 88—92% [36].

Все эти синтезы имеют целый ряд недостатков [37] в связи с образованием больших количеств иминосоединений и нестойкостью β-аминопропионитрила. Галат [37] предлагает получать из акрилонитрила (в присутствии триметилбензиламмоний-гидрата) β-фталимидпропионовую кислоту, которая после гидролиза соляной кислотой дает хлоргидрат β-аланина. Он выделяет β-аланин обработкой соли аланина эквивалентным количеством гидрата окиси лития. При прибавлении метилового спирта аминокислота выпадает, а хлористый литий остается в растворе.

При действии на акрилонитрил аминами получают соответствующие алкил-β-аминокислоты.

О получении эфиров замещенного β-аланина см. [38].

---

[32] Csürös, Magyar Chem. Foly. **35**, 113 (1929); C. **1930**, I, 1461; Zempten, Csürös, B. **62**, 2118 (1929).

[33] Carlson, Hotchkiss, ам. пат. 2335997 и 2336067; C. A. **38**, 2972, ам. пат. 2377401; C. A. **39**, 4333 (1945); канад. пат. 417270; C. A. **38**, 981 (1944); брит. пат. 558682; C. A. **39**, 4089 (1945); брит. пат. 561013; C. A. **39**, 4891 (1945); Paden, Kirk, ам. пат. 2335615; C. A. **38**, 2970 (1944); King, Freeman, McMillan, Am. Soc. **68**, 1468 (1946).

[34] Buc, Ford, Wise, Am. Soc. **67**, 92 (1945); см. также Engliss, Fiess, Ind. Eng. Chem. **35**, 189 (1943).

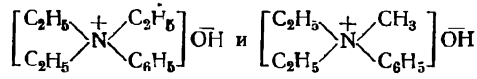
[35] Austin, ам. пат. 2316215; C. A. **37**, 5736 (1943).

[36] Ford, Am. Soc. **67**, 876 (1945).

[37] Galat, Am. Soc. **67**, 1414 (1945).

[38] Weisel, Taylor, Mosher, Whitmore, Am. Soc. **67**, 1071 (1945).

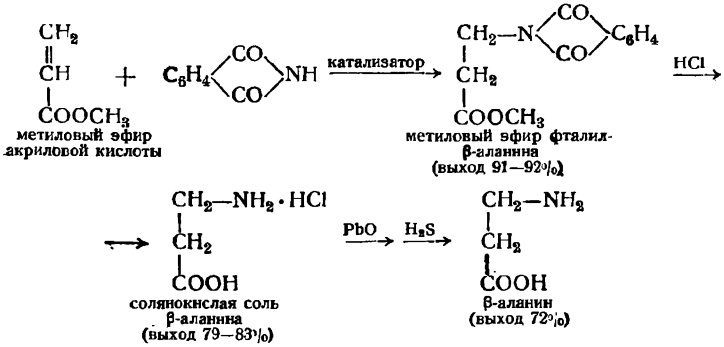
В 1948 г. В. Родионов и Н. Ярцева * нашли, что предложенный довольно сложный катализатор Галата можно заменить более легко доступным [39], а именно гидратом окиси триметилфениламмония $[(CH_3)_3(C_6H_5)\overset{+}{N}]\overline{O}H$. Катализаторами могут также служить и другие четвертичные основания, например:



а также этилат натрия. Однако в последнем случае реакция идет не так гладко и фталимидное производное приходится очищать от побочных продуктов. Попытки провести синтез с диалкиланилином или без катализатора оказались безуспешными.

Авторы указывают, что недостатком метода является необходимость работы с акрилонитрилом. Замена последнего была ими удачно разрешена. Вместо акрилонитрила авторы используют *эфиры акриловой кислоты.*

Схема синтеза следующая:



Получение β-алаиина. Катализатор. Эквимолекулярные количества метилового эфира паратолуолсульфокислоты и диметиланилина осторожно нагревают на водяной бане до начала реакции. Жидкая смесь быстро разогревается и застывает в кристаллическую массу. Со свежеперегнанным диметиланилином получается сразу чистая четвертичная соль, готовая к употреблению без перекристаллизации. Темп. пл. 160—161°. Выход количественный.

7,6 *г* четвертичной соли триметилфениламмония растворяют в 15 *мл* спирта и вносят в раствор этилата натрия, полученный из 0,55 *г* натрия и 15 *мл* спирта. Выпадающую почти количественно натриевую соль паратолуолсульфокислоты отсасывают, а фильтрат, содержащий гидрат окиси триметилфениламмония, применяется в качестве катализатора. Рекомендуется для каждого опыта готовить свежий катализатор.

Метиловый эфир фталил-β-аланина. В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, доходящей почти до дна колбы, вносят 14,7 *г* фталимида и нагревают до 80°

* Хотя в „Дополнениях" обзор литературы дан только по 1946 г. включительно, мы считали необходимым поместить настоящую работу, позволяющую легко получать β-аланин, имеющий в настоящее время столь большое значение.

[39] Родионов, Ярцева, Изв. АН СССР 1948, 251.

на водяной бане. Прибавляют небольшое количество гидрохинона (0,05—0,01 *г*) и 5 *мл* раствора катализатора. В течение 10—15 мин. через холодильник, при постоянном перемешивании, приливают 50 *мл* метилакрилата и вносят несколько кристаллов гидрохинона. В то же время из воронки по каплям добавляют 10—15 *мл* раствора катализатора. После растворения всего фталимида реакционную массу нагревают еще 20 мин. до 80—95° при постоянном перемешивании. Фталимидное производное почти полностью растворяется; иногда остается лишь небольшой осадок, образующийся в результате незначительной полимеризации метилакрилата. Горячий раствор отсасывают и фильтрат выпаривают при 40—60°. Остающееся масло затвердевает при охлаждении. Неочищенный эфир фталил-β-аланина плавится при 65—77°. Выход 91—93% (считая на фталимид). После однократной перекристаллизации из спирта и затем из сухого бензола вещество плавится при 73—75°.

Солянокислая соль β-аланина. В круглодонную колбу емкостью 1,5 *л*, снабженную обратным холодильником, вносят 35 *г* фталимидного производного и 370 *мл* 20%-ной соляной кислоты. В течение часа реакционная смесь растворяется и начинает выделяться фталевая кислота. Для избежания толчков в колбу помещают стеклянные капилляры. Кипячение продолжают 8 час. Затем смесь охлаждают и отсасывают выпавшую количественно фталевую кислоту. Фильтрат упаривают в открытой чашке на водяной бане и переносят остаток в эксикатор. Спустя 12 час. кристаллы отсасывают, промывают холодным спиртом и перекристаллизовывают соль из 96%-ного спирта. Темп. пл. 116—120°.

Из маточника после упаривания можно выделить еще некоторое количество менее чистой соли. Выход 79—83%.

β-Аланин. Смешивают в фарфоровой чашке 10 *г* солянокислого β-аланина с 30 *г* окиси свинца и 50 *мл* воды. Смесь кипятят 3 мин. на сетке, а затем упаривают досуха на водяной бане. Полученную массу нагревают 3 часа при 60—80° в сушильном шкафу, растирают в порошок, экстрагируют горячей водой, отсасывают от осадка и фильтрат обрабатывают сероводородом. По удалении осадка сернистого свинца фильтрат упаривают на водяной бане до малого объема, вновь фильтруют, снова упаривают до начала кристаллизации и оставляют в эксикаторе над $CaCl_2$ в течение продолжительного времени. Выпавшие кристаллы β-аланина отсасывают и промывают спиртом. Из маточника выделяют еще 2 фракции. Первая фракция плавится при 193—194,5°, вторая — при 196,5—198° и третья — при 197—198°. После перекристаллизации первой фракции получают суммарно 5,15 *г* β-аланина. Выход 72,3%.

Попытки присоединить фталимид при действии того же катализатора к коричной кислоте или ее эфиру, к метилметакрилату, фумаровой кислоте и ее эфиру, к малеиновому ангидриду, винилацетату и аллиловому спирту не имели пока успеха.

Штайгер получил β-амино-β-фенилпропионовую кислоту[39а] действием гидроксиламина на коричную кислоту. Выход 81%.

Методы восстановления *

К стр. 877. Значительное число исследований проведено по разработке синтеза β-аланина из цианоуксусной кислоты или ее эфира. Все они основаны на каталитическом восстановлении[40].

[39а] Organic Syntheses **22**, 26 (1942).

* См. также стр. 1250.

[40] Kavanagh, Nord, Am. Soc. **66**, 2126 (1944); Weygand, B. **74B**, 256 (1941); бельг. пат. 416511; С. А. **39**, 713 (1945); брит. пат. 561574; С. А. **40**, 354 (1946); Ruggli, Businger, ам. пат. 2367456; С. А. **39**, 3012 (1945); Schaaf, Pickel, ам. пат. 2365295; С. А. **39**, 4626 (1945); Carlson, ам. пат. 2401547; С. А. **40**, 5447 (1946).

Оксимы эфиров кетокислот легко восстанавливаются электролитически. Из оксима эфира левулиновой кислоты с хорошим выходом получается γ-аминовалериановая кислота[41].

Если конденсировать эфир β-кетокислоты с ацетил- или бензоилгидразином, то можно восстанавливать продукт реакции амальгамой алюминия без предварительного выделения и очистки. Таким способом были получены эфиры β-амино-масляной, -капроновой и -каприловой кислот. Выход около 50%[42].

Получение из аммиака и кетокислот

К стр. 878. 9- и 10-аминостеариновые кислоты и 9-аминопальмитиновая кислота получены каталитическим восстановлением соответствующих кетокислот в аммиачном растворе[43].

Расщепление циклических соединений

К стр. 879. ε-Капролактам[44] можно расщеплять раствором аммиака при 80° под давлением.

Особые методы

К стр. 879. В. Родионов и Зворыкина[45] показали, что жирные альдегиды, подобно ароматическим, конденсируются с малоновой кислотой в спиртовом растворе аммиака с образованием β-аминокислот. Получены β-аминомасляная, β-аминовалериановая и β-аминопеларгоновая кислоты.

МОНОАМИНОДИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Получение

Действие аммиака на ненасыщенные карбоновые кислоты

К стр. 880. Аспарагиновая кислота получена действием аммиака и хлористого аммония на фумаровую кислоту в течение 1 часа при 180° и 10 *ат*. Выход 60—65%[46].

Методы восстановления

К стр. 882. Глутаминовая и аспарагиновая кислоты получены восстановлением оксимов соответствующих кето-

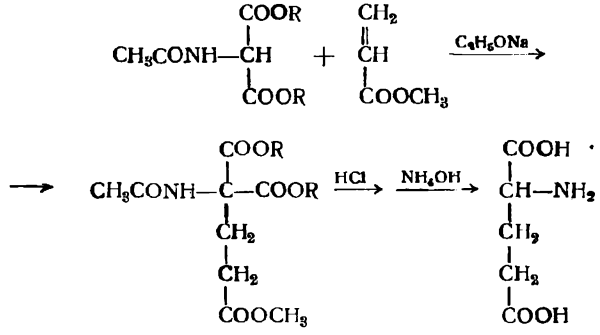
---

[41] Анцигин, Гулевич, Н. **158**, 32 (1926).
[42] Décombe, C. r. **190**, 268 (1930); см. также A. Ch. **[10] 18**, 81 (1932).
[43] Hanford, ам. пат. 2312967; C. A. **37**, 5166 (1943); Gray, ам. пат. 243760; C. A. **38**, 3421 (1944).
[44] Galat, Mallie, Am. Soc. **68**, 2729 (1946).
[45] Родионов, Зворыкина, Изв. АН СССР **1943**, 216; Родионов, Изв. АН СССР **1945**, 233.
[46] Tutiya, Bull. Chem. Soc. Japan, **17**, 87 (1941); C. A. **36**, 4803 (1942).

кислот водородом. Катализатором служил палладий на угле. Выход глутаминовой кислоты 74%, аспарагиновой кислоты 69% [47].

Малоновый синтез

К стр. 883. Ацетиламиномалоновый эфир использован также для синтеза аминодикарбоновых кислот [48]. При действии на него метилового эфира акриловой кислоты получена глутаминовая кислота с выходом 56%, а при действии акрилонитрила — 66%.

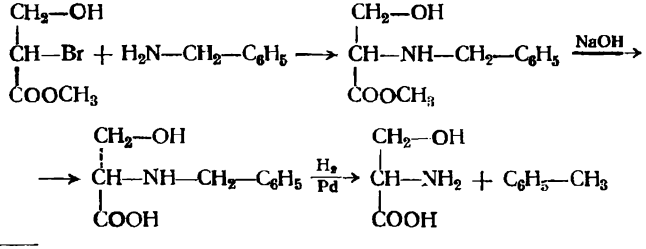


ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Оксиаминокислоты

Реакция галоидозамещенных оксикислот с аммиаком

К стр. 884. Маттокс и Гартунг [49] преодолели трудности, возникавшие при аминировании β-окси-α-галоидокислот и приводившие к смеси α-амино-β-окси- и β-амино-α-оксикислот, тем, что они действовали на эфир β-окси-α-бромпропионовой кислоты бензиламином. Бензильное производное серина восстанавливали каталитически. Недостатком метода является длительность процесса гидрирования. Выход серина 45%.



[47] Hamlin, Hartung, J. Bi. **145**, 249 (1942).
[48] Snyder, Shekleton, Lewis, Am. Soc. 67, 310 (1945); Albertson, Archer, Am. Soc. 67, 2043 (1945).
[49] Mattocks, Hartung, J. Bi. **165**, 501 (1946).

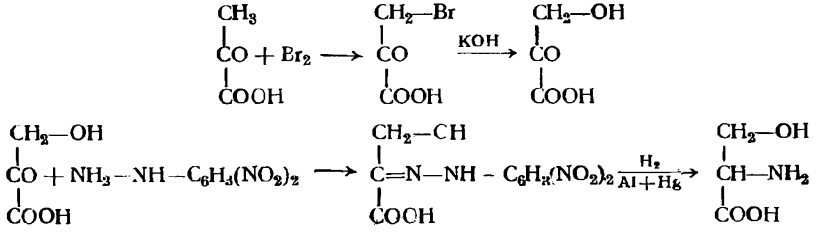
Эфир фенилглицидной кислоты дает с аммиаком и алифатическими аминами β-фенил-β-амино-α-оксикислоты, а с ароматическими аминами β-фенил-β-окси-α-аминокислоты [50].

Действие синильной кислоты и аммиака на замещенные альдегиды

К стр. 886. Серин получается с повышенным выходом (51%) действием цианистого натрия и хлористого аммония на этоксиацетальдегид [51]. Этоксиацетальдегид авторы получали с выходом 35% окислением этоксиэтанола над медно-хромовым катализатором при 310—330°.

Методы восстановления

К стр. 888. Серин может быть получен из пировиноградной кислоты [52]. Последнюю бромируют, затем действием щелочи галоид заменяют на гидроксил. Оксипировиноградная кислота реагирует с динитрофенилгидразином. Полученный гидразон восстанавливают амальгамой алюминия

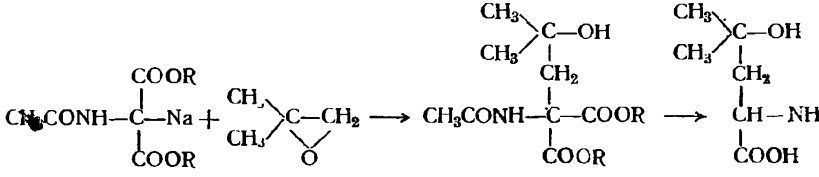


Треонин не удалось получить восстановлением оксима ацетоуксусного эфира над окисью платины, так как при этом восстанавливалась гидроксильная группа [53].

Методы конденсации

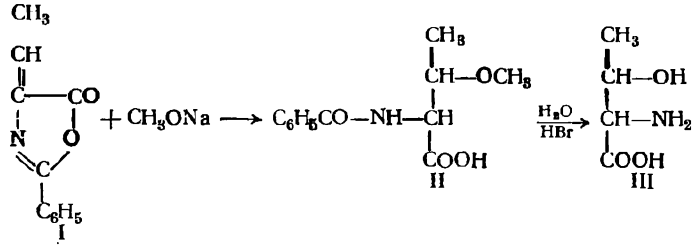
Конденсация с ацетиламиномалоновым эфиром

К стр. 889. γ-Оксилейцин получен действием окиси изобутилена на натриевое производное ацетиламиномалонового эфира [54]

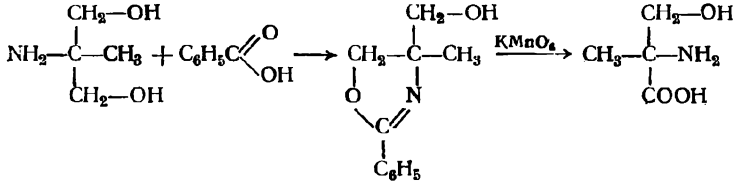


[50] Fourneau, Billeter, Bl. **7**, 593 (1940); C. A. **36**, 2846 (1942).
[51] Redemann, Icke, J. org. Chem. 8, 159 (1943).
[52] Sprinson, Chargaff, J. Bl. **161**, 417 (1946).
[53] McIllwain. Richardson. Bl. J **33**, 44 (1939).
[54] Dakin J. Bi. **154**, 549 (1944).

К стр. 889. Конденсацией ацетальдегида с гиппуровой кислотой был получен азлактон α-(N-бензоил)-аминокротоновой кислоты (I). При действии на последний метилата натрия получалась β-метокси-α-(N-бензоил)-аминомасляная кислота (II), которая после омыления бромистоводородной кислотой переходила в β-окси-α-аминомасляную кислоту (III)[55]



К стр. 893. Метод конденсации с последующим окислением был использован для синтеза α-алкилированных серинов[56]. Действием бензойной кислоты на 2-метил-2-аминопропандиол-1,3 получается 2-фенил-4-метил-4-оксиметил-Δ²-оксазолин с выходом 67—69%. При окислении щелочным раствором марганцовокислого калия образуется α-метилсерин с выходом 64,5%

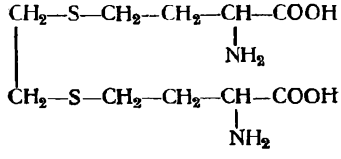


Аналогично получается α-этилсерин.

Тиоаминокислоты

Малоновый и циануксусный синтезы

К стр. 894. При получении метионина по Барджеру и Вайкселбауму, в качестве побочного продукта образуется ω,ω′-биметионин[57]



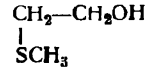
[55] Carter, Handler, Melville, J. Bi. 129, 368 (1939).
[56] Billman, Parker, Am. Soc. 67, 1069 (1945).
[57] Snyder, Howe, Cannon, Nyman, Am. Soc. 65, 2211 (1943).

Его легко обнаружить по появлению зеленого оттенка при действии безводной сернокислой меди и концентрированной серной кислоты. Метионин окрашивается при этом в желтый цвет.

О некоторых изменениях методики Барджера и Вайксельбаума, повышающих выход метионина до 64%, см. [58].

Лантионин получен из фталимидмалонового эфира и ди-(хлорметил)-сульфида [59] $S(CH_2Cl)_2$.

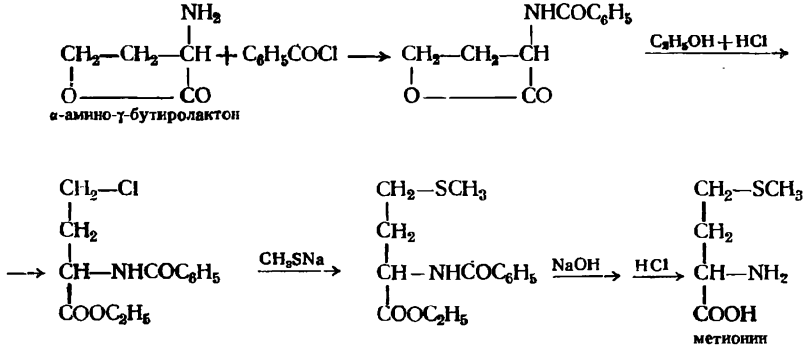
Олбертсон и Туллар [60] получили метионин с 80%-ным выходом из ацетиламиноциануксусного эфира и β-меттиоэтанола



Получение тиоаминокислот из α-амино-γ-бутиролактона

К стр. 895. За последние годы α-аминобутиролактон был широко использован для синтеза тиоаминокислот.

Один из первых вариантов синтеза заключался в защите аминогруппы бензоильным остатком и получении эфира γ-хлор-α-(N-бензоил)-аминомасляной кислоты, так как реакция между α-аминобутиролактоном и меркаптидом натрия не прошла. На образовавшийся эфир действовали меркаптидом натрия и после омыления выделяли метионин [61]

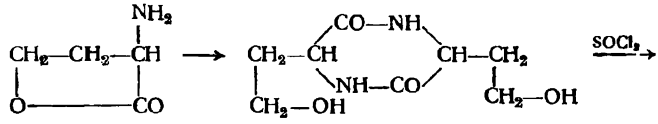


В дальнейшем было найдено, что α-амино-γ-бутиролактон при нагревании легко превращается в 3,6-ди-(2-оксиэтил)-2,5-дикето-

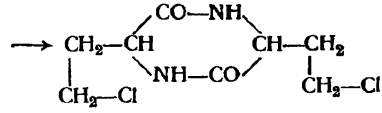
---

[58] Booth, Burnop, Jones, Soc. **1944**, 666.
[59] Kuhn, Quadbeck, B. **76B**, 527 (1943).
[60] Albertson, Tullar, Am. Soc. **67**, 502 (1945); см. также Goldsmith, Tishler, Am. Soc. **68**, 144 (1946).
[61] Hill, Robson, Bl. J. **30**, 248 (1938).

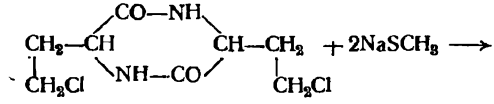
пиперазин (выход 55—60%). Последний при действии тионилхлорида дает 3,6-ди-(2-хлорэтил)-2,5-дикетопиперазин (выход 90—95%), который с меркаптидом натрия образует метионинангидрид. После омыления получают метионин с выходом 85—95% [62]

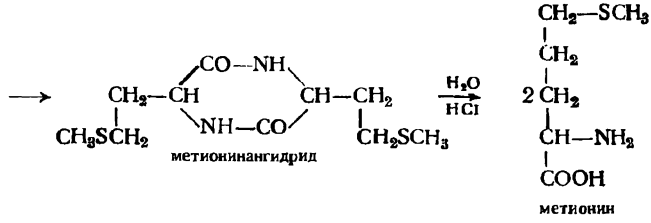


3,6-ди-(2-оксиэтил)-2,5-дикетопиперазин



3,6-ди-(2-хлорэтил)-2,5-дикетопиперазин





метионинангидрид

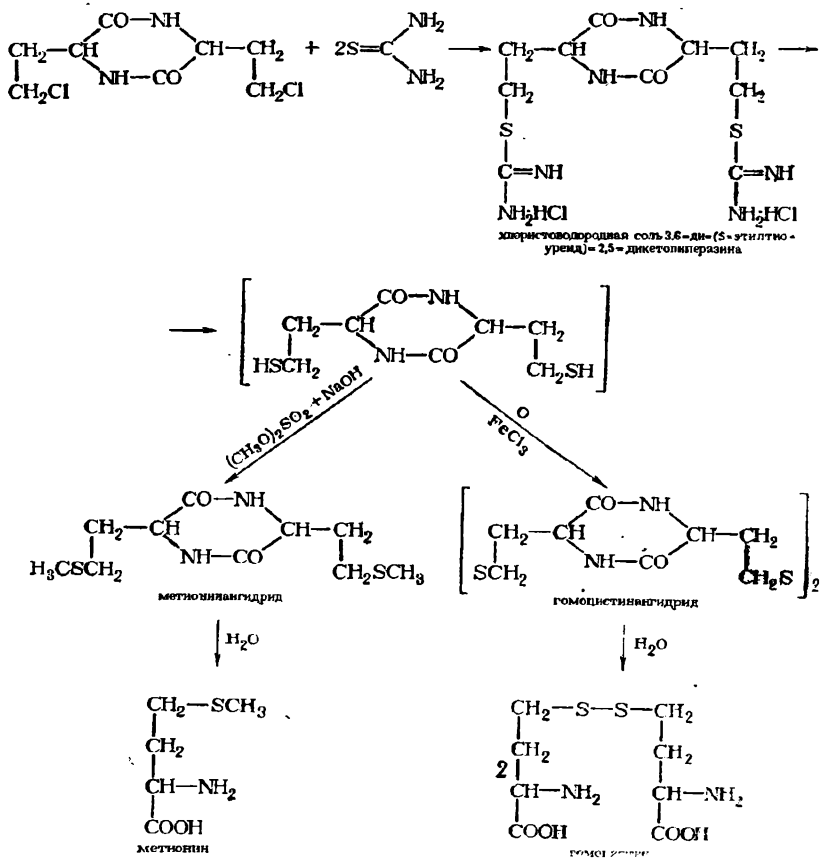
метионин

Еще лучшие результаты достигаются при действии на 3,6-ди-(2-хлорэтил)-2,5-дикетопиперазин тиомочевины [63]. При этом получается с почти количественным выходом хлористоводородная соль 3,6-ди-(S-этилтиоуреид)-2,5-дикетопиперазина. Если затем подействовать на это соединение диметилсульфатом в щелочной среде, то образуется метионин. Если же осторожно окислять его воздухом в присутствии хлорного железа,

---

[62] Snyder, Andreen, Cannon, Peters, Am. Soc. **64**, 2082 (1942).
[63] Snyder, Cannon, Am. Soc. **66**, 511 (1944).

а затем гидролизовать соляной кислотой, то получается гомоцистин

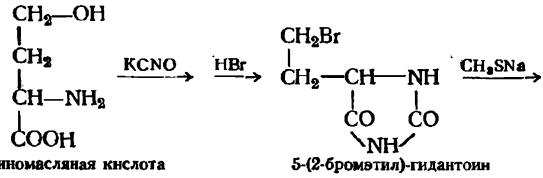


Метод получения α-амино-γ-бутиролактона заимствован у Феофилактова и Онищенко[64]. Для его получения α-ацето-γ-бутиролактон обрабатывают этилнитритом и получающийся α-нитрозо-γ-бутиролактон восстанавливают водородом (катализатор Ренея, палладий на угле или олово и соляная кислота).

Наконец, в 1945 г. было предложено синтезировать метионин *из γ-бутиролактона через гидантоин*[65]. γ-Бутиролактон последовательным действием брома и аммиака превращают в α-амино-γ-оксимасляную кислоту, которая реагирует с цианатом калия,

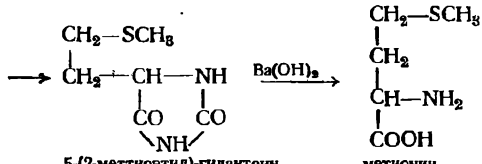
[64] Феофилактов, Онищенко, ЖОХ **9**, 304, 314 (1939).
[65] Livak, Britton, Vanderweele, Murray, Am. Soc. **67**, 2218 (1945).

а затем с бромистым водородом с образованием 5-(2-бромэтил)-гидантоина. Последний под действием меркаптида натрия образует 5-(2-метиоэтил)-гидантоин, легко гидролизующийся до метионина



γ-окси-α-аминомасляная кислота

5-(2-бромэтил)-гидантоин

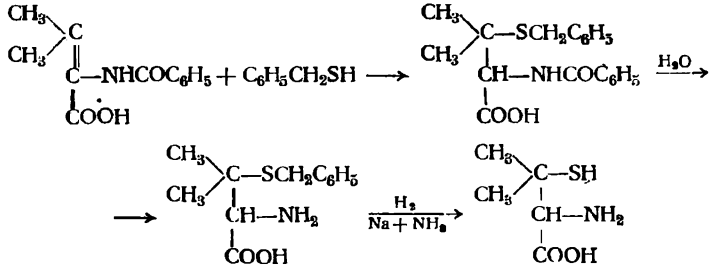


5-(2-меттиоэтил)-гидантоин (выход 73,5%)

метионин (выход 95%)

Азлактоновый синтез

К стр. 895. *Тиоаминокислоты можно получать азлактоновым методом.* Если на азлактон или на эфир N-бензоиламинокислоты, содержащей непредельную связь, подействовать бензилмеркаптаном, то образуется α-N-бензоилпроизводное бензилтиоаминокислоты, которое после омыления и восстановления натрием в жидком аммиаке переходит в тиоаминокислоту [66]. β, β-Диметилцистеин получен по этому способу действием бензилмеркаптана на α-N-бензоиламино-β,β-диметилакриловую кислоту с последующим омылением бензоильной группы и удалением бензильной группы восстановлением натрием в жидком аммиаке [67]

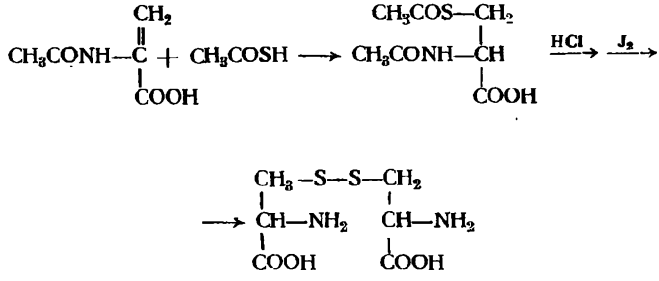


[66] Nicolet, J. Bi. **95**, 389 (1932); Carter, Stevens, Ney, J. Bi. **139**, 247 (1941).

[67] Savard, Richardson, Grant, Can. J. Research **24B**, 28 (1946); C. A. **40**, 6054 (1946).

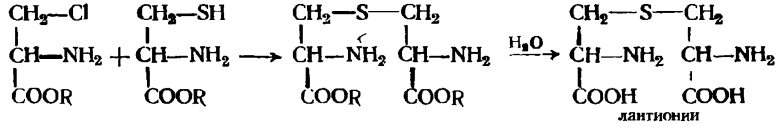
Синтез осуществлен также непосредственно с азлактоном [68].

Цистин и цистеин рекомендуют получать из α-ацетаминоакриловой и тиоуксусной CH_3COSH кислот в присутствии «аскаридола». После гидролиза и окисления иодом образуется 72% цистина [69]



Для получения цистеина гидролиз проводят без окислителя. Автор полагает, что этот метод может быть общим для синтеза тиоаминокислот.

Лантионин получают из эфира β-хлор-α-аминопропионовой кислоты и цистеина [70]



К стр. 895. О получении тиоаминокислот с изотопом серы см. [71]. О синтезе цистиновой кислоты окислением цистина бромом см. [71а].

О селеновых аналогах цистина см. [71б].

---

[68] Neher, Spillmann, Werner, Wettstein, Miescher, H. c. A. 29, 1874 (1946).

[69] Farlow, ам. пат. 2406362; C. A. 40, 7233 (1946).

[70] du Vigneaud, Brown, J. Bi. 138, 151 (1941).

[71] Tarver, Schmidt, J. Bi. 146, 69 (1942); Kilmer, du Vigneaud, J. Bi. 154, 247 (1944).

[71а] Organic Syntheses 20, 23 (1940).

[71б] Fredga, Svensk Kem. Tid. 43, 160 (1936); 49, 124 (1937); Painter, Am. Soc. 69, 229 (1947).

Диаминокислоты

К стр. 896. Ганьон, Годри и Кинг[72] отмечают, что им не удалось получить лизин и орнитин из цианоуксусного эфира. Однако в 1945 г. Олбертсон и Арчер[73] получили орнитин.

Расщепление циклических соединений

К стр. 897. Цитруллин может быть получен из α-пиперидона[74], который получается действием 30*N* серной кислоты на циклопентаноноксим

О синтезе цитруллина см. также[75].

АМИНОКИСЛОТЫ В БОЛЕЕ ШИРОКОМ ПОНЯТИИ

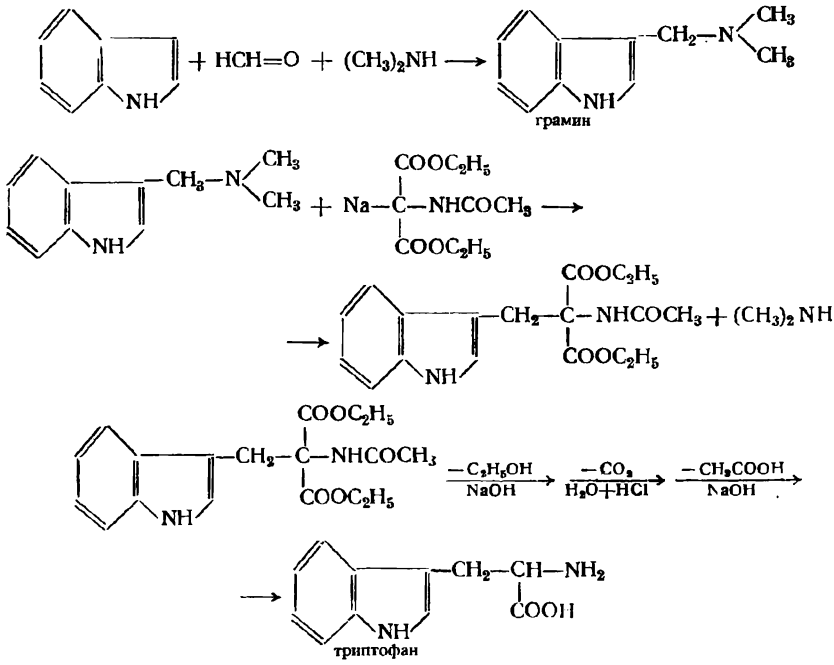
К стр. 899. Гистидин получен из ацетиламиномалонового эфира и 4- или 5-хлоримидазола с выходом 16%, считая на исходную фруктозу[76], а из ацетиламиноцианоуксусного эфира и 4-хлорметилимидазола с выходом 61%[77].

Снайдер с сотрудниками[78] и Олбертсон, Арчер и Сутер[79] предложили синтезировать триптофан из N-ацетиламиномалонового или N-ацетиламиноцианоуксусного эфира и грамина [3-(диметиламию)-метилиндола]. Грамин получался из индола, формальдегида и диметиламина. Выход триптофана из N-ацетиламино-

---

[72] Gagnon, Gaudry, King, Soc. **1944**, 13.
[73] Albertson, Archer, Am. Soc. **67**, 2043 (1945).
[74] Fox, Dunn, Stoddard, J. org. Chem. **6**, 410 (1941); см. также Кнуньянц, Роговина Римашевская, Сов. пат. 66682 (1946).
[75] Kurtz, J. Bi. **122**, 477 (1937—1938); Duschinsky, C. r. **207**, 735 (1938); Wada, Bi. Z. **224**, 420 (1930).
[76] Albertson, Archer, Am. Soc. **67**, 308 (1945).
[77] Albertson, Tullar, Am. Soc. **67**, 502 (1945).
[78] Snyder, Smith, Stewart, Am. Soc. **66**, 200 (1944); Snyder, Smith, Am. Soc. **66**, 350 (1944); Howe, Zambito, Snyder, Tishler, Am. Soc. **67**, 38 (1945); см. также Smith, Sogn, Am. Soc. **67**, 822 (1945); Hegedüs, H. c. A. **29**, 1499 (1946).
[79] Albertson, Archer, Suter, Am. Soc. **67**, 36 (1945); Jackman Archer, Am. Soc. **68**, 2105 (1946).

малонового эфира 66%, из N-ацетиламиноциануксусного 71%



Получение триптофана. Этиловый эфир α-ацетиламино-α-карбэтокси-β-(β′-индол)-пропионовой кислоты[80]. К кипящей смеси, состоящей из 1200 *мл* толуола (или ксилола) и 17 *г* порошкообразного едкого натра, помещенной в трехгорлую колбу емкостью 5 *л*, снабженную механической мешалкой, холодильником и трубкой для ввода азота, вносят 250 *г* (1,43 моля) грамина и 311 *г* (1,43 моля) ацетиламиномалонового эфира *. Смесь энергично перемешивают, пропуская ток азота и нагревая в течение 5 час. Выделение диметиламина, вначале очень обильное, почти прекращается к концу нагревания. Реакционную смесь фильтруют через горячую воронку и фильтрату дают охладиться до комнатной температуры; затем охлаждают несколько часов при 5°, фильтруют, промывают холодным толуолом и петролейным эфиром. Сухой продукт плавится при 158—159°. Выход 446 *г* (90%).

α-Ацетиламино-α-карбокси-β-(β′-индол)-пропионовая кислота. 33,62 *г* полученного выше эфира омыляют раствором из 19,2 *г* NaOH в 192 *мл* воды, нагревая 4 часа с обратным холодильником. Раствор обесцвечивают животным углем, охлаждают льдом и добавляют 50 *мл* холодной концентрированной соляной кислоты так, чтобы температура раствора не была выше 25°. Раствор охлаждают 4 часа, отфильтровывают яркорозовый осадок и сушат над $CaCl_2$ в вакуум-эксикаторе 14 час. Темп. пл. 136—139°. Выход сырого продукта 32 *г*. Чистый препарат получают после двухкратной перекристаллизации из 20%-ного спирта. Темп. пл. 144,5°.

---

[80] Howe, Zambito, Snyder, Tishler, Am. Soc. **67**, 38 (1945); Snyder, Smith, Am. Soc. **66**, 350 (1944).

* См. стр. 1245.

Триптофан. Смешивают 28 *г* неочищенной α-ацетиламино-α-карбокси-β-(β′-индол)-пропионовой кислоты с 120 *мл* воды и нагревают с обратным холодильником 2,5 часа. N-Ацетилтриптофан менее растворим, чем исходная кислота, и в некоторых случаях он частично кристаллизуется во время реакции. После конца декарбоксилирования вносят 16 *г* NaOH в 40 *мл* воды и нагревают еще 20 час. Щелочной раствор обрабатывают животным углем и подкисляют 24 *г* ледяной уксусной кислоты. Хотя тотчас и выпадает обильный белый осадок, но раствор оставляют стоять 12 час. в рефрижераторе. Осадок растворяют в 5 *г* NaOH, растворенных в 200 *мл* воды, обрабатывают животным углем и добавляют 100 *мл* 95%-ного спирта. Раствор нагревают до 70°, подкисляют 7,5 *мл* ледяной уксусной кислоты и оставляют стоять для медленного охлаждения. Выпавшие плоские кристаллы отфильтровывают, промывают по два раза 40 *мл* воды, 40 *мл* спирта и 30 *мл* эфира. Темп. пл. 272—280° с разложением. Выход 14 *г*. После двукратной перекристаллизации из 33%-ного спирта темп. пл. 275—282°.

Следует отметить, что грамин не стоек при нагревании выше 131° в пиридине или в ксилоле, содержащем порошкообразный едкий натр. Смесь грамина и ацетиламиномалонового эфира очень быстро темнеет на воздухе. Провести конденсацию грамина с дикетопиперазином или гидантоином не удалось.

Феофилактов и Онищенко, изучая реакции α-замещенных бутиролактонов, установили, что при действии HNO_2 или фенилдиазония образуются соответственно оксимацетат и фенилгидразон γ-бутиролактона. Оба соединения при восстановлении оловом и соляной кислотой образуют α-амино-γ-оксикислоты. Так, из α-ацето-δ-хлорвалеролактона образуется α-амино-γ-окси-δ-хлорвалериановая кислота, которая под действием аммиака легко и с хорошим выходом переходит в оксипролин [80а].

СВОЙСТВА И ПОВЕДЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Качественные реакции

К стр. 912. Аминокислоты дают с пентахлорфенолятом натрия и муравьиным альдегидом в щелочной среде осадок пентахлорфенола [81]. Автор указывает, что реакцию можно использовать как количественную.

По Тауберу [82] фенилаланин, тирозин, лейцин, гистидин, триптофан и треонин при нагревании образуют хромогены, которые извлекаются спиртом и становятся более яркими после добавления щелочи.

Триптофан и лейцин окрашиваются с селенистой кислотой в растворе серной кислоты соответственно в желто-коричневый и красный цвет [83].

С насыщенным раствором безводной сернокислой меди в концентрированной серной кислоте метионин дает желтую окраску. Эту реакцию можно использовать для обнаружения метионина

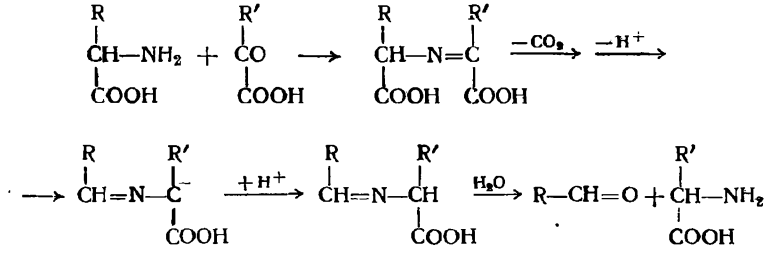
[80а] Феофилактов, Онищенко. ЖОХ **9**, 331 (1939).
[81] Baretto, Rev. quim. ind. **11**, 19 (1942); C. A. **37**, 1101 (1943).
[82] Tauber, Am. Soc. **66**, 310 (1944).
[83] Dewey, Gelman, Ind. Eng. Chem., An. Ed. **14**, 361 (1942); C. A **36**, 3750 (1942).

в образцах *l*-лейцина. Реакции мешают триптофан и тирозин [84]. Тутийя [85] предлагает сплавлять метионин с едким натром и отгонять образующийся метилмеркаптан в раствор изатина в серной кислоте. Появляется травянисто-зеленое окрашивание.

Об использовании хроматографии для качественного обнаружения аминокислот см. [86].

Действие кетокислот на аминокислоты

К стр. 916. Продолжая изучение механизма процесса переаминирования in vitro, Гербст и Риттенберг нашли [87], что *процесс перемещения двойной углерод-азотной связи не сопровождается перескоком α-водородного атома.* На опытах, где средой являлась тяжелая вода, авторы показали, что в молекулу входит водород из среды. Поэтому они полагают, что реакция идет по следующей схеме:



Сначала образуется шиффово осиование, затем происходит декарбоксилирование, отскок протона и перемещение двойной связи. К отрицательно заряженному углероду присоединяется протон из среды, и молекула распадается на альдегид и аминокислоту. Наряду с этим дейтерий замещает водород и в метильной группе в β-положении.

Опыты ставились с *α*-аминофенилуксусной и пировиноградной кислотами.

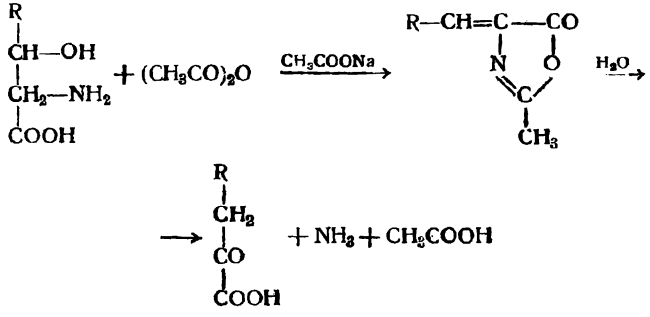
Превращение аминокислот в кетокислоты

Превращение аминокислот в кетокислоты в некоторых случаях идет очень гладко. При действии ацетилхлорида и пятихлористого фосфора на ацетиламинокислоты образуются ацетилированные иминокислоты, которые, при кислотном гидролизе распадаются до аммиака и кетокислоты [88].

---

[84] Sofin, Rosenblum, Shultz, J. Bi. **147**, 557 (1943).
[85] Tutiya, Bull. Chem. Soc. Japan **17**, 48 (1941); C. A. **36**, 3752. (1942).
[86] Consden, Gordon, Martin, Bi. J. **38**, 224 (1944).
[87] Herbst, Rittenberg, J. org. Chem. **8**, 380 (1943).
[88] Abderhalden, Rossner, H. **163**, 261 (1927).

Особенно легко превращаются в кетокислоты α-амино-β-оксикислоты; при их ацетилировании в качестве промежуточных соединений образуются ненасыщенные азлактоны, которые гидролитически распадаются до кетокислот [89]



Реакции аминокислот с дихлордиэтилсульфидом [90]

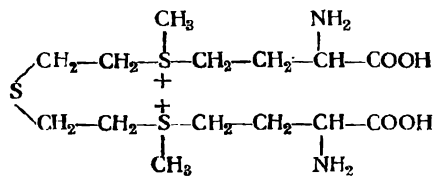
Дихлордиэтилсульфид образует с N-ацильными производными аминокислот в растворе бикарбоната эфиры типа

$$(CH_3CO{-}NH{-}CH(R){-}COO{-}CH_2{-}CH_2)_2S$$

Опыты ставились с гиппуровой кислотой, с ацетилдегидрофенилаланином (ацетиламинокоричная кислота) и с ацетил-дегидрофеиилаланил-дегидрофенил-аланином.

С солями аминокислот (гликоколя, аланина, лизина, α-бензоиллизинамида и глицил-глицина) в водных растворах бикарбоната при комнатной температуре реакция идет по аминогруппе; в кислой среде реакция не идет. При этом образуются вторичные амиды или тиазины.

Метионин реагирует по меттиогруппе, образуя соединение

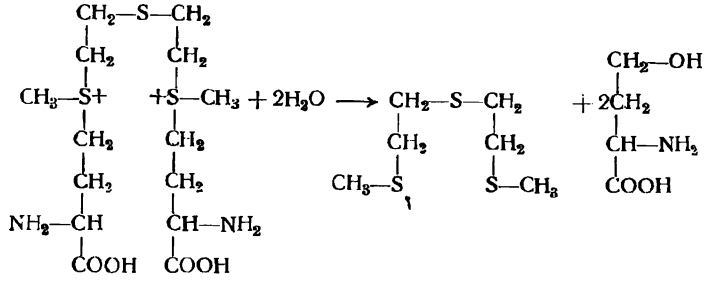


которое при нагревании до 100° с водой распадается до ди-(мет-

[89] Bergmann, Delis, A. 458, 76 (1927)

[90] Moore, Stein, Fruton, J. org. Chem. 11, 675 (1946); Stein, Moore, J. org. Chem. 11, 681 (1945).

тиоэтил)-сульфида и γ-окси-α-аминомасляной кислоты



Производные аминокислот

Соли

К стр. 916. Ван-Сляйк с сотрудниками [91] провели подробное исследование состава и растворимости фосфорновольфрамовых солей аминокислот. Они установили, что диаминокислоты осаждаются не в виде индивидуальных соединений, а в виде смешанных солей [92].

Зависимость образования серебряных солей из аминокислот и азотнокислого серебра от pH была подробно изучена Гарманом и Фрюгауф-Гайльманом [93]. При pH = 5 и pH = 10 аминокислоты образуют следующие количества серебряных солей (в эквивалентах Ag на 1 моль аминокислоты):

	pH = 5	pH = 10
Аланин	0	0,3
Аспарагин	0	0,51
Гликоколь	0	0,227
Глутаминовая кислота	0,07	0,62
Гистидин	0,10	2,02
Лейцин	0,09	1,03
Тирозин	0	1,89

О свойствах нитраниловой кислоты и возможности использования ее для осаждения и идентификации аминокислот см. [94].

Кальциевая соль пикрата гликоколя нерастворима в воде и, по мнению автора, может быть использоваиа для выделения гликоколя [95].

Аминокислоты легко выделяются из их хлористоводородных солей действием окиси этилена в растворе абсолютного спирта [96] (см. также стр. 1252, 1253).

---

[91] Van Slyke, Hiller, Dillon, J. Bi. **146**, 137 (1942).
[92] Van Slyke, Hiller, Mac-Fadyen, J. Bi. **141**, 681 (1941).
[93] Haarmann, Frühauf-Heilmann, Bi. Z. **309**, 13 (1941).
[94] Müller, H. **268**, 215 (1941); Marenzi, Villalonga, An. farm. bioquim. **11**, 105 (1940); C. A. **35**, 2442 (1941).
[95] Ferrari, Boll. sci. facoltà chim. ind. **1941**, 16; C. A. **37**, 3364 (1943).
[96] Kharasch, Fuchs, ам. пат. 2404503; C. A. **40**, 7233 (1946).

К стр. 924. Гринберг и Гольбрайх[97] получили медную соль гликоколя в двух кристаллических формах, отличающихся по растворимости.

Эфиры

К стр. 919. Н. Гаврилов и Л. Акимова[98] предложили следующий простой метод получения эфира гликоколя.*

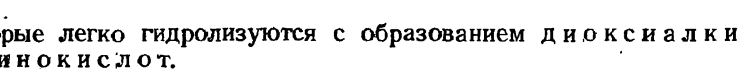
Получение этилового эфира гликоколя. 30 *г* хлоргидрата эфира гликоколя, высушенного над $CaCl_2$ и щелочью, тщательно смешивают с 12 *г* безводной окиси кальция, вносят в колбу Клайзена и перегоняют образовавшийся эфир гликоколя на масляной бане в вакууме при 10 *мм*. Эфир начинает отгоняться при 150° масляной бани, и перегонка заканчивается при 280°. Дестиллат содержит безводный эфир гликоколя. Тем. кип. 51,5° при 10 *мм*. Выход 22 *г* (99,3%).

Окись кальция необходимо получать из осажденного углекислого кальция и прогревать при 1200°. Следует убедиться в отсутствии углекислого кальция.

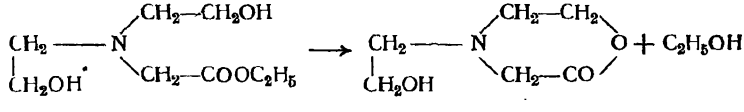
Метиловые эфиры получаются, по Френкель-Конрату[99], на холоду при действии на аминокислоты метиловым спиртом в присутствии 0,1—0,02 *N* соляной кислоты.

Изобутиловые, октиловые и додециловые эфиры α-аминоизомасляной кислоты труднорастворимы в воде и не циклизуются при комнатной температуре. При 210—220° октиловый эфир дает до 3% дикетопиперазина, додециловый 0,7%[100].

Эфиры гликоколя и аланина реагируют с окисью этилена, пропилена и т. д. по схеме[101]



которые легко гидролизуются с образованием диоксиалкиламинокислот.



которые легко гидролизуются с образованием диоксиалкиламинокислот.

Дикетопиперазины в этих условиях не реагируют.

N-Бензоиламинокислоты реагируют с окисью пропилена по карбоксилу. Однако выделить продукты реакции не удалось[102].

---

[97] Гринберг, Гольбрайх, ЖОХ **11**, 1039 (1941); Keefer, Am. Soc. **68**, 2329 (1946).

[98] Гаврилов, Акимова, ЖОХ **17**, 2101 (1947).

* См. также стр. 1282.

[99] Fraenkel-Conrat, Olcott, J. Bi. **161**, 259 (1945).

[100] Jacobson, Am. Soc. **68**, 2628 (1946).

[101] Киприанов, Укр. х мичи. ж. **2**, 235 (1926); **4**, 219 (1929); **6**, 93 (1931).

[102] Fraenkel-Conrat, Olcott, Am. Soc. **66**, 1420 (1944).

Эфиры аминокислот легко конденсируются. Так, при пропускании тока водорода, кислорода или азота через эфир гликоколя или через раствор его в бензоле или ксилоле образуются полипептиды. Они содержат от 12 до 20 остатков аминокислоты, если конденсировался этиловый эфир гликоколя, и от 18 до 30 остатков в случае метилового эфира. При нагревании этих полимеров до 130° удается получить более высокополимерные соединения с 42 и 110 остатками соответственно у этилового и метилового эфиров. Полимеры напоминают рог, они дают положительные нингидринную и биуретовую реакции [103].

Углекислота образует с эфирами аминокислот при низких температурах нестойкие карбамиповые соединения, которые также способны полимеризоваться [104].

Хлоргидраты эфиров аминокислот образуют в спиртовом растворе в присутствии CH_3COONa с медными или никелевыми солями салицилового альдегида или 2-окси-1-нафтальдегида внутрикомплексные медные или никелевые соли [105].

О производных эфиров аминокислот, которые могут служить детергентами, эмульгирующими средствами, инсектофунгисидами и пластификаторами, см. [106].

Ацильные и другие N- и O-производные

К стр. 921. *При ацилировании аминокислот обычно имеет место частичная рацемизация.* Это явление наблюдали при ацетилировании аминокислот уксусным ангидридом в уксусной кислоте, при бензоилировании в среде пиридина [107], при нитробензоилировании в водощелочной среде [108] и т. д.

Было установлено, что *явление рацемизации связано с образованием азлактонов* [107, 108], которые образуются тем легче, чем более полярен и более отрицателен ацилирующий агент. Так, при бензоилировании азлактоны образуются в большем количестве, чем при ацилировании хлорангидридами жирных кислот.

Интересную таблицу стойкости различных хлорангидридов кислот (см. стр. 1273) приводят Саундерс, Стеси и Уилдинг [109]. Авторы изучали скорость распада хлорангидридов кислот в водношелочном растворе, в котором обычно проводят ацилирование.

Кольб и Теннис [110] изучали скорость формилирования и ацетилирования аминокислот в среде безводной уксусной кислоты. За ходом реакции следили по уменьшению количества свободных аминогрупп. Принципиальных различий в скорости не наблюдалось.

[103] Frankel, Katchalski, Am. Soc. **64**, 2264, 2268 (1942).
[104] Frankel, Katchalski, Am. Soc. **65**, 1670 (1943).
[105] Pfeiffer, Offerman, Werner, J. pr. **159**, 313 (1942).
[106] Day, Jayne, ам. пат. 2203026; C. A. **37**, 887 (1943); Smith, Hansen, ам. пат. 2287836; 2289599; C. A **37**, 220 (1943); фр. пат. 85370; C. A. **36**, 2646 (1942).
[107] Carter, Handler, Stevens, J. Bi. **178**, 619 (1941).
[108] Karrer, Keller, Szönyi, H. c. A. **26**, 38 (1943); C. A. **37**, 5969 (1943); Karrer, Christoffel, H. c. A. **27**, 622 (1944).
[109] Saunders, Stacey, Wilding, Bi. J. **36**, 368 (1942).
[110] Kolb, Toennies, J. Bi. **144**, 193 (1942).

Хлорангидрид	Количество хлорангидрида, г	Количество 1N NaOH мл	Количество непрореагировавшего хлорангидрида через 2 мин. г	Количество прореагировавшего хлорангидрида, %
Метансульфохлорид	1,15	25	Исчезает почти мгновенно	100
Этансульфохлорид	1,29	25	То же	100
и. Пропансульфохлорид	1,43	25	Исчезает через 30 сек.	100
о-Толуолсульфохлорид	0,95	12,5	0,06	94,2
п-Толуолсульфохлорид	0,95	12,5	0,88	7,4
3,5-Динитробензоилсульфохлорид	0,67	6,25	0,58	13,4
β-Нафталинсульфохлорид	1,13	12,5	1,04	8,0
Бензоилхлорид	1,47	25	0,44	68,8
о-Нитробензоилхлорид	1,86	25	0,21	88,7
м-Нитробензоилхлорид	0,93	12,5	Исчезает через 90 сек.	100
п-Нитробензоилхлорид	0,93	12,5	То же	100
3,5-Динитробензоилхлорид	1,16	12,5	Исчезает через 40 сек.	100

При ацетилировании ε-аминогруппы лизина выгодно вести реакцию с медной солью. Последняя образует комплексное соединение по карбоксилу и α-аминогруппе, вследствие чего α-аминогруппа оказывается защищенной[111].

Бензоилирование аминокислот можно проводить с теоретическим количеством хлористого бензоила и щелочи при 1°. Таким путем были получены: бензоиламинофенилуксусная кислота (выход 97%), бензоилфенилаланин (89%) и бензоиламиномасляная кислота (88,4%) [112].

Динитробензоильные производные β-аланина и ε-аминогексановой кислоты, в отличие от динитропроизводных других аминокислот и от динитробензойной кислоты, можно осадить из водного раствора не только разбавленной соляной, но и разбавленной уксусной кислотой.

Серин образует с динитробензоилхлорангидридом только N-производные с 20%-ным выходом. Повидимому, одна карбоксильная группа снижает реакционную способность гидроксила, но не влияет на аминогруппу, а две, как у аспарагиновой кислоты, тормозят реакцию и с аминогруппой. Лизин дает ди-(3,5-динитробензоил)-лизин [113].

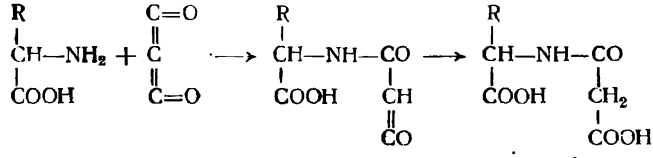
3,5-Динитробензоильные производные лейцина и валина можно использовать для разделения изомеров [114].

[111] Neuberges, Sanger, Bl. J. **37**, 515 (1943).
[112] Steiger, J. org. Chem. **9**, 396 (1944).
[113] Saunders, Soc. **1938**, 1397; см. также Town, Bl. J. **35**, 578 (1941) Organic Syntheses **22**, 48 (1942).
[114] Town, Bl. J. **35**, 578 (1941).

Получение хлорангидрида 3,5-динитробензойной кислоты[109]. 3-5-Динитробензойная кислота. В литровой колбе с обратным холодильником растворяют 50 *г* бензойной кислоты в 230 *мл* концентрированной серной кислоты. Затем постепенно прибавляют 73 *мл* азотной кислоты уд. веса 1,5, сильно взбалтывая и охлаждая колбу ледяной водой. В результате реакции, которая идет при сильном разогревании, образуется прозрачная желтая жидкость. Ее постепенно нагревают в течение 45 мин. на водяной бане до 100°. При 70—80° реакция иногда становится бурной и реакционную смесь охлаждают холодной водой. Продолжают нагревание при 100° в течение 15 мин., время от времени встряхивая колбу. Затем переносят на масляную баню, нагретую до 100°, доводят температуру бани в течение 30 мин. до 130° и нагревают при 130—140° 1 час (общее время нагрева 2,5 ч.). Смеси дают остыть до 96°. В это время начинается кристаллизация, которую ускоряют встряхиванием. Содержимое колбы выливают в 3—4 *л* ледяной воды. Выпавшую динитробензойную кислоту отфильтровывают, промывают водой и сушат. Темп. пл. 204°.

Хлорангидрид 3,5-динитробензойной кислоты. 30 *г* 3,5-динитробензойной кислоты смешивают с 33 *г* PCl_5 и нагревают с обратным холодильником на масляной бане при 120—130° 1 ч. 15 мин. Затем отгоняют хлорокись фосфора при 20 *мм* и 25° водяной бани, доводя под конец температуру бани до 110°. При охлаждении хлорангидрид 3,5-динитробензойной кислоты застывает в коричневую массу. Его перекристаллизовывают из четыреххлористого углерода. Темп. пл. 66—68°. Выход 25 *г* (77%).

Реакция аминокислот с недокисью углерода протекает по следующей схеме:



Аналогично реагирует с недокисью углерода эфир гликоколя. Лизин образует производные по ε- и α-аминогруппам. Гуанидииная группа аргинина, имидазольная гистидина и гидроксильная серина не реагируют. N-Карбобензокситирозин образует ди- и моно-(N-карбобензокси)-О-малонаты[115].

Начиная с 1940 г., появилась целая серия работ, посвященных получению О-производных оксиаминокислот.

Так, Саками и Тениис[116], основываясь на наблюдении, что аминогруппа в α-аминокислотах не реагирует с уксусным ангидридом в безводной уксусной кислоте в присутствии хлорной кислоты, разработали метод получения О-ацетильных производных оксиаминокислот. Ими получены О-ацетилпролин, О-ацетил-*d,l*-серин, О-ацетил-*d,l*-треонин и О-ацетилтирозин с выходами соответственно 83%, 95%, 84% и 91%.

Получение О-ацетилоксиаминокислот. К 50 миллимолям порошкообразной оксиаминокислоты прибавляют 100 *мл* 0,6*М* раствора хлорной кислоты в уксусной кислоте. После полного растворения добавляют уксусный ангидрид в количестве, эквимолекулярном оксиаминокислоте и всей воде в растворе, с 40%-ным избытком. Уксусный ангидрид прибавляют медленно при охлаждении и легком взбалтывании. Смесь оставляют стоять 1 час при комнатной температуре в склянке с притертой пробкой. Затем добавляют 2 *мл* воды для разложения непрореагировавшего уксусного ангидрида и через час 80 миллимолей амиламина при охлаж-

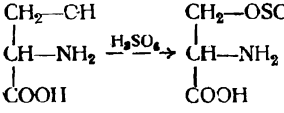
[115] Tracy, Ross, J. Bi. **142**, 871 (1942); Ross, Green, J. Bi. **137**, 105 (1941).
[116] Sakami, Toennies, J. Bi. **144**, 203 (1942).

денни. В некоторых случаях О-ацетильное пронзводное выпадает само при стоянии. Его можно осадить спиртом, ацетоном, эфиром, хлороформом и т. д.

Кольб и Теннис [117] считают, что в этих условиях реагируют также индольная группа триптофана, группа —SH цистеина и, повидимому, гуанидинная группа аргинина. Но эти факты установлены только косвенным путем. Авторы разработали количественный метод определения оксигрупп в оксиаминокислотах.

О-Фосфатные производные тирозина, оксипролина, серина и треонина получены нагреванием с фосфорной кислотой и пятиокисью фосфора при 100°. Свинцовые соли этих соединений нерастворимы в воде. Все полученные соединения гидролизуются 1*N* HCl при 100° и фосфатазой кишечника и почек, но устойчивы по отношению к 0,5*N* и 1*N* NaOH при 37° [118].

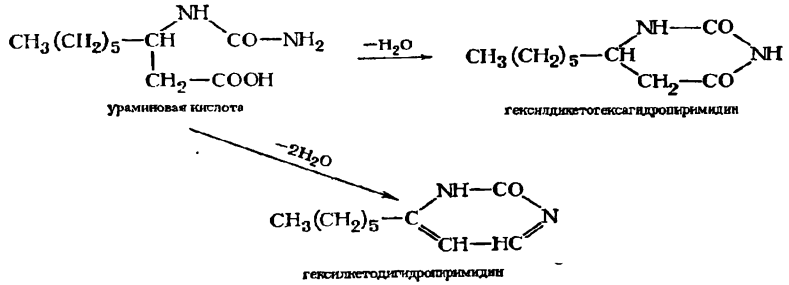
Концентрированная серная кислота при температуре ниже 0° дает с β-оксиаминокислотами жирного ряда О-сульфатные производные [119]. Аминогруппа в этих условиях не реагирует



В цистеине реагирует группа —SH. Тирозин образует О-производные и сульфируется. Пользуясь этой реакцией, авторы определяли число свободных оксигрупп в белке.

Действие цианата калия

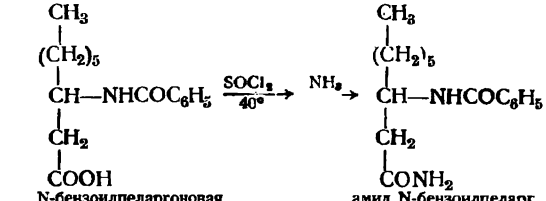
К стр. 923. β-Аминокислоты (β-фенилаланин, β-пиперонилаланин и пеларгоновая кислота) образуют при нагревании с цианатом калия или с мочевиной ураминовые кислоты и их фенильные и нафтильные производные, которые при нагревании с соляной кислотой переходят в производные пиримидинового ряда. Так, ураминовая кислота, полученная из пеларгоновой, дает гексилдикетогексагидропиримидин и гексилкетодигидропиримидин [120]



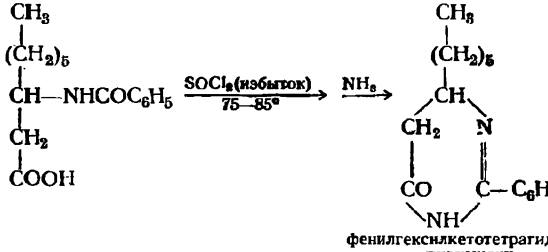
[117] Kolb, Toennies, J. Bi. 144, 193 (1942).
[118] Plimmer, Bi. J. 35, 461 (1941).
[119] Reitz, Ferrel, Fraenkel-Conrat, Olcott, Am. Soc. 68, 1024 (1946).
[120] Родионов. Изв. АН СССР 1945, 233; Родионов, Вязкова, ЖОХ 65, 528 (1934); Родионов, Зворыкина, Изв. АН СССР 1943, 216.

Хлорангидриды

К стр. 924. N-Бензоил-β-аминокислоты при реакции с хлористым тионилом и последующей обработке сухим аммиаком образуют, в зависимости от условий реакции, амиды или замещенные тетрагидропиримидины [121]



N-бензоилпеларгоновая кислота — амид N-бензоилпеларгоновой кислоты



фенилгексилкетотетрагидропиримидин

Реакции с альдегидами

К стр. 925. Реакция формальдегида с аминокислотами изучена очень подробно. Физико-химические исследования дают основания полагать, что аминогруппа может образовывать нестойкие оксиметиленовые производные с одной или двумя молекулами формальдегида

$$R—NH_2 + CH_2O \rightleftarrows R—NH—CH_2OH$$
$$R—NH_2 + 2CH_2O \rightleftarrows R—N(CH_2OH)_2$$

Однако различные аминокислоты, в особенности те, которые содержат другие функциональные группы, кроме одной амино- и одной карбоксильной, могут образовывать еще целый ряд других соединений [122].

Взаимодействием ароматических альдегидов с аминокислотами были получены эфедрин, нонэфедрин, адреналин и т. д.

Реакции алкилирования

К стр. 928. При метилировании β-оксиаминокислот диметилсульфатом также идет распад метилпроизводных с образованием

[121] Родионов, Изв. АН СССР **1945**, 233; Родионов, Зворыкина, Изв. АН СССР **1943**, 216.

[122] French, Edsall, Adv. in Protein Chem. **2**, 227, 1945.

бетаина. Наряду с этим образуется тетраметиламмониевое основание[123].

Бензолсульфопроизводные аминокислот

$$C_6H_5SO_2—NH—\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}—COOH$$

легко алкилируются галоидалкилами, если алкил содержит не более 5 углеродных атомов. После гидролиза получаются N-алкилированные аминокислоты. Для введения алкила с бо́льшим числом углеродиых атомов можно пользоваться эфирами или еще лучше нитрилами аминокислот[124].

При взаимодействии 3,5-динитрофторбензола с аминокислотами образуются 3,5-динитрофенилпроизводиые аминокислот[125]. Их используют для определения свободных аминогрупп в белках.

Отношение к окислителям

К стр. 929. Персульфат калия окисляет аминокислоты при кипячении в щелочной среде так же, как перекись водорода. Из лейцина образуется изовалериановый альдегид с выходом 45%, из изолейцина метилэтилацетальдегид с выходом 33%. Пролин превращается в пирролин[126].

Аминокислоты окисляются в 88%-ном растворе муравьиной кислоты, содержащем 3% перекиси водорода. Окислителем является образующаяся в некотором количестве пермуравьиная кислота. Легче всего окисляются метионин, цистин и триптофан, труднее — тирозин[127].

При электролизе гликоколя, аланина и глутаминовой кислоты в азотной кислоте образуется щавелевая кислота[128].

Электролиз лейцина в разбавленной серной кислоте идет в двух направлениях: 1) образуется изовалериановый альдегид, который окисляется до кислоты, аммиака и углекислоты; 2) образуется изовалеронитрил, углекислота и вода[129].

Метионин распадается при электролизе до *l*-метионинсульфона[130], сероводорода и метилмеркаптана.

О влиянии металлов и металлических комплексов на окисление сульфгидрильной группы см. обзор[131]

---

[123] Dakin, J. Bi. **140**, 847 (1941).

[124] Cocker, Harris, Soc. **1940**, 1290.

[125] Sanger, Bi. J. **39**, 507 (1945); см. также Abderhalden, Stix, H. 129, 43 (1923).

[126] Lang, H. **241**, 68 (1936).

[127] Toennies, Homiller, Am. Soc. **64**, 3054 (1942).

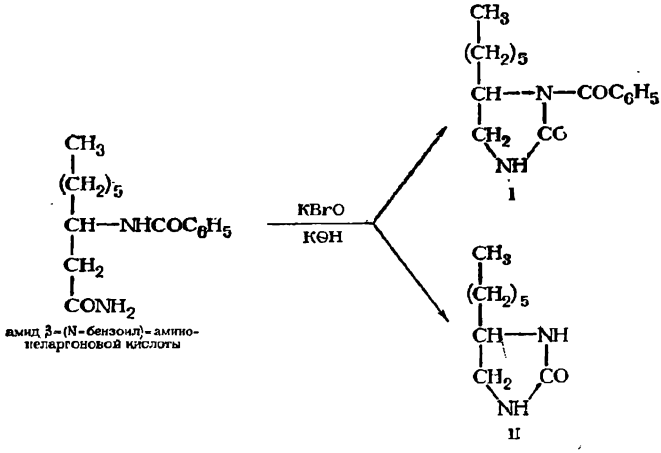
[128] Takayama, J. Chem. Soc. Japan **62**, 31 (1941); C. A. **37**, 4052 (1943).

[129] Takayama, Miduno, J. Chem. Soc. Japan **62**, 252 (1941); Takayama, Tubuku, J. Chem. Soc. Japan **62**, 34 (1941); C. A. **1943**, 4052; **63**, 485 (1942); C. A. **37**, 4052 (1943); см. также Takayama, Matsusaki, Tubuku, Bull. Chem. Soc. Japan **17**, 45, 53, 109 (1942); C. A. **41**, 4470 (1947).

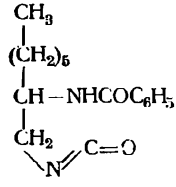
[130] Takayama, Miduno, J. Chem. Soc. Japan **63**, 485 (1942); C. A. **41**, 3055 (1947).

[131] Bernheim, Bernheim, Cold Spring Harbor Symposia Quant, Biol. **7**, 174 (1939).

К стр. 932. Амид β-бензоиламинопеларгоновой кислоты при перегруппировке по Гофману образует два вещества: бензоильное производное гексилглиоксалидона (I) и гексилглиоксалидон (II)



Это указывает на то, что в качестве промежуточного соединения образуется изоциановый эфир



Аналогичные результаты получены с амидом карбэтоксипроизводного β-аминопеларгоновой кислоты [132].

Дезаминирование

К стр. 932. Обзор по дезаминированию см. у Виланда [133].

В 1944 г. Штайгер [134] выдвинул новый механизм реакции дезаминирования аминокислот. Он указывает, что образование иминокислоты в качестве промежуточного соединения может итти не только путем дегидрирования, но и путем окисления аминогруппы до оксиминогруппы с последующей потерей воды. Штайгер подтверждает свои теоретические положения экспериментом.

---

[132] Родионов, Изв. АН СССР **1945**, 233; Родионов, Зворыкина, Изв. АН СССР **1943**, 216.

[133] **Wieland**, Ch. **55**, 147 (1912).

[134] **Steiger**, J. Bi. **153**, 691 (1944).

Схема дезаминирования по Виланду

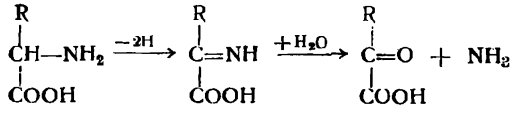
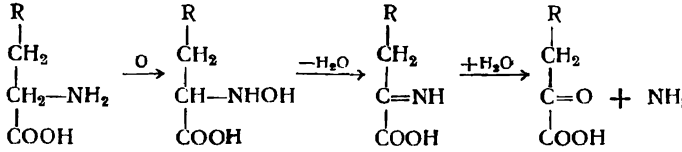


Схема дезаминирования по Штайгеру



Реакции с углеводами

К стр. 932. Кузин и Полякова [135] установили, что углеводы реагируют с аминокислотами свободным полуацетальным гидроксилом. Реакция идет в щелочной среде. Образуются соединения типа N-глюкозидов. В нейтральной и кислой среде они легко гидролизуются с образованием исходных продуктов. Получен *d*-глюкозид лизина [136].

Отношение к нагреванию

К стр. 932. Яичников [137] исследовал термическое расщепление аминокислот. При 220—225° в течение 4 час. ни одна из аминокислот не разложилась полностью. Быстрее всего распадается цистин, медленнее — тирозин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты.

Из смеси глутаминовой кислоты и аспарагина при нагревании в водном растворе до 100° в присутствии солей железа или марганца образуется амид никотиновой кислоты. Кроме глутаминовой кислоты с аспарагином реагируют и другие аминокислоты, которые можно расположить по их реакционной способности в следующий ряд:

метионин > пролин > цитруллин > орнитин > аргинин > фенилаланин > оксипролин > тирозин > лизин > серин > треонин

Тот же эффект наблюдается, если аспарагин нагревать с α-кетоглутаровой, глутаровой, фумаровой, малеиновой и щавелевоуксусной кислотами [138].

---

[135] Кузин, Полякова, Биохимия 6, 113 (1941); см. также Boretti, Chimie Industry **20**, 31 (1944); C. A. **40**, 6424 (1946).

[136] Степанов, Мамаева, Биохимия **9**, 10 (1944).

[137] Яичников, ЖОХ **15**, 650 (1945).

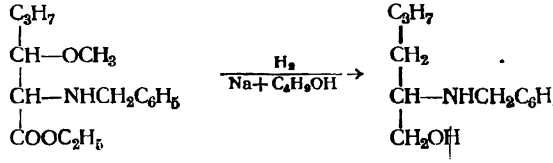
[138] Bovarnick, J. Bi. **148**, 151 (1943); **149**, 301 (1943); **151**, 467 (1943); **153**, 1 (1944).

Отношение к восстановителям

К стр. 933. Мозинго с сотрудниками [139] нашли, что при восстановлении тиоаминокислот водородом, адсорбированным на катализаторе Ренея, отщепляется сера и образуются моноаминокислоты. Из бензоил-*l*-цистина получен бензоил-*l*-аланин, из бензоил-*d*, *l*-метионина бензоиламиномасляная кислота.

Цистин можно восстановить до цистеина, пользуясь палладиевым катализатором (подложка — поливиниловый спирт) [140].

Эфир α-бензиламино-β-метокси-н.капроновой кислоты восстанавливается натрием в бутиловом спирте до 2-бензиламиногексаиола-1 [141]



Свойства и поведение бетаинов

(см. также стр. 1278)

К стр. 938. Бетаины с очень длинной углеродной цепью (с 14—16 метиленовыми группами между полярными группами), например ε-триметилпентадекабетаин и π-триметилгептадекабетаин, подобно α-бетаину при нагревании до температуры плавления перегруппировываются почти количественно в изомерные эфиры [142].

Расщепление аминокислот на оптически активные компоненты

К стр. 988 и 990. Расщепление аминокислот на оптически активные компоненты значительно упрощается, если для ацилирования аминогруппы пользоваться оптически активными кислотами.

Ацилированные аминокислоты представляют в этом случае уже не рацемическую смесь, а *смесь диастереоизомеров, которую можно разделить кристаллизацией.* Для ацилирования пользовались хлорангидридом *l*-ментооксиуксусной кислоты, который в холодном щелочном растворе легко образует с аминокислотами ацильные производные. Таким образом, были разделены на оптические антиподы аланин, валин и фенилглицин [143].

---

[139] Mozingo, Wolf, Harris, Folkers, Am. Soc. **65**, 1013 (1943).
[140] Kavanagh, Am. Soc. **64**, 2721 (1942).
[141] Niemann, Redemann, Am. Soc. **68**, 1932 (1946).
[142] Kuhn, Giral, B. **68**, 387 (1935).
[143] Holmes, Adams, Am. Soc. **56**, 2093 (1934); см. также Pacsu, Mullen, J. Bi. **136**, 335 (1940); Weil, Kuhn, H. c. A. **27**, 1648 (1944); **29**, 784 (1946); Fredga, Svensk Kem. Tid. 54, 26 (1942).

Расщепление можно провести также, пользуясь *d*-аминооксидазой, которая окисляет *d*-аминокислоты, но не затрагивает *l*-форму. Например, из *d, l*-аланина можно получить *l*-аланин с выходом 85%[144].

ДИКЕТОПИПЕРАЗИНЫ

Получение

Получение нагреванием аминокислот

К стр. 992. Санье[144a] рекомендует следующий метод получения дикетопиперазинов.

5 *г* аминокислоты нагревают 35—60 мин. с 6-кратным по весу количеством гликоля. Спустя ночь стояния на холоду выпадает дикетопиперазин. Выход около 50%. Из маточника после упаривания в вакууме и перекристаллизации последовательно из воды, спирта и ацетона выделяют еще 10—20% дикетопиперазина.

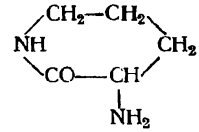
При реакции происходит *полная рацемизация* аминокислот. Аминокислоты с аминогруппой, связанной с четвертичным атомом углерода, не циклизуются.

Получены глицинангидрид (выход 66,9%), аланинангидрид (70,2%), ангидрид α-аминомасляной кислоты (72,8%), иорвалинангидрид (63,8%), валинангидрид (56,8%), лейцинангидрид (40%).

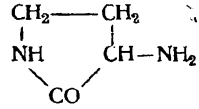
Автор описывает также метод получения смешанных дикетопиперазинов.

Получение нагреванием эфиров аминокислот

К стр. 992. Катчальский, Гросфельд и Френкель[145] установили, что Фишер и Сузуки[146] не получили лизинангидрида при нагревании метилового эфира лизина до 100°. К тому же выводу пришел Адамсон[147]. После нагревания метилового эфира лизина до 100° в течение 2 час. он выделил 3-аминопиперидон-2



Аналогично реагирует метиловый эфир α,γ-диаминомасляной кислоты с образованием 3-аминопирролидона



[144] Duschinsky, Jeannerat, C. r. **208**, 1359 (1939).
[144a] Sannié, Bl. **9**, 487 (1942); C. A. **37**, 5065 (1943).
[145] Katchalski, Grossfeld, Frankel, Am. Soc. **68**, 879 (1946).
[146] Fischer, Suzuki, B. **38**, 4173 (1905).
[147] Adamson, Soc. **1943**, 39.

Лизинангидрид получен из метилового эфира ε-N-карбобензоксилизина. Карбобензоксигруппы удалялись иодистым фосфонием; восстановить их каталитически не удалось [145].

О синтезе метионинангидрида см. стр. 1261.

Можно выделять эфир гликоколя из его хлористоводородной соли пропусканием тока аммиака через раствор соли в хлороформе. При этом выпадает хлористый аммоний, нерастворимый в хлороформе. После фильтрования и отгонки хлороформа получается с количественным выходом эфир гликоколя, который легко циклизуется. Выход дикетопиперазина составляет 66%, считая на хлористоводородную соль эфира гликоколя [148].

Кузин и Полякова [149] нашли, что прибавление к эфиру гликоколя эквимолекулярного количества фруктозы, глюкозы или галактозы активирует реакцию циклизации. Авторы высказывают предположение, что углевод соединяется карбонильной группой с аминогруппой эфира гликоколя и это промежуточное соединение циклизуется с одновременным отщеплением углевода.

Получение из дипептидов

К стр. 993. Изучена скорость циклизации эфиров пептидов гликоколя и аланина в водных растворах при 37°. Эфиры аланина в этих условиях не циклизуются. Глицилаланин переходит в ангидрид на 85%, а аланилглицин на 64% [150].

Некоторые дипептиды отличаются особенно сильно выраженной способностью к циклизации. Так, образование дикетопиперазинов наблюдается при восстановлении карбобензоксиглицил-пролиниамида в кислой среде [151] и при восстановлении карбобензоксипролил-пролина [152]. Однако карбобензоксиглицил-*l*-пролин и карбобензоксиглицил-*l*-оксипролин не циклизуются и образуют соответствующие дипептиды.

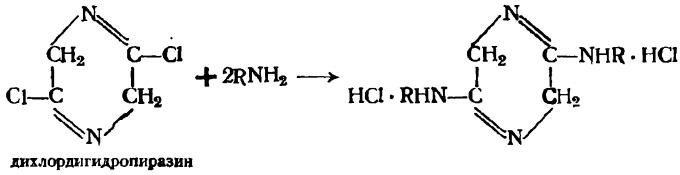
Свойства и поведение

К стр. 994 и 998. В 1947 г. Гаврилову и Акимовой [153] впервые удалось осуществить *связь между производными дикетопиперазина и аминокислотами и пептидами.* Были получены соединения типа амидиинов. При действии эфиров аминокислот на дихлорди-

---

[148] Viscontini, C. r. **221**, 445 (1945).
[149] Кузин, Полякова, Биохимия **5**, 86 (1940).
[150] Agren, Ark. **14B**, № 21, 6 (1940); C. A. **35**, 3968 (1941).
[151] Smith, Bergmann, J. Bi. **153**, 641 (1944).
[152] Abderhalden, Nienburg, F. **13**, 573 (1933).
[153] Гаврилов, Акимова, ЖОХ **17**, 2101 (1947).

гидропиразины получены амидины хлоргидратов эфиров аминокислот и пептидов



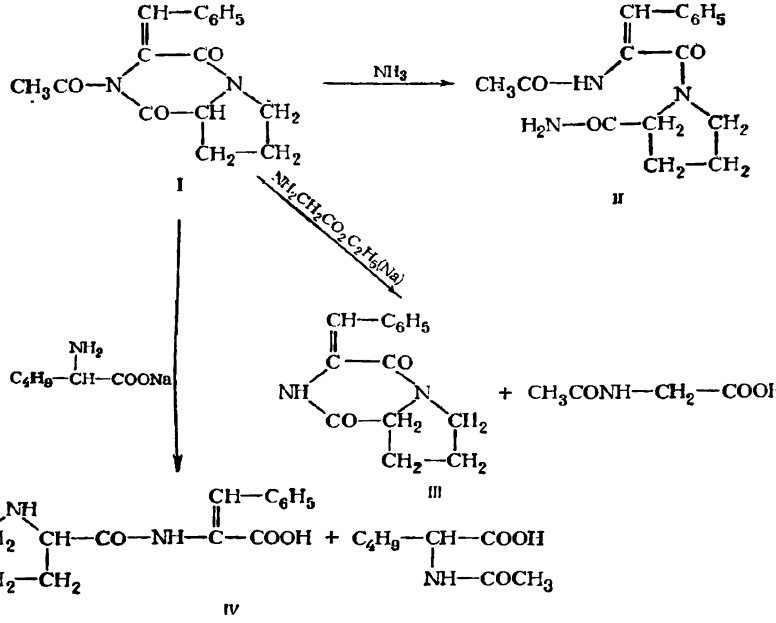
дихлордигидропиразин

где RNH_2=1) $NH_2—CH_2COOC_2H_5$
2) $NH_2—CH(CH_3)COOC_2H_5$
3) $NH_2—CH(CH_2COOC_2H_5)COOC_2H_5$
4) $NH_2—CH_2CO—NH—CH_2CO—NH—CH_2COOC_2H_5$

Эти соединения дают пикриновую и биуретовую реакции и расщепляются пепсином в 1%-ной соляной кислоте и кишечным соком при pH 7—8.

Гистидинангидрид не расщепляется ферментами [154].

Бергман и Тицман [155] изучали свойства N-ацилированных ненасыщенных дикетопиперазинов с третичными атомами азота на примере ацетилдегидрофенилаланил-пролинангидрида (I)



[154] Паршин, Николаева, Биохимия **12**, 179 (1947).
[155] Bergmann, Tietzman, J. Bi. **165**, 535 (1944).

В отличие от насыщенных дикетопиперазинов, он мало устойчив: легко рацемизуется в водном растворе уксуснокислого натрия. Под действием аммиака расщепляется кольцо и образуется амид (II). Под действием эфира гликоколя или его натриевой соли отщепляется ацетильная группа и образуются *d,l*-дегидрофенилаланил-*l*-пролинангидрид (III) и ацетуровая кислота. С натриевой солью лейцина тоже отщепляется ацетильная группа, но образуется *d,l*-пролилдегидрофенилаланин (IV) и ацетиллейцин.

Подобного рода перескок ацетильной группы наблюдался ранее в реакциях ацетилдикетопиперазина и ацилированного в имидазольном кольце гистидина с аргинином [156].

К стр. 995. Реакция дикетопиперазинов с пикриновой кислотой, повидимому, может быть исцользована как количественная [157].

К стр. 998. Об отношении дикетопиперазинов к ферментам см. стр. 1283.

ПОЛИПЕПТИДЫ

Получение

Получение из эфиров аминокислот и пептидов

К стр. 998. За последние годы была подробно изучена реакция конденсации эфиров аминокислот и эфиров пептидов [158]. Оказалось, что метиловый эфир диглицилглицина очень легко конденсируется в неводных средах до метилового эфира пентаглицилглицина, что представляет, повидимому, хороший способ получения последнего. Однако приложение этого метода к эфирам пептидов, содержащих другие аминокислоты, не дало удовлетворительных результатов.

Метиловый эфир гексапептида, нагретый до 110°, конденсируется, образуя соединения с 12, 24, 48 и 96 аминокислотами. Реакцию контролировали по метоксильному числу. Все полученные соединения дают ясную биуретовую реакцию.

Получение метилового эфира диглицилглицина. 4,8 *г* хлоргидрата метилового эфира диглицилглицина в перегонной колбе суспендируют в 10 *мл* охлажденного льдом метилового спирта. Затем при перемешивании при 0° прибавляют по каплям 2%-ный раствор метилата натрия в метиловом спирте, содержащий на 3% натрия меньше, чем требуется по теории. Реакционную смесь тотчас выпаривают в вакууме досуха при 30° и остаток экстрагируют многократно при 40° сухим хлороформом порциями по 10 *мл*. Профильтрованные вытяжки соединяют и к холодному раствору прибавляют абсолютный эфир или петролейный эфир до появления мути. При стоянии на холоду быстро выпадает метиловый эфир трипептида. Выход почти количественный. Константы совпадают с указанными Фишером.

---

[156] Bergmann, Zervas, H. **175**, 145 (1928); Bergmann du Vigneaud, Zervas, B. **62**, 1909 (1929).

[157] Frankel, Katchalski, Am. Soc. **64**, 2264 (1942).

[158] Pacsu, Wilson, J. org. Chem. **7**, 117 (1942).

Получение метилового эфира пентаглицилглицина. 3 *г* кристаллического эфира трипептида растворяют в 30 *мл* холодного абсолютного метилового спирта и быстро фильтруют через активированный уголь. После 3-дневного стояния при комнатной температуре выпадает тяжелый осадок. Его отфильтровывают через воронку с пористым фильтром и промывают абсолютным метиловым спиртом. Выход 1 *г* чистого эфира гексапептида. Из фильтрата после многодневного стояния выпадает еще 0,7 *г* эфира гексапептида.

О конденсации эфиров аминокислот см. стр. 1272.

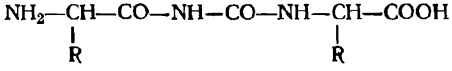
Изучение скорости алкоголиза эфиров полипептидов гликоколя [159,160] показало, что скорость отщепления одной молекулы гликоколя увеличивается в 4 раза от диглицина к триглицину, почти постоянна для эфиров три-, тетра- и пентаглицинов и вновь возрастает у гексапептидов.

Получение при помощи галоидацилпроизводных

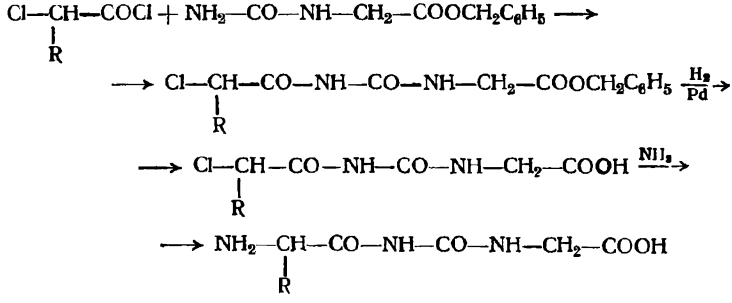
К стр. 1001. Об условиях получения трипептидов из соответствующих бромацилированных дипептидов см. [160].

Попытки синтезировать пептиды β-аминокислот из β-хлорацилзамещенных аминокислот не увенчались успехом [161].

В 1943 г. был впервые получен новый тип пептидов — карбаминовокислые пептиды [162]



Путь синтеза следующий: действуют хлорацилхлоридом на бензиловый эфир гидантоиновой кислоты. Затем удаляют бензильный остаток восстановлением на коллоидном палладии и аминируют жидким аммиаком



Авторы подробно изучили свойства этих пептидов.

---

[159] Glasstone, Hammel, Am. Soc. **63**, 2003 (1941).
[160] Wilson, Pacsu, J. org. Chem. **7**, 126 (1942).
[161] Dyer, Ballard, Am. Soc. **59**, 1697 (1937).
[162] Corwin, Damerel, Am. Soc. **65**, 1974 (1943).

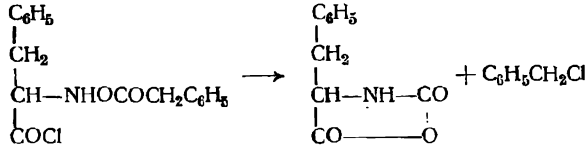
Получение действием азида натрия

К стр. 1002. Галоидозамещенные эфиры, амиды и нитрилы дают с азидом натрия азидопроизводные, которые можно затем восстановить до аминосоединений амальгамой алюминия или каталитически водородом. Этот метод, повидимому, особенно пригоден для синтеза дипептидов и полипептидов, так как подобно галоиду азидогруппа отрицательна, но гораздо легче превращается в аминогруппу [163].

Получение из хлорангидридов аминокислот

К стр. 1005. Пролил-глицин, пролил-тирозин, пролил-глутаминовая кислота, пролил-гистидин, пролил-β-аланин были получены *карбобензоксиметодом* [164]. Таким же путем получены: тетрапептид *l*-тирозил-*l*-лизил-*l*-глутаминил-*l*-тирозин [165]; пептиды с *d*-формами аминокислот [166] *d*-фенилаланил-*d*-лейцин, *d*-аланил-*d*-лейцин, глицил-*d*-лейцин; пептиды, содержащие β-аминокислоты, β-аланил-β-фенил-α-аланин, β-аланилглицин, β-аланил-β-фенил-β-аланин, β-фенил-β-аланилглицин и β-фенил-β-аланил-β-фенил-α-аланин [167].

При попытке синтезировать карбобензокси-β-фенил-α-аланилхлорангидрид оказалось, что под действием пятихлористого фосфора отщепляется хлористый бензил и образуется ангидрид карбаминовокислого β-фенил-α-аланина [167]



Можно защищать аминогруппу *n*-толуолсульфокислотой, и затем отщеплять ее натрием в жидком аммиаке [167а].

---

[163] Bertho, Maier, A. **495**, 113 (1932); Freudenberg, Eichel, Leutert, B. **65**, 1183 (1932).

[164] Migliardi, Arch. Sci. biol. (Italy) **27**, 327 (1941); C. A. **39**, 932, 2488 (1945).

[165] Plentl, Page, J. Bi. **162**, 49 (1946); см. также Prelog, Wieland, H. c. A. **29**, 1128 (1946).

[166] Smith, Brown, Am. Soc. **63**, 2605 (1941).

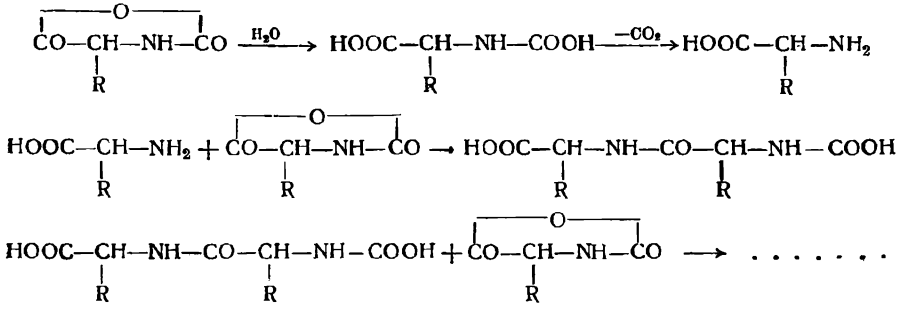
[167] Dyer, Am. Soc. **63**, 265 (1941); Dyer, Ballard, Am. Soc. **59**, 1697 (1937).

[167а] Bovarnick, J. Bi. **148**, 157 (1943).

Получение из производных N-глицинкарбоиового ангидрида

К стр. 1008. Вудварду и Шрамму [167б] впервые удалось получить высокополимерные пептиды с молекулярным весом в пределах 1 000 000—15 000 000. Авторы провели сополимеризацию N-*d*, *l*-фенилаланинкарбонового ангидрида и N-*l*-лейцинкарбонового ангидрида в бензольном растворе при комнатной температуре. Инициатором реакции являлась вода. Опыт продолжался 2 недели.

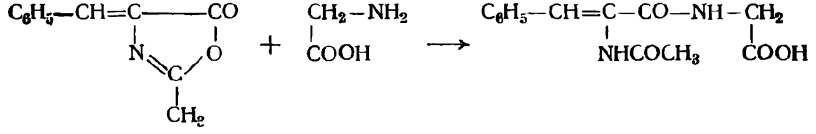
Реакция шла по схеме:



Получение из азлактонов

К стр. 1008. β-Фенил-*α*-аланил-β-фенил-β-аланин был получен азлактоновым методом [168].

Доэрти, Тицман и Бергман [169] развили свои исследования по синтезу дегидрированных пептидов. При реакции азлактонов ненасыщенных аминокислот с натриевой солью аминокислоты в водноацетоновом растворе получаются ацилированные ненасыщенные пептиды

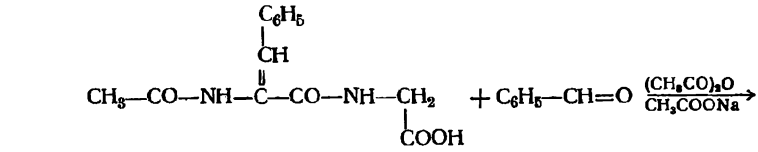


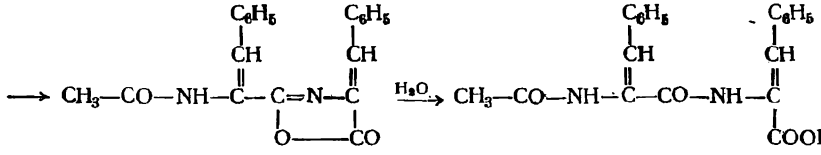
Были получены пептиды, содержащие гликоколь, *l*-лейцин. *l*-глутаминовую кислоту, *l*-тирозин, *l*-пролин, *l*-аргинин и *d*,*l*-серин.

В дальнейшем было найдено, что пептиды, в состав которых входит гликоколь со свободной карбоксильной группой, также дают азлактоны ненасыщенных пептидов, которые легко омыляются, образуя пептиды с несколькими двойными связями.

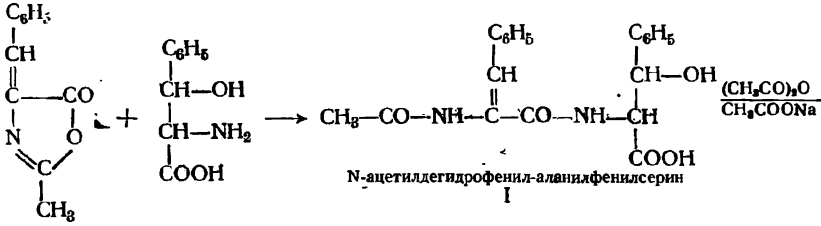
[167б] Woodward, Schramm, Am. Soc. **69**, 1551 (1947).
[168] Dyer, Am. Soc. **63**, 265 (1941).
[169] Doherty, Tietzman, Bergmann, J. Bi. **147**, 617 (1943).

Например:



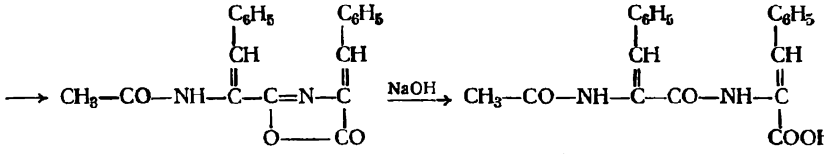


Подобного рода азлактоны можно получить и другим способом. Азлактон α-ацетаминокоричной кислоты сочетается с транс-фенилсерином с образованием соединения (I), которое под действием уксусного ангидрида и ацетата натрия образует азлактон (II). После омыления получается ненасыщенный дипептид (III)



N-ацетилдегидрофенил-аланилфенилсерин

I



II

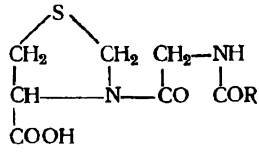
N-ацетилдегидрофенилаланил-дегидрофенилаланин

III

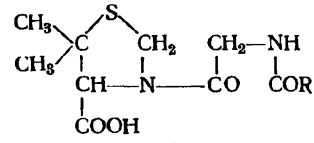
Таким образом ненасыщенные пептиды можно получать, пользуясь *азлактоновым синтезом Эрленмейера* или реакцией *азлактонизации пептидов β-оксиаминокислот.*

Авторы получили дипептиды с одной и двумя двойными связями, трипептиды — с одной, двумя и тремя двойными связями, тетрапептиды с тремя и четырьмя двойными связями и пентапептид с четырьмя двойными связями. Эти пептиды расщепляются особым ферментом — дегидропептидазой.

Негер [170] с сотрудниками синтезировали ряд ацилированных дипептидов, подобных пенициллиновым

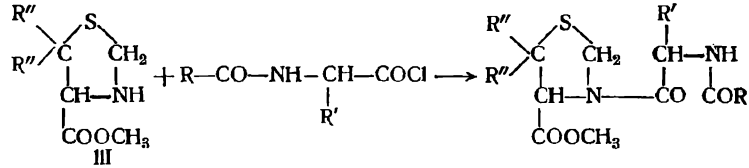


I



II

Исходным продуктом для синтеза пептидов первого ряда служила *d,l*-тиазолидин-4-карбоновая кислота, получающаяся с почти количественным выходом из хлоргидрата цистеина и формальдегида. Для синтеза пептидов второго ряда авторы пользовались *d,l*-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновой кислотой, которая получается аналогичным методом из β,β-диметилцистеина. На эфир тиазолидинкарбоновой кислоты (III) действовали хлорангидридом ацилированной аминокислоты и омыляли полученный эфир дипептида



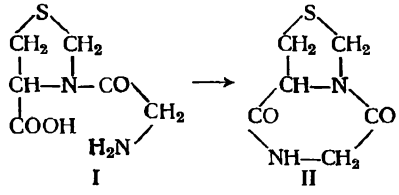
III

Получены следующие дипептиды:

I	$R=C_6H_5$	$R'=H$	$R''=H$	V	$R=CH_2C_6H_5$	$R'=CH_3$	$R''=H$
II	$R=CH_2C_6H_5$	$R'=H$	$R''=H$	VI	$R=(CH_2)_4CH_3$	$R'=H$	$R''=CH_2$
III	$R=(CH_2)_4CH_3$	$R'=H$	$R''=H$	VII	$R=(CH_2)_4CH_3$	$R'=H$	$R''=CH_3$
IV	$R=C_6H_5$	$R'=CH_3$	$R''=H$				

Опыты с азидами ацилированных аминокислот не привели к желаемым результатам.

d,l-N-Глицилтиазолидин-4-карбоновая кислота (I) очень легко замыкается в дикетопиперазин (II), который при омылении не дает исходного дипептида

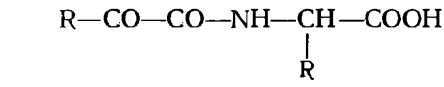


I II

[170] Neher, Wettstein, Miescher, H. c. A. **29**, 1815 (1946); Neher, Spillmann, Werner, Wettstein, Miescher, H. c. A. **29**, 1874 (1946).

Получение из α-кетоациламинокислот

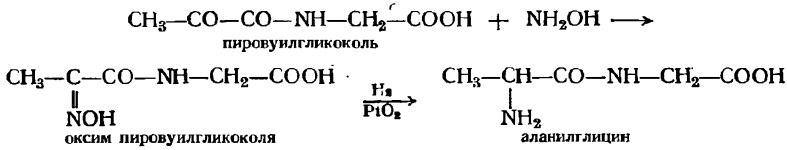
К стр. 1008. α-Кетоациламинокислоты



легко превратить в дипептиды целым рядом методов.

Получение оксимов и восстановление последних [171]

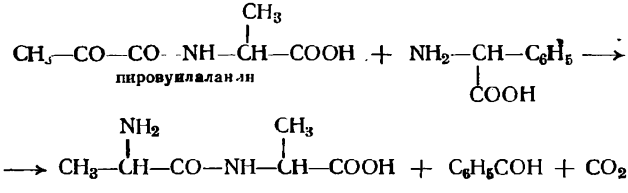
Оксимы, полученные из пировуилгликоколя, пировуилаланина и пировуилфенилаланина или их эфиров восстанавливаются до пептидов на PtO_2, приготовленной по Адамсу



Выход аланилглицина 70%, аланилаланина 76%. Пировуилфениланин при восстановлении превращается в аланилциклогексилаланин с выходом 78%.

Реакции переаминирования [172]

При действии α-аминофенилуксусной кислотой, которая служит донором аминогруппы, на пировуилаланин получается аланилаланин



Ферментативный синтез

К стр. 1008 и 993. Бергман [173] с сотрудниками показали, что ацильные производные аминокислот при действии ферментов бромелина и папаина способны реагировать не только с аминами, но и с аминокислотами, образуя оптически активные пептиды.

Кузин и Полякова [174] нашли, что эта реакция сильно ускоряется в присутствии углеводов: глюкозы, фруктозы и галактозы. Так как

---

[171] hemin, Herbst, Am. Soc. **60**, 1951 (1938).
[172] Herbst, Shemin, J. Bi. **147**, 541 (1943).
[173] Bergmann, Fraenkel-Conrat, J. Bi **124**, 1 (1938); Bearens, Bergmann, J. Bi. **129**, 546 (1943); Fruton, Bergmann, J. Bi. **166**, 449 (1946).
[174] Кузин, Полякова, Биохимия **10**, 146 (1945).

простые сахара всегда присутствуют в природных условиях ферментативного синтеза, возможно, что они имеют существенное значение при синтезе пептидных связей в живом организме.

Свойства и поведение

К стр. 1010. Для разработки метода выделения пептидов получена серия солей пептидов с ароматическими сульфокислотами[175] и изучена их растворимость. Так, были получены соли глицил-*l*-лейцина, глицилглицина, *l*-аланилаланина и ряда других с β-нафталинсульфокислотой, 2-бромтолуолсульфокислотой, флавиановой кислотой, 2,5-дибромбензолсульфокислотой, 2,6-дииодфенол-4-сульфокислотой и т. д. Результаты своих работ авторы использовали для исследования гидролизатов белков. Из гидролизата фиброина шелка ими выделены глицил-*l*-аланин и *l*-аланилглицин последовательным действием 2,5-дибромбензолсульфокислоты и 2,6-дииодфенол-4-сульфокислоты.

К стр. 1010. Гаврилов, Плехан и Поддубная[176] установили, что *пептиды образуют с медью три типа биуретовых комплексов.*

Дипептиды — синие с максимумом поглощения при длине волны 630—693 *мμ*, трипептиды — фиолетовые с максимумом поглощения при длине волны 582 *мμ* и тетрапептиды, пентапептиды и гексапептиды — малиново-красные с максимумом поглощения 505—530 *мμ*. Во всех комплексах медь входит в состав аниона, что подтверждено электролизом. Различие в окраске, повидимому, следует объяснить недостаточным числом пептидных связей в молекулах трипептида и дипептида для образования полного «красного» биуретового комплекса.

Биуретовый комплекс белка — фиолетового цвета и спектр его поглощения очень близок к спектру поглощения биуретового комплекса трипептида. Это дает основание считать, что в молекуле белка пептидные цепи в основном представляют трипептиды и лишь некоторое небольшое количество их представлено тетра- и пентапептидами.

Для образования комплекса на молекулу пептида идет один атом меди. Плехан[177] предложила метод определения количества меди, связывающегося в биуретовом комплексе. Эти работы дают возможность *определить длину полипептидной цепи.*

К стр. 1012. О разделении пептидов на оптические изомеры с помощью ферментов см. работы Бергмана с сотрудниками[173].

К стр. 1017. Как уже указывалось ранее *, Гаврилов и Коперина[178] нашли, что *пептиды, в отличие от дикетопиперазинов, не*

---

[175] Stein, Moore, Bergmann, J. Bi. **154**, 191 (1944).

[176] Гаврилов, Плехан, Поддубная, Изв. АН СССР **1941**, 127; см. также Усп. хим. **17**, 85 (1948).

[177] Плехан, ЖПХ, **13**, 620 (1940).

* См. стр. 999 основного текста.

[178] Гаврилов, Коперина, ЖОХ **9**, 1394 (1939); Коперина, Ключарева, ЖОХ **11**, 51 (1941); Коперина, Гаврилов, ЖОХ **17**, 355 (1947).

восстанавливаются на ртутном катоде. Это принципиальное отличие двух основных группировок белка позволило авторам разработать метод определения циклических группировок в белках.

Определение циклических группировок в белке. Аппаратура. Прибор для восстановления состоит из стеклянного стакана диаметром 155 *мм*, в который наливают 60 *мл* ртути. Общая площадь катода 155 *см*². В стакан устанавливают пористый сосуд диаметром 70 *мм*, в который помещают анод в виде платиновой пластинки и змеевиковый холодильник. Восстановление проводится при плотности тока 0,044 *а/см*².

Ход определения. 0,2 *г* белка в 10%-ной серной или соляной кислоте помещают в пористый сосуд и через собранный прибор пропускают ток водорода. Показателем конца реакции является прекращение вспенивания катодного раствора. Опыт продолжается 6—7 час. без перерыва. Затем сосуд тщательно промывают водой, раствор упаривают в вакууме при 40—42° до небольшого объема и переносят в мерную колбу емкостью 100 *мл*. Часть раствора гидролизуют 20%-ной серной кислотой в течение 20 час. В гидролизатах исходного и восстановленного белков определяют общий азот, по Кьельдалю, и аминный азот, по Сёренсену, в модификации Гаврилова. Разность между аминным азотом в гидролизатах исходного и восстановленного белков соответствует содержанию азота в пиперазинах.

В присутствии ряда соединений, как, например, додецилсульфата, гидролиз пептидов идет значительно быстрее и может быть проведен с 0,01*M* и более слабыми кислотами [179].

Синдж [180] изучал скорость расщепления дипептидов в кислой среде (0,2*M* раствор пептида в 10*N* соляной кислоте, разбавленный вдвое уксусной кислотой). Для сравнения приведены данные о гидролизе пептидов в щелочной среде [181].

Пептиды	Относительная скорость расщепления (скорость расщепления глицил-глицина принята за единицу)	
	в кислой среде	в щелочной среде
Глицил-глицин	1	1
Глицил-*d,l*-аланин	0,62	0,24
d, l-Аланил-глицин	0,62	0,21
Глицил-*d, l*-лейцин	0,40	0,061
Глицил-*l*-триптофан	0,35	—
Глицил-*d, l*-валин	0,31	0,049
d, l-Лейцил-глицин	0,23	0,048
l-Аланил-*l*-аланин	—	0,043
d, l-Лейцил-*d, l*-лейцин	0,048	—
l-Лейцил-*l*-триптофан	0,041	—
d, l-Валил-глицин	0,015	0
Глицил-*d*-аминоизомасляная кислота	—	0

[179] Steinhardt, Fugitt, J. Research Nat. Bur. Standards **29**, 315 (1942).
[180] Synge, Bi. J. **39**, 351 (1945).
[181] Levene, Steiger, Rothen, J. Bi. **97**, 717 (1932).

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НАИМЕНОВАНИЙ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Австр. пат.	Австрийский патент
Ам. пат.	Американский патент
Анил.-крас. пром.	Анилино-красочная промышленность
Бельг. пат.	Бельгийский патент
Биохимия	Биохимия
Брит. пат.	Британский патент
Бюлл. ВХО им. Менделеева	Бюллетень Всесоюзного химического общества им. Менделеева.
Вестник МГУ	Вестник Московского Государственного Университета
Герм. пат.	Германский патент
Голланд. пат.	Голландский патент
Доклады АН СССР	Доклады Академии Наук СССР
Доклады АН Армянской ССР	Доклады Академии Наук Армянской ССР
Ж.	Журнал русского физико-химического общества
Ж. маслоб. жир. пром.	Журнал маслобойной и жировой промышленности
ЖОХ	Журнал общей химии
ЖПХ	Журнал прикладной химии
Ж. физ. хим.	Журнал физической химии
ЖХП	Журнал химической промышленности
Зав. лабор.	Заводская лаборатория
Записи инст. хем. АН УССР	Записи институту хемії АН УССР
Зап. Казанск. унив.	Записки Казанского университета
За реконстр. текст. пром.	За реконструкцию текстильной промышленности
Изв. АН СССР	Известия Академии Наук СССР
Изв. Армянск. фил. АН СССР	Известия Армянского филиала Академии Наук СССР
Изв. Инст. физ. хим. анализа. Ленинград	Известия Института физико-химического анализа в Ленинграде
Изв. Томск. технол. инст.	Известия Томского технологического института
Канад. пат.	Канадский патент
Колл. ж.	Коллоидный журнал
Наук. зап. Київськ. держ. унив.	Наукові записки Київського державного университета
ПОХ	Промышленность органической химии
Сов. пат.	Советский патент
Спиртовод. пром.	Спиртоводочная промышленность
Труды Воронежск. унив.	Труды Воронежского университета

Труды Всес. Мендел. съезда прикл. теорет. хим.	Труды Всесоюзного Менделеевского съезда по прикладной и теоретической химии
Труды Всес. Пром. Акад. им. Сталина	Труды Всесоюзной Промышленной Академии им. Сталина
Труды ИРЕА	Труды Института чистых реактивов
Труды Ср.-Аз. Гос. унив.	Труды Средне-Азиатского Государственного университета
Труды Хим.-технол. инст. (Иваново)	Труды Химико-технологического института (Иваново)
Укр. хемичн. ж.	Український хемичный журнал
Усп. хим.	Успехи химии
Ученые записки МГУ	Ученые записки Московского Государственного университета
Физиол. ж.	Физиологический журнал
Фр. пат.	Французский патент
Хим. реф. журн.	Химический реферативный журнал
Хим. фарм. пром.	Химико-фармацевтическая промышленность
Швейц. пат.	Швейцарский патент
A.	Annalen der Chemie, Justus Liebigs
Abd.	Abderhaldens biochemisches Handlexikon
Acta phytochimica	Acta phytochimica (Tokyo)
A. Ch.	Annales de chimie et de physique
Adv. in Protein Chem.	Advances in Protein Chemistry
A. f. A.	Archiv für Anatomie und Physiologie
Allg.	Allgemeine Brauer- und Hopfenzeitung
Am.	American Chemical Journal (Baltimore)
Am. Ch.	American Chemist
Am. J. Phl.	American Journal of Physiologie
Am. J. Phr.	American Journal of Pharmacy
Am. J. Scl.	American Journal of Science
Am. Soc.	Journal of the American Chemical Society
Anales Asoc. quim. argentina	Anales de la asociation quimica argentina
Analyst	The Analyst
An. farm. bioquim.	Anales de farmacia y bioquimica (Buenos Aires)
Ann. chim. anal. appl.	Annales de chimie analytique et de chimie appliquée
Ann. office nat. combust. liquides	Annales de l'office national combustibles liquides
Ann. sci. univ. Jassi	Annales scientifiques de l'université de Jassi
Annual Reports	Annual Reports on the progress of Chemistry
Anz. Akad. Wiss. Wien	Anzeiger der Akademie der Wissenschaft zu Wien
A. Past.	Annales de l'institut Pasteur
A. Ph.	Annalen der Physik
A. Pharm.	Annales de Pharmacie
Apl.	Annali di chimica applicata
App.	Zeitschrift für chemische Apparatenkunde
A. Pth.	Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
Ar.	Archiv der Pharmazie (Louvain)
Arch. int. pharmacodynamie	Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie
Archiwum Ch.	Archiwum Chemji i Farmacji (Warsaw)
Arch. Pharm.	Archiv der Pharmazie und Berichte der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft
Arch. Pharm. Speriment. sci. affini	Archivio di Pharmacologia sperimentale e scienze affini
Arch. sci. biol. (Italy)	Archivio scienze biologiche (Italy)
Arch. sci. phys. nat. Genève	Archive des Sciences physiques et naturelles (Genève)

Ark.	Arkiv för Kemi, Mineralogi och Geologi
A. s. esp.	Anales de la sociedad española de fisica y quimica
A. Spl.	Annalen der Chemie. Justus Liebigs, Supplement Bände
Atti reale acad. sci. Torino	Atti della reale accademia delle scienze di Torino
B.	Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft
B. A. r. B.	Bulletin de l'académie royale de Belgique
B. B.	Bulletin de la société chimique de Belges
Ber. ges. Physiol.	Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie
Bi. J.	Biochemical Journal
Bi. Z.	Biochemische Zeitschrift
Bi. Zh.	Biochemische Zentralhalle
B. kl.	Berliner klinische Wochenschrift
Bl.	Bulletin de la société chimique de Paris (до 1907 г. de France)
Bl. Rm.	Bulletin de l'académie de médicine de Roumanie
Bl. Sucr.	Bulletin de l'association des chimistes de sucrerie et de distillerie de France et des colonies
Bol.	Bolletino chimico farmaceutico
Boll. sci. facoltà chim. ind.	Bolletino sientifico della facoltà di chimica industriale Bologna
Bot.	Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft
B. pharm.	Berichte der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft
B. phys.	Berichte der deutschen physikalischen Gesellschaft
Br. M. J.	British Medical Journal
B. St.	Bulletin U. S. Bureau of Standards
Btr.	Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie
Bulet.	Buletinul Societății de Stiinte din Bucuresti România
Bull. Agr. Chem. Soc. Japan	Bulletin of the Agricultural Chemical Society of Japan
Bull. Chem. Soc. Japan	Bulletin of the Chemical Society of Japan
Bull. Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo)	Bulletin of the Institute of Physical and Chemical Research (Tokyo)
Bull. intern. acad. polon. sci.	Bulletin international de l'académie polonaise des sciences et des lettres
Bull. sci. pharmacol.	Bulletin des sciences pharmacologiques
Bull. soc. chim. biol.	Bulletin de la société de chimie biologique
Bull. soc. chim. royaume Jougoslavie	Гласник хемиског Друштва Краљевине Југославие
Bull. Soc. sci. Liège	Bulletin de la Société Royale de Sciences de Liège
Bull. Soc. Sti. Cluj	Bulletinul Societății de Stiinte din Cluj
Bull. trav. Soc. Pharm.	Bulletin des travaux de la société de pharmacie de Bordeaux
C.	Chemisches Zentralblatt
C. A.	Chemical Abstracts
Can. J. Research	Canadian Journal of Research
C. G.	Cautchouc et gutta-percha
Časopis Českeho Lékarnictva	Časopis Českeho Lékárnictva
Ch.	Die Chemie
Ch. A.	Chemische Apparatur
Chem. Age	Chemical Age (London)
Chemistry Industry	Chemistry and Industry
Chem. Obzor	Chemicky Obzor
Chem. Rev.	Chemical Reviews
Chem. Techn. Uebersicht	Chemisch-technische Uebersicht der Chemiker-Zeitung
Chem. Trade J.	Chemical Trade Journal and Chemical Engineer
Chem. Zischr.	Chemische Zeitschrift (Ahrens)
Ch. I.	Chemische Industrie, Die (Berlin)
Chimie Industrie	Chimie et Industrie

Ch. N.	Chemical News and Journal of Physical Science
Ch. W.	Chemisch Weekblad
Ch. Z.	Chemiker Zeitung
Cold Spring Harbor Simposia Quant. Biol.	Cold Spring Harbor Simposia on Quantitative Biology
Collegium	Collegium
Coll. trav. chim. tchecoslov.	Collection des travaux chimiques de tchecoslovaquie
Compt. rend. trav. lab. Carlsberg	Comptes rendus des travaux de laboratoire de Carlsberg
Congr. chim. ind. Bruxelles	Congrès de chimie industrielle Bruxeles
C. r.	Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences
D.	Dinglers polytechnisches Journal
D. A. B.	Deutsches Arznei-Buch
D. m. W.	Deutsche medizinische Wochenschrift
El.	Elektrochemische Zeitschrift
Enzym.	Enzymologia
Ergebn. d. Physiol.	Ergebnisse der Physiologie
F.	Fermentenforschung
F. k.	Finska kemistsamfundets Meddelanden
Fo.	Fortschritte der Heilstoffchemie
Fr.	[Frezenius) Zeitschrift für analytische Chemie
Frdl.	(Fridländers) Fortschritte der Teerfarbenfabrikation und verwandte Industriezweige
F. T.	Farmaceutisk tidsskrift Kristiania
F. Z.	Farben-Zeitung
G.	Gazzetta chimica italiana
Gl.	Gilberts Annalen
Gm.	Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie Aufl. IV Bd. 1—4 (1848—70) und Supplement Band 1—2 (1867—68)
Grh.	Gerhardt, Traité de chimie organique 4 Bände (1853—76)
Grn.	Giornale di farmacia, di chimica e di scienze affini
Gum.	Gummi-Zeitung
H.	Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie
H. c. A.	Helvetica Chimica Acta
Ind. Chemist	Industrial Chemist and Chemical Manufacturer
Ind. Eng. Chem.	Industrial and Engineering Chemistry (после 1923 г.)
Inds. corps gras	Industries des corps gras
Ing. Chimiste	Ingénieur-Chimiste
Inorg. Syntheses	Inorganic Syntheses
Iowa State Coll. J. Sci.	Iova State College Journal of Science
Instr.	Zeitschrift für Instrumentenkunde
Int.	Internationale Zeitschrift für physikalisch-chemische Biologie
J.	Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie
J. agr. Chem. Soc. Japan.	Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan
J. Am. Pharm. Assoc.	Journal of the American Pharmaceutical Association
J. Assoc. Offic.	Journal of the Association of Official Agricultural Chemists
J. Bl.	Journal of Biological Chemistry
J. Biochem. (Japan)	Journal of Biochemistry (Japan)
Jb. V.	Jahrbuch der Versuchs- und Lehranstalt für Brauerei in Berlin
J. Chem. Education	Journal of the Chemical Education
J. Chem. Soc. Japan	Journal of the Chemical Society of Japan
J. Chinese Chem. Soc.	Journal of the Chinese Chemical Society

J. ch. ph.	Journal de chimie physique (et Revue générale des colloides), éléctrochimie, thermochimie, radiochimie, mécanique chimique, stoechiometrie
J. Econ. Entomol.	Journal of Economic Entomology
J. Ind.	Journal of the Society of the Chemical Industry (London)
J. Indian Chem. Soc.	Journal of the Indian Chemical Society
J. L.	Journal für Landwirtschaft
J. of an.	Journal of analytical and applied Chemistry
J. of I.	Journal of Industrial and Engineering Chemistry
J. of Ph. Ch.	Journal of Physical Chemistry
J. of Phl.	Journal of Physiology (London)
J. org. Chem.	Journal of the Organic Chemistry
J. pharm.	Journal de pharmacie et de chimie
J. pharm. Belg.	Journal de pharmacie de Belgique
J. Pharm. Soc. Japan	Journal of the Pharmaceutical Society of Japan (Tokyo)
J. Polymer Sci.	Journal of Polymer Science
J. pr.	Journal für praktische Chemie
J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales	Journal Proceedings of the Royal Society of New South Wales
J. Ra.	Jahrbuch der Radioaktivität und Elektronik
J. Research Nat. Bur. Standards	Journal of Research of the National Bureau of Standards
J. Soc. Chem. Ind. (Japan)	Journal of the Society of Chemical Industry (Japan)
J. Soc. Dyers Colourists	Journal of the Society of Dyers and Colourists
J. T.	Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie (Wien)
J. Univ. Bombay	Journal of the University of Bombay
K.	Kolloid-Zeitschrift (Zeitschrift für reine und angewandte Kolloidwissenschaft zur Zeit vereinigt mit Kolloid-Beiheften)
Klin. W.	Klinische Wochenschrift
Kö.	König, Chemie der menschlicher Nahrungs- und Genussmittel
Kol. Bh.	Kolloidchemische Beihefte
Kon.	Koniklyke Akademie Westenschappen te Amsterdam
Kron. farmac.	Kronika farmaceutyczna
Kunststoffe	Kunststoffe
Latv. Univ. Raksti Kim. Facultates	Latvijas Universitates Raksti, Kimiyas Facultates
L. B.	Landolt-Börnstein-Roth, Physik. chem. Tabellen, 4 Auf., 1912
L.-C.	Lassar-Cohn, Arbeitsmethoden
L. V. St.	Landwirtschaftliche Versuchs-Stationen
Lw. Jhb.	Landwirtschaftliche Jahrbücher
M.	Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften
Magyar Chem. Foly.	Magyar Chemiai Folyoirat
Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.	Memoirs and Proceedings of the Manchester Literary and Philosophical Society
Mémor. Poud.	Mémorial des poudres et salpêtre
Mikrochemie	Mikrochemie (Wien)
Mikrochimica acta	Mikrochimica acta
M.-J.	Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie,
M. L. Hg.	Mitteilungen aus dem Gebiet der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene, Bern
Mm.	Memoirs of the College of Science and Engineering Kyoto Imperial University

M. Mt.	Mitteilungen aus dem Materialprüfungsamt und dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Metallforschung zu Berlin—Dahlem
M. m. W.	Münchener medizinische Wochenschrift
Mr.	Moniteur scientifique du docteur Quesneville
N.	Naturwissenschaften
Nachr. Ges. Wiss. Göttingen	Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen
Nat. Central Univ. (Nanking), Sci. Repts	National Central University (Nanking), Science Reports
Nature	Nature
Naturw. Tijdschr. Belg.	Natuurwetenschappelijk Tijdschrift (Belgium)
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol.	Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
N. C.	Nuovo Cimento
Nf.	Naturforscher
Oe.	Österreichische Chemiker-Zeitung und Zeitschrift für Nahrungsmitteluntersuchung
Of.	Ofversigt af Finska Vetenskapsocietetens Förhandlingar Helsingfors
Ok.	Ofversigt af Vetenskapsakadamiens Förhandlingar Stokholm
Org. Reactions	Organic Reactions
Org. Syntheses	Organic Syntheses
P.	Poggendorfs Annalen der Physik und Chemie
P. C. H.	Pharmaceutische Zentralhalle für Deutschland
Pctl. J.	Pharmaceutical Journal and Pharmacist
Perfumery Essent. Oil Record	Perfumery and Essential Oil Record
Pfl.	Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie der Menschen und der Tiere
Phil. M.	Philosophical Magazine and Journal of Science, London, Edinburgh and Dublin
Phil. Tr.	Philosophical Transactions of the Royal Society (London)
Phlp.	Philippine Journal of Science
Phot. C.	Photographische Korrespondenz
Phot. Wo.	Photographisches Wochenblatt
Phrm. P.	Pharmazeutische Post
Phrm. W.	Pharmaceutische Weekblad voor Nederland
Phrm. Z.	Pharmazeutische Zeitung
Ph. Rw.	Physical Review
Ph. Z.	Physikalische Zeitschrift
Praktika Acad. Athenos	Praktika tes Academias Athenos
Pr. Cambr.	Proceedings of the Cambridge Philosophical Society
Pr. Ir.	Proceedings of the Royal Irish Academy
Proc.	Proceedings of the Chemical Society
Proc. Am. Acad. Arts	Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences
Proc. Imp. Acad. (Tokyo)	Proceedings of the Imperial Academy (Tokyo)
Proc. Indian Acad. Sci.	Proceedings of the Indian Academy of Science
Proc. Iowa Acad. Sci.	Proceedings Iowa Academy of Science
Proc. S. Dakota Acad. Sci.	Proceedings of the South Dakota Academy of Science
Proc. Soc. exp. Biol. Med.	Proceedings of the Society of experimental Biology and Medicine
Pr. R. S.	Proceedings of the Royal Society (London)

Przemysl Chem.	Przemysl Chemiczny
Quart. J. Pharm.	Quarterly Journal of Pharmacy and allied Sciences
Quimica Industria	Quimica e Industria (São Paulo)
R.	Referate der Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft
Ra.	(Le) Radium
Rec.	Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas
Rend. Seminario Facoltà Univ. Cagliari	Rendiconti del seminario della facoltà di scienze dell'università di Cagliari
Rep.	Repertoire général de chimie pure et appliquée
Rev.	Revue générale des sciences pures et appliquées
Rev. brasil. chim.	Revista brasiliera de chimica (Rio de Janeiro)
Rev. Chim.	Revue de chimie industrielle (et le Moniteur scientifique de Quesneville réunis) (Paris)
Rev. prod. chim.	Revue des produits chimiques
Rev. quim. ind.	Revista de quimica industriale (Rio de Janeiro)
Rnd.	Atti della Academia nationale dei Lincei (Rendiconti)
Rocz.	Roczniki Chemiji (Polonorum)
Roczniki Farm.	Roczniki Farmaciji
Rp. an.	Repertorium der analytischen Chemie
Rva.	Revista de la Real Academia de ciencias exactas, fisicas y naturales de Madrid
S. Bi.	Comptes rendus (hebdomadaires) des séances (et mémoires) de la Société de Biologie Paris
Sc. Am.	Scientific American
Sch.	Schultz, Chemie der Steinkohlenteers, 3 Aufl.
Schw.	Schweizerische Wochenschrift für Chemie und Pharmazie
Schwg.	Schweiggers Journal für Chemie und Physiks
Science	Science, New York (New Series)
Science a. Culture	Science and Culture
Science et Culture	Science et Culture
Scient. Papers Inst. Phys. Chem. Research	Scientific Papers of the Institute of Physical and Chemical Research (Tokyo)
Scient. Proc. Roy. Dublin Soc.	Scientific Proccedings of the Royal Dublin Society
Sci. Repts. Nat. Tsing-Hua Univ.	Scientific Reports National Tsing-Hua University
Sitzber. Akad. Wiss. Math. Nat. Klasse	Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften in Wien, Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse
Skand. Arch. physiol.	Skandinawisches Archiv für Physiologie (Leipzig)
Soc.	Journal of the Chemical Society (London)
S. Pr.	Sitzungsberichte der Königlichen preussischen Akademie der Wissenschaften
Sprawozdania z Prac. Panstwowego Inst. Farm.	Sprawozdania z Prac. Panstwowego Instytutu farmaceutycznego
S. Sä.	Sitzungsberichte der sächsischen Akademie der Wissenschaften
St.	Staehler, Handbuch der Arbeitsmethoden der anorganischen Chemie
Suomen Kemist.	Suomen Kemistilehti
Svensk Farm.	Svensk Farmaceutisk Tidskrift
Svensk Kem. Tid.	Svensk Kemisk Tidskrift
Tek. Tid. Uppl. C. Kemi-Bergsvetenskap	Teknisk Tidsskrift Upplaga C. Kemi och Bergsvetenskap
Tid. kjemi Bergwesen	Tidsskrift for Kjemi och Bergwesen
Trans. Am. Electrochem. Soc.	Transactions of the American Electrochemical Society
Trans. Faraday Soc.	Transactions of the Faraday Society

Trans. Inst. Rubber Ind.	Transactions of the Institute of the Rubber Industry
Trans. Kansas Acad. Scl.	Transactions of the Kansas Academy of Science
Trans. of the Chem. Soc.	Transactions of the Chemical Society
Trans. Roy. Soc. Canada	Transactions of the Royal Society of Canada
Trans. Soc. Chem. Ind.	Transactions of the Society of Chemical Industry
U.	Umschau
Ul.	Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
US. Publ. Health Reports	United States Public Health Reports
V. A.	Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin
Verh. Naturforsch. Ges. Basel	Verhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft in Basel
V. G. Nf. A.	Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aertze
Vh.	Verhandlungen der deutschen physikalischen Gesellschaft
W.	Annalen der Physik (früher Wiedemann, dann Drude)
W. Br.	Wochenschrift für Brauerei
Winther, Patente	Winther, Patente Zusatz auf dem Gebiete der organischen Chemie
W. kl.	Wiener klinische Wochenschrift
Z.	Zeitschrift für Chemie (u. Pharmazie)
Z. a. Ch.	Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie
Z. anal. Chem.	Zeitschrift für analytische Chemie
Z. ang.	Zeitschrift für angewandte Chemie und Zentralblatt für technische Chemie
Z. Bi.	Zeitschrift für Biologie
Zbl. Zuckerindustrie	Zentralblatt für die Zuckerindustrie, Magdeburg
Z. Br.	Zeitschrift für das gesamte Brauwesen
Z. El.	Zeitschrift für Elektrochemie (und angewandte physikalische Chemie)
Z. F. I.	Zeitschrift für Farben-Industrie (früher für Farben- u. Textil-Chemie)
Z. ges. Schiess-Sprengstw.	Zeitschrift für das gesamte Schiess- und Sprengstoffwesen
Z. Gewerbehyg.	Zentralblatt für Gewerbehygiene, Unfallverhütung und Arbeiterwohlfarteinrichtung
Z. H. I.	Zeitschrift für Hygiene und Infektions-Krankheiten
Z. Immunitätsfor. ch.	Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie
Z. K.	Zeitschrift für die gesamte Mineralwasser- und Kohlensäure-Industrie
Z. Kr.	Zeitschrift für Krystallographie
Z. N. G.	Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- u. Genussmittel
Z. ö. Ap.	Zeitschrift des allgemeinen oesterreichischen Apotheker-Vereins
Z. ph. C.	Zeitschrift für physikalische Chemie und Verwandschaftslehre
Z. Phsk.	Zeitschrift für Physik
Z. Phsl.	Zentralblatt für Physiologie
Z. phys. chem. Unterricht	Zeitschrift für physikalischen und chemischen Unterricht
Z. physiol. Ch.	Zeitschrift für physiolog'sche Chemie
Z. t.	Zeitschrift für technische Physik
Z. w. P.	Zeitschrift für wissenschaftliche Photographie, Photophysik und Photochemie
Z. Z.	Zeitschrift für die deutsche Zuckerindustrie

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(Имена в указателе даны в той транскрипции, в какой они приведены в книге)

Абрамова 766, 1126
Аванесов 303
Акимова 1271, 1282
Акопян 1026
Александров 239
Александровская 1128
Алексеев 218, 374
Алексеева 709
Алексеевский 418
Альдошин 1188
Амитин 495, 807
Андрейчук 1116
Антошульская 1194
Анциги 1256
Арбузов 579, 1026, 1055, 1056, 1057, 1123, 1150, 1250
Архангельская 1053
Ашмарин 907, 909, 964, 966

Бабкин 233
Базан 1129
Базаров 498
Балабуха-Полцова 1018, 1019
Бардышев 1155
Барский 1072
Барышников 302
Бевад 370, 371
Беззубец 493, 647
Беленький 190, 1095, 1096
Белов 1179
Беневоленская 1069
Беркенгейм 193
Берлин 363, 1181
Берль-Лунге 769
Бехли 1050, 1067, 1124, 1125, 1152
Беэр 1118, 1165, 1178
Бибиев 1095
Биткова 646
Бишов 1128, 1180
Блоштейн 1166
Бобранский 1134
Богданов 171, 172, 303, 1123
Богдановская 513
Богомолов 495
Богословский 1104, 1162
Бодик 1181
Болотов 1138
Борисов 1232
Ботвиник 891, 925
Бравина 1192
Браз 53, 54, 1137
Брауштейн 973
Бродский 1170, 1193
Броуде 963
Бурмистров 351, 1185, 1190
Бутков 491
Бутримов 82
Бутюгин 1105
Бухгольц 442
Бухман 1182
Быстрицкая 332, 1188

Вадова 1017
Вальден 313
Валяшко 410
Ваиаг 1181, 1189, 1190
Васнлевский 1166
Васкевич 1180
Васмус 862
Васюнина 1196
Ватт 461, 557
Введенский 632
Видонова 442
Виланд 1200
Вильямс 1193
Винавер 482
Виноградова 867, 1036, 1053
Витт 721, 734, 738
Владимирова 1085
Власенко 1145
Володарский 208
Воробейчиков 419
Воробьев 442
Ворожцов 171, 401, 410, 457, 458, 1117, 1123, 1126, 1195, 1196
Воронцов 410
Ворошилов 1122
Вязкова 1275
Вятскин 303

Габель 529
Гаврилов 933, 940, 965, 994, 996, 1018, 1019, 1155, 1182, 1220, 1271, 1282, 1291

Гамбарян 1159, 1189
Гапоненков 107
Гапченко 416
Гаркуша 1134
Гаттерман 1200
Гвоздев 651, 703
Георгиевский 269
Гершзон 444, 647, 1184, 1189
Гимпелевич 513
Глузман 1181
Година 185
Голл 23, 24, 95
Голод 513
Голубаев 1182
Гольбрайх 418, 1271
Гольдфарб 1116
Горнославцев 303
Гостев 193
Грибов 410
Григорович 443
Григоровский 1052, 1118
Григорьев 767
Гринберг 1271
Гроздовский 713
Губен 182
Гулевич 862, 1256
Гурджи 206
Гуревич 272, 770
Густавсон 743
Гуторко 1195
Гутт 1161

Давыдова 724
Дангян 1026
Даниэлян 1026
Дашевский 457
Дашкевич 1122
Демьянов 216, 221, 721, 723, 743, 1196
Деньгин 887
Диннабургская 513
Добросердов 435, 713
Дояренко 743
Драбик 1134
Драновский 487
Дроздов 626, 647, 669, 1050, 1067, 1124, 1125, 1127, 1136, 1152, 1155, 1192
Дубашинская 1090
Дубовский 760
Дурмашкина 171

Егоров 892
Егорова 1149, 1155, 1157, 1193
Ермилина 646
Есафова 1129

Жданова 828
Житкова 713, 734

Забоев 82, 1137, 1188
Забродина 213, 232
Зайцева 867
Захаров 245, 247
Зацепина 442
Заворыкина 1256, 1275, 1276, 1279
Зейде 442, 443
Зелинский 380, 840, 862, 887, 892, 913, 919, 925, 934, 940, 1017, 1161, 1232, 1247
Зильберт 1188
Зимаков 1137
Зинин 374
Зицер 1114, 1180
Зороастрова 1026, 1123

Иванов 703
Иващенко 442, 1112
Измаильский 1111
Иоффе 278, 1192
Ипатьев 831
Исавченко 704

Кабачник 443, 1114, 1180
Каверзнева-Стахеева 975
Каданер 1200
Казарян 1159, 1189
Калинина 208
Кальвин 1111
Каневская 863, 932, 1164
Каплун 1183
Каппель 461, 557
Карпухин 458, 638
Карташов 198, 200, 286
Катренко 1116
Кацнельсон 443
Кедров 258
Кейль 766
Кижнер 556, 588, 696, 721, 740, 1161, 1163
Кинг 596
Киприянов 457, 863, 1271
Кирсанов 63, 332, 442, 1112, 1188
Кирхгоф 1105
Киселева 708
Киссин 419
Климова 86, 524, 762
Ключарева 1155, 1291
Кнуньянц 1265
Князева 444
Кобелев 401, 458, 1117
Коган 733, 1123, 1195
Козин 1111
Козлов 410, 513, 815, 1122, 1132, 1179
Коковихина 963
Колычев 90
Конников 1014
Коновалов 227, 229, 232, 272, 343, 345, 347, 361, 362, 373, 442, 556
Коновальчик 54
Коперина 996, 1155, 1220, 1291
Копченова 1200
Кореиман 713
Корнщенко 807

Корниенко 495
Коршак 1025, 1053, 1182
Кост 1040, 1041, 1042, 1052, 1131, 1150, 1184
Косцова 1184, 1187
Кочетков 1118, 1165, 1183
Кочешков 1120, 1121
Краснльщиков 1138
Красновский 1164
Красусский 528, 529, 1231
Кременская 1200
Крестинский 1156
Кристаллинская 1017
Кроненберг 644, 730
Крылова 458
Крюк 1132
Кудрявцев 82, 1137, 1188
Кузин 1279, 1282, 1290
Кузнецов 1156
Куликов 354, 376
Кульберг 987
Кун 1016
Курсанов 371, 1144, 1172
Куснер 1231
Кучеров 1183
Кучерова 1183
Кушнарева 164
Кушпер 529

Лаптев 635
Лапунцева 1018
Ластовский 444, 647, 1184, 1189
Лебедев 596
Лебедева 1125, 1133, 1137
Левин 1195
Левкоев 171
Лерман 994
Лидер 246, 255
Линдквнст-Рысакова 962, 1017
Лнсицин 1183
Лифшиц 828
Лихошерстов 82, 84, 1137, 1188
Лобунец 1107
Лужников 721
Лукашевич 143, 376, 392, 665, 1122
Льюис 1111
Любавин 862
Лященко 1128

Магидсон 669, 1052, 1118, 1134
Макаров-Земляпский 1095
Малевинская 164, 879
Малкалн 644, 730
Маляревскнй 251
Мамаева 1279
Маркова 1115
Марковнпков 197, 228, 230, 233, 248, 249
Махненко 1155, 1178
Мацкевнч 1137
Мегроян 1026
Медовщиков 511
Медынский 310
Мейер 65, 107, 411, 414, 416, 755, 763
Меликов 892
Мельников 84, 358, 360, 371, 381, 1080, 1088, 1137, 1188
Мельникова 1090
Меншиков 443
Меншикова 1017
Меншуткин 491, 495, 651, 704, 760, 789, 793, 822
Мизуч 704, 1078
Миклухин 1170
Минаев 708, 713
Мнначев 1129
Михайлов 813, 832
Морозова 891
Мортон 1027
Мусаханян 1026
Мусселиус 704
Мютценхендлер 457

Назаров 1014, 1130
Наметкин 213, 227, 232
Настюков 644, 730
Неврев 164
Некрасов 381
Нслюбина 762
Никитин 1126
Николаева 1195, 1283
Никонова 1192

Оганисян 1026
Онищенко 901, 1093, 1248, 1262
Опарина 442, 1113
Опоцкий 487
Оппенгеймер 1016
Орехов 443, 1180
Орлов 246, 445, 730, 1148, 1149, 1180
Орт 1166, 1182
Осетрова 1169
Оскерко 1168
Остромысленский 347, 348, 406, 769, 1114

Памфнлов 708, 709, 713, 1199
Панова 354, 376
Парадашвилли 1018
Паршнн 1283
Пахомов 1025
Пачанкова 513
Первова 811, 1129
Периер 1107
Петренко-Крнтченко 810, 1145, 1146, 1155, 1157, 1183
Петров 84, 1078, 1085, 1137, 1187, 1188
Пилюгин 1231
Пинкина 1182
Пищимука 1192
Плехан 1291
Поддубная 1291

Пожарская 363
Пожильцова 1055, 1056, 1057, 1150, 1250
Полуинна 1019
Полякова 63, 442, 1053, 1112, 1150, 1170, 1222, 1279, 1282, 1290
Пономаренко 713, 1200
Попов 1103
Порай-Кошиц 266, 1181, 1182, 1194
Постовская 879
Потапов 1042, 1131
Потоцкий 651, 703
Преображенский 1053, 1150, 1170
Пресман 987
Прокофьев 891, 925
Пронина 1129
Пузырева 762
Путохин 465, 501, 515, 724, 835, 857, 900, 1129, 1155, 1160, 1162, 1188, 1193, 1231
Пфейфер 200

Разоренов 336, 433
Разуваев 185
Райхман 733, 1123
Ракитин 1129, 1207
Рапопорт 850
Рафиков 1026, 1053, 1123, 1150, 1182
Рахлис 400
Рашкова 863
Римашевская 1265
Роговина 1265
Родионов 41, 81, 632, 879, 1043, 1132, 1138, 1159, 1162, 1164, 1198, 1254, 1256, 1275, 1276, 1279
Розанов 444
Рубина 513
Рубинштейн 1191
Руденко 1159, 1184
Русанов 314
Рыбкин 246

Сабун 1180
Савицкий 1155, 1178
Садиков 832, 913, 934, 940, 962, 1017
Сазаиова 811
Сазонова 1129
Сай-Моисеева 198, 286
Сакмин 1090
Салямон 266, 1181, 1182
Самсонова 891
Самурская 1129
Сапожников 196
Светляков 708, 713
Светославский 192
Селиванов 583, 675, 681, 682, 686, 688, 689, 694
Селиверстова 1129
Семенов 215, 1145
Семигаиовский 760, 1156
Сергеев 90, 769
Сергиевская 1182
Сибгатуллин 213, 288
Сигаловская 770
Сидоренко 216, 221
Симонов 1111
Скляренко 84, 1080, 1188
Скородумов 1137
Слуцкая 1193
Смирнов 1111, 1195, 1196
Снесарев 499
Соборовский 1184
Соколов 190
Соколова 1128
Соловьев 945
Солодков 371
Солонина 576, 668, 697, 698, 706, 719
Софрин 651
Спасокукоцкий 1115
Спектор 1105
Спрыскин 760
Стадников 862, 863, 875
Степанов 529, 1279
Стрельцова 380, 1196
Сыркин 1110, 1138

Тайпале 533, 1149, 1155, 1157
Терентьев 258, 642, 709, 726, 762, 1036, 1040, 1041, 1042, 1052, 1131, 1150, 1184, 1200
Терентьева 1041, 1052, 1131
Титов 198, 203, 214, 230, 239, 301, 302, 1195
Тихвинский 579
Топчиев 299, 301, 404, 425
Тредвелл 23, 24, 95
Тронов 204, 213, 288, 1129, 1192
Тронова 1129

Угрюмов 1149, 1155, 1157
Уманова 1126, 1156, 1179
Усанович 248
Ушаков 828

Фаворский 1175
Федоров 760
Федорова 879, 1138, 1159
Федоссев 613, 815
Феофилактов 867, 901, 1248, 1249, 1262
Фишер 860, 1166, 1182
Фокин 246, 255, 303
Фрейдлин 1125, 1133, 1137
Фридман 1122, 1179
Фролов 708, 713

Хёрд 1157
Холево 246
Холмогорцева 879
Хоменко 1130
Хотинский 495, 807, 1181
Хюккель 587

Церевитинов 370, 769
Цуверкалов 977
Цыпкин 634

Челинцев 726, 1069
Черкасова 84, 1080, 1088, 1137, 1188
Черкес 1090
Черышов 1162
Черняк 312, 586
Черияховер 1129
Чичибабин 442, 567, 812, 823, 826, 1113, 1132, 1169, 1183, 1210, 1216

Шапсон 647
Шатенштейн 1115
Шевердина 1120, 1121
Шейнтис 416
Шерлин 54
Шершевер 1193
Шестаков 595, 596
Шигорин 1138
Шилов 1185
Шипов 444
Шишков 305, 388
Шкитин 1126
Шклярук 1195
Шмидт 1026
Шор 1200
Шорыгин 299, 301, 1095, 1096, 1111
Шрайбер 957
Штамм 239
Шуйкин 646
Шуйкина 1162, 1196

Щетинина 709, 762
Щукина 442, 1216

Юрилин 1129
Юрьев 511, 807, 811, 835, 840, 1128, 1129, 1207
Юрыгина 1195

Эйтингтон 242
Эпштейн 1184
Эфрос 1182

Янчиков 996, 1014, 1279
Якубович 54, 86, 193, 311, 524, 1185, 1186
Якунин 1018
Янбиков 482
Ярцева 1043, 1132, 1254

Abbeg. 627
Abderhalden 757, 891, 913, 917, 918, 919, 920, 921, 935, 939, 948, 961, 962, 972, 975, 989, 990, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 993, 999, 1000, 1001, 1002, 1006, 1008, 1010, 1012, 1013, 1014, 1015, 1017, 1156, 1206, 1268, 1277, 1282
Abrahart 665
Abrams, Kipping 502
Ackermann, Kutscher 927
Acree, Johnson 619
Adams и др. 453, 1042, 1052, 1085, 1131, 1150, 1179, 1280
Adamson и др. 874, 898, 1139, 1140, 1141, 1281
Adaveeshiah, Jois 351
Adkins и др. 829, 888, 937, 1059, 1061, 1063, 1150
Ador, Bayer 808
Agarwal и др. 1180
Agren 1282
Ahrens 145, 827
Ajello и др. 838, 1098
Akabori, Shiro 932
Albanese 947
Albert и др. 354, 463, 1179, 1181
Albertson и др. 1044, 1245, 1246, 1260, 1264, 1265
Alden, Honston 659
Alder и др. 407, 1161, 1166
Aldridge 1022, 1186
Alessandri 138, 139, 153, 287
Alexander и др. 463, 670, 1187
Alfthan 256, 324
Allen 51, 280, 365, 556, 1063, 1106, 1117, 1151, 1166, 1203
Alles 1178
Alphen 625, 644, 1115
Alsop, Kenner 201, 249, 309
Altmann 411
Alway и др. 131, 132, 174, 177
Amundsen и др. 658, 1114, 1118, 1136
Anderlini 671, 736
Anderson 550, 821
Andre, Vernier 479
Andreasch 85, 518, 866
Andrews и др. 256, 1063
Angel и др. 138
Angeli и др. 217, 220, 221, 225, 287, 288, 346, 615
Angelico 439

Anker и др. 1068
Anschütz и др. 34, 75, 94, 272, 1192
Anslow и др. 862, 1123
Apetz, Heil 235
Argo и др. 216
Argyle 719
Arhimo, Laine 986
Armstrong и др. 201, 249, 299, 619, 684
Arnall и др. 198, 200, 280, 285, 1093
Arndt и др. 157, 193, 398, 753, 1169, 1170
Arnold и др. 1079, 1175, 1176, 1188
Arnow 976, 977
Asahina и др. 996
Aschan и др. 256, 470, 509, 874, 875
Ashley и др. 1050, 1067, 1125, 1153
Askenasy, Meyer 314, 345, 367
Aspinall 645, 1162, 1183
Aso 488, 511
Aston и др. 117, 126
Atanasiu 310
Atcherley 243
Atkinson, Thorpe 510
Aubel, Egami 754
Auerbach и др. 827, 836, 837
Auger 39
Augustin, Post 877
Autenrieth, Thomas 667
Auwers и др. 305, 343, 421, 469, 513, 605, 611, 612, 673, 674, 675, 1070
Avy 450
Azzarello 1213

Babasinian 1096
Babo 627
Bacharach и др. 281, 299, 382, 1092
Bachman и др. 1035, 1037, 1040, 1041, 1057, 1066, 1131, 1169, 1170, 1176, 1179
Backer и др. 85
Badermann 1090
Badger, Woo 26
Baernstein 985
Baeyer и др. 70, 117, 163, 167, 181, 203, 244, 265, 266, 560, 561, 711, 722, 742, 1222
Bahrmann 1215
Bailey, Snyder 517
Bailley 498
Baillie и др. 415
Baker и др. 206, 207, 292, 365, 1064, 1116
Balaban 1167
Baldinger и др. 1068, 1137, 1154
Baldwin 625
Balicki 145
Ballnt 984
Ballard 1285, 1286
Baltzly, Buck 1158
Baly, Desch 410
Bamberger и др. 21, 51, 98, 99, 100, 105, 127, 128, 129, 135, 137, 141, 143, 149, 155, 160, 161, 162, 172, 173, 175, 178, 198, 210, 219, 247, 274, 287, 288, 333, 337, 339, 341, 342, 343, 361, 367, 375, 419, 429, 491, 506, 581, 618, 619, 663, 664, 665, 672, 682, 683, 694, 734, 739, 798, 817, 830, 832, 1230, 1239
Banerjee 416, 1138
Banks и др. 1023, 1071
Bansa 463
Barber 1029, 1030
Barbier 325
Barbieri 367
Baretto 1267
Bargellini и др. 32, 48, 464
Barger и др. 592, 894, 951
Barker, Skinner 928
Barltrop 1068
Barnett и др. 619, 654, 963, 1022
Baron и др. 510
Baroni 90
Barthe 755
Bartlett, Knox 1161
Barton и др. 277
Bascunan 1031
Basterfield, Dyck 1124
Basu 1207
Bateman и др. 1191
Battegay и др. 90, 303, 388, 1083
Baucke 593
Baudisch 328
Bauer и др. 978, 1088
Baum 28, 65, 66, 662, 663
Baumann 664, 893
Baumgarten и др. 811, 814, 840, 916, 996, 1012, 1191, 1192, 1209, 1235, 1236
Baur 342
Bayer и др. 51, 63, 129, 627, 809
Beach, White 984
Beaucourt, Hammerle 1094
Beckett 417
Beckmann и др. 586, 587, 604, 605, 606, 608, 611, 615, 619, 692
Beckuris 56
Béhal и др. 71, 650, 656, 678
Behr и др. 1042, 1057
Behrend и др. 235, 599, 717, 878, 1214
Behrendt, Schreiber 684
Behrens и др. 991
Beilstein и др. 65, 244, 514, 716, 1225
Beinder 619
Beissenhirtz 710
Béla v. Bittó 353
Bell и др. 1164, 1204
Bellavita и др. 1079, 1084
Belton 619
Benary 810, 1220
Benbrook, Rienle 1200

Benda 434
Bender и др. 325, 374, 682
Benedict и др. 283, 768, 853, 944
Bennet и др. 206, 247, 340, 1093, 1105
Benoit, Norris 1190, 1200
Benz 490
Beretta 735
Berg и др. 38, 257, 259, 338, 683, 695, 696, 989
Bergel-Bolz 931
Bergell и др. 669, 920
Berger, Olivier 54
Bergmann и др. 152, 675, 730, 770, 894, 917, 918, 925, 934, 935, 941, 942, 950, 951, 958, 965, 990, 994, 995, 1005, 1006, 1008, 1009, 1015, 1016, 1085, 1138, 1183, 1283, 1284, 1287, 1290, 1291
Bergstrom и др. 442, 1068, 1069, 1112, 1113, 1114, 1124, 1137, 1184
Berk 723
Berl и др. 25, 243
Berlingozzi 728
Bernheim, Bernheim 1277
Bernstein, Whitmore 1166
Bernthsen 57
Bernton 540
Berry, Colwell 412
Bert 1023
Bertagnini 1215
Bertheaume 697, 700, 704
Bertheim, Benda 434
Berthelot и др. 88, 488, 524, 701
Bertho 1286
Berthollet 26
Bertoni 286
Berzelius 80, 235
Best 616, 617
Besthorn и др. 814, 827, 905, 1227
Betti, Beccielini 605
Bettzieche и др. 915, 1020
Beyaert, Govaert 447
Beyer 506, 813
Beyts, Plant 214
Bhatnagar и др. 581
Biddl, Goldberg 1072
Biddle 714
Biedermann, Ledoux 229, 272
Biggs, Bishop 1024, 1056
Billeter и др. 76, 92, 94, 502, 529, 1258
Billman и др. 699, 1068, 1179, 1192, 1247, 1259
Biltz и др. 54, 55, 215, 216, 322, 586, 611, 636, 642, 924
Bindschedler 734
Binz 627
Birch 1198
Birckenbach и др. 79, 89, 1075, 1082, 1087
Bird, Ingold 291
Birkofer 1181
Bischler, Napieralski 817
Bishop 1024, 1056, 1127
Bistrzycki и др. 530, 652, 736
Bjerrum 907
Blacher 639
Black, Babers 290
Blaese 541
Blair, Braham 526
Blaise и др. 62, 604, 813, 815, 835, 1065, 1163, 1232
Blanchetière 1019
Blanck и др. 295, 1093, 1163, 1207
Blangeg 169
Blanksma и др. 338, 406, 428, 619
Blatt и др. 512, 612
Blechta, Patek 208, 245
Blicke и др. 1127, 1145, 1146, 1166, 1183
Block и др. 939, 942, 944, 945, 951, 956, 979, 980, 986
Blom 400
Blomquist, Stevenson 1167
Bloom и др. 1032, 1052
Blume, Lindwall 1042, 1032
Blumenthal, Clarke 939
Blundell, Graymore 1155
Blyth-Hofmann 218
Bodendorf, Koralewski 1145
Bodforss 813, 1206 1226
Bodroux 1182
Bodroux, Taboury 1068
Boedker 288
Boehmer 74, 75, 673
Boehringer 978, 1215
Böhm, Grüner 978
Boismenu 679, 689, 681
Bolas, Groves 249
Bolley 488
Bolliger 350, 351, 1106, 1108
Bolser, Hartshorn 716
Bolson, Lawson 768
Bondi, Müller 602
Bondietti, Lions 1205
Böninger 726
Bonner, Hurd 409
Boon 1125, 1183
Booth, Burnop, Jones 1245, 1260
Boretti 1279
Borgeson, Wilkinson 1104
Born 219
Bornwater 663
Borrows и др. 1056, 1134
Borsche и др. 278, 423, 511, 805, 813, 1081, 1226
Borsook, Dubnoff 966
Bose 354, 358, 1103
Bost, Nicholson 352
Böttger и др. 508, 673
Bougault и др. 372, 494, 680, 690, 691, 869, 1156, 1186, 1187
Bourgeois и др. 438, 498, 525, 1181
Bourguel 1175
Boutwell, Kuick 853

Bouveault 54, 228, 237, 316, 385, 394, 858, 865
Bovarnick 1279, 1286
Boyd и др. 868, 871, 921, 923, 962, 978, 1115
Bradbrook, Linstead 1031
Bradfield и др. 1191
Bradsher, Amore 402
Brady и др. 249, 252, 253, 258, 332, 341, 427, 1104
Bragg 1164
Branch, Jaxon-Deelmann 344, 1103
Brand 556
Brander 448, 741
Brandes, Stöhr 755
Brandt 769
Braun и др. 31, 35, 40, 60, 62, 85, 86, 239, 260, 316, 362, 449, 463, 466, 467, 473, 495, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 644, 645, 705, 706, 716, 746, 747, 776, 782, 783, 784, 789, 794, 816, 819, 823, 829, 830, 841, 842, 843, 847, 848, 898, 908, 937, 1115, 1117, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1149, 1159, 1165, 1168, 1188, 1207, 1208, 1209, 1210, 1216, 1229, 1234, 1241
Brauner 73
Braunmüller 1219
Brazier 957
Brdicka 985
Breckport 40
Bredt и др. 327, 328, 591, 613, 681, 877, 1172
Bredt-Savelsberg, Bund 1164
Brenzinger 893
Breslauer, Pichte 1181
Bresler 704
Breslov, Hauser 1116
Brewster, Dains 1137, 1188
Bridge 165, 616
Briggs и др. 1111, 1138, 1139, 1141, 1141, 1142, 1143, 1252
Brigl 918, 930
Briner и др. 295, 485, 487, 488
Bringer 477
Brochet, Cambier 534
Broome и др. 1191
Brown и др. 93, 344, 380, 635, 645, 1148, 1167, 1191, 1286
Bruckner и др. 225, 379, 1230
Brühl 135, 192, 342, 344, 539
Brunck 244
Brunner и др. 73, 233, 316, 444, 510, 555, 828, 1222
Bruson и др. 82, 524, 1036, 1038, 1043, 1045, 1046, 1047, 1082
Bruylants 40, 106
Bryant и др. 1032, 1041, 1057, 1070, 1145
Buc и др. 1035, 1039, 1131, 1253
Buchanan, Barsky 1072
Bucherer и др. 43, 46, 492, 493, 494, 561, 610, 705, 731, 742, 863, 1031, 1234, 1246
Buchler и др. 1197
Buchman и др. 1142
Buchner и др. 1213
Buck и др. 451, 612, 629, 704, 1125, 1180, 1183
Buckley и др. 1045, 1046, 1077
Buhcka, Schachtebeck 374
Bullock и др. 239, 311, 987, 1197
Bülow, Issler 813, 1226
Bunge 681
Büngly, Decker 822
Bun-ichi Toi и др. 808
Buning 587, 608
Burch 892
Burckhalter и др. 1041, 1131, 1146
Burger и др. 1145, 1166, 1170, 1179
Burkhardt, Lapworth 1192
Burrows и др. 236, 498, 525
Burtles, Pyman 1216
Burtner 1167
Burton, Kenner 201, 405, 423
Busch и др. 346, 416, 417, 448, 562
Bushill и др. 982
Bushong 539
Butler и др. 293, 1001, 1128, 1147, 1180, 1243
Buu-Hoi и др. 1028, 1049, 1050, 1068, 1076, 1126, 1151, 1161

Cadre, Sudborough 351
Cagniant и др. 1028, 1049, 1050, 1068 1076, 1126, 1151, 1161
Cahill, Burton 924, 1186
Cahours и др. 73, 570, 623, 853, 932
Cahn 1231
Cain 51, 802
Caldwell, Rose 961
Caldwell, Thompson 524, 1148
Calhane, Wilson 310
Callan, Henderson 415
Calmels 66
Calvery 954
Calzolari, Talgliavini 758
Campaigne, Rutan 1177
Campbell и др. 300, 484, 605, 1086 1121, 1127, 1155, 1198
Camps 241, 904
Candea, Macovski 353
Cantarel 509
Canzoneri, Olivieri 1206
Carlson 417
Carmack и др. 1040, 1057, 1174, 1175, 1176, 1177
Carothers, Jones 60
Carré, Passedouet 453
Carrona 1141, 1142
Carson 708

Carter и др. 243, 405, 891, 893, 922, 938, 990, 1138, 1259, 1263, 1272
Case 1068
Caspe 625
Cavalieri и др. 1175
Cavett 967
Cawley, Plant 214
Cay, Schmidt 835
Cerches 857
Cerf 387, 1120
Cerf de Manny 777
Cerkovnikov 1142
Chablay 449, 501, 773
Chadwick, Pascu 1243
Challenger и др. 264, 426, 1087, 1088, 1188
Chamberlain и др. 1069
Champion, Pellet 250, 251
Chancel 234, 696
Chapman и др. 612, 613, 621
Chardonnens, Heinrich 397
Charnefzky, Schmidt 909
Charrier, Beretta 735
Chattaway и др. 17, 25, 236, 387, 501, 506, 582, 585, 587, 588, 595, 619, 620, 654, 677, 678, 683, 684, 687, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 696
Chatterjee и др. 676, 1128
Chaudhuri 725
Cheney, Pleming 1167, 1172
Cheng Heng Kao 673, 699
Cherbuliez и др. 248, 393, 913, 963, 987
Cheronis 854
Cheronis, Spitzmüller 1243
Chi, Chen 1084
Chichester, Bell 820
Chich, Wilsmore 1130
Chretien 702
Christman 933
Chung Hsi Kao 673, 690, 699
Ciamician и др. 179, 377, 409, 620, 807, 833, 834, 1127, 1204, 1207, 1239, 1240
Cirsenwald 478
Ciusa и др. 351, 426, 830, 1226
Claesson, Lundvall 627
Claisen и др. 38, 52, 117, 304, 453, 539, 660, 664, 665, 796, 1128, 1213
Clarc и др. 1187
Clark и др. 373, 405, 415, 854, 1034
Clarke и др. 96, 205, 559, 926, 931, 939, 982, 1156
Claus и др. 53, 250, 262, 272, 411, 563, 722, 822, 824, 830, 1035, 1040, 1057, 1176
Clausner 186
Clayton, Bann 257, 1079
Clemo и др. 550, 698, 1093, 1127
Clinton и др. 1039, 1136
Cloez и др. 65, 1218
Cloke и др. 56, 1068, 1070, 1151
Coates и др. 1050, 1152
Cocker и др. 397, 854, 857, 862, 1277
Cohen и др. 525, 690, 769, 985
Cohn и др. 212, 813, 909, 916, 953, 1225
Colby, Dodge 56
Cole и др. 914, 1116, 1126, 1181
Coleman и др. 445, 482, 483, 484, 1121, 1130, 1188, 1191
Collie и др. 562, 563, 781, 782
Colluci 1076
Colman и др. 463, 464, 469, 470, 471, 473, 735
Colombano 989
Colson 1070
Comastri 29
Comstock и др. 584, 619, 677
Canbäck 353
Condo и др. 58
Conn, Lindwall 390
Connen, Titherley 674
Conno 498
Connoly, Dyson 87
Conrad и др. 77, 814, 1166, 1227
Contardi и др. 318, 326, 330
Consden и др. 1017, 1267
Cook и др. 242, 409, 722, 1023, 1033, 1038, 1040, 1046, 1050, 1066, 1130, 1152, 1186
Cookson, Mann 1042, 1046
Cooper, Forster 190
Cope и др. 195, 1040, 1054, 1057, 1069
Corin 1111
Corneliu, Sumuleanu 180
Correns и др. 586, 587, 605, 608, 611, 619
Corrigan и др. 1116, 1118
Corse и др. 1032, 1041, 1057
Corwin 1285
Cosslett 26
Coste, Parry 260
Coupechoux 938
Courtet и др. 449, 456
Courtot и др. 50, 205, 1088
Covert, Adkins 858, 1054
Cox и др. 941, 945, 949, 1184
Coy, Moore 787
Cripps, Hey 1180
Cromford 1031, 1049
Cromwell и др. 1116, 1127, 1130, 1155
Crookes 96
Crosby, Kirk 987
Cross, Bevan, Bacon 686
Crossley и др. 238, 254, 274, 378, 1190
Crum и др. 201
Csürös и др. 522, 928, 1255
Cuculesco 488
Cullinane и др. 205, 264
Cumming 702

Cündel, Pummerer 152
Curd и др. 1050, 1067, 1117, 1125, 1136, 1153
Curtius и др. 405, 457, 516, 527, 532, 539, 576, 578, 599, 600, 601, 602, 604, 715, 762, 811, 872, 880, 884, 915, 919, 920, 926, 931, 999, 1002, 1011, 1141, 1164, 1167, 1213
Czarnetzky, Schmidt 963, 975

Dachselt 190
Dadieu 21
Daft 941
Dahlbom, Ekstrand 1184
Dains и др. 81, 85, 93, 506, 1104
Dakin и др. 518, 690, 695, 731, 876, 926, 929, 930, 947, 948, 949, 953, 1258, 1277
Dalaby, Harispe 1125
Dale, Schorlemmer 490
Dalton, Schmidt 910
Dam 583, 590
Damerel 1285
Damodaran и др. 941, 947, 960, 970
Danzig, Hess 311
Darapsky и др. 448, 527, 596, 597, 598, 873, 920, 1167
Darmstaedter, Wichelhaus 325
Darzens и др. 813, 831, 1033, 1114, 1225
Datta и др. 326, 676, 677, 710, 723, 741
Davidson и др. 509, 805
Davies и др. 203, 629, 819, 1084, 1118
Davis и др. 134, 273, 309, 486, 498, 526, 586, 640, 1098, 1110
Day 769, 1104, 1127
Dean, Bercket 1115
Dearing 965
Dease 1112
Debus 23
Dechamps 496, 939
Decker и др. 127, 262, 263, 268, 495, 623, 627, 642, 777, 792, 817, 818, 821, 822, 823, 824, 825, 905, 1167
Décombe 929, 1056, 1060, 1148, 1256
Dedichen 34, 667, 1215
De Feu и др. 1145
Degiorgi 401, 457
Degnan, Pope 452
Dehn и др. 728, 800
Deinert 55
Delaby и др. 41, 1224, 1225
Delèpine и др. 85, 437, 447, 478, 479, 517, 686, 704, 850, 1058, 1059, 1060, 1237
Demole 368
Demonbreun, Kremers 256
Demuth, Meyer 315, 345
Denayer 1225
Denham, Knapp 627
Deniges 972, 977
Deninger 296, 297, 665
Dennet, Turner 207
Dermer и др. 351, 367, 373, 1182
Dersin 463
Descudè 249
Deseö 977, 978
Dessaignes 327
Desseigne 1096
Desvergnes 353, 412, 1105, 1109
De Tar, Carmack 1174, 1175, 1176, 1177
Deulofeu и др. 868, 871, 889, 891, 1250
Devyer 1102
Dewey, Gelman 1267
Dey и др. 207, 208, 269, 1229
Dhont, Wibaut 262, 280
Di Carlo, Lindwall 1042, 1132
Dieckmann 882, 1234
Diefenbach 478
Diels и др. 501, 596, 612, 613, 630, 639, 660, 672, 731, 844, 845
Dienske 82
Dikshoorn 904
Dimroth 272, 597
Dittrich, Hassel 25
Divers, Haga 438
Dixon и др. 25, 730
Döbner и др. 824, 905, 1226
Dodson, King 1119
Doenvre, Controis 1135
Doherty и др. 917, 963, 990, 991, 1287
Doja 624
Dominikiewicz 530, 670
Donald, Reade 724, 799
Dorler 456, 733
Dorronsoro 840
Doumani, Kobé 324
Douris, Beytout 758
Dowell 677
Dox, Veder 453
Dracke, McElvain 820
Drechsel 488, 497
Drossbach 254
Drew и др. 252, 253, 454
Dubsky и др. 55, 515, 517
Duden и др. 367, 386
Duin и др. 242, 257, 264, 267, 323, 337, 340, 400, 428, 759
Duke 1136, 1190
Dumas и др. 35, 209, 494, 500, 627
Dumazert, Poggi 981
Dumont, Declerck 67, 1190, 1193
Dunn и др. 21, 22, 757, 858, 881, 883, 886, 909, 910, 916, 965, 987, 1001, 1243, 1265
Dunstan и др. 355, 370, 431, 435, 797
Dupont 514
Dürkopf, Göttsch 808
Dusard, Bardy 488
Duschinsky и др. 1265, 1289
Dutton 1090
Duvillier 857
Dyer и др. 914, 1285, 1286, 1287

Dyson и др. 87, 93, 1086, 1192
Dziewonsky и др. 655, 666, 816, 1227

Earl и др. 106, 709
Ebert, Merz 52
Eck, Marvel 898
Edinger, Bühler 905
Edlbecher, Litvan 913
Eechmann, Runge 761
Ehrenstein и др. 1232, 1233, 1242
Ehrlich и др. 150, 289, 463, 745, 850, 927
Eibner 658, 672
Eichel 1286
Eiji, Ochiai 828
Einhorn и др. 578, 673, 684, 1184
Eisenberg 702
Eisenstaedt 727
Eisleb 1068, 1114, 1115
Eisner 1090
Elther, Wetz 61
Eittig 52
Elbers 867
Elbs и др. 238, 274, 250, 661
Elderfield и др. 486, 1042
Eller, Klemm 693, 717
Ellinger и др. 668, 743, 888, 905, 1216, 1240
Elliott 598, 686, 970, 1045, 1048
Elvove 713, 760
Emde 785, 786, 787, 793, 820, 832, 847, 849, 1234
Emerson и др. 644, 1137, 1156, 1179, 1180
Emmert 787, 806, 828, 835
Endermann, Fischer 1164
Engel 876, 880
Engeland 767, 907, 951, 966
Engfeldt 683, 690
England 635, 953
Engler 59
English 415
Engliss, Fiess 1253
Enz, Pfister 208, 245
Epps, Reid 39, 535
Epstein 878
Erdmann 219, 234, 336, 378, 696, 731
Erlenmeyer и др. 39, 518, 684, 860, 867, 869, 887, 888, 889, 890, 893, 925, 1152
Erp 333
Escales и др. 264, 525
Eschweiler 517, 539, 776
Essie и др. 813
Evans 641
Everest 515
Everett и др. 917
Ewan, Loung 581
Eykman 563

Falaise, Fronier 40
Fargher 448
Farmer, Hantzsch 165
Faurholt 498
Fearon, Montgomery 929
Feibelmann 690
Feigl и др. 379, 706, 920
Feist 806, 1204
Felix и др. 941, 949
Fenton 65, 525
Ferns, Lapworth 821
Ferrari 1270
Ferrario 291
Ferry, Buck 704
Feundler 662
Fichter и др. 84, 310, 498, 499, 875, 926, 1101, 1188
Field и др. 1090
Fieser и др. 1111, 1141, 1176
Fileti, Ponzio 234
Findeisen 668
Finger и др. 261, 266, 832
Finzi и др. 270, 278, 428, 638
Firz-David, Ruferer 634
Fittig и др. 229, 235, 241, 536, 854
Fitzgerald 917
Fischer и др. 36, 48, 58, 146, 149, 158, 165, 179, 231, 244, 306, 364, 455, 469, 489, 493, 500, 501, 561, 575, 578, 616, 617, 618, 636, 650, 654, 661, 664, 667, 668, 669, 671, 672, 700, 702, 715, 720, 722, 729, 734, 737, 742, 754, 820, 844, 853, 854, 855, 856, 857, 860, 866, 884, 885, 886, 887, 889, 896, 897, 899, 903, 905, 909, 912, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 928, 933, 934, 941, 988, 989, 993, 994, 996, 997, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1010, 1011, 1012, 1013, 1015, 1017, 1060, 1091, 1164, 1165, 1166, 1168, 1169, 1198, 1213, 1222, 1230, 1245, 1281
Flaschentrager, Gebhart 1162
Fleming, Struthers 579
Fluchaire, Chambret 1056
Flürscheim и др. 201, 267, 268, 344, 347, 428
Fodor, Varga 1229
Földes 180
Földi 479, 632
Folin и др. 914, 941, 976, 982, 984, 987
Foote и др. 435
Forcrand 316
Ford и др. 1035, 1039, 1049, 1131, 1253
Foreman 947, 955
Foremann 762
Forster и др. 265, 295, 445, 454, 580, 692, 719, 1163, 1198
Foss 1088
Fosse и др. 70
Foster, Shemin 945
Foucry 713
Fourneau и др. 450, 461, 502, 529, 1258

Fox и др. 881, 942, 951, 1231, 1265
Fraenkel-Conrat и др. 990, 1271, 1275
France и др. 159
Francesconi и др. 130, 409, 682
Franchimont и др. 333, 337, 341, 429, 656, 659, 663, 877, 993, 996
Francis 293, 497
François 583, 586, 689, 704
Frank и др. 22, 144, 1181
Fränkel и др. 477, 525, 932, 1272, 1281, 1284
Frankland и др. 41, 63, 256, 426
Franklin и др. 582, 639, 723, 755, 1172
Franssen 1071
Franzen и др. 203, 392 494, 655, 665, 700, 719, 730
Fraser и др. 203, 391, 410
Fredga 1280
Freeman и др. 1175, 1177
Freer, Shermann 496
French и др. 1117, 1118, 1276
Frére 580
Freudenberg 668, 996, 1286
Freund и др. 61, 524, 539, 720, 825, 826, 830, 832
Freundler и др. 136, 180, 583, 665
Freundlich, Kröpelin 1210
Friedburg, Mandel 297
Friedl 269
Friedländer и др. 52, 151, 234, 239 210, 277, 346, 375, 618, 813, 830, 861, 905
Friedmann и др. 286, 436, 506, 893, 930
Fries и др. 208, 795
Friese 355, 367
Fröhlich 790, 791
Fromageot, Heitz 972, 973, 975
Fromm, Raizies 587
Fruton и др. 991, 1138, 1269, 1290
Fry и др. 358, 715
Fuchs и др. 168, 1115. 1118, 1193, 1230
Fuglit 1292
Fujiwara, Kataoka 978
Fujse 564
Fukushima и др. 1040, 1042, 1052, 1057, 1065
Fuller 1190
Funk и др. 467, 889, 1015
Fürth и др. 941, 951, 972, 978, 1013

Gabriel и др. 38, 212, 215, 217, 218, 243, 290, 301, 315, 352, 419, 447, 448, 451, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469. 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 529, 543, 558, 574, 575, 735, 816, 832, 834, 859, 874, 875, 894, 924, 934 1207, 1209, 1210, 1216, 1229
Gadamer и др. 838, 839, 843
Gagnon и др. 1167, 1251, 1264
Galat и др. 479. 1043. 1132, 1253, 1256
Gall, Lehman 23
Gallais 1022
Ganapathi, Venkatarman 1078
Gardner 1038
Garelli, Raccui 670
Garner и др. 193, 256, 448, 1090
Gasopoulos и др. 654, 667
Gassmann 239, 259
Gastaldi и др. 375, 612
Gattermann и др. 18, 20, 54, 55, 73, 94, 173, 341, 375, 414, 422, 445, 619
Gaudion и др. 556
Gaudry и др. 1251, 1264
Gautier и др. 47, 56, 57, 58, 59, 66, 67, 68, 504
Gebauer-Fülnegg 914
Geerling, Wibaut 205, 1096
Gel 78
Gelderen 673
Gennari 662
Genvresse 51, 59, 221
Gerhardt и др. 374, 650
Gerlich 92
Germuth 630
Gerngross и др. 664, 914, 925, 978, 1010
Gerö 813
Geuther 700, 714, 722
Gheorghiu и др. 94, 1077, 1086
Ghigi 1051
Gibson и др. 201, 252, 253, 341, 427, 626, 733
Giels, Pillow 61
Gie sa, Halberkann 832
Giersbach, Kessler 288
Gilman и др. 205, 206, 371, 407, 1117, 1120, 1127, 1142, 1169, 1178
Gilson 945
Girard и др. 488, 650, 719, 720, 775
Giua и др. 242, 243, 252, 254, 271, 324, 345, 350, 371, 403, 405, 426, 427, 1105
Glasstone 1285
Glattfeld, Macmillan 530, 531
Glimm, Nitzsche 927
Glock 538, 550
Gluud и др. 212, 645, 650, 1003, 1077
Gnehm, Blumer 776
Godchot и др. 529
Goddard 352
Goedeckemeyer 463, 464, 471, 859
Goehring, Pottebaum 733
Gokhlé, Mason 630
Goldberg и др. 33, 457, 636, 641, 773, 1039, 1072, 1140, 1143, 1212
Goldenring 477
Goldfinger, Lasarew 733
Goldhahn 393, 1112
Goldschmidt и др. 52, 73, 168, 169, 170, 253, 376, 680, 725, 731, 776, 930, 996, 1014 1230, 1242, 1260

Goldstein и др. 404, 425, 493, 1126, 1164, 1166, 1185
Goldsworthy 205
Gonsiorwski, Merz 46
Goodson и др. 1134, 1135
Gookin 206
Gordon и др. 814, 917, 1017, 1267
Gorman, Connell 1082
Goss и др. 205, 1093
Goto и др. 564, 1164
Gotting 312
Gottschalk 283
Goudouln 95
Gould, Jacobs 1095, 1109
Govaert 452, 1098
Gräbe 170
Graebe и др. 219, 462, 490, 508, 582, 583, 585, 589, 627, 685
Graf и др. 802, 935, 937, 1165, 1167, 1169
Graff и др. 984
Graham и др. 349, 1145
Grammaticakis 484, 1111
Gränacher и др. 865, 935, 995, 998, 1138
Granger 467
Grassmann и др. 915, 918, 963, 987
Graul, Hantzsch 368, 369
Graymore 1128, 1155
Green и др. 226, 413, 1104, 1274
Greenbaum 941
Greenstein 881
Greenwood, Robinson 785
Greiff 396
Grewe 1164
Griess 734, 737, 738, 754
Grignard и др. 25, 31, 34, 50
Grilliot, Dormley 1148
Grippa 406
Groggins и др. 451
Groll 258, 259
Gronzki 702
Grossfeld 1281
Grossley, Moore 1134, 1135
Grossmann, Hülseder 79
Grünberg, Gerlach 436
Grundmann 228
Gryskewicz-Trochimowski 21, 591
Guareschi 512, 516, 533
Guerci 745
Guillemard 39, 41, 47, 66, 69
Guitermann 374
Gull, Turner 207
Gulland, Morris 948
Günther 463, 605, 850
Güntner 467
Gurin и др. 920, 1011
Gutbier 416
Guthrie 215, 1178
Gutknecht 1216
Gutt 591
Guttmann 25, 30
Guyot, Fournier 1122
Gwan 1185

Haarmann, Frühauf-Heilmann 1270
Haase, Wolffenstein 820, 836
Haber 241
Hadaček 1189
Haeseler 515
Hafner 463
Haga, Majinea 1221
Hagelberg 96
Hahn и др. 32, 34, 637, 818, 1105
Hahn Saphra 768
Haitinger 228, 234, 323, 1206
Halban 785
Halberkann 621, 660, 830
Halcrow, Kermack 268
Hale и др. 464, 730
Halle и др. 913
Haller и др. 507
Halliday, Read 1156
Hallmann 367
Hamlin, Hartung 1248, 1257
Hammel 1285
Hammick и др. 129, 349, 351, 906, 1072
Handovsky и др. 1090
Hanke и др. 977, 979
Hann и др. 452, 725
Hantzsch и др. 27, 52, 59, 78, 154, 156, 160, 165, 196, 197, 221, 288, 305, 316, 329, 330, 333, 336, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 359, 367, 368, 369, 409, 410, 583, 584, 586, 604, 614, 685, 693, 762, 790, 797, 802, 809, 824, 904, 905, 1103, 1172
Harger 490
Harington и др. 868, 888, 1007, 1250
Harper, Macbeth 350
Harradence, Lions 402, 426
Harral 1199
Harries и др. 105, 431, 512, 516, 556, 806, 931, 1205
Harris 964
Hartmann, Bosshard 1176
Hartung и др. 60, 1122, 1190, 1248, 1252, 1257
Hartwell, Kornberg 1155
Hartwig, Franzen 494
Hass и др. 193, 208, 211, 234, 301, 344, 361, 363, 364, 366, 380, 386, 388, 391, 408, 796, 994, 997
Hastings, Cloke 1068
Hauser и др. 45, 482, 483, 516, 557, 1032, 1033, 1052, 1069, 1070, 1116, 1124, 1127, 1160, 1206
Haworth и др. 159, 373, 810, 1074
Hayduck 300, 395
Hazlet, Dornfeld 380

Hearon, Gustavson 354
Hedin 668
Hedley 348, 410
Hagedüs 1265
Heiduschka, Komm 909
Heilbron, Reed 1178
Heine 42
Heinke 342
Heintz 512, 700, 857, 877
Held и др. 27
Helferich, Grünert 924
Hell, Sadomsky 855
Heller и др. 247, 555, 655, 665, 667, 672, 721, 829, 830, 839
Hellermann 1161
Hemendra Kumar Sen 501
Hemilian 497
Henderson и др. 415
Henle 286
Henke 51, 59
Henrich 17, 165, 609
Henriques и др. 168, 964
Henry 35, 59, 216, 251, 315, 362, 384, 385, 386, 388, 471, 566
Henze и др. 850, 904, 1127, 1151, 1155
Heou-Feo-Tseou 729
Hepp 146, 403, 756
Herbst и др. 559, 916, 931, 1268, 1290
Hermes 79
Herz и др. 241, 1149
Herzog 755, 929
Hess и др. 642, 820, 828, 903, 982, 984, 985
Hesse, Limpricht 992
Hetherington и др. 197, 249, 536, 581, 1072, 1091
Heubaum 500, 634
Heuben 448
Heumann 1221
Hewitt 410
Hey и др. 782
Heyl 54
Heymann, Heidelberger 1053, 1179
Heymans, Casier 1090
Heymons 900
Hibbert, Wise 702, 803
Hickinbottom 447, 620, 629, 1129
Hidenosuke Ueda 995
Higasi и др. 986
Higman 1170
Hignett 43
Hildebrand 612
Hilf 717
Hill 506, 539, 853, 894, 932, 951, 963, 1154, 1260
Hilton 1137
Hinegardner, Johnson 1117, 1167
Hinkel и др. 21, 22, 23, 58, 809, 1022, 1051, 1153
Hinsberg 445, 651, 664, 668, 669, 697, 698, 736, 737, 739, 921
Hintzsch 420
Hirsch 477
Hirschfelder 194
Hirst 415
Hirszowsky 1090
Hlasiwetz 489
Hobrecker 735
Hoch 648
Hock 515
Hodgkinson 406
Hodgson и др. 164, 165, 166, 167, 203, 242, 291, 297, 299, 300, 322, 331, 378, 392, 407, 425, 647, 1095, 1096, 1097
Hoeflake 240
Hoerr и др. 1048
Hoesch 553
Hoff 304
Hoffmann и др. 253, 255, 591, 599, 619, 623, 650, 671, 684, 685, 686, 691, 694, 701, 702, 713, 714, 715, 781, 793, 820, 830, 838, 1115, 1131, 1241
Hofmann и др. 37, 46, 51, 67, 75, 78, 82, 85, 87, 88, 91, 94, 438, 446, 495, 497, 501, 524, 526, 562, 563, 582, 588, 822, 837, 845, 1076, 1164, 1218, 1238
Hofmeister 912
Hogewerff, Dorp 695
Holcomb, Hamilton 1041, 1057, 1179
Holdermann 208
Holdren 1149
Hollander, Haeften 255
Holleman 210, 256, 290, 316, 342, 345, 346, 367, 423
Hölljes, Wagner 1051, 1136, 1153, 1194
Holm 877
Holmberg 866
Holmes и др. 204, 1280
Hoodstraaten 1185
Hoogewerff, Dorp 461, 582, 583, 587, 588, 589, 689, 832, 877, 902, 904, 936, 1238
Hopkins 463, 914
Hoppe-Seyler-Thierfelder 948, 953
Horeau, Jacques 1065
Horne и др. 1184
Horning и др. 1120, 1145, 1178
Horssen 1096
Houben и др. 18, 19, 23, 25, 34, 52, 53, 58, 63, 95, 150, 157, 181, 182, 243, 289, 439, 448, 453, 454, 512, 513, 515, 535, 536, 542, 543, 544, 545, 546, 549, 551, 552, 557, 559, 561, 604, 617, 618, 620, 628, 635, 636, 645, 659, 670, 677, 680, 687, 696, 698, 707, 710, 720, 722, 726, 742, 743, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 814, 835, 872, 879, 1090, 1163
Hove 823
Howard, Roser

Howe и др. 1149, 1265, 1266
Howells, Little 64
Howitz, Bädlacher 825
Howlad, Lowy 458, 487
Hoyer 934
Hromatka 1129
Huber и др. 1058, 1136
Hübner 201, 262, 296, 735
Hückel, Wilip 1193
Hudson, Munroe 530
Hugershoff 715
Hullin и др. 1137, 1152
Humphrey 229, 252, 253
Hunt 1075
Huntchinston и др. 1115
Hunter 1182
Hurd и др. 649, 732, 1130
Hutchinson и др. 1158

Iamaguchi 1170
Ieno и др. 709
Ikuta 560, 616, 617, 742
Ing и др. 963, 1117, 1165
Ingersoll и др. 520, 1134
Ingold и др. 204, 205, 206, 234, 257, 291, 292
Ingram, Luder 1110
Intyerah, Pandya 1128
Irving 1290
Isacescu 406
Isbin, Kobe 1110
Ishiyama 993, 998
Issoglio 827

Jacchia 491
Jackman, Archer, 1265
Jackson и др. 343, 345, 508, 923, 924
Jacobs и др. 479, 659, 660, 758
Jacobson 1031, 1032, 1197, 1271
Jaeger 728
Jagelki 300
Jamaguchi 612
Jamazaki 982
James и др. 249, 342
Jander, Scholz 1021, 1026
Jannasch 24
Janowsky и др. 352, 374
Jansen, Wibaut 1117
Janssen 398
Jaquemain, Devillers 1103
Jarry 534, 731
Jay, Curtius 516, 578
Jean 534, 982
Jeffreys 591, 599, 1161
Jenkins 1089
Jennings, Scott 27
Jenssen 411
Jobst, Hesse 397
Jochem 928, 929
John и др. 923, 1165, 1167
Johns 826
Johnson и др. 92, 262, 359, 387, 453, 602, 634, 641, 669, 1084, 1147, 1157
Jois, Manjunath 1096
Jones и др. 118, 149, 326, 612, 624, 643, 748, 762, 790, 800, 947, 1031, 1116, 1121, 1138, 1161, 1164, 1170, 1172, 1188, 1196
Jong и др. 869, 1231
Jongkees 517
Johns, Burch 1135
Jorpes и др. 979, 981
Josephson 496
Jovitschitsch 454
Jukes 961
Julian и др. 1116
Jung 464
Jun-Pu Liu 207

Kachler 209
Kaess, Gruszkiewicz 30
Kagy 1090
Kallan 937
Kaluza 85
Kam и др. 460, 1117, 1166
Kamp, Mosettig 1145
Kanao, Inagawa 893, 915
Kane 235
Kao и др. 35, 496
Kapeller-Adler 914, 978, 980
Kapfhammer и др. 918, 923, 949, 1012
Kapp 1104
Kappeller-Adler 978
Karabinos, Serijan 1138, 1158
Karrer и др. 31, 32, 47, 48, 94, 183, 184, 898, 933, 935, 995, 998, 1272
Kaslow и др. 1130, 1186
Kassel, Brand 984, 985
Kast, Langhans 392
Kastle и др. 587, 690, 691
Katchalski и др. 1281
Kaufler и др. 313, 331, 491
Kaufmann и др. 80, 82, 83, 84, 90, 91, 92, 262, 263, 268, 409, 553, 654, 670, 822, 824, 826, 864, 906, 1079, 1083, 1084, 1087, 1137, 1154, 1188
Kavanagh 1280
Kavanaghl, Nord 1255
Kay 649, 653, 657, 673
Keefer 1271
Kehrmann и др. 209, 273, 627, 657, 667, 711
Keil 475, 644, 807, 938, 1220
Keimatsu и др. 882, 883, 896
Kekule 89, 497
Keller и др. 494, 1111, 1112, 1139, 1143
Kemp 33
Kenner и др. 405, 423, 425
Kent, McElvain 1116
Kenyon, Joung 1165, 1166

Kenzie, Richardson 741
Keppler, Meyer 314, 345, 367
Kernberg 1155
Kermack и др. 1096, 1106, 1147
Kerstein, Hofmann 80
Kharash и др. 1083, 1115, 1118, 1193
Khotinsky 1204
Kieweit, Stephen 377
Kilmer, du Vigneaud 1264
Kimich 355
Kindler и др. 57, 60, 535, 556, 840, 1155, 1173, 1174, 1176
Kin-ichi Someya 1107
King и др. 58, 325, 885, 896, 1040, 1041, 1057, 1071, 1175, 1176, 1177, 1253, 1264
Kingston, Schryver 926 951, 957
Kinnicutt, Nef 761
Kipping и др. 433, 618, 676
Kirpal и др. 332, 373
Klsch 932
Kishore, Pandve 522
Kissinger и др. 1040, 1057
Kitagawa 902
Klabunde 949
Klages, Margolinsky 516
Klason 89, 91
Klatt 354
Klaus, Baudisch 619
Klebs 895
Kleene и др. 1116, 1183
Klein и др. 546, 766, 971, 981
Kleinfeller и др. 358
Klemenc и др. 27, 233
Klinger 374, 391, 395
Klopp, Wright 32
Knecht, Hibbert 414, 756
Knight, Shaw 810
Knoevenagel и др. 385, 731, 775, 809, 878, 1032, 1208
Knoop и др. 869, 870, 878, 893
Knorr и др. 145, 528, 534, 538, 540, 547, 757, 805, 807, 814, 823, 833, 834, 847, 877, 1084, 1154, 1214, 1227
Knudsen 522, 700, 701
Knueppel 1224
Knüppel 812
Knuttel 820
Koch 297
Kock 616
Koelsch и др. 40, 262, 279, 1030, 1037, 1039, 1047
Koeppen 534, 776
Koerner и др. 253, 271, 857
Kohler и др. 212, 234, 411, 683, 992, 1102
Kohn и др. 424, 792, 821
Kolb, Toennies 914, 1273, 1275
Kolbe и др. 319, 393, 447
Koller, Strang 905
Kollmann 979
Kolthoff, Robinson 415
Komatsu, Amatatsu 1103
Komm 978
Komppa 1164
Kon, Thorpe 533
Kondo и др. 515, 1205
König 26, 56, 821
Königs и др. 742, 813, 823, 826, 827, 837, 904, 905, 936, 1237
Konopnicki, Plazek 442
Konrad, Epstein 878
Kopetschni 714
Kopp 711, 722
Korczynski и др. 46, 82, 347, 755
Kornblum 1194
Körner и др. 330, 715, 932
Korschun, Roll 487
Kortüm 410
Kossel и др. 918, 941, 942
Kotake 1080
Krabbe и др. 818, 1194, 1229
Kraft и др. 35, 438, 667, 1128, 1180
Krämer 1013
Kraus, Kawamura 1115
Krause и др. 682, 730, 854, 1191
Krauss, Crede 690
Krauz и др. 235, 237, 305
Kremann и др. 728, 756
Kremer и др. 376, 401, 425, 1117, 1137
Krewson 1048, 1151
Krieble и др. 1021, 1022
Krimberg 938
Kröhnke 153
Krüss 38
Krzikalla, Eistert 1169, 1170
Kubiczek 1155
Küchler, Patat 398
Kudernatsch 515
Kühn и др. 908, 928, 945, 985, 1149, 1260, 1280
Kullgren 196
Kumagai и др. 1125
Kunckell 1216
Kündig 494
Künne 1216
Kurtz 901, 1265
Küster и др. 51, 756, 805
Kutusow 756
Kwartler, Lucas 1068
Kwisda 932
Kyker, Bost 1091
Kyoto 612
Kypke, Neger 96

Labriola 1168
Labruto 642
Lachmann 251, 370, 611, 796
Ladenburg 59, 563, 564, 735, 736, 737, 739, 809, 810, 820, 823, 827, 837, 845, 847, 902, 1212, 1234
Lamb и др. 868, 1063

Landau 463
Lane, Wallis 1169
Lang 20, 976, 979, 982, 1277
Lange 491, 823
Langenbeck и др. 1118
Langenscheidt 253, 264, 323, 337
Langheld 695, 929
Langley, Adams 545, 550, 553
Langlois 26
Langmuir 907
Lapwort, Nicholls 583
Lapworth и др. 203, 1095
Latimer, Porter 1093
Laubenheimer 403
Lauch 684
Lauer и др. 197, 207, 249, 267, 508
Laurent и др. 374, 488
Lauth 710, 734, 799
Lawson и др. 562, 737
Lazier, Adkins 635
Lea 251
Lebeau и др. 449, 641, 773
Leben 810, 1209
Lecco 355
Lecher и др. 30, 91, 750, 1188, 1192
Lecoq 1192
Lee и др. 134, 328, 1222
Le Fèvre, Turner 207
Legerlotz 838
Lehmann 606
Lehmstedt и др. 53, 190, 418
Lehr и др. 1152
Lehrfeld 895
Leighon, Lucy 398
Lellmann и др. 686, 738, 838, 905
Lemoult 71
Lengfeld, Stieglitz 538, 582, 591, 1172
Lennartz 1083, 1084, 1086
Leonard и др. 758, 1123, 1124, 1157, 1159, 1196
Leone 697
Lepercq 316
Lepetit 705, 731
Leslie, Turner 350
Lettre, Fernholz 1138
Letts 33, 496
Leuchs и др. 422, 616, 722, 900
Leuckart и др. 518, 520, 777
Leuller, Arnoux 1193
Leutert 1286
Leven, Meyer 768
Levene и др. 581, 601, 724, 757, 767, 858, 888, 918, 921, 926, 933, 941, 997, 1014, 1292
Levi 732
Levine, Hauser 1069, 1070
Levvy, Nisbet 524, 1145
Levy 835
Lewis и др. 252, 498, 525, 1128, 1180
Lewkowitsch 316
Ley и др. 410, 435, 563, 571, 700, 703, 759
Li и др. 1251
Lichteustein 994
Liddel 762
Liderer-Panzer 1165
Lidholm 581
Lieb 736
Lieben 929, 931, 933
Lieber, Smith 1103, 1137
Liebermann 127
Liebig 70, 627
Liés-Bodard 662
Lifschitz 527
Limpricht 374, 411, 506
Lindenberg 857
Lindemann и др. 66, 403, 602, 1072, 1076, 1165, 1168
Linderström-Lang 762, 964
Linebarger 677
Ling, Nanji 517
Linhard и др. 72, 1075
Linke и др. 709, 756
Linnemman 41
Linnet, Thompson 26, 79
Linsker, Evans 1178
Lipp 300, 860, 916, 1222
Lippincott и др. 357, 361
Lippmann 497
Lipshitz 1090
Littmaun, Brode 1148
Livák и др. 1262
Lobry de Bruyn 343, 374, 403, 404, 405, 406, 1034
Lochte и др. 533, 534
Lock, Bayer 377
Locquin, Cerchez 658, 857
Löffler, Friedrich 829
Lohmann 463, 477
London, Shulman 402, 425
Looney и др. 976
Loquin и др. 479
Loring, du Vigneaud 1007
Loritsch 1133
Losanitsch 524, 715
Lossen 286, 562, 563, 664, 748, 782
Lott, Christiansen 477
Lottermoser, Edelmann 963
Lowy, Balz 396
Liebreich 801
Lubs, Young 256
Lucas и др. 315, 344, 982
Luckenbach 538, 550, 554
Lüdtke 995, 996
Lugg 976, 977, 982
Lunge, Wiernick 436
Lustig 463
Luten 1032, 1033
Lutz и др. 874, 1127, 1130
Lynn, Shoemaker 628
Lyons 707

Maass, Wolffenstein 849, 1239
Macbeth и др. 201, 235, 381, 421
Macciotta и др. 231, 287, 339, 340, 404, 427, 433, 1101, 1102
Machek 83
Mackenzie 539
Macmillan, Reade 144, 148
Madelung, Kern 723
Madinaveitia 445
Maffei 1127
Mahla, Tiemann 430
Mahnessier 727
Maier-Bode 808, 811
Mailhe и др. 39, 45, 50, 56, 279, 372, 486, 501, 556, 579, 580, 645, 646, 754, 774, 1158, 1196
Maillard 992
Major, Fleck 632
Malachowski и др. 45
Malbot 446
Maldotti 243
Mameli 397
Mamlock, Wolffenstein 370, 796, 797, 798
Manasse 467, 468, 469, 615, 875
Mandal 758
Mangini и др. 207, 402, 403, 404, 424, 425
Manguin и др. 678, 695
Manicke, Grigel 656
Mann и др. 1071, 1250
Mannich и др. 451, 479, 480, 523, 524, 778, 779, 882, 1133, 1145, 1146, 1147, 1158, 1211
Manske 1165, 1167
Manta, Pamfil 612
Marcdwalk 697
Marchwald 721
Marckwald и др. 462, 1216
Marcusson 263
Margosches, Kristen 418
Marguis 1172
Marenzi, Vilallonga 1270
Marie, Lejeune 828
Markwald и др. 758, 822
Marler, Turner 207
Maron, Bloch 673
Marqueyrol и др. 254, 256, 400, 711
Martell и др. 1180
Maruyama 415
Marvel и др. 668, 669, 727, 1198, 1244
Marxer 1179
Masakazu, Jamada 927
Mashino, Shikazono 962
Mason 768, 988
Massmann 34
Mathes, Rammstedt 757
Matheson, Humphries 1116
Matignon, Fréjackes 498
Matsui 993
Mattaar 399
Mattocks, Hartung 1252, 1257
Matty 1088
Maugnin и др. 27, 75, 583, 599
Mauny 386
Maurer и др. 874, 1182
Mauthner 39, 262, 394, 855, 1034
Max 924
Maxim, Marrodineanu 1121
Maxwell 1145
May, Rose 978
Mayer и др. 457, 729, 791, 826, 884, 887
Mayo 829
Mazza, Migliardi 924
McChesney 921
McCleary, Degering 213
McCorkle 63, 1154
McCormack 1096
McCoy и др. 962, 1127
McCrosky и др. 1021
McElvain, Fajardo-Pinzòn 1153
McFarlane, Fulmer 977
McGookin 259
McGregor, Pugh 1037
McIlwain и др. 535, 882, 900, 1258
McKee и др. 66, 1107
McKee Eleey 435
McKenzie и др. 464, 915, 1194
McKessar и др. 327
McKie 208
McKittrick и др. 1101
McMaster, Noller 55
McMeckin и др. 916
McMelkin 909
Medard 646
Meerwein, Schrocter 244
Mehta и др. 408, 502
Meisenheimer и др. 133, 219, 289, 289, 329, 345, 346, 377, 391, 393, 439, 440, 577, 605, 612, 797, 837, 839, 1232
Meister 320, 355, 356, 369
Meldola и др. 243, 424
Melms 374
Meltsner и др. 376
Mendlus 59
Menge 43, 499, 1246
Menke 247, 281
Menon и др. 1167
Menozzi, Appiani 1206
Mento 663
Mentzer 1076
Menziss 306
Merckx, Bruylants 59
Merling 563, 564, 782, 836, 845, 847, 1234
Mertens 264, 337
Merz 42, 485, 488, 489, 491, 509, 634, 711, 775, 1208

Metzger 22
Meulen 461
Meunier 725, 1111
Meybeck 1192
Meyer 21, 51, 62, 63, 97, 209, 233, 241, 243, 304, 312, 343, 360, 361, 362, 367, 368, 414, 419, 422, 471, 481, 500, 511, 530, 558, 563, 589, 604, 606, 623, 627, 665, 670, 720, 736, 782, 821, 909, 935, 937
Michael и др. 25, 71, 88, 213, 216, 342, 703, 1047, 1214
Michaelis 35, 717, 718, 719, 801
Michel 462, 464
Michels 464
Michler, Gradmann 795
Micewicz 1104
Migliardi 1286
Mignonac и др. 32, 484, 533, 535, 556, 1063, 1149
Miki 1117
Mikkelsen 495
Miller и др. 116, 728, 813, 905, 949, 982, 1206
Millot 497
Milrath 651
Milton, Reade 338
Minunni 512, 744
Misslin 392
Mitchell и др. 495, 510, 1028, 1070, 1151, 1197
Mitra и др. 193, 885
Mixter 374
Moerke 1190
Mohr и др. 583, 585, 599, 664, 722, 925
Montagne 607, 780
Montaque, Roussea 484
Montgomery и др. 1079
Monti и др. 107, 302
Moore и др. 435, 510, 590, 660, 731, 1291
Morel и др. 1184, 1193
Moreschi 249
Morgan и др. 206, 257, 278, 423, 485, 492, 624, 668, 722, 920
Morley 201
Morren 648
Morsch 502, 876
Morse 915
Mosettig, Kamp 40, 1176
Mosher, Whitmore 1179
Mossler 714
Motylewski 647, 702
Mouneyrat 923
Moureu и др. 44, 62, 260, 370, 371, 509, 537, 550, 659, 1214
Mousseron 1155
Mousset 385
Mowry и др. 1046, 1047, 1048
Mozingo и др. 1280
Muckermann 153
Mulder 209
Müller и др. 82, 244, 481, 527, 808, 824, 1078, 1083, 1084, 1118, 1157, 1200, 1211, 1270
Mumm и др. 937, 1085
Munch и др. 1190
Murmann 269
Murray, Cloke 56, 1068, 1070
Musante 1106
Mussel и др. 435

Nadeau, Branchen 964
Nägeli и др. 74, 76, 77, 265, 506, 525, 602, 603, 1123, 1165, 1166, 1168, 1172
Natta 1154
Nawman 1176
Neber 395, 555, 612, 1171
Nef 17, 20, 68, 88, 342, 358, 379, 539, 548, 678, 714
Neher и др. 1264, 1289
Nelles 74, 1140, 1164
Nelson и др. 621, 661, 1069
Nemirovsky 453
Nencki 854
Nenitzescu и др. 360, 366
Neogi 312, 555, 741
Neu 1137
Neuberg и др. 382, 556, 672, 684, 884, 887, 888, 895, 921, 929, 931, 932, 933, 1217
Neuberger 924
Neuberges, Sanger 1273
Neumann и др. 23, 462, 464
Newman и др. 477, 1066
Nicholas, Erickson 641, 1119
Nicolet 510, 987, 1264
Niedzielski, Nord 1153
Niemann, Redemann 1280
Niementowski 297, 658, 672, 814
Nienburg 1282
Nietzki и др. 132, 256, 271, 405, 655, 710, 728, 734, 737
Nisida 353
Nixon 196
Noelting и др. 199, 203, 207, 249, 254, 258, 374, 756, 790, 795
Noir, Théng-Datchang 33
Nol n 638
Noller, Liang 1198
Nolting 739
Nord 559
Nordmann 61
Norris и др. 37, 693, 802, 1144, 2173
Normann 929
Norton, Tscherniak 676
Novák 631, 907, 908, 928
Novelli 152, 521, 1134
Noyes и др. 40, 375, 723, 1248

Oberhauser, Schormüller 32
Oda и др. 196, 204
Oddo 130, 370, 726
Oechsner, de Coninck 588, 821
Oeda 1220
Oehman 310
Oesterlin 532, 1139, 1140, 1141, 1142
Ohta 1052
Okuda 982
Oliveri-Mandalà 25, 30, 525, 536, 1140, 1143
Olivier 54, 201, 352
Olivieri 297
Olson, Feldmann 703, 1199
Oppenheimer 941
Orchino, Woolfolk 351
Ornstein 906
Orten, Hill 853
Orton и др. 274, 433
Othmer, Kleinhans 252
Osterberg, Kendall 580
Ostermeyer 823
Ostwald 936
Ott 33, 696
Otto 50, 453
Ovakimian и др. 933
Overhoff и др. 828, 839
Oxford, Robinson 205
Oxley и др. 1026, 1066, 1067

Paal и др. 150, 273, 438, 671, 725, 741, 832, 915, 923, 1177
Pacsu 1243, 1280, 1284, 1285
Paden, Adkins 807, 1209, 1212
Padoa и др. 807, 831, 834, 1231
Painter 858
Palazzo, Scelsi 17
Palit 640
Palomaa 683
Panchanan Neogi 799
Pandya и др. 403, 1128
Panizzon 1068
Paolini и др. 104, 223, 711, 1155, 1189
Parkes, Morley 397
Passerini и др. 45, 67
Passon 625
Patterson и др. 895
Pattison, Carmack 1176, 1177
Patton 971
Paty 1056
Paul 1053, 1054, 1055, 1057, 1193
Pauli, Ludwig 759
Pauw 1186
Pauwels 362
Pavlic, Adkins 1061
Pawlewski 658
Peacock и др. 708, 1119, 1219
Pearson и др., 408, 1040, 1057
Pechmann 158, 160, 342, 367, 571, 642, 1213
Pedersen 320
Peddle, Turner 435
Pellizzari и др. 453, 526, 527, 723
Pelouze 23, 41
Peratoner 17
Percy Kay 462
Perkin, Duppa 853
Péronnet, Truhaut 913
Perret 732, 1023
Perrot 62, 1099
Perry, Porter 21
Peters 707, 758
Petersen 495
Peski 536
Pfeiffer и др. 153, 200, 610, 658, 907, 919, 996, 1083, 1272
Pfitzinger 906
Pflug 454, 536, 616
Picen 514
Pickard и др. 370, 1172
Picon 641
Pictet и др. 203, 290, 291, 292, 481, 693, 757, 806, 817, 1204, 1239, 1240
Pierce и др. 453, 1178
Piloty 97, 100, 101, 102, 104, 109, 116, 119, 120, 126, 134, 369, 383, 805
Pinck и др. 302, 512
Pincussohn 827
Pinner и др. 42, 503, 504, 505, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 546, 547, 548, 550, 551, 553, 554, 820, 836, 1050, 1067, 1215, 1221, 1237
Pinnow и др. 297, 341, 374, 429, 653, 775, 788
Piotrowski 1218
Piria 720
Pirie 951
Pisani 456
Philippi и др. 463, 876
Philips 1187
Phillips, Lowy 762
Plancher 1222
Plazek 285, 442, 1097
Plenti, Page 1286
Plimmer 941, 967, 1275
Plöchl 534, 728, 860
Pocclanti 605
Pollak 489, 490, 655, 744, 937
Pollard, Nelson 674
Pollecoff, Robinson 244
Poller 980
Polokowski, Moreno-Martini 987
Polonovsky 1159, 1189, 1232
Poni 233
Pontio 612
Ponzio 94, 117, 368, 423, 424, 431, 432
Pope и др. 563, 785
Popowici, Radulesku 966
Porrel 80
Porter, Young 1166
Posner 44, 389, 463, 464, 465, 513, 803, 876, 1216

Pounder, Masson 252, 1091
Powell 1076
Prandtl, Sennewald 103
Pratt 941
Preibisch 320, 360, 361, 419
Prelog и др. 648, 1140, 1142, 1166, 1286
Preloy, Blažek 1219
Prescoll 821
Preuss, Binz 395
Preusse, Tiemann 738
Prévost и др. 1089, 1120
Price и др. 494, 561, 704, 802, 1178
Priebs 218, 346, 388, 389
Prins 418
Pritzl, Adkins 1100
Proskauer 96
Prunty 982
Przylecki, Kasprzyk 963
Pschorr и др. 283, 394, 564, 847, 1136, 1234
Pucher и др. 986
Pugh 705
Pulvermacher 1128
Pummerer и др. 150, 514
Puranen 276, 324
Pushin и др. 1048
Puxeddu 726
Pymann 587, 1239

Quelet, Paty 1059
Quick 458
Quillico 163

Rabaud 59
Rabaut 51
Rabinowitch, Winkler 1048
Raciborski 912
Racz 1139
Radde 474
Rădulescu и др. 351
Radziszewski 34, 55, 203, 1214, 1215
Raeder, Johansen 1110
Raffo, Scarella 725
Ralford и др. 277, 297, 317, 318, 319, 422, 675, 1186, 1187
Raine 1156
Raistrick 754
Raiziss, Proskuriakow 194
Rakshit 535
Ralston и др. 36, 51, 57, 1048, 1110, 1115, 1199
Ramberg 989
Ransom 674
Rao 1088
Raoul 977
Raoult 437
Raper 690, 929
Rapoport и др. 1038
Raschig 438, 677, 731
Rasenack 374
Räth 815
Rathke 87
Rauw 1130
Ravenna, Nucorini 992
Rây 313, 723, 741, 758
Raymond-Hamet 713
Read и др. 450, 645
Reddelien 200, 209, 210, 241, 522
Reggiani 1105
Rehberg, Henze, 1063, 1151
Reher 823
Reich, Gaigallian 422
Reichert и др. 390, 840
Reichhold 616
Reid 38
Reilly и др. 207, 259, 337, 619, 631
Reinglass 463
Reissert 394, 395, 462
Reitz и др. 1275
Reitzenstein, Stamm 352, 353
Remsen 802
Renesse 316
Reppe и др. 1133
Rest, Thorpe 510
Retssert, Hoppman 442
Reutenauer, Paquot 1024, 1056, 1057
Reverdin и др. 244, 264, 274, 328, 339, 341, 378, 652, 667, 727, 1098
Reynolds, Adkins 1100
Ri, Eyring 203
Ribas и др. 1129
Ricca 33
Rice и др. 326, 1186
Richard 905
Richardson и др. 870, 995
Richtzenhain 1064, 1152
Ridi 1178
Riebsomer 213, 298
Rieche 240
Riedeles 670
Riegel и др. 1176
Ries, Meyer 62
Riesz 1184
Rimington 982
Rimini 710
Rinkes 271, 379, 593, 1160, 1161, 1163, 1164
Rist 905
Ristenpart 477
Robert 1056
Roberts 621, 686, 691, 1186
Robertson 497, 853
Robbins, Upson 530
Robin 688
Robinson и др. 229, 1164, 1165, 1166
Roeder 938
Rohde 905
Rohmann, Zletan 823
Rohrmann, Schonle 1155
Rolfes 643
Rombaut, Nieuwland 514

Romburg, Wensink 242
Romburgh 264, 337, 338, 341, 423, 429, 456
Rondou 1063
Rose и др. 22, 1070
Rosanow 465 и др.
Rosenheim, Levy 79, 89
Rosenmund и др. 40, 819, 862, 872, 890, 934, 993, 1229
Roser 936
Ross и др. 1083, 1274
Rossi 729, 731, 758
Rothenburg 374, 1213
Rovira 1048
Roy 646
Ruberg, Small 1145
Rüdensburg 464
Rudolph 734
Ruff и др. 103, 297
Ruggli 1239
Ruhemann и др. 867, 913
Rule 539
Runge 710
Rupe и др. 32, 60, 262, 297, 456, 513
Russanow 367
Russel, Addison 1034
Russo 514
Ruzicka и др. 879, 1139, 1140, 1143, 1212
Ryan и др. 464, 626, 724, 748

Sabalitschka и др. 761
Sabatier и др. 50, 60, 68, 486, 831, 1238
Sachs и др. 150, 180, 289, 396, 409, 440, 441, 462, 492, 508, 565, 726, 739, 757, 1086
Sacks 1181
Sachsse, Kormann 763
Sah и др. 542, 602, 666, 673, 699, 872, 1070, 1077, 1165, 1185, 1197
Sahasrabudhey, Krall 1071
Sak, Shea-Zen-Tsen 602
Sakami, Toennies 1274
Sakellarios 655
Sakurai 438
Salkowski 463, 734, 755
Salvaterra 414
Sànchez 703, 711
Sanderson, Jones 760
Sandmeyer 46, 235, 329, 557, 678
Sanger 1277
Sanna, Oliverio 1218
Sannié 863, 1281
Sarasin, Wegmann 1215
Sasaki 870, 995
Sato и др. 985
Saunders и др. 922, 1272, 1274
Savard и др. 1263
Scagliarini 758
Schaarschmidt 301, 303
Schaefgen и др. 1110
Schall 297
Schegeru, Komatsu 789
Scheiber, Brandt 667
Scheibler 801
Scheid 460
Schenck 615
Schenk 30, 623
Schepers 267
Scheurer-Kestner 740
Schibata 826
Schiff 662, 728
Schild, Enders 978
Schillerup 96
Schiltz, Carter 891, 893
Schlack, Kumpf 1015
Schlayer 988
Schlegel 668
Schlenk, Weichselfelder 731
Schlenk 547, 792
Schlesinger и др. 1191
Schlink 833
Schlögl 730
Schlömann 703
Schlubach, Ballauf 450
Schmidt 62, 66, 98, 105, 108, 111, 119, 120, 124, 209, 212, 216, 217, 220, 221, 223, 226, 240, 242, 263, 299, 305, 306, 354, 363, 372, 374, 383, 384, 385, 386, 388, 391, 412, 422, 447, 463, 464, 477, 531, 541, 554, 619, 683, 752, 753, 757, 793, 832, 838, 858, 873, 931, 1033, 1111, 1126, 1140, 1141, 1143, 1155
Schmitt 91, 682
Schneider и др. 462, 474, 595, 918, 1206
Schöberl и др. 894, 982, 984
Schoch, Pritchett 557
Schoenheimer, Ratner 870
Schöfer 219
Scholl и др. 27, 47, 108, 219, 249, 250, 316, 333, 337, 355, 362, 430, 431, 622
Scholtz 706, 755, 788, 1208
Schönberg и др. 152, 1125, 1157
Schönbrodt 315
Schönheimer 1002
Schoorl 1199
Schöpf и др. 38, 728, 1161, 1166, 1167
Schotten 570, 664, 849, 877, 1237, 1240
Schotz, Wassermann 705
Schrader 463, 477
Schramm 1287
Schraube 374, 722,
Schrauth, Geller 891
Schreiber 463, 477
Schreuer 1199
Schrimpff 251
Schroeter 27, 244, 260, 531, 583, 584, 600, 612, 615, 852, 1053
Schryver, Buston 960
Schulman 1137

Schuloff и др. 1184, 1192
Schultz 251, 285, 360, 1170
Schultze 355, 439, 922
Schulze и др. 497, 744
Schupe 1199
Schütte 1246
Schwalbe 248, 276
Schwarts 286
Schweitzer 254
Schwenk, Bloch 1174
Schwoegler, Adkins 60, 509, 1150, 1179
Scott и др. 257, 347, 419, 525, 612
Scudi 876
Seamon и др. 1190, 1200
Secareanu 399, 1105, 1108
Seigle, Hass 344, 366, 408
Seitz 462
Seka 1167
Sellmann 830
Semler 1126
Senkus 387, 1127
Sernelas 26
Seubert 26
Sexton 1194
Seyewitz 231
Shah и др. 612, 1097
Sharp 1164
Shapiro, Bergmann 1181
Shaw и др. 207, 978, 1237, 1238
Shemin 865, 868, 1290
Shepard 711
Shin-ichi Sako 207
Shinohara 982, 983
Shinomiye 351
Shipley и др. 715
Short 723, 819
Shreve и др. 1113, 1114, 1115
Shriner и др. 65, 397, 453, 1116, 1194
Shringer, Newmann 1125
Shulze, Winterstein 527
Shu Furukawa 612
Sidney и др. 23
Sido 510
Sieber 1218
Siebert, Vorländer 795
Siegfried и др. 668, 714, 715, 921, 926
Siegmund 418
Sievers, Müller 1197
Sifferd, du Vigneaud 1007
Signaigo, Adkins 900
Silverman, Bogert 1070
Simon и др. 218, 234, 633, 709
Simons 729
Simratt 756
Singer, McElvain 903
Singh и др. 769, 1071, 1189
Sinsker, Bogert 1125, 1153
Sisler, Cheronis 1244
Skinner 741
Skita и др. 60, 715, 716, 779, 828, 831, 870, 878, 1161
Skraup 656, 664, 825, 936, 1224
Slimmer 855, 861. 876
Slossen 600, 608, 619, 686
Slotta и др. 19, 28, 58, 72, 77, 78, 85, 86, 87, 669, 672, 1169, 1219
Sluiter 165, 607
Slyke и др. 763, 766, 768, 967, 987, 988, 1270
Smith и др. 205, 242, 381, 515, 656, 768, 1070, 1102, 1169, 1176, 1200, 1265, 1282, 1286
Smolka 71
Smoluchowsky 936
Snyder и др. 788, 1245, 1257, 1259, 1261, 1265
Sobecki 837
Söderbäck 79, 80, 82, 90, 1188
Sofin и др. 1267
Sommelet 451, 478, 481, 643, 780
Sommer 221
Sonna 484
Sorensen и др. 464, 469, 885, 896, 901, 922, 964
Spacu и др. 708, 759
Spaeth и др. 1145
Spallino 755
Späth 531, 818, 840, 937
Sperri, Erickson 1164
Spiegel 42, 43, 56, 281
Spielman, Austin 532, 1139, 1140, 1143
Spindler 411
Sprague и др. 1119
Spreckels 304
Sprinson, Chargraff 1258
Srinivasan-Sreenivasaya 996
Squintani 533
Stach, König 774
Staedel, Kolb 273, 276
Stähler 461
Stanek 763
Stanley, Snedker 506
Starkey 330, 331
Staub 1090
Staudinger и др. 139, 153, 194, 344, 1130
Steffens 235
Steiger 410, 922, 1012, 1183, 1273, 1278, 1292
Stein и др. 952, 963, 1269, 1291
Steingardt, Fugitt 1292
Steinkopf и др. 61, 226, 312, 320, 328, 343, 347, 355, 356, 359, 360, 364, 367, 368, 369, 546, 554
Stephen и др. 58, 612, 889, 1104
Sternberg 909
Stettbacher 267
Steudel 757, 918
Stevels 1089
Stevens и др. 209, 787, 1135, 1156
Stevenson и др. 1103, 1166
Stewart 782, 1033, 1039

Stieglitz и др. 582, 583, 584, 587, 599, 600, 608, 610, 674, 679, 684, 691, 692, 696
Stix 904
Stocker 1237
Stodola 1199
Stodole 704
Stoehr 1217
Stoermer и др. 147, 295, 346, 600, 1162
Stöhr 471
Stollé 596, 600, 715, 1142
Stolte 96
Stonghton 659
Stooermer, Dragendorff 297
Storch 33, 34, 1217
Strack, Fanselow 1197
Strain 443
Strakosch 203
Strassmann 463
Strecker 860
Stuckert 32
Sndborough 51, 54, 55, 351, 726, 756
Sucharda и др. 813, 903, 1224
Sueur 539
Sugasawa и др. 810, 1222, 1230
Sullivan и др. 978, 982, 984, 985
Sulze 714
Sumerford, Dalton 1133
Sundara Rao 1110
Supniewski 478
Surmátis, Wilard 770
Suter и др. 672, 1052, 1104, 1115, 1135, 1144
Suto 745
Swann 242, 258
Synge 963, 1292
Szarvasy 486, 775
Szperl, Wasilewska 733

Taege 241
Tafel и др. 584, 787, 806, 827, 828, 832, 835, 838, 877, 897, 1232
Takayama и др. 931, 1277
Tokeda, Kuroda 482
Tamburello 25
Tamele и др. 1030
Tamura 998
Tanasescu, Suciu 729
Tarbell и др. 1035, 1040, 1042, 1052, 1057, 1065
Tarver, Schmidt 895, 1264
Tauber и др. 266, 273, 738, 1267
Tazawa 993
Ter Meer 362
Terres, Weiser 498
Testoni, Mascarelli 235
Theorell 945
Thiele и др. 105, 210, 237, 270, 286, 287, 333, 334, 335, 336, 341, 346, 385, 389, 429, 527, 598, 600, 656
Thielepape 628, 740
Thimann 941, 967
Thole, Thorpe 201, 533
Thomas 208, 333, 701, 976, 981
Thoms 604
Thornley 941, 967
Tiemann и др. 61, 244, 499, 611, 860, 861, 863
Tiffeneau и др. 461, 744, 769, 799, 1194
Tilden и др. 719, 720, 928
Tilford и др. 1068, 1069
Tillmans и др. 978
Tingle, Blanck 1093
Tinzi 833
Titherley 440, 639, 659, 665, 731
Tobias 650, 651
Toble, Ayres 854, 1243
Toennies и др. 220, 221, 222, 225, 970, 985, 1277
Tomas 822
Tomita 885, 896
Torre 1219
Torsee, Pollard 644
Town 949, 951, 957, 961, 1274
Traube и др. 332, 370, 446, 460, 516, 624, 631, 639, 650, 658, 667, 676, 677, 735, 736, 741, 746, 795, 897, 931, 1121, 1192
Tracy, Ross 1274
Treadwell 471, 1216
Treibs и др. 850, 1222, 1223, 1236
Trier 582, 624
Trillat 534
Tröger и др. 61, 813
Tropsch 936
Truhaut 913
Trupe, Frey 535
Tschernlak 362, 368, 586, 683, 693
Tseou-Héou-Féo 815, 1147
Tsuneo Szuki, Chuichi Horie 515
Tuot 107
Turner и др. 485, 1032, 1059, 1227
Turpin 456, 728
Tutiya 1256, 1267

Ueda 870
Uedinck 558
Ueno и др. 413, 761, 762
Ukai, Aktya 904
Ulffers Janson 553
Ullmann 170, 400, 457, 459, 481, 626, 627, 628, 629, 632, 791
Ulpiani 744
Ulice 42
Umezawa 276
Ungnade, McLaren 1171
Usherwood 21
Upson и др. 1137, 1154
Urban 980
Urbanski, Slon 301
Urech 861

Utermohlen и др. 1035, 1037, 1052, 1057, 1131

Valton 701
Vanderbilt, Hass 386
Van der Lee 1222
Vanghelovici 1166
Vanino, Schinner 758
Van Slyke и др. 763, 766, 768, 967, 987, 988, 1270
Varma и др. 271, 297, 1091, 1191
Vasiliu 54, 64
Vassiliadis, Carabas 1183
Vaughn и др. 1069
Vavon, Bourgeois 1181
Vecchiotti, Piccinini 377
Veibel 198, 202, 230, 285
Vérhulst 53, 1049
Verley 495
Vermillion и др. 1033
Verneuil 96, 1087
Vesely и др. 269, 277, 330, 1104
Vickery и др. 917, 941, 942, 944, 984, 986
Vigneaud и др. 951, 990, 1008, 1165, 1167, 1264, 1284
Vignon 246
Virtanen и др. 769, 975
Vis 402
Viscontini 1282
Vivario, Wagenaar 758
Vliet 66
Vogt-Marcus 76
Voitocek, Valentin 488
Volhard 65, 336, 538, 856
Volkel 89, 91
Vollmann и др. 1166
Vonesh, Velasko 1198
Vorländer и др. 24, 48, 201, 206, 668, 758, 779, 788, 792, 796, 1047, 1091, 1198
Vosbúrgh 610
Votocek, Lukes 588

Wacker 560
Wada и др. 17, 23, 510, 560, 901, 1265
Wagner и др. 561, 729, 743, 830
Wagner-Jauregg и др. 81, 92, 1078, 1081, 1136
Wahl 320, 413
Wald 367
Walden и др. 41, 51, 81, 853, 855, 928
Waldkötter 402
Waldmann, Oblath 36
Waldschmidt-Leitz 976, 998
Walker и др. 498, 525, 1169
Wallach и др. 34, 105, 106, 119, 220, 222, 244, 518, 521, 571, 607, 615, 625, 701, 721, 778, 796, 878, 1188, 1209, 1215, 1240
Waller 340
Wallerius 1107
Wallingford и др. 1069
Wallis и др. 612, 796, 1161, 1164, 1172
Walter 350, 413, 1052, 1161
Walther и др. 71, 821, 1117, 1136
Wunderley 932
Wanag 462, 510
Wang, Tseng 1100
Wan Li Lung и др. 673
Warrall 733
Warren и др. 506, 621, 757
Waschington 612
Waser и др. 933, 1232
Wawzonek, Hsu 1030
Weaver, Whaley 1087
Weber и др. 222, 304, 627, 697, 700, 980
Webster 1190
Wechler 88
Weddige 447
Wedekind и др. 563, 785, 789, 790, 791, 793, 794, 800, 801, 833
Weerman 592, 593, 594
Wege 606, 653
Wegerhoff 604, 605, 606
Wegler, Frank 144
Wegscheider 271, 292, 398, 498
Wehmer 194
Weidel и др. 582, 903, 936, 1207
Weidinger 941
Weiese, Tropp 995
Weigert, Pruckner 398
Weil и др. 666, 1280
Weilmuenster, Jordan 1135, 1179
Weinland, Schmidt 627
Weisel 1125, 1183, 1263
Weiss 976
Weissbach 1117
Weissberger 482, 1134
Weith 22, 46, 47, 88, 702, 715
Weitz 835
Weitzenböck 1176
Weizmann 920
Welles 1142
Wender 876
Wenghoffer 717
Wenker 557
Wen Li Tung и др. 699
Wenzel 722
Werigo 374
Werner 156, 348, 497, 498, 525, 526, 564, 581, 606, 611, 622, 631, 642, 643, 744, 802, 1074, 1075
Wernersche 494
Wernert, Brode 451
Wernick, Wolffenstein 836
Weselsky, Benedikt 283
Wessely 923, 1008
West и др. 26, 891, 893
Weston и др. 724, 1068, 1070, 1144
Westphal, Jerchel 774, 789
Weygand 1255

Weyl 1010
Wheeler 94, 256, 525, 645, 731, 757
White и др. 1006, 1055, 1057, 1069, 1115
Whitlow, Felsing 1110
Whitmore и др. 1027, 1035, 1037, 1039, 1040, 1041, 1042, 1056, 1057, 1131, 1150, 1160, 1161
Whitten и др. 1111
Wibaut 203, 442, 444, 449, 459, 840
Wiedeman и др. 1039, 1057, 1060, 1131
Wiegrebe 1072
Wieland и др. 105, 110, 111, 147, 209, 210, 212, 214, 215, 217, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 232, 295, 297, 298, 299, 303, 315, 316, 346, 347, 369, 370, 407, 408, 420, 421, 583, 600, 711, 773, 932, 1152, 1168, 1278
Wiesinger 734
Wiley, Adkins 1058
Will 249, 250, 253, 349, 381
Willgerodt и др. 374, 393, 622, 1173
William, Lugg 769
Williams 3 0, 450, 738
Williamson 3)
Wilm, Girard 650
Willstätter и др. 99, 161, 189, 282, 283, 294, 305, 364, 365, 373, 555, 563, 564, 577, 578, 665, 674, 675, 698, 756, 783, 806, 822, 834, 845, 847, 857, 895, 900, 908, 909, 963, 1165, 1231, 1234
Ilson 948, 1129, 1199, 1285
Winaus, Adkins 646, 1059, 1149
Windaus и др. 601, 757, 1215
Windus, Marvel 894
Winkler 978
Winnek и др. 1071
Winteler 198
Wippermann 21
Wislicenus и др. 289, 290, 352, 364, 376, 392, 1214
Withe, Knight 642
Witt и др. 200, 242, 264, 267, 276, 335, 392, 421, 621, 667, 726
Wittig, Kethur 58
Wohl и др. 142, 375, 459, 460, 478, 680
Wöhler 70, 72, 80, 524
Wojahn, Erdelmeier 1178
Wojcik 1231
Wolf 196
Wolff и др. 460, 655, 740, 807, 936, 1143, 1169, 1216, 1217
Wolffenstein и др. 208, 245, 246, 835
Wood и др. 885, 893, 1078, 1084, 1085, 1086
Woodruff 779, 1161
Woodward и др. 708, 1287
Wooley, Peterson 980
Work 1050
Worral и др. 94, 95, 389, 390, 512, 1106
Worstall 227, 228, 360, 362, 419
Wrede и др. 935, 996, 1220
Wright 929, 930
Wu 970
Wu Hao-Tsing 1117, 1136, 1173
Wurster и др. 297, 722, 775
Wurtz 71, 72, 77, 78, 528, 558, 676, 683
Wyss 1237

Yabroff, Porter 1092
Yale 1172
Yang, Rising 920
Yanko и др. 1178
Yeo Sein Gwan 1025
Yokoyama 1238
Yoshikawa и др. 1103
Young и др. 411, 1203

Zande 723
Zanetti, Bashour 457
Zappi и др. 25, 26, 29, 33, 1191
Zechmeister, Truker 1155
Zeif, Mason 387
Zeise, Berzelius 524
Zémplén и др. 928, 1082, 1253
Zenetti 820
Zerbes 828
Zetel 70
Zetzsche и др. 88, 1155
Ziegler и др. 18, 21, 40, 63, 617, 1065, 1066, 1112, 1154, 1210, 1211
Zienty, Thielke 1178, 1181
Zimmermann 915, 918, 971
Zincke и др. 131, 297, 421, 849, 1234
Zinke 821
Zöblin 362
Zumierc, Barbier 654
Zwingenberger и др. 506, 672

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

(Жирным шрифтом выделены страницы, на которых даны подробные методики).

Агматин 527
Адипиновая кислота
  диамид 1123
  динитрил 36, 1025, 1050
  нитриламид 1025
Адреналин 1276
Азарон, псевдонитрозит 225
Азароновая кислота, нитрил 48
Азид натрия см. Натрий, азид
Азидогидрохинон 1141
Азиды кислот, разложение по Курциусу 599 сл., 1154
Азлактон(ы) 867, 889, 922, 925, 990, 1008, 1138, 1288
Азлактоиовый синтез 1259, 1263
Азоамины, окиси 137
p-Азобензойная кислота 382
Азобензол 381
p-Азобензоларсоновая кислота 185
Азобензол-*p*,*p*'-диарсоновая кислота 185
Азогидроксиамины 137
Азоксибензиловый спирт 173
p,*p*'-Азоксибензойная кислота 376, 382
Азоксибензол 377, 382
Азоксиизомасляная кислота, нитрил 126
2-Азокси-2-метил-3-бутанон 126
Азоксисоединения 374, 382
Азометиновые производные 150
Азосоединения 374
Азот
  аминный, определение в моче 767
  двуокись 215, 302
  определение содержания в нитроклетчатке 417
Азотистая кислота, нитрование 294 сл.
  отношение к аминам 720 сл.
Азотистоводородная кислота 598, 1114
Азотистый ангидрид 129, 295, 299
Азотная кислота 194 сл.
  безводная 232
  концентрированная 232, 233
Азотная кислота
  красная дымящая 233
  очистка 199, 233
Азотнокислый эфир нитроспирта 213
Азотный ангидрид 303, 304
Азотолуол 381
9-Акридинкарбоновая кислота, амид 53
Акрилонитрил 1034, 1035, 1036, 1130
  взаимодействие с аминами 1039, 1131, 1253
  — с аммиаком 1039, 1130
  реакции присоединения 1034 сл., 1130
Акролеин 808, 1217
Акролеианилин 1224
Аланилаланин 999, 1290
Аланилглицин 1290
β-Аланилглицин 1286
d-Аланилглицин 1004
l-Аланилглицин 1291
Аланилглицинангидрид 993
d-Аланил-*d*-лейцин 1286
β-Аланил-β-фенил-α-аланин 1286
β-Аланил-β-фенил-β-аланин 1286
Аланилциклогексилаланин 1290
Аланин 854, 859, 860, 865 сл., 870, 872, 910, 915, 917, 925, 929, 931, 933, 952, 953, 955, 957, 959, 961, 964, 966, 972, 974, 989, 1244, 1247 сл.
  определение 972, 974
  производные 663, 726, 868, 869, 886, 889, 891, 921, 922, 933, 1249, 1250, 1254
  хлоргидрат 1253
β-Аланин 419, 560, 876, 877, 1039, 1048, 1132, 1162, 1253, 1254, 1255
  ацетилированный 1141
  хлоргидрат 1043, 1253, 1255
  — эфира 1252
l-Аланин 1280
Аланинангидрид 1281
Алифатические углеводороды
  нитрозопроизводные 98 сл.

Алифатические углеводороды
нитрование концентрированной азотной кислотой 233 сл.
— нитрующей смесью 249 сл., 1096
— разбавленной азотной кислотой 227 сл.
Алкамин 482
N-Алкилальдимины 1127
Алкиламинобензоат 620
Алкил-β-аминокислоты 1253
β-Алкиламинопропионитрилы 1040
6-Алкиламинохинолины 1123
N-Алкил-(арил)-амидины 1067
Алкилариламины 1122, 1158
2-Алкил-(арил)-4-кето-3,4-дигидрохиназолины 1050
Алкилацилмочевина 598
Алкил-бис-иминокарбоновые кислоты 890
N-Алкилгексаметилендиамин 1052
β-Алкилгидроксиламины 696
Алкилдитиокарбаминовая кислота 524
Алкилиденамины 623
N-Алкилиденаминокислоты 925
O-Алкилизомочевины 1072
Алкилизоцианаты 74, 75
Алкилирование амино- и иминосоединений 622 сл., 1178
N-Алкилкарбаминовая кислота, фторангидрид 1077
β-Алкилмеркаптопропионитрилы 1038
2-Алкил-3-метоксибензонитрилы 1063
Алкил-(*p*-метоксифенил)-тиомочевина 1086
N-Алкилмочевина 1125
N-Алкил-α-нафтилметилцианамиды 1157
2-Алкилпиримидины 1051
Алкилтиокарбаминовая кислота, эфиры 93
Алкилтиомочевина 526
Алкилтионкарбаминовая кислота, эфиры 1084
Алкилфенилтиомочевина 1070
Алкилфталимиды 462, 464
β-Алкоксипропионитрилы 1036 сл.
Аллиламин 558
Аллилбензамид 462
Аллиловый спирт 721
Аллилсукцинимид 462
Аллилформамид 650
Аллилфталимид 462
Аллилцианамид 462
Алло-треонин 893
Аллофановая кислота, эфиры 72, 1074
производные 672
Альдазины, гидрирование 579, 1157
Альдегидаммиаки 514, 1204
Альдегидгидроксиламин 514
Альдегидоспирты 1159, 1196
Альдегиды, отношение к аминам 728
Альдегидэтилимин 695
Альдимины 58, 515
Альдоксимидофенилглицинамид 645
Амарон 509
Амид(ы) 54, 494 сл., 529, 876, 1123, 1138 сл., 1173, 1175
взаимодействие с анилином 732
вторичные 1269
гофмановское разложение 582 сл., 1160 сл.
натрия 1069, 1113
омыление 53, 54
определение количественное 1199
перегруппировка N-ацилсоединений в O-ацилсоединения 674, 1186
получение действием аммиака на ангидриды карбоновых кислот 452, 529, 1116
— — — на лактоны 530, 1138
— — азотистоводородной кислоты на кетоны 531, 1138
— заменой гидроксила кислот аминогруппой 494 сл., 1123
— — оксалкила аминогруппой 500 сл., 1123
— из диазокетонов 1169
— из кетенов 1130
расщепление 1196
циклические 1140
Амидгалогениды 59
Амидины 381, 442, 499, 503, 504, 505, 506, 525, 680, 688, 1066, 1067, 1117, 1136, 1137, 1152, 1173, 1229, 1283
Амидоксимы 61, 1063
Амидосульфокислота 438
Амидосульфоновокислый аммоний 446
Амиламин 60, 588, 1141, 1238
2-(и. Амил)-5-аминофенол 1123
Амилнитрит, нитрование им 294, 1098
Амилродаиид 81
Аминирование 438 сл., 1111 сл., 1243
α-Аминоадипиновая кислота 880, 882
Аминоазобензол, хлоргидрат 720
Аминоазо-*o*-толуол, хлоргидрат 720
Аминоальдегиды 1173
ε-Аминоамилметилкетон 471, 472
Аминоанабазины 443, 1114
Аминоантрахинон 444, 508
1-Аминоантрахинон 667
1-Аминоантрахинон-2-карбоновая кислота 622
1- и 2-Аминоантрахинон, нитропроизводные 266
Аминоацеталь 451, 1117
Аминоацетальдегид 460, 929, 931
ω-Аминоацетовератрон 481
Аминоацетон, хлоргидрат 471
Аминоацетонитрил(ы) 499
N-замещенные 1032
хлоргидрат 578

ω-Аминоацетофенон 480
ω-Аминоацетофенон 480
хлоргидрат 451
α-Аминобензилфенилкетон 465
Аминобензойная кислота 714
о-Аминобензойная кислота 717 см. Антраниловая кислота
р-Аминобензойная кислота 872
производные 872
m- и *р*-Аминобензолсульфокислота 444 сл.
2-Аминобензотиазол 1188
— производные 1137, 1079
о-Аминобензофенон 589
р-Аминобензофенон 444, 1172
3-Амино-5-бромпиридин 456
3-Аминобутен-1 1085
α-Амино-γ-бутиролактон 1262
бромгидрат 884
γ-Аминобутиронитрил 1057
δ-Аминовальдегид 849, 1239
α-Аминовалериановая кислота 873, 1244, см. Норвалин
этиловый эфир 125
β-Аминовалериановая кислота 877, 1256
γ-Аминовалериановая кислота 877, 1256
производные 893
δ-Аминовалериановая кислота 874, 878
ζ-Аминогексилметилкетон 470
4-Аминогептан 1135
α-Аминогептановая кислота 1246
ε-Аминогептиловая кислота 1253
β-Аминогидрокоричная кислота 876, см. Фенил-β-аланин
3-Аминогомопиперидон 1281
Аминогруппа 434 сл., 1110 сл., см. Амид(ы), Аминокислоты, Аминосоединения, Амины
алкилирование и арилирование 622 сл., 1178
ацетилирование 651 сл., 1181
ацилирование 648 сл., 1181
— азидами кислот 1185
— амидами кислот 1183
— аминокислот 921, 1278
— ангидридами дикарбоновых кислот 670
— изотиоцианатами 1185
— изоцианатами 671
— кетенами 1185
— молочной кислотой 661
— салициловой кислотой 673
— сложными эфирами 1182
— фосгеном 1184
— хлорангидридами 661, 1183
— — арилсульфокислот 668 сл.
— — сульфокислот 1184
— хлоругольными эфирами 1184
бензоилирование 663 сл., 922, 1278
Аминогруппа
введение, см. Аминирование, Аминосоединения, получение
восстановительное расщепление 1158, 1159
дегидрирование с замыканием кольца 753
— каталитическое 1196
замена алкилом и арилом 748
— водородом 740, 1194
— галоидом 746
— гидроксилом 741, 745, 1194
— диазогруппой 740
— нитрогруппой 746
— нитрозогруппой 746
карбметоксилирование 660
карбэтоксилирование 660
оксалилирование 663
определение 709 сл., 754 сл., 1190 сл., 1197 сл.
— азотистой кислотой 763 сл., 1199
— анализом солей органических и неорганических кислот 1197
— 1,5-дибромпентаном 705
— качественное 709 сл., 1190 сл.
— количественное 754 сл., 1197 сл.
— *о*-ксилилбромидом 706
— *р*-нитробензилгалогенидом 707
— прямым титрованием 760 сл., 1198
— ферментами 768
— флюоресцеином 706
отношение к азотистой кислоте 720 сл.
— к альдегидам 728 сл.
— к *р*-бромбензолсульфохлориду 727
— к двуокиси углерода 714
— к 2,4-динитробромбензолу 728
— к 2,3-динитро-N-сульфотолуол-*р*-фенетидину 727
— к 1,3,5-динитротолуолу 727
— к дифенилхлормочевине 728
— к дихлоруксусной кислоте 731
— к металлорганическим соединениям 725
— к натриевой соли 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты 726
— к окиси ртути 725
— к перекиси свинца 724
— к пикрилхлориду 728
— к серному ангидриду 716, 1091
— к сероуглероду 714
— к сульфаминовой кислоте 725
— к формальдегиду и бисульфиту 730
— к хлористому нитрозилу 719
— к хлористому сульфурилу 717
— к хлористому тионилу 717
— к хлороформу и едкому кали 713

Аминогруппа
отщепление 740 сл., 1194
реакции цветные 709 сл., 1190
реакция с дициандиамидосульфатом 732
— с серой и окисью свинца 732
— с *о*-толилизотиоцианатом 733
— с тяжелой водой 733
— с фенилизотиоцианатом 733
— с хлористой серой 732
роданирование 1188
формилирование 649
фурилирование 662
хлорацетилирование 659
элиминирование с отщеплением аммиака 753
Аминогуанидин 527, 1137
α-Амино-γ-гуанидиноксимасляная кислота 902
2-Аминодекан 1135
α-Аминодекановая кислота 1246
α-Аминодиизопропилуксусная кислота 1251
Аминодикарбоиовые кислоты 880 сл., 1256
выделение 947, 953
получение 880 сл., 1256
— восстановлением 882, 1256
— действием аммиака на ненасыщенные дикарбоиовые кислоты 880, 1256
— из галоидопроизводных 880
— коиденсацией 882
— малоновым сиитезом 883, 1257
— циангидриновым методом 882
3-Амино-5-диметиламинопиридин 456
3-Амино-2,5-диметилпиразин 442
Аминодиметилуксусная кислота 864
Аминодиинтрофениламин 728
3-Амино-2,4-динитрофеиол 404, 427
α-Амино-β,γ-диоксимасляная кислота 888
p-Аминодифениламин 461
Аминодихлорметан 1153
β-Аминодиэтиловый эфир 746
β-Аминодиэтилсульфид 474
α-Аминодиэтилуксусная кислота 861, 862, 1251
α-Аминоизоамилуксусная кислота 532, 873
α-Аминоизобутилмалоновый эфир 858
α-Аминоизобутиронитрилы, N-замещенные 1032, 1033
α-Аминоизовалериановая кислота 855, 860, 1244, см. Валии
β-Аминоизовалериановаи кислота 876, 877
α-Аминоизомасляиая кислота 861, 1247, 1251
1-Аминоизохинолин 442
α-Аминоиинден 449
α-Аминокаприловая кислота 860
β-Аминокаприловая кислота, эфир 1256
α-Аминокаприловая кислота, нитрил 1057
α-Аминокапроновая кислота, см. Норлейцин
β-Аминокапроновая кислота, эфир 1256
ε-Аминокапроновая кислота 875, 898, 1250
нитрил 1057
ε-Аминокапрофенон 473, 575
α-Амино-δ-карбаминовалериановая кислота 901
Аминокарбонилцианоксид 536
p-Аминоарилкетимины 1173
Аминокетоны 451, 469, 479, 1058, 1144, 1145, 1171, 1173
Аминокислоты 731, 851 сл., 869, 874 сл., 882, 923, 1132, 1162, 1168, 1243 сл., 1252 сл.
азиды 926
алкилированные 1252
N-алкилированные 907, 928, 1277
аналитические методы определения 762, 963, 967 сл.
ацилированные 531, 921, 1141, 1272
биохимическое расщепление 559, 926
выделение 917, 963
— гликоколя 951
— диаминокислот 941
— дикарбоновых кислот 947
— из хлоргидратов 918, 989
— метионина 951
— пролина и оксипролина 949
— тирозина и триптофана 953
дезаминирование 1278
действие кетокислот 1268
— цианата калия 1275
диазореакция 915, 920
диаминокислоты 895 сл., 1265
дикарбоновые 935, 947, 985, см. Аминодикарбоновые кислоты
3,5-динитрофенилпроизводные 1277
замена аминогруппы на галоид 928
замещенные 884 сл., 1257 сл.
карбаматы 926
конденсация с гетероциклическими ядрами 935
малоновый синтез 855, 1244, 1252
метилирование исчерпывающее 928
нафталинсульфопроизводные 923
нитрилы 23
оксиаминокислоты 884 сл., 1257 сл.
определение 762 сл., 916 сл., 963 сл.
отделение от дикетопиперазинов 1018 сл.
отношение к восстановителям 938, 1280

Аминокислоты
отношение к йодистоводородной кислоте 932
— к нагреванию 932, 1279
— к нитриту натрия 915
— к окислителям 929, 1277
— к прокаливанию с баритом 932
отщепление воды или спирта 933
получение см. ниже Аминокислоты, получение
превращение в бетаины см. Бетаин(ы)
— в дикетопиперазины 933, 1281
— в лактамы 934
— в оксазолы 934
— в оксикислоты 928
производные 916 сл., 1270 сл.
разделение смеси, методы 916 сл., 941 сл., 953 сл.
растворимость 910
расщепление на оптические изомеры 988, 1280
— микроорганизмами 926
реакции 912 сл., 1267 сл.
— качественные 1267
— с альдегидами 1276
— с дихлордиэтилсульфидом 1260
— с углеводами 1279
— цветные 912 сл.
свойства 909 сл., 1267 сл.
соли 916, 1270
тиоаминокислоты 893 сл., 1259 сл.
температуры плавления 917
хлорангидриды 924, 1276
этерификация 919, 953
эфиры 879, 915, 919, 920, 933, 953 сл., 992, 1271
α-Аминокислоты, получение 852 сл., 939 сл., 1243 сл.
аминированием галоидозамещенных кислот 852 сл., 1243
восстановлением 865 сл., 1248 сл.
— изонитрозосоединений 865, 1248
— нитрилов 1250
— нитрозосоединений 867
— нитросоединений 867
— производных гидразина 866, 1249
гидрированием кетокислот в среде аммиака и аминов 1251
действием аммиака и синильной кислоты на альдегиды и кетоны 860 сл., 1246
из природных веществ 939 сл.
карбоксилированием аминосоединений 871
конденсацией 867 сл., 1250
— альдегидов с гиппуровой кислотой 867, 1250
α-Аминокислоты, получение
конденсацией арилдиазония с акрилонитрилом 1251
— гидантоина с альдегидами 871
— глицинангидрида с альдегидами 870
— α-кетокислот с аммиаком 868, 1251
малоновым синтезом 856, 1244 сл.
окислением 864, 1247
фталимидным синтезом 859
β-, γ-, δ-...Аминокислоты, получение 874 сл., 1252 сл.
восстановлением 877, 1255
действием гидроксиламина на ненасыщенные кислоты 876
из галоидопроизводных 874, 1252
из β-кетокислот 878, 1256
из ненасыщенных кислот 875, 876, 1253
малоновым синтезом 1252
окислением 877
перегруппировкой амидов 877
— ненасыщенных иминоэфиров 879
— циклических кетоксимов 878
по Родионову 879, 1102, 1256
расщеплением циклических соединений 879, 1256
α-Аминоколлидии 442
8-Аминокофеин 455
β-Аминокротоновая кислота 878
2-Аминоксантон 444
Аминоксимацетамид 454
Аминоксимуксусная кислота 454
эфир 453, 454
Аминокумарин 375
Аминомалоновая кислота 867
Аминомалоновый синтез 855, 874, 1244, 1252
Аминомалоновый эфир 857
α-Аминомасляная кислота 532, 854, 873, 939, 962, 1244, 1248
ангидрид 1281
ацетилированная, эфир 878
бензоилированная 1273, 1280
β-Аминомасляная кислота 875, 1256
алкилированная 878
эфиры 1256
γ-Аминомасляная кислота 874, 1118, 1241, 1250
лактам 934
Аминомеркаптан, хлоргидрат 476
Аминомеркаптаны 476, 1138
Аминометансульфокислота 447
3-Амино-5-метиламинопиридин 456
2-Амино-6-метилбензотиазол 1080
α-Амино-β-метилвалериановая кислота, см. Изолейцин
3-Аминометил-6,7-диметоксифталид 1053
Аминометилирование реакция 1144

Амино-2-метилпиридин 444
3-Амино-1-метилциклогексан 592
α-Аминометилэтилуксусная кислота 861
α-Амино-β-метоксимасляная кислота 892
2-Амино-6-метоксибензотиазол 1080
7-Амино-1-нафталиимонокарбоновая кислота 493
Аминонафтали-2-сульфокислота 444
1,5-Аминонафтол 508, 440
1,8-Аминонафтол 508
2,5-Аминонафтол 440
2,7-Аминонафтол 508
2,8,6-Аминонафтолсульфокислота 493
Аминонафтохинон 1141
α-Аминоникотин 442
Аминонитрил (ы) 43, 499, 862, 863, 1150
α-Аминоацетонитрил 499
2-Амино-3-нитроантрахинон 430
4-Амино-3-нитробензонитрил 1126
1-Амино-3-нитронафталин 378
1-Амино-5-нитронафталин 378
1-Амино-6-нитронафталин 378
3-Амино-8-нитро-1-нафтойная кислота 1109
Аминонитропиридин 433
2-Амино-2-нитропропандиол 384
4-Амино-6-нитрорезорцин 721
α-Аминононановая кислота 1246
α-Амино-γ-оксивалериановая кислота 867
α-Амино-δ-оксивалериановая кислота 885
δ-Амино-α-оксивалериановая кислота 885
ε-Амино-α-оксикапроновая кислота 886
α-Амино-β-оксимасляная кислота 888, 891, 892
α-Амино-γ-оксимасляная кислота 884
γ-Амино-α-оксимасляная кислота 886
α-Амино-ω-оксипарафины 1212
3-Амино-5-оксипиридин 456
α-Амино-β-оксипропионовая кислота, см. Серин
β-Амино-α-оксипропионовая кислота, см. Изосерин
α-Амино-γ-окси-δ-хлорвалериановая кислота 1267
α-Аминооктановая кислота 1246
9-Аминопальмитиновая кислота 1256
β-Аминопеларгоновая кислота 1256
8-Аминопентадекан 1134
α-Амино-γ-пиколин 442
α-Амино-β-пиколин 443
β-Амино-α-пиперидон 984
α-Аминопиридин 442, 444, 589, 721, 1114
ацилирование 1183
β-Аминопиридин 721
3-Аминопирролидон 1281
Аминопропанолфталевая кислота, эфир 475
β-Аминопропиламин 580
γ-Аминопропилмеркаптан 476
γ-Аминопропиловый спирт 1060
β-Аминопропионитрил 1039, 1253
β-Аминопропионовая кислота 877, см. также β-Аланин
α-Аминопропиофенон 473
β-Аминопропиофенон 473
5-Аминорезорцин 490, 744
2-Амино-5-роданбензойная кислота 1080
2-Амино-6-роданбензотиазол 83
Аминосоединения, см. Амиды, Аминогруппа, Аминокислоты
восстановительное расщепление 1158, 1159
дегидрирование каталитическое 1196
— с замыканием кольца 753
действие 1,3-дихлорпропена 733
идентификация 698
определение см. Аминогруппа, определение
получение см. ниже Аминосоединения, получение
разделение 697, 699 сл., 1189
разложение каталитическое 754
расщепление восстановительное 1158, 1159
— амидов и амидинов 1196
Аминосоединения, получение 438 сл., 1111 сл.
аминометилированием 1144 сл.
действием азотистоводородной кислоты на карбонильные соединения 531, 1138
— аммиака на ангидриды кислот 529
— — — на лактоны 530, 1138
— хлорангидридов карбаминовой и гиппуровой кислот на ароматические соединения 532
заменой аминогруппой алкила или арила 506, 1125
— — водорода 438 сл., 1111 сл.
— — галоида 445 сл., 1122 сл.
— — гидроксила 485 сл., 1122 сл.
— — нитрогруппы 507, 1126
— — оксалкила 500 сл., 1123 сл.
— — остатка сернистой кислоты 494, 508
— — сульфогруппы 508
— иминогруппой кислорода 508 сл., 1126 сл.
из азотсодержащих веществ 533 сл., 1149 сл.
— — — восстановлением 533, 556 сл., 1155 сл.

Аминосоединения, получение
из азотсодержащих веществ перегруппировкой 582 сл., 1160 сл.
— — — присоединением 59, 533 сл., 1051, 1149 сл.
— — — расщеплением 558 сл., 1156
из галоидопроизводных с гексаметилентетрамином 478, 1118
— — с мочевиной 482, 1119
— — с *p*-толуолсульфамидом 481, 1118
— — с фталимидом 461 сл., 1117
косвенным введением амино- и иминогруппы 533 сл., 1149 сл.
методом Фриделя-Крафтса 532, 1144
непосредственным введением амино- и иминогруппы 438 сл., 1111 сл.
присоединением аммиака и аминов к двойным и тройным связям 511 сл., 1129 сл.
— — — к окисям алкиленов 527 сл., 1137
Аминоспирты 450, 453, 465, 933, 1014, 1121
α-Аминостеариновая кислота 855
9- и 10-Аминостеариновые кислоты 1256
Аминосульфокислоты 438
метиловые эфиры 1179
8-Аминотеофиллин 455
Аминотетразолы 1142
Аминотетракарбоновая кислота 445
5-Аминотетралин 1104
Аминотиолмуравьиная кислота, эфиры 547, см. Тиоуретаны
β-Аминотиофен 1172
Аминотиоэфиры 1138
p-Амино-трет. амилбензол 620
α-Аминотрикарбаллиловая кислота 881
Аминотриметилеигликоль 372
p-Аминотрифениламин 461
Аминоуксусный альдегид см. Аминоацетальдегид
α-Аминоундекановая кислота 1246
10-Аминофеантреи 412
p-Аминофенилаланин 887
β-Амино-β-фенилаланин 876
p-Аминофенилантранил 399
o-Аминофенилмочевина 526
β-Амино-α-фенилпропиловый спирт 503
2-Амино-3-фенилпропан 1161
β-Амино-β-фенилпропионовая кислота 876, 1255, см. Фенил-β-аланин
o-Аминофенилуксусная кислота 553
β-Амино-α-фенилэтиловый спирт 503
α-Аминофеноксимасляная кислота 884
Аминофенол(ы) 372, 728
N-замещенные 1123
m-Аминофенол 487, 489, 493, 1122
o-Аминофенол, N-бензоилированный 674
p-Аминофенол 375, 376, 457, 618, 728, 813, 1111, 1224
p-Аминофенолсульфокислота 375, 378
Аминофентриазоксии 398, 399, 753
8-Аминохинолин 457
диазотирование 722
α-Аминохинолин 441, 442, 444, 1136
γ-Аминохинолин 589
α-Аминохинолин-γ-карбоновая кислота 1113
α-Амино-δ-хлор-γ-валеролактоацетат 900
1-Аминоциклогексанкарбоновая кислота-1 1247
ω-Аминоэнантовая кислота 468, 469
ζ-Аминоэнантофеион 473
β-Аминоэтиларилкетоны 1118
β-Аминоэтилдитиокарбаминовая кислота 524
β-Аминоэтилметилкетон 470
β-Аминоэтилметиловый эфир 746
β-Аминоэтилметилсульфид 474
Аминоэтиловый спирт 527, 559, 582
N-Аминоэтилпиперидин 477
Аминоэтилфталевая кислота, эфир 474
Аминоянтарная кислота 867, см. Аспарагиновая кислота
диэтиловый эфир 125
Амины 69, 149, 372 сл., 520, 1151, 1171, см. Аминогруппа и Аминосоединения
ароматические, определение
— — алкалиметрическое 760 сл.
— — газометрическое 767, 1199
вторичные 1128, 1155, 1156, 1159, 1196
— дезалкилирование 571
идентификация 698, 699
имидазолдикарбоновокислые соли 759
непредельные 1133
определение и разделение 696 сл., 1169
отделение от аммиака 697
первичные 1063, 1127, 1138
получение 438 сл., 1111 сл.
третичные 771 сл., 1120, 1135, 1146, 1201 сл.
— образование четвертичных аммониевых солей 789 сл.
— отделение от первичных и вторичных 697 сл., 802, 1189
— отношение к азотистой кислоте 799
— — к галоидированным эфирам кислот 801

Амины
третичные, отношение к окислителям 796 сл.
— — к уксусному ангидриду 799
— — к хлорангидридам кислот 800
— получение 772 сл.
четвертичные основания см. Четвертичные аммониевые основания
Аммиак, получение и применение 435 сл.
Аммоний метилсернокислый 626
Аммониевые четвертичные основания, см. Четвертичные аммониевые основания
Аммонийроданилат 950
Аммонолиз 1114
Ана-амино-о-оксихинолин 375
Анабазин, аминирование 1114
Ангидрид сернистый, отношение к анилину 717
Ангидро-γ-оксипропилфтальамидокислота 475
Ангидрооксэтилфтальамидокислота 474
Ангидроформальдегиданилин 730
Анетолпсевдонитрозит 224
о-Анизилгидроксиламин 376
Анизилнитроэтилкетоксим 224
р-Аиизолсульфокислота, метиловый эфир 633
Аинлиды 498, 502, 649, 666, 732, 1227
нитрозопроизводные 156, см. Ацилнитрозамиды
Анилин(ы) 370, 374, 376, 377, 382, 442, 444, 458, 461, 482, 488, 489, 508, 560, 588, 589, 603, 620, 703 сл., 717, 727, 740, 742, 811, 1111, 1143
взаимодействие с амидами 732
определение 708, 709, 724 сл., 750
— титрометрическим диазотированием 761
отношение к борной кислоте 725
— к сернистому ангидриду 717, 1191
роданилат 950
хлоргидрат, ацетилирование 655
цветные реакции 710, 712
Анилинатрий 641
α-Аиилинопиридин 441, 442
γ-Аиилинопропаиол 453
Анилинотрифенилметан 725
Анилинохинолины, производные 815
β-Анилиноэтанол 453
β-Аиилиноэтилэтилкетон 815
Анилы β-кетокислот и β-дикарбоновых кислот, замыкание в оксихинолины 502
Анисовая кислота, амид 507
Антидиазогидраты 154
Антидиазотаты 137, 155, 184
Антраиил 173, 621
Антраниловая кислота 458, 590, 621, 877, 1162, 1168
алкилирование 458, 623
кальциевая соль 395
производные 181, 182, 459, 636, 717
фенилирование 636
Антраиоилкамфарная кислота 670
Антрахинон 196
Антрахинонсульфамиды 698
β-Антрахинонсульфохлорид, реактив на амины 698
Антрон, дизамещенные производные 1045
d-Арабиноза 594
d-Арабоновая кислота, амид 530
Арахиновая кислота, анилид 498
Аргиинн 527, 901, 914, 917, 918, 925, 931, 933, 940, 941, 943 сл., 957, 959, 961 сл., 967, 968, 970, 980
дифлавианат 941
определение 981
солянокислый 942
Арекаин 820
N-Ариламидины, перегруппировка 1173
N-Ариламиды, перегруппировка 1172
Арилацетонитрилы 43
β-Арилгидроксиламины 143, 376
1-Арил-2,7-диаза-циклогептены 1067
Арилдиазоний, азотнокислые соли 143
Арилизоцианаты 75
N-Арилимидазолы 1216
Арилирование амидо- и иминосоединений 622 сл., 1178
Арилкарбаминовая кислота, бензиловые эфиры 1184
N-Арилкарбаминовая кислота, фторангидрид 1077
Арил-(*р*-метоксифеннл)-тиомочевина 1086
N-Арилмочевины 1119
Арилнитрозамины, перегруппировка по Фишеру-Хеппу 616 сл.
Арилпиперидин 1209
Арилпиридины, четвертичные 821
N-Арилпирролы 1206, 1207
Арилселеноцианаты 1088
Арилсульфоназиды 1143
Арилтиороданиды 1083
β-Арилэтиламины 57
Ароматические карбоновые кислоты 1028
Ароматические иитрилы см. Нитрилы ароматические
Ароматические иитрозамины, см. Нитрозамины ароматические

Ароматические нитрозонитросоедине-
нии см. Нитрозонитросоединения ароматические
Ароматические нитрозосоединения см. Нитрозосоединения ароматические
Ароматические соединения
нитрование концентрированной азотной кислотой 238 сл., 1095
— нитрующей смесью 251 сл., 1096
нитрозопроизводные 127 сл.
— введение нитрозогруппы 127 сл.
— взаимодействие с гидразинами 137
— обнаружение нитрозогруппы и ее отщепление 135 сл.
Аспарагин 910
Аспарагиновая кислота 532, 853, 858, 867, 873, 880, 881, 883, 910, 917, 931, 932, 948, 954, 957, 958, 962, 1256, см. также Аминоянтарная кислота
диэтиловый эфир 125
определение 986
эфиры 953
Атофан 1226
Ацетальдегид
колориметрическое определение 974
β-цианэтильные производные 1044
Ацетамид 410 сл., 452, 484, 495 сл., 499, 500
замещенный 640
Ацетамидиннитрат 499
Ацетамидхлорид 1051
N-Ацетаминоциннамоил-*d*-глутаминовая кислота 1008
Ацетанилид 499, 620, 651, 654, 658, 733
Ацетгидроксамовая кислота 343
хлорангидрид 121
β-Ацетилакриловая кислота 361
Ацетил-α-аланин 869
Ацетил-β-аланин 1141
p-Ацетиламиноацетофенон 620
α-Ацетиламино-α-карбокси-β-(β′-индол)-пропионовая кислота 1266
этиловый эфир 1266
N-Ацетиламномалоновый эфир 1245
Ацетил-β-аминомасляная кислота, эфир 878
Ацетиламинофенилсульфаминовокислый натрий 373
Ацетилгуанидин 658
N-Ацетилдегидрофенилаланил-дегидрофенилаланин 1288
Ацетилдегидрофенилаланил-пролинангидрид 1283
N-Ацетилдегидрофенилаланил-фенилсерин 1288
Ацетилендироданид 82
Ацетилизоцианат 76
Ацетилирование амино- и иминосоединений 651 сл., 1181
N-Ацетиллейцин 1245, 1284
Ацетилметилнитроловая кислота 235
Ацетилмонометил-α-нафтиламин 632
Ацетил-α-нафтиламин 652
Ацетил-β-нафтиламин, нитрование 277
Ацетилнитрат 292
нитрование 291, 1097
β-Ацетил-α-нитроакриловая кислота 361
Ацетилониламин 604
N-Ацетилнорвалин 1245
N-Ацетилнорлейцин 1245
N-Ацетил-*o*-оксибензиламин 674
α-Ацетилпиррол 726
β-Ацетилпиррол 620
О-Ацетилпролин 1274
О-Ацетил-*d,l*-серин 1274
О-Ацетилтирозин 1274
Ацетил-*p*-толилмочевина 640
О-Ацетил-*d,l*-треонин 1274
N-Ацетилфенилаланин 1245
Ацетилфенилацетонитрил 1069
Ацетилфенилмочевина 640
Ацетилцианид 1026, 1027
Ацетиминотиоэтиловый эфир, хлоргидрат 554
Ацетиминофениловый эфир, хлоргидрат 552
Ацетиминохлорэтиловый эфир, хлоргидрат 543
Ацетиминоэтиловый эфир, бромгидрат 543
Ацето-N-бромиминоэтиловый эфир 688
Ацетогидроксамовая кислота 1195
Ацето-N-иодиминоэтиловый эфир 681
α-Ацетокси-α-метилмалоиовая кислота, динитрил 1027, 1028
Ацетонциангидрин 42, 1031
Ацето-α-нафтилиминовый эфир, хлоргидрат 552
Ацетонилацетон 1203
Ацетонилфталимид 471
Ацетонитрил 35, 39, 41, 811, 1026, 1031, 1132
Ацетотолуидид(ы) 654, 655
Ацетоуксусная кислота
амиды 1130
анилид 658
ариламиды 501
Ацетоуксусный эфир, циангидрин 43
Ацетофенонннитрат 209
Ацето-N-хлориминоэтиловый эфир 687
Ацетуровая кислота 1284
нитрил 655
Аци-динитроэтан, калиевая соль 315, 421
Ацилазоарилы 368
Ациламинокислоты 631, 921, 1272

N-Ациламины 1166, 1183, см. Аминогруппа, ацилирование
Ацилизоцианаты 76 сл.
β-Ацилимиокислоты, метиловые эфиры 1065
Ацилирование амино- и иминосоединений 648 сл., 1181, см. Аминогруппа, ацилирование
Ацилитрозамиды 156 сл.
ароматического ряда 158
— получение 158
— химические свойства 160
жирного ряда 156 сл.
Ацилцианиды 38, 1026, 1027
Аци-нитротолуол 621

Бекмановская перегруппировка 583, 604 сл., 1170
Белок
гидролиз 934, 939 сл., 942, 947, 953 сл., 967, 969, 1017
определение циклических группировок 1292
Бензазимид 737
Бензальацетон-нитроксим 224
Бензальацетон-псевдонитрозит 223
Бензальдегид
нитрат 209
оксим 47
фенилгидразон 1106
Бензальхлоримии 516
Бензамид 55, 452, 496, 499, 507
N-замещенный 94, 462, 1189
Бензамидин 505
хлоргидрат 505
ε-Бензамидкапрофенон 575
Бензаниилид 377, 614, 620, 641, 665, 666, 1181
Бензанилидиминхлорид 692
о-Бензбетаин 796
Бензгидриламин 486, 518
Бензгидроксамовая кислота 366
хлорангидрид 359
Бензидиддиэтиловый эфир дималоновой кислоты 502
Бензидин, реакция с малоиовым эфиром 502
цветная реакция 713
Бензил
хлористый, *о*- и *р*-нитропроизводные 291
цианистый см. Бензилцианид
Бензиламины 464, 465, 478, 481, 483, 486, 518, 557, 567, 588, 589, 718, 774, 1041, 1144
2-Бензиламиногексаиол-1 1280
Бензиланилин 442, 521, 638
Бензилацетамид 640
Бензилацетат 744
Бензил-н.-бутиланилин 634
Бензилдигидроизохиполин 817
Бензилиденанилии 1127
Бензилиденгликоколь 890, 925
β-Бензилидеипропионовый альдегид 593
Бензилиденфенилсерин 890
1-Бензилизохинолин 819
Бензилнитрат 209
2-Бензилперимидии 739
Бензилпиперидин 520, 521
окись 836
Бензилсульфиновая кислота 92
N-Бензилтиодифениламин 638
Бензил-*р*-толилбензамидин 443
Бензилфенилбензамидин 443
Бензилфталимид 639, 1118
Бензилцианид 48, 593, 594, 1030, 1068
алкилирование 1067
гидрирование 1062
производные 1047
Бензилциклогексиламин 486, 520
S-Бензилцистеин 894
Бензимидазолы 735 сл., 1194
2-алкил-(арил)-производные 736, 1050
Бензиминотиоамиловый эфир 554
Бензитроловая кислота 369
Бензоилаланин 921, 922
Бензоил-*l*-аланин 1280
Бензоилаланин-лактимои 925
Бензоил хлористый 620
стойкость 1273
N-Бензоиламиноацетовератрол 533
Бензоиламиноацетопирокатехии, эфир 533
1-Бензоиламино-4-бензоилнафталин 666
Бензоил-δ-аминовалериановая кислота 849, 897
1-(Бензоиламино)-2,4-дибензоилиафталин 665
α-(N-Бензоил)-аминокротоновая кислота, азлактон 1259
Бензоиламиномасляная кислота 1273, 1280
Бензоиламинонафтол 667
Бензоиламинофенилуксусная кислота 1273
N-Бензоил-*о*-аминофенол 674
Бензоилгидразин 596
Бензоилдиамины 932
Бензоилдиглициламиноуксусная кислота, эфир 1011
Бензоилдитиокарбаминовая кислота, фенацилоные эфиры 92
Бензоилирование амино- и иминосоединений 663 сл.
аминокислот 922, 1273
Бензоил-ε-лейцилхлорид 575
Бензоил-ε-лейцин 575
нитрил 574, 575

Бензоилмуравьиная кислота 52
нитрил 432
Бензоилнитрат 294
Бензоилоксиазобензол 674
Бензоилпентаглициламиноуксусная кислота, этиловый эфир 1012
Бензоилпиперидин 664, 1157
Бензоилсерин 888
N-Бензоилтетрагидроизохинолин 571
Бензоилтирозин 889
Бензоил-*p*-толилнитрозамид 158
Бензоилтропан 571
Бензоилфенилаланин 1273
Бензоилфенилацетонитрил 1069
N-Бензоил-N'-фенилмочевина 1140
Бензоил-ε-хлорамиламин 573
Бензоилцианид 38, 1026, 1027
p-нитрофенилгидразон 432
оксим 344
Бензоилциануксусный эфир 32
Бензойная кислота 377, 1173
нитрование ацетилнитратом 291
Бензоксазол, 2-алкил(арил)-производные 1050
Бензол 507
o- и *m*-динитропроизводные 131
мононитрозопроизводные 127
нитрование алкилированных производных 228
парадинитрозопроизводные 130
2-Бензолазо-*m*-крезол 377
Бензолазонафтолы 138, 143, 156
Бензолсульфоалкиламид 697 сл.
Бензолсульфокислота, дибромамид 587
Бензолсульфопептиды 1011
Бензолсульфотетрагидроизохинолин 819
Бензолсульфохлорид 92
разделение аминов 697 сл.
Бензонитрил 38, 42, 46, 48, 49, 57, 573, 577, 746, 1025, 1026, 1031
2,6-диалкоксипроизводное 1034
омыление 55
Бензотиазол, производные 83, 1079, 1080, 1137, 1188
Бензотрихлорид, нитропроизводные 304
Бензофенон 344
имины 451, 484
нитрат 209
p-нитрофенилгидразон 432
Бензохинон 1098
Бензтетрагидроиндол 1223
Берлинская лазурь 23, 25
Бетаин(ы) 857, 906 сл., 928, 937, 938 сл., 966, 1277
свойства 938, 1280
хлоргидрат 801
Бетаингликоколь 938
Бигуанидинитрат 626
ω, ω'-Биметионин 1259
10-Бис-(аминоэтиламино)-декан 625
Бис-(β-бензоилэтил)-нитрометан 391
3,3-Бис-бромметилбутан 447
Бис-дитиоэтиламин 732
Бис-(диэтиламино)-нитропропан 387
Бис-изобутиленнитрозат 216
Бис-(метилкарбаминил)-цианамид 672
2,5-Бис-(оксиметил)-2,5-динитро-1,6-гександиол 387
2,6-Бис-(оксиметил)-2,6-динитро-1,7-гептандиол 387
Бис-пиперидин 823
Бис-тиобензотиоамид 732
Биуретовое основание 999
Боранилид 725
Борная кислота, отношение к анилину 725
Борниламин 520
ε-Бромамиламин 574
ε-Бромамилбутилцианамид 569
ε-Бромамилизоамилцианамид 569, 570
ε-Бромамилфталимид 468,
ε-Бромамилцианизоамиламин 569, 570
m-Бромаминлин 608
p-Броманилин 608
N-Бромацетамид 681, 682, 684
N-Бромацетанилид 684, 687
N-Бромбензамид 677
p-Бромбензанилид 666
о-Бромбензоилцианид 364
p-Бромбензолсульфохлорид, определение аминов 727
o-Бромбензонитрил 1026
p-Бромбензонитрил 1026
δ-Бромбутилфталимид 472
γ-Бромбутиронитрил 471
7-Бромгептиламин 576
N-Бромдиметиламин 689
2-Бром-4,6-динитрофенилнитрамин 338
4-Бром-2,6-динитрофенол 318
Бромизокапронилглицилглицин, эфир 1003
α-Бромизокапронилглицилхлорид 1002
l-α-Бромизокапроновая кислота 990
Бромизопропилметилкетоксим 121
α-Бром-β-метоксимасляная кислота 892, 893
α-Бромнитрилы 59
Бромнитробензол 330
p-Бромнитрозоацетанилид 158
2-Бром-2-нитрозо-3,3-диметилбутан 102
Бромнитрозопропан 101
3-Бром-4-нитрозофенол 167
Бромнитрометан 365
Бромнитропиридин 332
2-Бром-2-нитропропандиол 384
Бромнитротолуидинэтан 512
Бромнитроуксусная кислота, метиловый эфир 316

2-Бром-6-нитрофенол-4-сульфокислота 318
Бромнитрофлуорен 364
Бромпикрин 250
Бромпиразолин 1213
3-Бромпиридин 1240
β-Бромпропиламин 475, 558
γ-Бромпропиламин 465, 475
β-Бромпропилфталимид 466
Бромстрихнинсульфоновая кислота 422
N-Бромсукцинимид 689
Бром-2,4,5-триметоксибензол 48
Бромтринитрометан 235, 388
N-Бромтрифенилметиламин 679
p-Бромфенацилроданид 81
Бромфенилацетамид 589
ω-Бромфенилацетилен 50
p-Бромфенилизотиоцианат 673
1-(*p*-Бромфенил)-3-метил-4-кето-5-пиразолон 364
p-Бромфенилнитрометан 316
цианэтильные производные 1045
α-(*p*-Бромфенил)-этиламин 520
N-Бромформамид 686
N-Бромформаинлид 684
N-Бромфталимид 681
2-Бром-4-фтор-6-нитрофенол 319
2-Бромфуран 32
Бромциан 27, 28, 50
количественное определение 32
полимеризация 1023
Бромэтиламин 465, 1119
Бромэтилбензиламин 476
5-(2-Бромэтил)-гидантоин 1263
β-Бромэтилфталимид 466, 1118
Бромэтилфтальамидокислота 474
d-Бромянтарная кислота, эфир 928
н. Бутиламиламин 635
Бутнламин 535
2-(н.Бутил)-5-аминофенол 1123
p-Бутиланилин 634, 635
н. Бутилацетамид 641
p-Бутилацетанилид 635
Бутилкарбиламин 66
Бутил-*o*-метилизопропилацетанилид 635
Бутилнитрит 1248
Бутилнитрозоуксусная кислота, эфир 120
н. Бутил-*p*-толуидин 635
Бутирамидин 504, 1124
Бутирилацетонитрил 1069
γ-Бутиролактон
оксимацетат 1267
производные 884, 1262
фенилгидразон 1267
Бутоксиметилаллилбутилкарбинамин 1151

Валентная изомерия 348
Валериановая кислота 996
Валеролактон 938
Валеролактон-γ-карбоновая кислота 328
Валеронитрил 37
Валин 331, 885, 858, 860, 867, 911, 917, 931, 933, 952, 954, 955, 957, 960, 961 сл., 975, 976, 989, 1244, 1249, 1251 сл.
ангидрид 1281
эфиры 953
Валуановая кислота, амид 499
o-Вератрилацетат 799
β-Виннлакриловая кислота 850, 1236
Виниламины 563, 754, 1229
Винилацетилен 1133
o-Винилбензилдиметиламин 847, 849
N-Винилимиды дикарбоновых кислот 1133
Винилэтенилметилдиэтиламин 777
Ворожцова и *Богданова* метод 171
Гаврилова метод 1271

Галагептозаминокислота 887
d-Галактоновая кислота, амид 530
Галоидоаминосоединения 675 сл., 1186
нодометрическое определение N-галоидоамидов 696
получение 676 сл., 1186
свойства и реакции 693 сл.
N-Галоидоиминоэфиры 687
Галоидоксицианы 1075
Галоидоцианы 25 сл., 1022
получение 26 сл., 1022
физические и химические свойства 29 сл., 1023
3-Галоидхинолины 1240
Галохромия 354
Гексагидродипиколиновая кислота 828
Гексагидроколлидин 826
Гексагидропиридинкарбоновые кислоты 827
Гексагидро-*m*-толилкарбаминовая кислота, эфир 592
Гексагидро-*m*-толуидин 592
Гексагидрохинолины 832
Гексагидроцинхомероновая кисл. 827
Гексаметилбензол, нитропроизводные 294
Гексаметилдекаметилендиаммоний иодистый 789
Гексаметилендиамин 576 1052, 1053, 1056, 1057, 1124, 1150
Гексаметилендилауроиламид 498
Гексаметилендистеариламид 498
Гексаметилендиэтилуретан 602
Гексаметиленимии 481, 576, 1210, 1211, 1212
Гексаметилентетрамин 514, 515 см. Уротропин
Гексанитродифенил 400
окись 271

Гексанитродифениламин 242, 243, 255
Гексанитродифенилэтилендинитрамин 340
Гексанитротрифенилфосфат 272
Гексанитроэтан 249, 250
  применение для нитрования 309
  цветные реакции 349
Гексагидрохинолины 832
Гексаэтилидентетрамин 515
Гексиламин 588, 603, 1055
2-Гексил-5-аминофенол 1122
Гексилглиоксалидои, бензоильное производное 1278
Гексилдикетогексагидропиримидии 1275
Гексилкетодигидропиримидин 1275
Гексогеи 339
Гексониевые осиования 941 сл.
  отделение нонофорезом 945
Гелиантаты 920
Гептадециламин 1142
  хлоргидрат 603
Гептадециланилин 559
Гептаметилеидиамин 576
Гептановая кислота 360
Гептиламин 60, 535, 588
2-(н. Гептил)-5-аминофенол 1123
Гидантоин(ы) 510, 891, 923, 1014, 1015, 1161, 1246, 1263
  l-пролина. 955
Гидразиды коричной кислоты, действие азотистой кислоты 153
Гидразин(ы) 145, 596, 718
  бензоильное производное 596
  дитиокарбаминовокислый 715
  сульфат 595, 596
Гидразопропан 533
Гидразосоединения 374
Гидрамии 482
Гидрастинин 818, 838
Гидрокоричный альдегид 362
Гидроксамоная кислота 514, 1130
  перегруппировка 1171
  хлорангидрид 359
Гидроксиламии 361, 419
  производные 370, 371, 373, 376, 378, 431, 501, 624, 631, 696, 798, 838, 1121
  свободный 750
о-Гидроксиламинобензиловый спирт 173
о-Гидроксиламинобензойная кислота 178
  эфир 178
Гидроксиламинокетоны 512
β-N-Гидроксиламино-β-фенил-пропионовая кислота 513
Гидроксилимиогликолевая кислота этиловый эфир 752
Гидроксилиминомуравьиная кислота, этиловый эфир 751
Гидросульфит 417
Гидрохиноны 1173
Гидроцианальдии 864
Гипохлорит натрия 685
Гиппуровая кислота
  азид 926, 1002
  кондеисация с альдегидами 867, 1250
  хлораигидрид 532, 925
Гистамии 559, 560 см. β-Имидазолилэтиламин
Гистидилгистидии 1000
Гистидин 899, 914, 917, 918, 931, 933, 940, 941, 943, 944, 945, 957, 959, 961 сл., 968, 970, 971, 1265
  определение 979, 980
Гистидинангидрид 1000
Гликоколь 517, 532, 853 сл., 859, 862, 872, 873, 874, 911, 914 сл., 917, 924, 929, 931, 951, 953, 955 сл., 961 сл., 964, 971, 991, 1013, 1244, 1247, 1252
  N-алкилзамещенные 1193
  амид, хлоргидрат 536
  ангидрид 1019, 1281
  бензилиденовое производное 890, 925
  N-дихлорзамещенный, эфир 677
  кальциевая соль пикрата 1270
  N-карбобензоксипроизводное 1006
  медная соль 1271
  определение в желатине 952
  эфиры 919, 934, 935, 953, 992, 1271
Гликолевая кислота 1100
Гликолевый ангидрид 745, 931
Гликолин 1217
Гликольдинитрат 212
Глиоксалин 737, 1214, см. Имидазол
Глиоксаль 745, 931
Глиоксиловая кислота 914
Глицерин 383
Глицидная кислота, амид 529
Глицил-*l*-алании 1291
Глицилаланинангидрид 992
Глицил-*d*-валин 1001
Глицилглицилглейцин 964
Глицилглиции 964, 991, 1001, 1010
Глицилдегидрофенилаланин 1009
Глицилглейцин 1000
Глицил-*d*-лейцин 1286
Глицилглейцинангидрид 992
Глицил-*l*-пролин 1006
Глицилтирозилглицин 1004
Глицин, см. Гликоколь
Глицинамид, хлоргидрат 536
Глицинаигидрид 1019, 1281
Глутакональдегид 1234, 1235, 1236
Глутакондиальдегид см. Глутакональдегид
Глутаминилглутаминангидрид 1019

Глутаминовая кислота 535, 882, 883, 911, 917 924, 931 сл., 948, 952, 954, 957, 961, 962, 985, 1256, 1257
аммонийная соль 744
хлоргидрат 917
эфиры 953
Глутаминовокислый аммоний 744
Глутарамидин, хлоргидрат 505
н. Глутаровая кислота, амид 849, 1289
Глутаровый альдегид, производные 849
Глутатион 1007
Глюкозамин 887
d-Глюконовая кислота, амид 530
p-Гомоанисовая кислота, амид 1170
Гомогидрокаприламии 602
Гомопиперидиновая кислота 874
Гомопипероциламин 1135
Гомоцистии 1262
производиые 895
Горчичные масла 79, 84 сл., 92, 93 сл., 702, 714, 715, 716, 1081, 1082, 1084, 1085, 1192
присоединение аммиака и аминов 526
физические и химические свойства 93, 1085
Гофмановское разложение амидов кислот 582 сл., 1160 сл.
Грамии 1149, 1152, 1265
Гуаиидин(ы) 1072, 1125
карбонат 526
нитрат 526, 581, 1102
производные 306, 334, 336, 398, 503, 526, 531, 647, 658, 723
сульфат 581
хлоргидрат 461
Гуанидокислоты 901, 920, 923
Гуанилмочевина 526
Гуанин 736
Гумиовые вещества, определение 969

Дамасценин 864
Двуокись азота 215
Дегидрослизевая кислота 1203
Дегидроуксусная кислота 800
d,l-Дегидрофенилаланил-1-пролиангидрид 1284
Додециламин 1119
Декагидрохиальдин 831
Декагидрохинолины 831, 832
Декаметилеидиамин 1055
Децилеидиметиламин 784
β-(и.Децилокси)-пропионитрил 1037
Диазоаминооксиды 137
Диазоаминобензолы 720
β-Диазоантрахинон 331
Диазобензолсульфокислота 979
Диазоимиды 720
Диазокетоны 1169
Диазометан 119, 156
Диазооксиаминосоединения 137
Диазореакция аминокислот 915, 920
Диазоуксусный эфир 920
Диазохлориды 720
α,δ-Диаминовалериановая кислота 896
Диалкиламидины 1067, 1137
Диалкиламин(ы) 485, 560 сл., 1156, 1159
β-Диалкиламинодиметилмалоновая кислота 882
Диалкиламинокарбаминовая кислота, эфир 562
β-(Диалкиламино)-пропионитрилы 1040
Диалкиламинохлорарсины 1191
β-Диалкиламиноэтиламины 1057
Диалкилариламины 1122
α,α-Диалкилацетальдегиды, α-моно-β-цианэтильные производные 1045
Ди-(N-алкил-N-бензиламинофенил)-дисульфид 1083
O,N-Диалкилгидроксиламин 631
β,β-Диалкилгидроксиламины 370
N,N-Диариламидины 1067
2,3-Диалкил-5,6-дигидропиразины 1219
N,N'-Диалкилмочевина 1183
Диалкилоксидипропионамиды 502
Диаллиламин 1178
Диаллилбутиронитрил 63
Диаллилтиомочевина 88
Диамидоксимы 1063
β-(Ди-н.амиламино)-пропионитрил 1041
Диаминанилин 778
Диаминоазелаиновая кислота 895
p,p'-Диаминоарсенобензол 184
Диаминовалериановая кислота 896 сл., см. *d,l*-Орнитин
α,α-Диамино-β,β-диоксиадипиновая кислота 888
2,4'-Диаминодифенил, нитропроизводные 270
β,β'-Диаминодиэтиламии 1119
α,ε-Диаминокапроновая кислота, см. Лизин
Диаминокислоты 895 сл., 942, 953, 956, 1264
выделение 941 сл.
определение в белке 942
получение взаимодействием аммиака и галоидозамещенных кислот 895
— восстаиовлением 897
— действием аммиака на неиасыщеиные кислоты 897
— расщеплеиием циклических соединений 897, 1265
— фталимидным методом 895, 1265
— циангидриновым методом 896

α,γ-Диаминомасляная кислота 896, 898
3,3'-Диаминометилбутан 447
α,α'-Диаминопиридин 441, 1114
2,3- и 2,6-Диаминопиридин 442
1,2-Диаминопропан 486
α,γ-Диаминопропан 580
Ди-(γ-аминопропил)-амин 1114
Диаминопропионовая кислота 895
Диаминофеназин 734
Диаминофенол 744
1,2-Диаминоциклобутан 1162
Ди-(β-аминоэтил)-амин 1219
Диаминоянтарная кислота 895, 897
Диамины 1056, 1114, 1150
ароматические, реакции 734 сл., 1193
— монобензоилированные 932
1,2-Диамины 1137, 1167
Дианизилид малония 642
Ди-(β-анилиноэтил)-амин 648
2,4-Ди-(ариламино)-хинолины 1228
Диариламины 371
Диарилдиселенид 1088
Диарилы 371
Диацетальимин 1117
Диацетамидодикетопиперазин 881
Диацетанилид 657,
Диацетилаллиламин 653
Диацетилдиамидодиметиланилин 652
N,N'-Диацетил-*p,p'*-ди-(аминометил)-дифенилсульфон 1053
Диацетилдифенилин, нитропроизводные 270
Диацетилдихлорэтилендиамин 683
Диацетилметиламин 659
Диацетил-о-нафтилендиамин 656
Диацетилортоазотная кислота 290
нитрование ею 290, 1098
Диацетилэтиламин 659
Диацетоанилид 652
Диацетодиброманилин 652
Диацетоиамин 512, 515, 516
Диацетонаминоксалат 515
p-Диацетотолуидид 657
Диацетофенетидид 653
Диацидиинитрогидробензол, соли 133
Диациламины 510
Дибензамид 665
Ди-(1,2-бензантрил-10)-дисульфид 1084
Дибензил, производные 374
Дибензиламин 486, 518
Дибензиламиноуксусная кислота 532
N,N-Дибензил-γ,γ-дипиридил 835
Дибензиллауриламин 774
Дибензилпропионитрил 63
Дибензилцианамид 565, 639
N,N'-Дибензилэтилендиамин 644
α,β-Дибензоил-β-арилгидроксиламин 391
Дибензоил-2,4-диаминофенилпропилхлорид 843
Дибензоилцианид 39
Дибензолсульфалкиламид 697
Дибориламин 520
α,α'-Дибромазелаиновая кислота 895
2,6-Дибромманизолантидиазогидрат 154
2,6-Дибромманизолнитрозамин 154
Дибромантраниловая кислота 396
N-Дибромацетамид 684, 685
Дибромбензойная кислота 54
2,5-Дибромбензолсульфамид 691
1,4-Дибромбутан 747
4,6-Дибром-1,3-динитробензол 351
β,β-Дибром-α,α-дифенилэтилен 365
Дибромдиэтиламин 448
Дибромколлидин 937
3,6-Дибром-*p*-ксилохинон 422
1,5-Дибром-3-метилпентан 1157
2,6-Дибром-4-нитроанилин 433
2,6-Дибром-4-нитрорезорцин 317
2,6-Дибром-4-нитрофенол 317, 326
4,6-Дибром-2-нитрофенол 317
1,5-Дибромпентан 747, 1157
α,δ-Дибромпропилмалоновый эфир 899
α,β-Дибромстирол 365
N-Дибромсульфамиды 691
2,4-Дибром-3-фтор-6-нитрофенол 319
2,6-Дибром-3-фтор-4-нитрофенол 319
2,5-Дибромфуран 32
Дибутиламин 535, 1178
Ди-н.бутиланилин 634
Ди-н.бутилтолуидин 634
Дигексилмочевина 603
Дигидроамарон 509
Дигидроимидазол 1202
производные 1067
Дигидроколлидиндикарбоновая кислота, эфир 809
Дигидропапаверин 817
Дигидропиразины 450, 1219
Дигидрохиниальдин 815, 829
Дигидрохинолин 815, 830
производные 825
Дигидро-α-хинолон 1140
Дигидро-4-хлорколлидиндикарбоновая кислота, эфир 810
Дигликолевая кислота, метиламид 510
Дигликоль-иминокислота 852
Диглицилглицин 991
метиловый эфир 1284
Ди-(3,5-динитробензоил)-лизин 1273
Ди-н.додециламин 449
Диизатоген 139
Диизоамиламин 579
Диизобутиламин 579, 689
Диизопропиламин 579
Дииминоглутаровый эфир 550
Дииминомалоновый эфир 549
Дииминощавелевый эфир 548
Дииминоянтарный эфир 550

1,3-Диод-4,6-динитробензол 1105
2,4-Диод-6-нитро-3-оксибензальдегид 407
4,6-Диод-2-нитро-3-оксибензальдегид 407
Дикарбэтоксипиперазин 660
1,2-Дикарбэтоксипирролл 900
1,2-Дикарбэтоксипирролидин 900
Дикетен 1186
Дикетовинная кислота 1215
Дикетогидриндендикетогидринамин 987
1,4-Дикетоны, реакция с аммиаком и аминами 805, 1127
Дикетооксдиазин, производные 78
Дикетопиперазины 920, 933, 953, 991, 992 сл., 998, 999, 1017, 1260, 1281 сл.
алкилирование и ацилирование 995
действие щелочей и кислот 996
качественные реакции 995
отделение от аминокислот 953, 1018 сл.
— от пептидов 1018 сл.
отношение к восстановителям 996
— к окислителям 996
получение 992 сл., 1281 сл.
— из α-амино-γ-оксикислот 994
— из дипептидов 993, 1282
— из хлоргидратов эфиров пептидов оксиаминокислот 994
— из эфиров галоидациламиноки слот и аммиака 993
— нагреванием аминокислот 992, 1281
производные 881, 1261
растворимость 994
расщепление 999
реакции 995, 1284
свойства 994, 1282
смешанные 1281
β,δ-Диметилакрилонитрил 1029
Диметилаланин 926
γ,γ-Диметилаллиламин 478
N,N-Диметилаллофанилцианид 77
Диметилаллофановая кислота, эфир 77
Диметиламин 68, 485, 486, 534, 560, 631, 643, 700, 704, 727
хлоргидрат 578
β-Диметиламиноанилидопропионовая кислота, β-лактам-α,α,β,β-тетрафенил 153
3-(*p*-Диметиламинобензаль)-6-нитрофталид 397
p-Диметиламинобензойная кислота 872
3-Диметиламино-5-бромпиридин 456
Диметиламиновалериановая кислота, эфир 938
1,1-Диметиламинодибифенилендтан 512
1-Диметиламино-1,1-дифенилэтан 780
α-Диметиламиноизобутиронитрил 1032
β-(Диметиламинометил)-индол 1149, 1152, см. Грамин
γ-Диметиламинопропилбензол 847, 1234
β-(Диметиламино)-пропионитрил 1040
β-Диметиламинопропиофенон 1145
Диметил-N-аминотриазол 527
4-Диметиламинофенилгорчичное масло 88
p-Диметиламинофенилдифенилметиленнитрон 152
4-Диметиламинофенил-μ-цианазометинфенил 150, 151
Диметиламиноциклогептен 783
Диметиламиноэтанолы 461
Диметиламмоний, бисульфат 626
Диметиланилин 189, 645, 702, 705, 711, 712, 774, 775, 786 сл., 1126, 1179
динитропроизводные 242, 258, 265, 328
оксид 798
сульфохлорид 719
Диметилацетамид 799
1,4-Диметил-3-ацетил-4-оксипиперидин 1146
Диметилбензиламин 481, 483
Диметилбензиллауриламмоний хлористый 789
α,α-Диметилбензоилуксусная кислота, этиловый эфир 1064
N-Диметилвиниламин 563
β-Диметилгидроксиламин 431
Ди-N-метилгомоцистин 895
Диметилгуанидин 30, 526
Диметилдиацетоналкамин 643
Диметилдиацетоиламин 516
2,5-Диметил-3,6-дибром-4-нитрофенол 318
3,4-Диметил-5,6-дибром-2-нитрофенол 318
Диметилдигидроиндолинид хлористый, расщепление 848
Ди-N-метилдигидроиндолметан 848
Диметилдигидротетразин 527
2,3-Диметил-2,3-динитробутан 216, 344, 366
Диметилдинитрометан 327
Диметилдифенилметилендиамин 776
Диметилизоциануровая кислота 78
N-Диметилкодеин 845
3,5-Диметил-2-метилимино-4,6-дикето-1,3,5-оксидиазин 78
Диметилморфолин 529
Диметилмочевина 640
Диметил-α-нафтиламин 630, 632
Диметил-β-нафтиламин 633
Диметил-*m*-нитранилин 628
Диметилнитрозамин 144
2,5-Диметил-2-нитрозогексан 100
2,5-Диметил-4-оксибензонитрил 49

Диметилоксэтиламиноуксусная кислота 863
N,N-Диметилпиперидинийформиат 829
2,5-Диметилпиразин 1217
Диметилпировиноградная кислота, фенилгидразон 1249
2,5-Диметилпиррол 1203
2,4-Диметилпиррол-3,5-дикарбоновая кислота, эфир 805
2,5-Диметилпирролдикарбоновый эфир 805
2,5-Диметилпирролин 833
Диметилпропиламин 782
N-Диметил-2-пропиламин 779
N,N′-Диметилпутресцин 643
Диметилтетразол 532
d,l-5,5-Диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота 1289
Диметилтолуидин 788, 793
3,5-Диметил-2,4,6-трикето-1,3,5-оксидиазин 77
Диметил-β-фенилэтиламин 522, 642, 787
N,N-Диметилфурфуриламин 1135
Диметилцианамид 624, 630, 631
N,N′-Диметил-N-циаимочевина 672
β-β-Диметилцистеин 1263
ω,*ms*-Диметил-ω′-этилбиурет 77
2,2-Диметилэтиленимин 1042
3,4-Диметоксианилин 1161
2,3-Диметоксиацетофенон 1064
2,4-Диметоксибензальгидантоин 891
2,4-Диметоксибензилгидантоин 891
2,6-Диметоксибензоинитрил 1034
6,7-Диметокси-3,4-дигидрокарбостирил 816
6,7-Диметокси-3,4-дигидротнокарбостирил 816
3,4-Диметокси-6-нитрозобензойная кислота 180
Диметоксихинолин, производные 816
Ди-(метиоэтил)-сульфид 1269
Диэтилмочевина 694
Динатрийанилид 642
α,α′-Динафтиламин 632
β,β-Динафтиламин 487
3,5-Динитро-1-азоксибензол 393
p,p′-Диинтроазоксибензол 406
2,4-Динитро-6-алкилфенолы 326
2,4-Диинтро-3-аминофенол 404, 427
3,5-Динитроанизол 400, 404, 426
2,4-Динитроанилии 401, 423, 426, 433, 439, 456, 1235
2,6-Диинтроанилин 433
3,5-Диинтроаиилин 457
2,7-Динитроантрацен 196
5,6-Динитроаценафтен 301
4,6- и 2,6-Динитроацетил-*m*-толуидии 242
Диинтроацето-*m*-крезол, метиловый эфир 324
2,3-Динитро-*p*-ацетотолуидин 257
2,4-Динитробензальдегид 396
2,2-Динитробензидин 266
3,5-Диинтробензоилхлорид, стойкость 1273
2,4-Динитробензойная кислота 207
3,5-Динитробензойиая кислота 1274
хлорангидрид 1273, 1274
Диинтробензол(ы), смесь изомеров 252, 253, 302
m-Диинтробензол 303, 331, 350, 352, 353
o-Динитробензол 133, 330, 331, 352
p-Динитробензол 133, 329, 330, 331, 352
o- и *p*-Динитробензолы, восстановление 133
Динитробиурет 237, 333
2,4-Динитробромбензол, отношение к аминам 728
1,4-Динитро-2-бутен 218
2,6-Динитробутилксилол 325
Диинтрогексаоксиантрахинон 247
Динитрогидразобензол 400
2,4-Динитро-5-гидразобензолкарбоновая кислота 427
2,2′- и 4,4-Динитродиазоаминобензол 1102
3′,5-Динитродиацетилдифенилин 270
Динитродибензил 374
p,p′-Динитродибензил 289
Динитродибифениленэтан 219, 365
1,3-Диинтро-4,6-дибромбензол 351
Динитродиизобутил 227
4,6-Диинтро-1,3-дииодбензол 1105
2,4-Динитродиметиланилин 242, 328
3,4-Динитродиметиланилин 258
3,6-Диинтродиметиланилин 265
2,3-Динитро-2,3-диметилбутан 216, 344, 366
2,5-Динитродиметил-*p*-толуидин 257
3,5-Динитро-1,4-диметилфенилгидразин 426
3,3′-Динитро-4,4′-дипиперидино-дифенилсульфон 1106
2,2′-Динитродифенил 400
4,4′- и 2,4′-Динитродифенил 289, 302
2,4-Динитродифениламин 255, 352
Динитродифенилдихлорэтан 216
Динитродифенилкарбонаты 240
2,7-Диинтродифенилсульфон 264
1,2-Динитро-1,2-дифенилэтан 344, 366
2,4-Динитро-1,3-дихлорбензол 1096
2,6-Динитро-1,4-дихлорбензол 255
3,5-Динитро-1,2-дихлорбензол 256
4,6-Динитро-1,3-дихлорбензол 1096
Динитродурол 282
m-Динитрозобензол 131
o-Динитрозобензол 131
p-Динитрозостильбен 374
p-Динитрозотолуол 130

α,β-Динитроизобутан 216
4,6-Динитро-2-изобутил-*m*-крезол, метиловый эфир 324
Динитроизопропан 327
Динитрокарбазол 273, 279
Динитрокетоны 234
Динитро-*m*-крезол, эфир 324
3,4-Динитро-*o*-крезол 326
3,5-Динитро-*o*-крезол 326
3,5-Динитро-*p*-крезол 326
4,6-Динитро-*m*-крезол 299
4,6-Динитро-*o*-крезол 1098
3,5-Динитро-1,2,4-ксиленол 326
3,4-Динитро-*o*-ксилол 238, 254
3,5-Динитро-*o*-ксилол 238, 254
3,6-Динитро-*o*-ксилол 238, 254
4,5-Динитро-*o*-ксилол **254**
4,6-Динитро-*o*-ксилол **238**, 254
Динитрометиланилины **148**, 328, 426, 701, 1097
2,4-Динитро-5-метилгидразобензол 426
ω,*o*-Динитро-α-метоксистирол 234
ω,*p*-Динитро-α-метоксистирол 234
Динитрон 139
1,3-Динитронафталин 203
1,5-Динитронафталин 203, 239, 259, **260**, 298, 352, 353
1,8-Динитронафталин 203, 239, 259, **260**, 298, 353
α-Динитронафталин, см. 1,5-Динитронафталин
β-Динитронафталин, см. 1,8-Динитронафталин
Динитронафтиламин 460
3,6-Динитро-1,8-нафтилендиамин 378
4,5-Динитро-1-нафтойная кислота, метиловый эфир 262
2,4-Динитро-α-нафтол 239, 245, 299, 325, 350
1,6- и 1,7-Динитро-2-нафтол 299
2,4-Динитро-α-нафтол-7-сульфокислота 918, 941
4,6-Динитро-2-нитрозобензойная кислота **180**, 409
2,3-Динитрон дихиноила **152**
Динитрооксанилид 663
6,8-Динитро-5-оксихинолин 247
Динитрооктан 228
Динитропарафины 234
Динитропренитол 283
1,3-Динитропропан 301, 314
α,α′-Динитропропан, см. 1,3-Динитропропан
Динитрорезорцин 352
4,6-Динитрорезорцин, диметиловый эфир 405
Динитростильбен 219, 226
o,ω- и *p*,ω-Динитростиролы 328
2,3-Динитро-N-сульфотолуол-*p*-фенетидин, отношение к аминам 727
Динитротетрабромэтан 216
1,2 и 1,3-Динитротетралин 260, **1095**
3,3′-Динитротетраметилбензидин 300
Динитротетраметилэтан 216
Динитротетрахлорэтан 216
Динитротиофен 241, 352, **1096**
Динитротолилметилнитрамин 338
Динитротолилсульфид 425
2,6-Динитро-3-толуидин 439
Динитро-*o*-толуидин 258, 1095
Динитро-*p*-толуидины 248, 1095
Динитротолуол(ы) **252**, **253**, 352
отношение к аминам 350, 727
2,3- и 2,5-Динитротолуол **252**
2,4-Динитротолуол **252**, 256, 324, 352
2,6-Динитротолуол 252
3,4-Динитротолуол 252, 258
m-Динитротолуол 350, **353**
2,3-Динитротолуолсульфо-*p*-фенетидин 727
3,5-Динитро-2,4,6-триметилфенол 426
Динитроуксусная кислота, эфир 292
3,5-Динитрофенетол 404, 426
o,*p*-Динитрофенетол **400**
2,4-Динитро-2′-фенилазодифениламин 735
Динитрофенилацетилен 219
2,4-Динитрофенилгидразин 401
Ди-*o*-нитрофенилдиацетилен 139
m-Динитро-*m*-фенилендиамин 439
2,4-Динитрофенил-β-нафтиламин 352
2,3-Динитрофенилнитрамин 1101
3,6-Динитрофенилнитрамин 1101
o,*o*′-Динитрофениловый эфир 406, 424
Динитрофенилпиперидин 1231
2,4-Динитрофенил-*o*-толуидин 352
2,4-Динитрофенол 231, 246, 245, 299, 304, 326, 352, 1094
2,6-Динитрофеиол 231
производные 318
Динитрофеиолфталеин 280
2,5-Динитрофлуорен 302
2,7-Динитрофлуоренон 240, 263, 302
Динитрохинолин 263, 268
3,5-Динитро-4-хлоранилин 602
Динитрохлорбензолы **255**, 270, 352, 1105
2,4-Динитро-3-хлорфенол 1097
2,6-Динитро-3-хлорфенол 1097
2,5-Динитроцимол 276
α,β-Динитроэтан 216
3,5-Динитро-2-этоксидифеиил 402
Дн-н. нониламии 1056
2,5-Диокси-3,6-динитро-*p*-бензохинон 951
2,2′-Диокси-6,6′-днинитро-1,1′-динафтил 278
2,4′-Диоксидифенил, динитропроизводные 278
Диоксимасляные кислоты, амиды 530

1,2-Диоксиндол 394
2,6-Диоксипиридин-3,6-дикарбоновокислый эфир 445
Диоксипиримидины 1220
1,2-Диоксипропиламин 529
Диоксифенилаланины 868, 889, 891, 933, 1250
1-(3,4-Диоксифенил)-2-нитроэтанол 389
β-(2,4-Диоксифенил)-пропионитрил 553
3,4-Диоксифенилсерии 890
3,4-Диоксифенилэтилметиламин 850, 1239
3,6-Ди-(2-оксиэтил)-2,5-дикетопиперазин 1260
Ди-н. октиламин 1056
Дипептиды 1002, 1008
ацилированные 1289
хлоргидрат 1000
Дипикриламии 242
α,α′-Дипиридил 828
α,β′-Дипирндил 1233
γ,γ′-Дипиридил 828
α,α-Дипиридинамин 442
α,α′-Дипиррилмагний 642
1,4-Ди-(пропанол-2-)-пиперазин 1231
β-(β′-Дипропиламино-этокси)-пропионитрил 1037
Дипропилацетонитрил 1057
Дипропилбензиламин 483
Дипропилгидроксиламии 798
Дипропилцианамид 565
Диродан 79, 80, 83, 90, 1077
9,10-Диродантрацен 1078
1,4-Диродаибутеи-2 82
3,3′-Диродан-4,4′-диаминодифенил 1079
2,6-Диродан-2,6-диметилгептанон-4 1080
Диродандисульфид 1083
Диродандифениламин 82
x,3-Дироданкарбазол 1079
1,2-Дироданэтан 83
Ди-(2,3,4,6-тетрацетилглюкозил-1)-амии 1084
Дитиокарбаминовая кислота
алкилированная 524, 714
N-замещенная 1190
соли 714, 1136
эфиры 92, 93
β,γ-Ди-(p-толиламино)-бутан, нитропроизводные 277
p-Дитолилдисульфиды 381
p-Дитолилнитрозамин 147
Дитолуолсульфопиперазии 482
Ди-(β-фенетил)-амин 1056, 1062
Дифенил 160
Дифениламин 444, 458, 461, 488, 637, 638, 646
производные 82, 255, 352, 793
цветная реакция 711, 713
Дифенилламин-ди-о-карбоновая кислота 459
Дифениламинотетраметиламмоний 793
2,4-Дифениламинохинолиний 1228
Дифенилацетонитрил 1068
Дифенилбензамидин 525
Дифенилбензиламин 774
α-β-Дифенилглутаронитрил 1047
Дифенилгуанидин 647
1,2-Дифенил-1,2-дибензилгидразин 371
2,6-Дифенилгидропиразин 450
1,4-Дифенил-1,4-динитробутеи 217, 420
Дифенилдинитродихлорэтан 216
Дифенилдинитроэтаны 217, 223, 420
Дифенилдисульфид 381, 1083
Дифенилен, окись, нитропроизводные 279
N-Дифеиилилметилмочевина 673
Дифенилилмочевина 673
Дифенилин, нитрование 270
3,3-Дифенилиндандиои-2-аиилоксим 152
Дифенил-о-карбоиовая кислота, амид 507
1,4-Дифенилкарбоновые кислоты 995
Дифенилкетеи, действие на нитрозодиметилаиилии 153
Дифенилкетимин 508
Дифенилкетоксим 556
Дифенилмочевина 368, 503, 640, 671, 672, 1164
1,4-Дифенил-1-нитробутадиен-1,3 217, 420
Дифенилнитрозамин 147, 298
Дифенилнитроэтан 229
α, α-Дифеиил-β-нитроэтилен 234, 344, 420
α, α-Дифенил-β-нитроэтиловый спирт 212
Дифенилсульфон, нитропроизводное 264
Дифеиилтиомочевина 88
Дифенилхлормочевина, отношение к аминам 728
Дифенилцианамид 565
Дифенил-энд-анилодигидротриазол 416 сл., см. «Нитрон»
α,α-Дифенилэтиламин 448
α,β-Дифенилэтиламин 521
Дифталимидоэтилсульфид 476
Дифталимиды 466
m, m′-Дифтор-о-индофенол 166
Дихиноил-2,3-динитрон 152
«Дихлорамин» 690
3,5-Дихлор-2-аминобензойная кислота 717
Дихлораминокарбоновые кислоты 677, 690, 695
N-Дихлораиилин 680

2,4-Дихлоранилин 717
Дихлорацетамид 66, 680
N-Дихлорбензиламин 683
3,5-Дихлорбензойная кислота 717
N-Дихлорбензолсульфамид 690
1,4-Дихлорбутан 1233
1,7-Дихлоргептан 747
N-Дихлоргликоль, эфир 677
Дихлордиинтрометан 236
Дихлоризохинолин 816
Дихлоримидодитиазолидин 90
N-Дихлоркарбаминовая кислота, метиловый эфир 677
N-Дихлорметиламин 694
Дихлорметилен-хлороформамидий, хлоргидрат 1153
Дихлормочевина 677, 694
Дихлорнитроацетонитрил 364
Дихлорнитробутан 363
Дихлориитрометан 311
α, β-Дихлор-β-нитростирол 1099
4,6-Дихлор-2-нитрофеиол 281
Дихлорнитроэтан 363
N-Дихлор-4-окси-2,3,5,6-тетрахлоранилин 692
N-Дихлорпентаметилентетрамин 686
1,5-Дихлорпентан 573, 574, 746, 842, 1234
Дихлорпикриновая кислота 756
1,3-Дихлорпропен, действие на амины 733
N-Дихлорпропиламии 683
N-Дихлорсульфамиды 691
N-Дихлор-*p*-толуолсульфамид 690
Дихлоруксусная кислота, отношение к аминам 731
Дихлорфеназин, окись 142
Дихлорфеиилмочевина 678
N-Дихлорформамид 680, 686
N-Дихлорхинондиимин 682
1,3-Дихлор-2-хлорметилпропен 1109
Дихлорэтан 226
N-Дихлорэтиламин 693
3,6-Ди-(2-хлорэтил)2,5-дикетопиперазин 1261
Ди-(холестерил-3)-дисульфид 1083
Дициан см. Циан
Дицианамид 580
Дициандиамид 581, 723, 1071, 1072
сульфат, реакция с аминами 732
3,4-Дициандифеинл 1031
β,β′-Дицианди эти ламии 1039
β,β′-Дициандиэтиловый эфир 1036, 1037
β,β′-Дицнандиэтилсульфид 1038
Дицианиафталиии 1031
α-Ди-(β′-цианэтнл)-аллилцианид 1044
Ди-(β-цианэтил)-ариларсиины 1042
α,α-Ди(β′-цианэтил)-винилуксусная кислота, амид 1043
2,6- и 2,7-Ди-(β-цианэтокси)-нафталин 1036
2,6- и 2,7-Ди-(β-цианэтокси)-нафталин 1038
Дициклогексиламин 486, 487
α-Дициклогексиламино-изобутиронитрил 1032
Диэтаноламин 448, 528
Диэтилаллилацетонитрил 64
Диэтиламин 448, 486, 535, 561, 565, 579, 1059
нитрат 626
определение 727
хлоргидрат 461
α-Диэтиламиноизобутиронитрил 1032
Диэтиламинометанол 387
2-Диэтиламинопропан 625
β-(Диэтиламино)-пропионитрил 1040
N-Диэтиламино-N′-фенилмочевина 672
1-Диэтиламино-3-хлорпропен 1179
β-Диэтиламиноэтиловый спирт 1179
α-(β′-Диэтиламиноэтил)-пиридин 1147
N-(β-Диэтиламиноэтил)-пиррол 1116
β-(β′-Диэтиламино-этокси)-пропионитрил 1037
Диэтиланилин 634, 700, 775, 1128
Диэтилбензиламии 483
Диэтилбутилацетонитрил 63
Диэтилвиниламин 563
β-[Ди-(β′-этилгексил)-амино]-пропионитрил 1041
5,5-Диэтилгидантоин 1161
β-Диэтилгидроксиламин 371
Диэтилдиацетонимин 516
Диэтилдисульфид 381
Диэтилентриамин 448
Диэтиленфенилтриамин 477
Диэтиллауриламин 774
O,N-Диэтил-N-метилгидроксиламин 624
Диэтилоксалат 701
Диэтилоксаминовая кислота, этиловый эфир 701
Диэтилоксэтилдиэтиламин 915
Диэтилсульфаминовая кислота 716
Диэтилсульфат 627, 628
3,6-Ди-(S-этилтиоуреид)-2,5-дикетопиперазин, хлористоводородная соль 1261
Диэтил-*m*-толуидин 634
Диэтил-*o*-толуидин 634
Диэтил-*p*-толуидин 634
N,N-Диэтилфурфуриламии 1135
Диэтилцианамид 30
Диэтилциклогексиламин 646
Диэтилэтилендиамин 477
Додекаметилендиамин 1141
н.-Додециламин 449, 1120
Докозен-13-ил-амин 1057

«Желтый Марциуса» 325

Зелинского метод 1247

Изатин 1042
β-Изоамиламиномасляная кислота 878
Изоамиламин, солянокислый 1121
Изоамиламины 555, 560, 579, 588
p-Изоамиланилин 620
Изоамилацетамид 641
Изоамилацетанилид 635
N-Изоамилпиперидин 570
Изобутиламин 555, 579, 588, 689
Изобутиланилин 635
Изобутилацетиламиномалоновый эфир 1245
Изобутилброммалоновая кислота 856
Изобутилендиамин 454, 455
Изомасляный альдегид 329, 931
Изобутил-*p*-толуидин 635
Изобутилцианид см. Изомасляная кислота, нитрил
Изобутилциклогексиламин 486
Изобутирамид 1116
Изобутирамидин 504
Изовалериановая кислота
нитрил 754, 1277
этиловый имиоэфир 1153
Изовалериановый альдегид 929, 1277
Изогексиламин 515
Изогемопирролидин 834
Изоксазол, производные 357
Изоксимы 1240
Изолейцин 860, 865, 867, 910, 911, 917, 931, 962, 1244, 1248, 1249
эфиры 953
Изолейцинвалиинангидрид 957
Изомасляная кислота
амид 1116
амидин 504
нитрил 39, 1024
Изомасляный альдегид 929, 931
β-цианэтильное производное 1044
Изомерия валентная 348
Изомочевина
О-алкилированная 631, 1072
эфиры 1154
Изонитрилы 66 сл., 714, 1072
количественное определение 69
получение 66, 1072
физические и химические свойства 67, 68
Изонитрозобензилцианид 376
Изонитрозокетоны 117
Изонитрозомалоновый эфир 857
Изонитрозометилуксусная кислота, эфир 124
2-Изонитрозоциклогексиламин, N-замещенный 1198
1-(2'-Изонитрозоциклогексил)-пиридинийхлорид 1198
α-Изонитрозоэтилизопропилкетон 117, 118
Изонитрозоянтарная кислота, эфир 123
Изонитропарафины 347
Изонитроформпероксинитрит 305
Изопропиламин 579, 588
β-Изопропиламинопропионитрил 1040
Изороданистоводородная кислота, эфиры см. Горчичные масла
Изосерин 743, 884 сл., 886, 887, 888
Изотномочевина, эфиры 1154
Изотноциановая кислота, эфиры см. Горчичные масла
Изофталимидотиоэтиловый эфир, хлоргидрат 554
Изофтальамидинхлоргидрат 506
Изохинолин 804, 816 сл., 832, 840, 1202, 1229, 1230, 1240
N-оксид 1232
производные 817, 818, 819, 832
N-сульфоновая кислота 1236
Изо-N-хлорбензамидаммиак 695
Изоцианаты см. Изоциановая кислота, эфиры
Изоцианогруппа 66 сл., 1072
Изоциановая кислота 69
эфиры 72 сл., 1075, 1160 1168, 1278
— получение 72 сл., 1075
— физические и химические свойства 76, 77, 1076
Изоциануровая кислота 70, 1073
эфиры 78
— получение 78
— физические и химические свойства 78
Изоцистеин 894
Изоцистин 894
Имидазол(ы) 737, 1201, 1202, 1214 сл., см. Глиоксалин
гидрированные 1067, 1202
4,5-дизамещенные 1215
2-замещенные гомологи 1215 сл.
производные 932, 1183
Имидазол-4,5-дикарбоновая кислота 1215
β-Имидазолилэтиламин 559, см. Гистамин
Имидазолины 1215
Имидазолкарбоновокислые соли аминов, характеристика и растворимость (таблица) 759
2-Имидазолмеркаптаны 1216
Имидазолоны 932
Имидбромид 59
Имидгалогениды 58 сл.
Имидхлорид(ы) 58, 1039
Имидоэфиры 538
Имиды дикарбоновых кислот 509, 510
α-Имиоалкилмеркаптоуксусная кислота, хлоргидрат 1050
Имиобензотиоксолы 1154

Иминогруппа 434 сл., 1100 сл., см. Иминосоединения
Иминодиацетонитрил 517
Иминодинитрил 499
β,β′-Иминодипропионовая кислота, бариевая соль 1049
Иминодиуксусная кислота 883
Имин 7-окси-3,4-дигидрокумарина 553
Иминокумарин, хлоргидрат 545
Иминомасляная кислота, эфир 878
Иминомелилотин, хлоргидрат 545
Иминомонотиолугольная кислота, хлоргидраты эфиров 547
Иминомуравьиная кислота, бориловый эфир, хлоргидрат 551
Имнноиитрилы 1153
Имнносоединения
замена иминогруппы оксииминогруппой 748 сл.
получение восстановлением галоидоиминосоединений 556
— — оксимов 556
— из нитрилов 58, 537 сл., 551 сл., 1039, 1151 сл.
Иминотиоэфиры, хлоргидраты 553, 1154
Иминоугольная кислота, эфир 549, 556, 557
Иминоуксусная кислота
бориловый эфир, хлоргидрат 551
β-хлорпропиловый эфир, хлоргидрат 551
этиловый эфир, хлоргидрат 542
9-Иминофлуорен 512
Иминоэфир(ы) 538, 541, 1140, 1152, 1153
бромгидраты 543
хлоргидраты 541, 547, 1050, 1051
этиловый изовалериановой кислоты 1153
Имины циклические 1180, 1212
Индаминовая реакция 734
Инданиламин 449
Индоксиловая кислота 1221
Индоксил 1221
Индол 804, 1132, 1202, 1221 сл., 1241
производные 287, 394, 848, 879, 1042, 1190, 1222, 1223, 1241
Индол-3-α-аминопропионовая кислота 899, см. Триптофан
l-Индолилмолочная кислота 745
Индолин 1222
Индофеноловая реакция 734
ε-Иодамиламин 574
N-Иоданизамидин 680
p-Иоданилин 1191
N-Иодарилсульфамиды 691
N-Иодацетамид 679, 681
p-Иодацетанилид 1191
p-Иодбензазид 1076
N-Иодбензамидин 680
N-Иоддиметиламин 677
6-Иод-2,4-динитро-3-оксибензальдегид 322
N-Иодиминоугольная кислота, эфир 679
p-Иод-o-нитробензойная кислота 409
3-Иод-4-нитрозофенол 167
Иоднитрометан 315
Иодоксициан 1075
N-Иодпиперонамидин 680
N-Иодсукцинимид 681
Иодтринитробензол 1105
p-Иодфенилизоцианат 1077
p-Иодфенилмочевина 1198
N-Иодформамид 679
Иодциан 25, 29, 30
2-Иодциклогексилизоцианат 1075
2-Иодциклогексилмочевина 1075
Ионофорез, метод разделения аминокислот 945, 1018

Кадаверин 466, 510, 1121
хлоргидрат 467
Казеин
исследование 946
определение содержания 767
Кайролин 847, 1234
карбоновые кислоты 820
окись 837
Калий
селеноцианат 1086
цианат 22, 23, 70, 1073
этиламид 731
«Камфенилинтрит» 300
Камфоленамидин, хлоргидрат 506
Камфора, нитрат 209
Канаванин 902
Каприновая кислота, метиламид 604
ε-Капролактам 532, 615, 898, 1140, 1171
н. Капроновая кислота, нитрил 63, 64
Карбазол 1042, 1078
производные 273, 279, 1078, 1079, 1186
Карбазолил-3-диазоний роданистый 1078
Карбаминовая кислота 1014
азид 525
амид см. Мочевина
галоидангидриды 72, 1077
соли 790, 926
эфиры см. Уретаны
Карбаминовокислые пептиды 1285
Карбаминотиоловокислый аммоний 524
Карбанилид 600
Карбиламины 714, см. Изонитрилы
Карбметоксилирование амино- и иминосоединений 660
N-Карбобензоксигликоколь 1006
N-Карбобензоксиглицил-l-пролин 1006

Карбобензоксиметод 1005, 1286
Карбодиимиды 1142
Карбоксантраниловая кислота, эфир 591
Карбонилцианид 45
Карбонитрозогидразиины 163
Карбоновые кислоты
амиды 1181, 1182, см. Амиды
ароматические 1028
— нитрозопроизводные 176
пиридинового ряда 809, 902
хинолинового ряда 904 сл.
Карбостирил 1226
6-Карбэтокси-2-амино-бензотиазол 1080
Карбэтоксилирование амино- и имино-соединений 660
Карбэтоксипептиды 1011
Каро кислота (надсерная) 98, 99
Катализатор Ренея 1053 сл., 1054, 1060 сл., 1103
высокой активности 1061
повышеиной активности 1060
Кетазины, гидрирование 579, 1157
Кетанилы 522, 1128
Кетимины 508, 556, 1133, 1151, 1173
хлоргидраты 552
Кетин 1217
α-Кетокислоты ароматические, нитрилы 38, 1026, 1028
β-Кетокислоты, имиды, N-ацильные пронзводные 1064
Кетонгидроксиламин 514
Кетоны циклические 1065
Кианадкины 1220
Кианэтин 63
Кодеин, окись 837
Коллидиндикарбоновая кислота, эфир 809
Кониин 829
Коновалова метод нитрования 227 сл.
«Конъюгированные» нитросоединения 348
Коричная кислота
амид 499
анилид 673
гидразид 153
— солянокислый 153
метиламид 1141
Коричный альдегид, нитрат 209
«Коэфициент активирования» атомов водорода при нитровании 206
p-Крезоксиэтиламин 477
Кротил хлористый 1085
Кротоновая кислота, ртутное производное 891
Кротононитрил 1046
Ксантин 735
Ксантопротеиновая реакция 913
α-(*p*-Ксиленил)-этиламин 520
Ксиленоксиэтиламин 477
Ксилидины 811, 1180
Ксилилнитрометан 229
«Купрокуприсульфит» 329
Лактамидин, хлоргидрат 504
Лактамы 934
Лактилирование 661
Лактил-*p*-фенетидид 661
Лактиминоэфир 544
Лактоны 937
p-Лактотолуидид, нитропроизводные 274
Лактофеиин 661
Лантионин 1260, 1284
Лауриновая кислота, нитрил 35, 1024
Лейконитроловые кислоты, соли 308, 368, 369
Лейцилглициллейцин 964
эфир 1005
Лейцилглициллейцинангидрид 992, 993
d,l-Лейцилглицил-*d,l*-серинангидрид 993
Лейцилглицин 964, 999
Лейцилоктаглицилглицин 1003
Лейцилтетраглицилглицин 1003
Лейцин 532, 857, 863, 867, 873, 909, 911, 917, 924, 929, 931, 933, 941, 952, 954 сл., 961 сл., 975, 976, 989, 996, 1244, 1245, 1246, 1248, 1249
бензоилированный 575
рацемический 860, 989
— расщепление 989, 990
хлорангидрид 924
эфир 865, 953
d-Лейцин, хлоргидрат 991
Лейцинангидрид 1281
ε-Лейцинлактам 532
Лейцинолхолии 933
Лизин 897, 898, 917, 918, 941, 943, 945, 961, 962, 968, 970, 971
d-глюкозид 1279
3,5-динитробензоильное производное 1273
рацемический 897, 898
Лизинангидрид 1282
d-Ликсоза 594
Лимонная кислота, анилид 663
Линолеиновая кислота, анилид 498
Литий
амид 1194
бензил 1194
p-Литийанилин 1120
Лории 442
Лофин 1215
2,5-Лутидин 811
Лутидиновая кислота, диамид 500
Магний
амид 642
дианилид 642
Магнийгалоидкетимины 659

Магнийдиэтиламиноиодид 725
Маламиновая кислота 853
Малонилбензидин 502
Малоновая кислота
амид 1130
диамид 1186
динитрил 1024
производные 502, 1274
эфир, синтез аминокислот 883, 855, 1244, 1252, 1257
α,d-Манногептоновая кислота, амид 530
d-Манноновая кислота, амид 330
Медь
губчатая 372
закись 329
цианистая 41, 1030
Мезитиленовая кислота 229
Мезо-диаминоантрацен 1126
Мезо-дигидродинитроантрацен 219
Мезоксалевая кислота, эфир 364
Мезоцистин 894
Меркаптофталимиды 476
Метадиамины 737
Метазоновая кислота 343, 355, 356, 1100
Метакриламид 1049
Метакрилонитрил 1034
Металлилцианид 1029
Метан 1063
Метансульфокислота
амид 698
анилид 669
o'- и *p'*-толуидид 669
p-фенетидид 669
хлорангидрид 698
— стойкость 1273
o- и *p*-хлоранилид 669
β-Метиладипиновая кислота, амид 412
2'-Метилазоксибензол 377
Метил-α-азоксизопропилкетон 126
N-Метил-β-аланин 926
Метилаллилглицин 1246
α-Метилаллилгорчичное масло 1085
Метилаллилпропиламин 786
Метиламин 23, 431, 449, 485, 486, 510, 534, 555, 560, 588, 604, 613, 624, 627, 642, 700, 701, 704, 705, 743, 932, 1180
метилсернокислый 626
определение 701, 724, 727
— тетрахлорхиноном 701
6-Мецил-2-аминобензотиазол 1080
3-Метиламино-5-бромпиридин 456
δ-Метиламиновалериановая кислота 879
1-Метиламинодибифениленэтан 512
ε,N-Метиламинокапроновая кислота 878
β-Метиламинокротоновая кислота, метиловый эфир 487
1-Метилалминопропандиол-2,2 528
N-Метил-α-аминопропионовая кислота см. Саркозин
1-Метил-2-амино-5-роданбензол 84
Метиламиноуксусная кислота 856
p-Метиламинофенол 648
сульфат 490
Метиламиноформилцианид 77
2-Метил-4-амино-5-цианпиримидин, гидрирование 1058
1-Метил-3-аминоциклогексан 592
Метиланилин 68, 571, 629, 701, 703, 704, 705, 711, 712
Метилантраниловая кислота 458, 623
Метилацетамид 495, 604
N-Метилацетанилид 628
Метилбензамид 577
Метилбензиламин 483
хлоргидрат 516
2-Метилбензимидазол 736
N-Метилбутанонимин 1143
N-Метилгексагидроцинхомероновая кислота 827
Метилгексаметилентетраммоний, метилсернокислый 479
Метилгексилкетон 535
α-Метилгидроксиламин 1121
Метилгликоколь 856
Метилглиоксаль 406, 1215
Метилгорчичное масло 92, 1081
Метилгуанидин 526
N-Метил-N-гуанилмочевина 672
2-Метилдигидроиндол 1241
N-Метилдигидроиндол 848
Метилдинитрофенилгидразин 426
α-Метил-β-дифениларсинопропионитрил 1046
2-Метил-4,5-дифенилглиоксалин 509
1-Метил-3,4-дифенилизохинолин 818
N-Метил-α,α'-дифенил-γ-пиридон-β,β'-дикарбоновый эфир 810
Метиленаминоацетонитрил 516, 1134
Метиленаминокислоты 730
Метилендиамин 522, 1150
производные 1128, 1180
3,4-Метилендиоксибензонитрил 45
β-(3,4-Метилендиоксифенил)-этиламин 57
N,N'-Метилендипиперидин 515
Метиленформамид 522
Метиленимины 1128
p-Метиленнитроновая кислота 621
Метилен-N-хлорамин 686
Метилизомочевина 631
1-Метил-4-изопропил-6-родан-3-оксибензол 84
S-Метилизотиомочевина 1179
1-Метилизохинолин 819
Метилизоцианат 72, 1076
полимеризация 78
5-Метилимидазол 1215

Метилиминоугольный эфир 623
2-Метилиндол 1042
2-Метил-3-карбэтокси-Bz-тетрагидроиндол 1223
Метилкетол 831
α-Метилкротоновая кислота, амид 1049
Метилмезидин 628
N-Метилметионин 895
N-Метил-*p*-метоксиацетанилид 629
Метилмочевая кислота 636
Метилмочевина 1136
Метил-α-нафтиламин 632
Метил-β-нафтиламин 633
Метил-α-нафтилкетимин, хлоргидрат 552
Метилнафтилнитрометан 229
Метилнитранилин 628
10-Метил-9-нитрозо-9,10-дигидрофенарсазин 186
Метилнитрозоловая кислота 110
Метилнитрозоуксусная кислота, эфир 111 сл., 120
Метил-2-нитро-1,3-пропандиол 385
1-Метил-2-окси-5-роданбензол 84
α-Метил-γ-оксихинолин 814, 1227
γ-Метил-α-оксихинолин 814, 1227
Метилпентадецилкетон 748
α-Метилпиперидеин 837
N-Метилпиперидин 515, 623, 820
α-Метилпиперидин 515
Метил-α-пиперидон 615
5-Метил-Δ^2-пиразолин 1213
3-Метилпиридин 808
Метилпиридиний, соли 821
Метилпиррол 807
N-Метилпирролидин 834
2-Метилпирролидин 1193
5-Метилпирролидон 531, 877
2-Метилпирролин 470
α-Метилсерин 1259
Метилсернокислый аммоний 626
N-Метилсукцинимид 642
3-Метилтетрагидроизохинолин 832
N-Метилтетрагидро-γ-пиколиновая кислота 820
2-Метилтетрагидропиридин 470, см. α-Метилпиперидеин
N-Метилтетрагидрохинолин 847, 1234
N,ω-Метилтиобиурет 672
Метилтиомочевина 1086
N-Метилтирозин 863
O-Метилтирозин 1248, см. *p*-Метоксифенилаланин
Метил-*p*-толилнитрамин 293
Метил-*o*-толуидин 566
Метил-*p*-толуидин 566
N-Метилуретан 1184
Метилфенилвиниламин 754
N-Метил-α-фенилдигидрохинолин 825
1-Метил-4-фенилизохинолин 818
Метилфенилкетимин 508
Метилфенилнитрозамин 146, 149, см. N-Нитрозометиланилин
Метилфенилцианамид 565
N-Метилфталимид 642
α′-Метилфурфуриламины 1149
α-Метилхиинолин 813
α-Метилхиинолин-β-карбоновая кислота, эфир 905
1-Метил-5-хлоримидазол 1215
Метил хлористый 467
N-Метил-N-(β-цианэтил)-анилин 1042
N-Метил-N-(β-цианэтил)-бензиламин 1041
Метилциклогексиламин 486
Метилэтилацетальдегид 1277
Метилэтилкетон, циангидрин 1031
α-Метил-β-этилпиридин 808
Метилэтилпропиламин 787
Метилэтилуксусный альдегид 931
β-Метиляблочная кислота 327
Метионин 894, 914, 951, 963, 985, 1260, 1261, 1263
Метиониангидрид 1261
1-Метионинсульфон 1277
6-Метокси-2-аминобензотиазол 1080
γ-Метокси-α-аминомасляная кислота 894
p-Метоксиацетанилид 629
β-Метокси-α-(N-бензоил)-аминомасляная кислота 1259
m-Метокси-*o*-метиламинобензойная кислота, эфир 864
2-Метокси-5-метилбензонитрил 49
2-Метокси-6-нитробензонитрил 406
α-Метокси-β-нитродигидро-*p*-анетол 308, 309
4-Метокси-α′-нитростильбен 346
β-Метоксипропионитрил 1036
p-Метоксифенилаланин 1249
o-Метоксифенилкарбиламин 1072
2-Метокси-6-хлор-9-акридинкарбоновая кислота, амид 53
3-Метокси-2-этилбензонитрил 1152
Метол 490, см. *p*-Метиламинофенол
1-Метио-3-фталимидопропан-3,3-дикарбоновая кислота, эфир 894
5-(2-Меттиоэтил)-гидантоин 1263
Миндальная кислота, нитрил 43
Миристиновая кислота
анилид 498
нитрил 35
Молочная кислота, ацилирование аминосоединений 661
Моноарилцианамиды 1071
N-Моноиодформамид 686
Монокарбэтоксипиперазин 660
Моносахариды, α-тиолоксазолиновые производные 1082
Монохлорамид, натриевая соль 1160
Монохлормочевина 694

Монохлоруретан 676, 1187
Моноэтаноланамид 1071
Морфолилгидразин 145
Морфолин 1042, 1059
N,γ-Морфолинилпропиламин 1059
Морфолоны 1271
Мочевина 497, 524, 537, 554, 599, 603, 929, 1072, 1188
двузамещенная 368, 503, 585, 600, 640, 659, 671, 672, 673, 1077, 1155, 1164, 1183
определение в моче 769
производные 156, 157, 334, 525, 526, 598, 603, 640, 672, 673, 677, 678, 681, 694, 728, 1075, 1119, 1125, 1136, 1140, 1183, 1185, 1198
Муравьиная кислота, бензиловый иминоэфир 542

Назилаты 917
Натрий
азид 74, 597, 600, 603
амид 440, 507, 1069
ацетамид 731
бензамид 731
пропионамид 731
селеноцианат 1087
формамид 731
фталимидмалоновый 885
цианат 1073
Нафталии 492
β-Нафталинсульфохлорид, стойкость 1273
β-Нафтальдегид 1050
β-Нафтамидин, хлоргидрат 506
Нафтиламины 376, 492
α-Нафтиламин
ацетилирование 652
производные 630, 632
β-Нафтиламин 487, 490, 491, 492, 713
производные 277, 352, 633
β-Нафтиламин-*d*-глюкозид 488
4-α-Нафтиламино-2,8-диметилхинолин 457
β-Нафтилацетотноморфолид 1176
α-Нафтилгептадецилкетон 748
α-Нафтилгидроксиламин 373
Нафтилендиамин(ы) 491, 492
1,5-Нафтилендиамин 441
1,8-Нафтилендиамин 739
2,5-Нафтилендиамин 441
2,6-Нафтилендиамин 491
2,7-Нафтилендиамин 491, 493
α-Нафтилметиламин 456
β-Нафтилметиламин 492
α-Нафтилнитрометан 290
β-Нафтилнитрометан 290, 352
α-Нафтилпентадецилкетон 748
β-Нафтилуксусная кислота 1176
α-(β-Нафтил)-этиламин 520
β-Нафтиминоэфир 550
α-Нафтоилцианид 1028
β-Нафтоилцианид 1028
α-Нафтонитрил 1026, 1029
1,2-Нафтохинондиоксим 172
α-Нафтохининиминоксим 169
1,2-Нафтохинон-4-сульфокислота 726
натриевая соль, отношение к аминам 726
Неопентиламин 1161
Никотиновая кислота 902, 903, 936
амид 495, 1048, 1151, 1279
Никотирин 1233
Нингидриновая реакция 913, 987
Нитразол 1200
Нитрамид 335
Нитрамины 192, 274, 287, 332 сл., 393, 429, 1101, 1109
восстановление 378
качественное определение 341
образование 333 сл., 1101
оптические свойства 342
Нитраниловая кислота 952
Нитрил хлористый, нитрование 226, 311
Нитрил(ы) 31, 34 сл., 1024 сл., 1158, 1185
алифатические 1031, 1033, 1034
арилирование 1068
ароматические 1026, 1029, 1031
ароматических α-кетокислот 1028
взаимодействие с азотистоводородной кислотой 62
— с гидроксиламином 61
восстановление 59, 535, 1051
гидрирование каталитическое 60, 535, 1052 сл., 1156
действие металлического натрия 62
идентификация 64, 1070
карбэтоксилирование 1069
α-кетокислот 38, 1026
количественное определение 1070
нагревание с органическими кислотами 56
непредельные 1196
омыление 51 сл.
получение 34 сл., 46 сл., 1024 сл.
— из альдегидов и кетонов 1031
— из аминов 46, 1033
— из кислот 34 сл., 1024 сл.
— из спиртов 39 сл., 1028
превращение в сложные эфиры 56
присоединение сероводорода 57
реакция с галоидоводородами 58
— с хлористым нитрозилом 61
физические и химические свойства 51 сл., 1048
Нитримины 192, 332, 429, 1101 сл.
Нитрит, установка титра 761
β-Нитроазарон 308

3-Нитро-1-азоксибензол 393
Нитроализарин 321
Нитроализаринсульфокислоты 297
2-Нитро-6-алкоксибензоинтрилы 1034
Нитроаллил **314**
Нитроальдегид, гидразоны 367
Нитроамилен **228**
3-Нитро-2-аминоантрахинон 430
3-Нитро-4-аминобензонитрил 1126
Нитро-3-аминобензотрифториды 1095
Нитроаминонафталины 378
Нитроаминопиридин 433
2-Нитро-2-аминопропандиол 384
6-Нитро-4-аминорезорцин 721
3-Нитроанетол 346
β-Нитроанетол 224, 308, 309
о-Нитроанизол 292, 293, 403
р-Нитроанизол 406
м-Нитроанилин 352, 589, 680
о-Нитроанилин **276**, 287, 352, 423, 429, 432, 589, 618, 680
р-Нитроанилин 287, 352, 409, 429, 432, 460, 589, **618**, 680
3-Нитроанисовый альдегид 262
β-Нитроантрахинон 326, 331
Нитроантрацен **273**, **279**
Нитроантрон 273, **274**
5-Нитроаценафтен 301
Нитроацетальдоксим 343, см. Метазоновая кислота
Нитроацетамид **360**
о-Нитроацетанилид 276, **281**, 291, см. *о*-Нитрофенацетин
р-Нитроацетанилид 276, 281
Нитроацетаты 214
α-Нитро-β-ацетилакриловая кислота 361
1-Нитро-2-ацетилнафтиламин **277**
Нитроацетоизобутил-*м*-крезол, метиловый эфир 324
Нитроацетон 315
Нитроацетонитрил 356, **357**
α-Нитроацетоуксусный эфир 315
м-Нитроацетофенон **241**, **263**
о-Нитроацетофенон **241**
α-Нитроацетофенон, оксим 221, 222
ω-Нитроацетофенон 315
Нитробарбитуровая кислота **237**
р-Нитробензальдегид 209
м, *о*, *р*-Нитробензаниилид 666
Нитробензидин **266**
о-Нитробензиламин 465
3′- и 4′-Нитробензиланилин 259
N-(*м*-Нитробензоил)-*м*-аминобензойная кислота, амид 666
р-Нитробензилбромид 260
м-Нитробензилиден-4-нитро-*о*-толуидин 206, 259
р-Нитробензилнитрамин **336**
р-Нитробензилнитроуретан **336**
о-Нитробензиловый спирт 621
о-Нитробензилциаиид 261
р-Нитробензилцианид **243**, 261
м-Нитробензолизотиоцианат 699
м-Нитробензоилхлорид 699
стойкость 1273
о-Нитробензоилхлорид, стойкость 1273
р-Нитробензоилхлорид, стойкость 1273
м-Нитробензойная кислота **265**, 365
метиловый эфир **177**, **261**
фенетидид 666
о-Нитробензойная кислота 179, 398, 409
эфир 178
р-Нитробензойная кислота **178**
этиловый эфир 331, 365
Нитробензол 210, 245, 247, **251**, 253, 270, 281, 288, 291, 293, 298, 302, 303, 304, **311**, 331, 350
Нитробензолбисульфат 393
Нитробензонитрил 1026
м-Нитробензотрифторид 260, 266
Нитробиурет **334**
о-Нитробромбензол **260**
р-Нитробромбензол **260**, 326
3,6-Нитробромдурол **282**
Нитро-β-бром-N-метил-α-хинолон **825**
2-Нитро-5-бромпиридин 332
Нитробутан, третичный 323
Нитробутилен 228
3-Нитро-н. бутилтолуидин 259
ω-Нитробутирофенон 390
Нитрование 194 сл., 1090 сл.
азотистой кислотой 294 сл., 1098
азотной кислотой в ледяной уксусной 272 сл.
— — в растворителях 272 сл., 282, 283 сл., 1097
— — в уксусном ангидриде 272 сл.
— — концентрированной 232 сл., 1095
— — разбавленной 227 сл., 1093
— — с дымящей серной 270 сл.
— — с серной и ледяной уксусной 280 сл.
— — с фосфорной 272
алифатических соединений 227 сл., 233 сл., 249 сл.
алкилированных производных бензола 228
амилнитритом 294, 1098
ароматических соединений 201 сл., 238 сл., 251 сл., 1095, 1096
ацетилнитратом 291, 1098
бензоилнитратом 293
влияние заместителей 202, 1091
— катализаторов 208
— растворителя 207, 1093
в паровой фазе 310
гексанитроэтаном 309
диацетилортоазотной кислотой 290

Нитрование
замещением водорода 227 сл.
нитратами щелочных металлов с серной кислотой 265 сл., 1097
α-нитрогуанидином 1098
нитрующей смесью 248 сл., 1096
окислами азота 298, 1098
олефинов 228
по Кольбе 319 сл., 1100
по Мейеру 312 сл., 1099
присоединением 210 сл., 1093
— азотистой кислоты 220
— азотной кислоты 210
— двуокиси азота 214
— окислов азота 220, 1093
— по двойной связи 210, 215, 221, 1093
— по тройной связи 219, 225
— хлористого нитрила 226, 311
промежуточные стадии 209
тетранитрометаном 304 сл.
хлористым нитрилом 311
— нитрозилом 1099
фенолов 231, 1094
электрохимическое 310
этилнитратом 286 сл.
Нитрованилин 293, 300
Нитроветровый альдегид 273
3-Нитроветратрол 293
2-Нитро-6-н.гексоксибензонитрил 1034
Нитрогептилсульфоновая кислота 360
6-Нитрогидриндамин 257
Нитрогруппа 192 сл., 1089 сл.
введение см. Нитрование
качественное определение 342 сл., 1102
количественное определение 411 сл., 1107
отщепление 419 сл., 1108
перемещение 431, 1109
реакции 342 сл., 1102, см. Нитросоединения
Нитрогуанидин 334, 336
применение для нитрования 309, 1098
α-Нитродезоксибензоинацеталь 219
3-Нитро-4,5-диалкоксифенилморфолины 426
4-Нитродиацетилализарин 240
2-Нитро-N,N′-диацетил-1,4- нафтилендиамин 322
4-Нитро-2,6-дибромфенол 317, 326
Нитродиизобутил 227
Нитродиметилакриловая кислота, эфир 228
3-Нитро-4-диметиламиноанизол 297
m-Нитро-*p*-диметиламинобензойная кислота 328
3-Нитро-4-диметиламинотолуол 203, 297, 306
m-Нитродиметиланилин 258, 264
p-Нитродиметиланилин 159, 258, 264, 300, 327
2-Нитро-2,3-диметилбутанол 216
γ-Нитро-α,γ-диметилвалеронитрил 1046
3-Нитро-2,6-диметилпиридин 1097
2-Нитродиметил-*p*-толуидин 257
o-Нитро-N-диметил-*p*-толуидин 306, см. 3-Нитро-4-диметиламинотолуол
5-Нитро-2,3-диоксибензойная кислота 1106
4-Нитродифенил 302
o-Нитродифениламин 423
p-Нитродифениламин 298
γ-Нитро-α,β-дифенилвалеронитрил 1048
2- и 3-Нитродифенилен, окись 278
p-Нитродифенилнитрозамин 298
3-Нитро-2,5-дифенилпиррол 1098
β-Нитро-α,α-дифенилэтилен 234, 344, 420, 1099
β-Нитро-α,α-дифенилэтиловый спирт 212
2-Нитро-4,6-дихлоранилин 433
m- и *p*-Нитродиэтиланилин 259
1¹-Нитродурол 294
Нитрозамидосульфокислоты 741
Нитрозамины 144 сл., 154 сл., 378, 700, 724
алифатические 144 сл.
ароматические 146 сл.
восстановление 145, 149
вторичные 155
отщепление нитрозогруппы 147
первичные 154
получение 144 сл., 378
свойства 145, 146
Нитрозил хлористый 130, 719
нитрование им 1099
отношение к аминам 719
Нитрозиты 196
o-Нитрозоанизол 167
p-Нитрозоанилин 489
Нитрозоацетанилид 159
расщепление 160
m-Нитрозобензальдегид 173, 174
o-Нитрозобензальдегид 175, 176, 177
p-Нитрозобензальдегид 174
o-Нитрозобензанилид 407
o-Нитрозобензиловый спирт 172
m-Нитрозобензойная кислота, метиловый эфир 177
o-Нитрозобензойная кислота 179, 409
эфир 178
p-Нитрозобензойная кислота 178
Нитрозобензол 100, 129, 130, 134, 377
реакция с вторичными алифатическими аминами 136
— с диазометаном 138
— с дифенилкетеном 139

Нитрозобензол
реакция с ненасыщенными соединениями 138
— с окисью азота 143
— с серной кислотой 141
Нитрозобутан 99
Нитрозо-н. бутилуксусная кислота, эфир 122
α-Нитрозо-н. валериановая кислота, эфир 123
Нитрозогидразины 162
производные 367
Нитрозогидроксиламины 162
Нитрозогруппа 97 сл.
замена аминогруппы 746
количественное определение 186 сл.
обнаружение 119, 127, 135
отщепление 119 сл., 135
Нитрозодиметиланилин 151, 190
действие дифенилкетена 153
2-Нитрозо-2,5-диметилгексан 100
Нитрозодифениламин 190
p-Нитрозодифенилгидроксиламин 141
Нитрозодурол 134
Нитрозоизодурол 134
Нитрозоизомасляная кислота, этиловый эфир 116
β-Нитрозоизопропилацетон 105
Нитрозокарбоновые кислоты 111 сл.
алифатические 111 сл.
ароматические 177 сл.
эфиры 111, 120, 126
Нитрозокетоны 117, 118
Нитрозокрезол 742
Нитрозокумол 128
Нитрозоловые кислоты 110
Нитрозомалоиновый эфир 857
4-Нитрозоментон 117
Нитрозо-β-метиламиноизобутилкетон 118
N-Нитрозометиламинлии 149, см. Метилфенилнитрозамии
p-Нитрозометиланилин 140
5-Нитрозометилантраниловая кислота 181
эфир 182
N-Нитрозо-N-метилкарбаминовая кислота, этиловый эфир 157, см. Нитрозометилуретан
Нитрозометилмочевина 156, 157
Нитрозометилуксусная кислота, см. α-Нитрозопропионовая кислота
Нитрозометилуретан 156, 157
4-Нитрозо-1-нафтиламин 169
Нитрозонафтол(ы) 168 сл.
1,4-Нитрозонафтол 169, 171, см. α-Нитрозонафтол
2-Нитрозо-1-нафтол 171
α-Нитрозонафтол 168, см. 1,4-Нитрозонафтол
α-Нитрозо-β-нафтол 168
β-Нитрозонафтол 168, 169
2-Нитрозо-1-нафтол-4,6-дисульфокислота 172
Нитрозонафтолсульфокислоты 171 сл.
2-Нитрозо-1-нафтол-4-сульфокислота, аммонийная соль 171
m-Нитрозонитробензол 132
4,5-Нитрозоинтро-1-нафтол 170
Нитрозонитросоединения
алифатические см. Псевдонитролы
ароматические, получение 132, 134
Нитрозопентаметилбензол 134
N-Нитрозопиперидины 145, 839
α-Нитрозопропионовая кислота
эфир 111, 113, 123
— изомеризация 113, 124
Нитрозопсевдокумол 128, 129
5-Нитрозосалициловая кислота 182, 743
эфиры 743
Нитрозосоединения
алифатические 98 сл., 107, 144, 156
ароматические 127 сл., 146 сл., 158, 172, 177 сл.
изомеризация 120
окисление и восстановление 124 сл.
полимерия 119 сл.
получение 98 сл., 127 сл.
содержащие мышьяк 183 сл.
Нитрозотерпен 132
Нитрозо-*m*-толуиловая кислота 180
p-Нитрозофениларсоновая кислота 183
Нитрозо-*m*-фенилендиамин 738
Нитрозо-β-фенилгидроксиламин 162
1-Нитрозо-5-феинл-3-пиразолидон 153, 154
Нитрозофенилуретан 162
Нитрозофеиол(ы) 163, 164, 189
объемное определение 190
p-Нитрозофенол(ы) 163, 560, 742
Нитрозоформанилид 161, 162
Нитрозоэтиловый спирт 343
Нитрозоянтарная кислота, эфир 122
восстановление 125
изомеризация 123
окисление 125
Нитроизатин 266
Нитроизоамилеи 212
Нитроизобутилглицерин 383, см. 2-Нитро-2-метилол-1,3-пропандиол
α-Нитроизобутилен 216
β-Нитроизовалериановая кислота 327, 877
Нитронзованилины 283, 284
Нитроизогексан 228
Нитроизогептан 228
Нитроизомасляная кислота, нитрил 116
Нитроизомиристицин 307
Нитроизонитрамины 370
β-Нитроизосафрол 308

β-Нитроизоэвгенол, метиловый эфир **308**
о-Нитроиодбензол 206
р-Нитроиодбензол **206**, 276, 326
α-Нитрокарбоновые кислоты, эфиры 115
α-Нитрокамфен 232
ω-Нитрокамфен 300
Нитрокарбаминовокислый калий **335**
Нитрокетоны 315, 390, 411, 421
конъюгированные 348
о- и *р*-Нитрокоричные кислоты 244, **328**, 1222
Нитро-*м*-крезол 273, **276**, **298**, 1098
Нитро-*р*-крезол 285, 307, 309
3-Нитро-4-оксибензальдегид 273
5-Нитро-1,3,4-*м*-ксиленол 298
6-Нитро-*о*-ксилидин 423
4-Нитро-*м*-ксилол 246
3-Нитро-*о*-ксилол 254, 274
4-Нитро-*о*-ксилол 274
5-Нитрокумарин 293
Нитроловые кислоты 108, 368 сл.
Нитромезитилен 293, **275**
Нитроментон 232
Нитрометан 301, **313**, **320**, 1106, 1100
цианэтильные производные 1045
м-Нитрометиланилин **148**
р-Нитрометиланилин 148, **429**, **628**
4-Нитро-3-метилбензойная кислота 246
Нитрометилендноксибензол 397
2-Нитро-1-метил-4-изопропилбензол **256**, см. 2-Нитроцимол
β-Нитрометилиндол 287
3-Нитро-3-метилоктан 209
2-Нитро-2-метилол-1,3-пропандиол **383**, см. Нитроизобутилглицерин
5-Нитро-2-метилпиридин 1097
4-Нитро-2-метилтиофенол 1083
Нитро-N-метил-*р*-толуидин 429
(4-Нитро-2-метилфенил)-метилсульфид 1083
6-Нитро-3-метилфенол 299
Нитрометоксибензальдегиды 240
2-Нитро-6-метоксибензонитрил 1034
6-Нитро-2-метоксибензонитрил 406
5-Нитро-8-метоксикумарин 207
Нитрометоксиметилнитрат 249
α-Нитро-β-метоксистильбен 219
α′-Нитро-4-метоксистильбен 346
6-Нитро-3-метоксифенол 299
Нитроминдальная кислота, нитрил 293
Нитромочевина **334**
«Нитрон» 416 сл., см. Дифенил-энданилодигидротриазол
Нитронафталины 245, 291, 350
α-Нитронафталин 198, **239**, 299, 312, 346
β-Нитронафталин 239, 329, **330**
5-Нитронафталин-1,4-дикарбоновая кислота 1095
1,8-Нитронафталинсульфоновая кислота 208
1-Нитро-4-нафтиламин **393**, 439
2-Нитро-1-нафтиламин 439, **440**
5- и 8-Нитро-2-нафтиламин **257**
Нитронафтол(ы) 245, 299
1-Нитро-2-нафтол, метиловый эфир 293
2-Нитро-1-нафтол 298
м-Нитронитрозобензол **132**
о-Нитронитрозобензол 133
р-Нитронитрозометиланилин **148**
о-Нитронитрозотетрагидро-*р*-толухинолин **148**
4-Нитро-3-нитрозотолуол 133
Нитроновые кислоты, соли 370
м-Нитро-*р*-оксибензальдегид **277**
м-Нитро-*р*-оксибензойная кислота 245, **296**
3-Нитро-4-оксибензолсульфонамид 1106
7-Нитро-8-оксикумарин 207
Нитрооксиндол **265**
Нитрооксихинолин 245
1-Нитро-2-окси-3-хлорпропан **314**
Нитрооктан 228
Нитроопиановая кислота, метиловый эфир 292
Нитропарафины 342 сл., 362
Нитропентан 323
3-Нитро-2,4-пентандиол 386
3-Нитро-4-(1-пиперидино)-бензонитрил 1126
о-Нитропиперональ **241**
Нитропиперониловая кислота 397
3-Нитро-4-пиридилпиридиний, хлористый 823
2-Нитропиридин **332**
4-Нитропиридин 332
β-Нитропирндин **269**, 301
Нитропирокатехины 283, 1098
β-Нитропиррол 287
Нитропроизводные полиметилбензолов 134
1- и 2-Нитропропан 301
производные **1047**
2-Нитро-1,3-пропандиол 383, **384**
натриевое производное 384
2-Нитропропанол 301, 385
3-Нитропропанол 315
Нитропропилен **314**
γ-Нитропропилфталимид 315
β-Нитропропионовая кислота 315
этиловый эфир **315**
6-Нитропротокатеховый альдегид **300**
Нитрорезорцин, диметиловый эфир 401
о-Нитро-роданбензол 1078
3-Нитро-6-родантолуол 1078
3-Нитросалициловая кислота **296**
5-Нитросалициловая кислота 295, **296**

Нитросалициловый альдегид 241
2-Нитроселенофен 276
Нитросоединения, см. также Нитрование, Нитрогруппа
влияние света 409
действие азотистой кислоты 368
— восстановителей 371 сл., 1103
— галоидов 362
— металлического натрия 143
— металлорганических соединений 370
— минеральных кислот 358 сл.
— окиси азота 369
— фенилизоцианата 368
— щелочей 355 сл.
конденсация с альдегидами и кетонами 383 сл., 1105
особые реакции и свойства 391 сл., 1105
отщепление нитрогруппы 419 сл., 1108
перемещение нитрогруппы 431, 1109
получение см. Нитрование
реакции 342 сл., 391 сл., 1102, 1105
солеобразование 342
сочетание с солями диазония 367
типы 342 сл., 1102
цветные реакции 353, 1103
Нитроспирты 315, 386 сл.
арилзамещенные 389
галоидозамещенные 387
Нитростеариновая кислота 250, 272
Нитростильбен 346
ω-Нитростирол 218, 389
Нитротерефталевая кислота, диметиловый эфир 271
α- и β-Нитротетрагидронафталин 260
6-Нитротимол 326
Нитротиофены 241, 275, 281, 292, 293
6-Нитро-о-толилметиловый эфир 423
3-Нитро-м-толуидин 423
4-Нитро-м-толуидин 423
4-Нитро-о-толуидин 423
5-Нитро-о-толуидин 258, 423
6-Нитро-о-толуидин 1098
3-Нитро-п-толуидин 258
Нитротолуол(ы) 253, 291, 293, 302
м-Нитротолуол 252, 304, 311
о-Нитротолуол 206, 208, 252, 281, 288, 304, 350, 424
п-Нитротолуол 206, 208, 252, 288, 311, 324, 331, 350
3-Нитро-2,4,6-триметилпиридин 1097
N-Нитро-2,4,6-тринитро-N-метиланилин 242
3-Нитро-2,4,5-трифенилпиррол 1098
Нитроуксусная кислота 355, 356
калиевая соль 355
метиловый эфир 316
этиловый эфир 315
Нитроуретан 335
Нитро-α-фелландрен 223
9-Нитрофенантрен 346
2- и 4-Нитрофенантренхинон 242
о-Нитрофенацетин 276, 281, 291, 293, 1098, см. о-Нитроацетанилид
о-Нитрофенетол 293, 400
п-Нитрофенетол 400, 406
п-Нитрофенилаланин 887
β-(м-Нитрофенил)-β-аминопропионовая кислота 880
Нитрофениламидины 444
N-Нитрофенилантраниловая кислота 636
α-Нитро-β-фенилгидразино-β-фенилэтан 1106
п-Нитрофенилгидразон
бензоилцианида 432
бензофенона 432
флуоренона 432
Нитрофенилглиоксаль 292
п-Нитрофенилглицин-о-карбоновая кислота, хлоргидрат 720
п-Нитрофенилглицин, хлоргидрат 720
о-Нитрофенилгуанидин 398
п-Нитрофенилизоцианат 73
Нитрофенилпировиноградные кислоты 394
1-(4-Нитрофенил)-пиррол 262, 280
о-Нитрофенилуксусная кислота 244, 395
п-Нитрофенилуксусная кислота 244
Нитрофенил-β-этоксинитропропионовая кислота, эфир 347
Нитрофенол(ы) 198, 245, 284, 285, 291, 297, 325
м-Нитрофенол 352
о-Нитрофенол 1094, 202, 230, 231, 247, 269, 270, 280, 281, 293, 298, 312, 352, 406, 424, 743, 1098
объемное микроопределение 1108
п-Нитрофенол 202, 208, 230, 231, 269, 270, 280, 293, 298, 299, 352, 743, 1094, 1098
количественное определение 1107
2-Нитрофлуорен 273, 302, 352
динамещенные производные 1045
2-Нитрофлуоренон 352
Нитроформ 235, 236, 328, 420
калиевая соль 420, 421
4-Нитрофталимид 251
7-Нитрохинолин 281, 301
α-Нитрохинолин 263
о-Нитрохинолин 263
м-Нитро-о-хлорбензойная кислота 262
м- и о-Нитрохлорбензол 331
п-Нитрохлорбензол 276, 281, 326
Нитрохлорбензолы, смесь изомеров, 302
2-Нитро-5-хлорпиридин 332
2- и 3-Нитро-4-хлортолуол 1096
2-Нитро-3-хлорфенол 1097

4-Нитро-3-хлорфенол 1097
6-Нитро-3-хлорфенол 1097
Нитроцеллюлоза 251
Нитроцианамид 1098
Нитроциклогексан, производные 1045
Нитроциклогексен 222
Нитроциклопентадиен 286
2-Нитроцимол 256, 275, 276, 280
Нитроэвгенол 283
Нитроэтан 301, 313, 314, 1185
производные 1045
Нитроэтанолы 383 сл., см. Нитроэтиловый спирт
β-Нитроэтиланилин 347
α-Нитроэтилбензол 229
Нитроэтилен 315
β-Нитроэтилнитрат 212
Нитроэтиловый спирт 315, 347, 383 сл.
Нитроянтарная кислота 125
Нитрующая смесь, нитрование 248 сл., 1096
Ниниламин 568, 604
Нонилроданид 81
Нонэфедрин 1276
Норвалин 873, 962, 1244, 1248, 1249, см. α-Аминовалериановая кислота
этиловый эфир 125
Норвалинангидрид 1281
Норгидрогидрастинин 818
Норлейцин 1858, 910, 917, 1248, 1249

Оксазол(ы) 935, 1119, 1127
2,4-Оксазолидендионы 1183
Оксазолидины 1127
2-Оксазолидон 453
Оксаламидин, соль 504
Оксалиламиноуксусная кислота 1013
Оксалилбисизобутирамид 663
Оксалилирование амино- и иминосоединений 663
Оксалкиламин 528
Оксальгидразин 34
Оксамид 500
Оксаминогидрокоричная кислота 876
α-Оксамино-α-фенилпропионовая кислота 513
Оксанилид 663, 1140
о-Оксиазобензол 377
ε-Окси-н. амиламин 465
Оксиамин(ы) 528, 1133
Оксиаминокислоты 884 сл., 986, 1257
галоидозамещенные, реакция с аммиаком 884, 1257
определение 986
получение азлактоновым синтезом 1259
— аминированием галоидозамещенных оксикислот 884, 1257
— восстановлением 888, 1258
Оксиаминокислоты
получение действием азотистой кислоты на аминокислоты 928
— — сииильной кислоты и аммиака на замещенные альдегиды 886, 1258
— из непредельных кислот 891
— конденсацией 889 сл., 1258
— омылением галоидозамещенных аминокислот 885
О-производные 1274
β-Оксиаминокислоты, О-сульфатные производные 1275
β-Окси-α-аминомасляная кислота 962, 986, 1259
γ-Окси-α-аминомасляная кислота 1269
α-Окси-β-аминопропионовая кислота, см. Изосерин.
Оксиаминоянтарная кислота 888
Оксиантраниловая кислота 375
Оксиацетиминоэтиловый эфир 544
хлоргидрат 544
п-Оксибензальдегид 552
о-Оксибензилфенилнитрозамин 155
δ-Окси-α,γ-бутадиен-α-альдегид, натриевая соль энолята 1236, см. Глутакональдегид.
γ-Оксивалериановая кислота, амид 530
Оксивалин 957, 960, см. α-Аминооксивалериановые кислоты
Оксиглутаконовый альдегид, ди-о-нитранилид 729
Оксиглутаминовая кислота 948, 962
β-Оксиглутаминовая кислота 888, 957
7-Окси-3,4-дигидрокумарин 545
Оксидинитродифениламин 728
N-Оксиды третичных оснований 796
Оксиизомасляная кислота, иминоэфир 544
1-Окси-3-изопропил-4-родан-6-метилбензол 84
Оксиизохинолины 818
Оксикетоны 421
Оксикислоты 927, 937
нитрилы 42
γ-Оксилейцин 1258
3-Окси-4-метокси-ω-нитростирол 1105
Оксиминобензоилацетонитрил 62
Оксиминогруппа, замена иминогруппы 748 сл.
Оксиминоуравьиный эфир 750
α-Оксиминопропионовая кислота, эфир 113, 124, 127
Оксиминоугольный эфир 749
Оксиминоуксусный эфир 750
Оксиминофенилацетонитрил 62
Оксиминоэфиры 752
Оксиндолы 1221, 1222
Оксиникотин 836
о-Окси-ω-нитростирол 1105

β-Окси-β-(окси-4-метоксифенил)-этиламин 1053
4-Оксипиперидии 827
4-Оксипиперидин-2,6-дикарбоновая кислота 828
β-Окси-α-пиперидон 934
Оксипирролидинкарбоновая кислота 900, см. Оксипролин
Оксипролин 900, 915, 918, 949, 950, 954, 955, 956, 962, 967, 968, 975, 976, 1267
О-фосфатные производные 1275
β-Оксипропиламин 529, 601
γ-Окси-н. пропиламин 465, 475
α-Оксистирилуксусная кислота 52
N-Окситриалкилсульфаминокислота, ангидрид 797
α-(*p*-Оксифениламино)-изобутиронитрил 1032
p-Оксифенилацетальдегид 930
p-Оксифенилмолочная кислота 745
1-(3-Оксифенил)-2-нитроэтанол 389
o-Оксифенилуретан 674
p-Оксифенилцианамид 648
β-(*p*-Оксифенил)-этиламин 510, 591, 927, 1156, см. Тирамин
p-Оксифенилэтиловый спирт 927
Оксифентриазоксин 398, 753
Оксихинолины 245, 247, 502, 813, 814, 1123, 1224, 1226, 1227
Оксицианн 1075
α-(β-Оксиэтиламино)-изобутиронитрил 1032
Оксиэтиламин 465, 474, 475
Оксэтиламиноуксусная кислота 863
β-Оксэтилаиилин, О-бензоат 674
Оксэтилфталимид 474
Октагидроакридин 812
Октагидрометилфенантридин 812
Октагидрофеназин 1223
Октадецен-9-ил-амин 1097
н. Октадециламин 1062
Октанитрил 37
Октиламин 535, 588
2-(н. Октил)-5-аминофенол 1123
β-(н. Октилокси)-пропионитрил 1037
Октилроданид 81
Олеил-горчичное масло 1081
Олеилмеркаптан 92
Олеилроданид 81
Олеиновая кислота
анилид 498
нитрил 1024
Олефины 1115
нитрование 210 сл., 228, 1093
Олово хлористое, безводное 1104
d, *l*-Орнитин 896, 898, 1044, 1264, см. Диаминовалериановая кислота
Ортодиамины, определение 735 сл.
Ортофталевый диальдегид 972
Пальмитиновая кислота 1173
анилид 498
нитрил 35, 1024
Папаверин 817, 840
Папаверинол 838
Папаин 991
Парабановая кислота 663
Парадиамины 738
«Параконденсация» 141
Пararозанилин 490
Парафины, нитрование 227
Парацнан 1023
Парволин 808
Пентаацетил-*d*-глюконовая кислота, нитрил 44
Пентаглицилглицин, метиловый эфир 999, 1284, 1285
Пентадециламин 592
Пентадециланилин 559
Пентадецилкарбаминовая кислота, эфир 592
Пентадиен-1,3 1156
Пентадиен-1,4 1156
Пентаметилбензол, нитропроизводные 294
Пентаметиленднамин 465, 466, 705, 1121, 1124
хлоргидрат 467
Пентаметиленфталимид 466
н. Пентан 1238
2,4,6,2′,4′-Пентанитродифениламин 242
Пентанитрофенилметилнитрамин 338
Пентафенилпиридин 1208
1,1,1,2,2-Пентахлор-2-нитроэтан 226
Пентахлорфенол 1267
Пентаэтиленгексамин 1115
Пентенилдиметиламин 563
Пептиды, см. Полипептиды.
Пептон 964
Перимидин(ы) 739, 1051
Перимидин-2-карбоновая кислота 739
Пернафтилендиамины 739
Перинафтилентиомочевина 739
Пиазтиол 718
α-Пиколин 514, 1132, 1233, 1242
β-Пиколин 1217
Пиколиновая кислота 902, 903, 936
Пикрамид 267, 342 439, 456
Пикриламин 342, см. Пикрамид
Пикрилхлорид 256, 351, 352, 728
отношение к аминам 728
Пикриновая кислота 245, 246, 256, 281, 284, 312, 326, 396, 743, см. 2,4,6-Тринитрофенол
определение 417, 755
цветная реакция 348 сл.
Пикриновая реакция на дикетопиперазины 995
Пикролоновая кислота 757, 918
Пимелиновая кислота, нитрил 476
Пинаколиламин 1135

Пипеколилгидразин 145
Пиперазин(ы) 482, 933, 996, 1042, 1202, 1218, 1219
производные 455, 660, 1231
Пиперидеин 837, см. Тетрагидропиридин
Пиперидилгидразин 145
β-(2′-Пиперидил)-пиридин (анабазин) 1114
Пиперидин 567, 705, 807, 810, 827, 828, 835, 1202, 1208, 1209, 1210, 1212
N-алкилированный 623, 626, 820, 1231
бензоилированный 664, 1157
нитрат 626
N-нитрозопроизводные 145, 839
N-оксид; метилирование 836, 1232
производные 94, 473, 477, 505, 515, 516, 520, 521, 570, 648, 810, 827, 828, 836, 1042, 1068, 1106, 1120, 1146, 1208, 1209, 1231
фурилирование 662
2-(1-Пиперидино)-6-нитро-4′-метилдифенилсульфон 402
β-Пиперидиноэтил-*p*-анизилкетон, хлоргидрат 523
α-Пиперидон 615, 934, 1130, 1209
Пиперилен 564, 1156
Пипериленизоамилпентаметилендиамин 570
Пипериленизоамилциапентаметилендиамин 570
Пиперниовая кислота 877
β-Пиперонил-β-аминопропионовая кислота 880
β-Пиперопил-β-метиламинопропионовая кислота 880
Пиразин 1202, 1216, 1217, 1218 сл.
производные 442, 450, 1217, 1219
Пиразинкарбоновые кислоты 1237
Пиразол 1201, 1202, 1212 сл.
Пиразолин 1202, 1213
Пиразолкарбоновые эфиры 1213
5-Пиразолоны 1214
Пиридилнитрамин 336
2-Пиридилпиридиний, персульфат 840
α- и γ-Пиридилфенилацетонитрил 1068
β-Пиридилэтиламин 1161
Пиридин 804, 809, 811, 835, 837, 1129, 1132, 1202, 1207, 1240
гидрирование 826 сл.
карбоновые кислоты 809, 902, 904, 936 сл., 1237, 1238
получение 808 сл.
производные 332, 433, 441, 442, 444, 445, 456, 470, 473, 589, 721, 808, 809 сл., 810, 821, 826 сл., 1097, 1114, 1143, 1147, 1183, 1207, 1208, 1240
роданистоводородная соль 1021
Пиридинбромциан 1235
Пиридиндиарилоксалимидхлорид 1235
Пиридиндикарбоновые кислоты 902 сл., 936, 1237, 1238
хлорангидриды 937
эфиры 937
N-Пиридиний-сульфоновая кислота 1235
Пиридиновые основания 808
Пиридоиламиноуксусная кислота, эфир 935
Пиридон(ы) 810, 825
производные 810, 1146, 1209
Пиримидин 1202, 1220
производные 1058, 1067, 1220, 1221, 1276
Пировиноградная кислота 754
Пироглутаминовая кислота 1206
Пирослизевая кислота, хлорангидрид 662
α-[Пиррил-(2)]-α-аминоэтиловый спирт 484
α-Пиррилламины, уретановые производные 1166
Пиррол(ы) 494, 511, 804 сл., 811, 820, 833, 839, 1132, 1201 сл., 1204, 1205 сл.
ацилирование 620, 726, 1182
гидрирование 833
производные 262, 280, 287, 805, 807, 900, 1042, 1098, 1116, 1127, 1163, 1203 сл., 1206, 1207, 1233
Пирролидин(ы) 475, 481, 560, 804, 805, 807, 834, 900, 1193, 1202, 1207, 1212, 1241
Пирролидинкарбоновые кислоты 806, 835, 899, 900, 932, 1231
α-Пирролидинкарбоновая кислота см. Пролин
Пирролидон(ы) 531, 806, 877, 920, 1281
Пирролин(ы) 470, 833, 834, 1277
Пирролин-α-карбоновая кислота 833
Пирролкалий 1207
2-Пирролкарбоновая кислота 495
амид 495, 1203
Пиррол-β-нитроновая кислота, натриевая соль 287
Полнамиды 1182
Полнамины 1115
Полимерия нитрозосоединений жирного ряда 119 сл.
Полиметилбензолы, нитропроизводные 134
Полиметилендиамины 1118
Полиметилениминоаые циклы 1202, 1210, 1212
Полипептиды 924, 991, 998 сл., 1284 сл.
азлактоизация 1288
алкалиметрическое определение 963 сл.

Полипептиды
ацилированные 1011, 1287, 1289
действие щелочей и кислот 1014
длина цепи, определение 1291
кристаллизация 1010
определение 963, 1018, 1020
отношение к восстановителям 1014
— к окислителям 1013
получение 998 сл., 1284 сл.
— восстановлением оксимов 1290
— гидролизом белка 1017
— действием азида натрия 1286
— — азидов гиппуровой кислоты 1002
— из азлактонов 1008, 1287
— из α-кетоациламинокислот 1290
— из производных N-глицинкарбонового ангидрида 1008, 1287
— из хлорангидридов аминокислот 1286
— из эфиров аминокислот и пептидов 998, 1284
— при помощи галондацилпроизводных 1001, 1285
— расщеплением дикетопиперазинов 999
разделение на оптические изомеры 1013, 1291
растворимость 1010
расщепление 1015
свойства 1010, 1291
соли 1010, 1291
стереоизомерия 1012
ферментативный синтез 1290
хлорангидриды 1002
цветные реакции 1013, 1291
эфиры 1010, 1011
Полиэтиленаминны 1192
«Поллапас» 1180
Пробковая кислота
азид **601**
гидразид **601**
Пролил-β-аланин 1286
Пролилгистидин 1286
Пролилглицин 1286
Пролилглутаминовая кислота 1286
d,l-Пролилдегидрофенилаланин 1285
Пролилгистидин 1286
Пролин 857, 885, 899, 900, 909, 915 сл., 918, 929, 934, **949**, 950, 951, 953 сл., 957, 960 сл., 967, 968, 976, **1231**
О-ацетилированный 1274
определение содержания 767
пикрат 960
роданилат 918, 950
эфиры 953
Пропаноламины 1129
н. Пропансульфохлорид, стойкость 1273
Пропениламидин 504
Пропиламины 486, 588, 689; 779, 782, 787, 1059, 1060
2-(н. Пропил)-5-аминофенол 1123
н. Пропилацетамид 641
Пропилен 782, 787
Пропилметилфенилбензиламмоний, иодистый 790
Пропилнитрозоуксусная кислота, эфир, восстановление 125
Пропилпсевдонитрол 107 сл.
Пропилциклогексен-1-ил-фенилэтиламин 1057
Пропилциклогексиламин 486
Пропионитрил **39**, **41**, 1057
Пропионовая кислота
амид 497
амидин 504
анилид 733
N-бромамид 575
N-дихлорамид 574, 680
N-иодамид 574, 679
нитрил **39**, **41**, 1057
Пропионовый альдегид, β-цианэтильные производные 1044
2-Пропокси-6-нитробензонитрил 406
Псевдомочевина 482
Псевдонитрозиты 221, 223 сл.
Псевдонитролы 107 сл., **119**, 219, 368
способы получения 107 сл.
Путресцин 510, 560, 927, 1118
N-производные 643, 644

Реакции
аминометилирования 1144
диазотирования **341**
индаминовая 734
индофеноловая 734
нингидриновая 987
пикриновая 995
роданаммониевая 738
сафраниловая 734
тиониновая 734
хризоидиновая 734
цветные аминосоединений 709, 1190
— ароматических диаминов 734
Резацетофенонимин, хлоргидрат 553
Рейнекаты 949 сл.
Ренея катализатор, см. Катализатор Ренея
Родан(дироданы) 79, 80, 83, **90**, 1077
физические и химические свойства 90
p-Родан-N-алкил-N-бензиланилины 1079
3-Родан-4-амино-бензолсульфамид 1079
Роданамины 1188
Роданаммониевая реакция 738
p-Родананилин 1079
9-Родан-1,2-бензантрацен 1078
10-Родан-1,2-бензантрацен 1078

Роданбензол 82, 91
5-Родан-3,4-бензпирен 1078
2-Роданбутадиен-1,3 1080
p-Родан-N-бутиланилин 1080
5-Родангваякол 84
p-Родандиметиланилин 84, 1078
6-Родан-2,6-диметилгептен-2-он-4 1080
Роданиды 30, 81
Роданилат аммония 950
Роданиловая кислота 950
p-Роданилин 82, 83
Роданин 866
Роданирование 80 сл., 1078 сл.
Роданистоводородная кислота 79 сл., 89 сл., 1077, 1082
определение 95, 1086
получение 79
соли 80, 1188
физические и химические свойства 89 сл., 1082 сл.
эфиры 80 сл., 1078, 1083
— физические и химические свойства 91, 1083
Роданистые алкилы 81, см. Роданистоводородная кислота, эфиры
Роданистый аммоний 80
Роданистый калий 80
Роданистый метил 81
Роданистый цинк 91
Роданистый этил 91
3-Роданкарбазол 1078, 1079
p-Родан-N-метиланилин 1080
2-Родан-2-метилпентанон-4 1080
1-Роданнафтол-2 82
γ-Роданоксихинолин 84
p-Родан-N-олеиланилин 1079
Роданпирокатехин 83
1-Родан-2,3,4,6,-тетраацетил-глюкоза 1084
Родантрихлорид 90
p-Роданфенол 82, 84
p-Родан-N-хаулмугриланилин 1079
1-Родан-3-хлорбутен-2 1078
Роданэтапол 90
p-Родан-N-этил-N-бензиланилин 1080
Родионова метод 879, 1256
Розанилин 490
Ртутноорганические соединения 247, 281
Ртуть
нитрование в ее присутствии 246, 247, 304
окись, отношение к аминам 725
роданистая 91
Рубеановодород 34

Салициловая кислота
анилид 641, 673
N-ациламид 674
Сантониновая кислота, амид 496
Саркозин 856, 1246
Сафраниловая реакция 734
Себациновая кислота
диинитрил 1024, 1025
мононитрил 1024
— метилового эфира 1024
Селендициан 1087
Селеноциан 1087
Селеноцианат
калия 1086
натрия 1087
Селеноциангруппа 96, 1086
p-Селеноцианди метиланилин 1088
p-Селеноциандиэтиланилин 1088
Селеноциановая кислота свободная 96
эфиры 96, 1087
Семикарбазид 525
сернокислый 379
Семикарбазидоэфиры 753
Серебро азотистокислое 314
Серин 595, 884, 885, 886, 893, 911, 940, 955, 962, 1257, 1258
α-алкилированный 1259
О-ацетилированный 1274
бензоилированный 886
диоксифенильное производное 890
О-фосфатные производные 1275
Синильная кислота 18 сл., 30, 1021 сл., 1236
безводная 19
изоформы 1021
качественное определение 23
количественное определение 24, 1022
получение 18 сл.
физические и химические свойства 21 сл., 1021
эфиры 34 сл., 1024 сл., см. Нитрилы
Соль Рейнеке 949 сл.
Спермидин 1115
Спермин, гомологи 1115
Стеарамидин, хлоргидрат 504
Стеариновая кислота
анилид 498
нитрил 35, 36, 1024
Стильбен 366, 682, 801
производные 374
Стильбендироданид 82
Стильбенпсевдонитрозит 223
Стириламин 465
Стирилвинилуретан 593
Стирилкарбаминовая кислота, эфир 593
Стирилпсевдонитрозит 221, 222
Стирол 1124
Стифниновая кислота 350
Сукцинамидин, соль 505
Сукцинамидокислый аммоний 530

Сукцинанилдикарбоновая кислота 670
Сукциндиальдегид 1205
Сукциндиальдоксим 850, 1239
Сукцинимид 509, 1128
N-замещенный 462, 642, 681
Сукцинонитрил 1039
Сульфамидная кислота 438, 439
Сульфаминовая кислота 373
отношение к аминам 725
Сульфанилилцианамид 1071
Сульфаниловая кислота
диазотирование 721
цветная реакция 713
Сульфеновые кислоты, амиды 1192
Сульфинимины 1187
Сульфоновые кислоты 373
Сульфопептиды 1012
Сульфурил хлористый, отношение к аминам 717, 1192

Таурин 447, 911
Терефталевая кислота, метиловый эфир полуальдегида 58
Тетраалкилпиперазоний, соли 1219
2,3,4,6-Тетраацетилглюкозил-1-горчичное масло 1084
Тетраацетилэтилендиамин 659
Тетрабромэтилендиамин 683
Тетрагидроизохинолин 819, 830, 832
окись 837
производные 571, 818, 819, 832
Тетрагидроиндол, производные 1205, 1223
Тетрагидроколлидин 826
Тетрагидронафталин 492
нитропроизводные 280
5,6,7,8-Тетрагидронафтилоксаминовая кислота, этиловый эфир 1182
Тетрагидроникотиновая кислота 826
Тетрагидропиридин 1143, см. Пиперидеин
Тетрагидропиримидин 1276
производные 1067
Тетрагидропиррол 1207
Тетрагидрофенантридон 502
Тетрагидрофурэтиламин 601
Тетрагидрохинальдин 513
Тетрагидрохинолин 830, 850, 1226
производные 847, 1234
Тетразии, производные 527
Тетразол 30, 62, 532, 1201
производные 1142, 1143
Тетразоны, выделение хлорной платиной 754
Тетралин см. Тетрагидронафталин
Тетраметиламмоний
гидрат 793
дихлорбромид 693
нонаиодид 693
хлорбромиодид 693
2,3,4,6-Тетраметиланилин 1180
Тетраметилдиаминомалоновая кислота, эфир 895
Тетраметилдиаминоуксусная кислота, эфир 895
Тетраметиленбензидин 799
Тетраметилендиамин 590, 1141
Тетраметилендигуанидин 527
Тетраметилпиперазин 455
N,N,N′,N′-Тетраметилпутресцин 644
Тетраметил-*m*-фенилеиднамин 775, 788
Тетраминоадипиновая кислота, дилактам 460
Тетраминотетраметилметан 447
Тетранитроазоксибензол 405
2,3,4,6-Тетранитроанизол 256, 427
2,3,5,6-Тетранитроанизол 256
2,3,4,6-Тетранитроанилин 267, 268
4,4′,N,N′-Тетранитро-2,2′-днимидазолил 1101
2,3,4,6-Тетранитродиметиланилин 265
Тетранитродифениламин 242, 255
1,2,3,4-Тетранитрозобензол 132
Тетранитрометан 236, 237, 272, 290, 292, 303 сл., 388
нитрование им 304 сл.
цветная реакция 343 сл.
β-Тетранитронафталин 351
3,3′,5,5′-Тетранитро-N,N,N′,N′-тетраметилбензидин 242
2,3,4,6-Тетранитрофенилметилнитрамин 265, 338
2,4,5,6-Тетранитрофенилнитрамин 241
Тетранитроэтан, калиевая соль 249, 421
Тетрафенил-β-анилидопропионовая кислота, β-лактам 140
1,2,2,3-Тетрафенил-ацн-нитропропан 1102
α,α,β,β-Тетрафенил-β-дметиламиноанилидопропионовая кислота, β-лактам 153
Тетрафенилпиррол 805
Тетрафенилэтилен 486
5,5′-Тетрахлоразобензол 376
Тетрахлординитроэтан 216
Тетрахлоркарбазол 1186
1,1,1,2-Тетрахлор-2-нитроэтан 226
N-Тетрахлорэтилендиамин 683
1,2,3,4-Тетрацетил-6-родан-β-глюкоза 1078
Тетраэтилгуанидин 30
Тетраэтиленпентамин 1115
Тетрил 264, 323, 1096, см. 2,4,6-Тринитрофенил-N-метилнитрамин
Тиазины 1269
Тиазол(ы) 1119
d,l-Тиазолидин-4-карбоновая кислота 1289
Тиазолины 93
Тиоамиды 34, 57, 1152, 1175
N-замещенные 1173 сл., 1177

Тиоаминокислоты 893, 1259 сл.
восстановление 933, 1280
получение из α-амино-γ-бутиролактона 1260
— малоиовым и цианоксусным синтезом 894, 1259
α-Тио-β-аминопропионовая кислота 894
Тиоанилиды 94
2-Тио-4-арилтиазолины 93
Тиогидантоин 1015
Тиодиметиланилин 719
Тиоиминоэфиры, получение 553, 1154
Тиокарбаминовая кислота, эфиры 93, 1083, 1084, см. Тиоуретаны
Тиокарбогидразид 715
Тиокоричная кислота 865
Тиомочевина 672, 699, 715, 716, 1072
действие окиси ртути 65
N,N'-замещенная 88, 1155, 1192
производные 526, 728, 733, 739, 1070, 1086, 1136
Тионил хлористый 422
отношение к аминам 717, 1192
Тиониламин 718
Тиониланилии 718
Тиониновая реакция 734
Тионкарбаминовая кислота, эфиры 1082, 1084
Тиооксиндол 1222
Тиороданиды 91, 1083
Тиоуретаны 547, 1083, 1084, 1154
Тиофен, нитропроизводные 241, 275, 281, 292, 293
Тиофенилпировиноградная кислота 865
Тиофенол 1083
Тиоформальдегид 93
Тиофосген 75, 87
Тиоциангруппа 1077 сл.
Тиоциановая кислота, см. Роданистоводородная кислота
Тиоэтиламин, хлоргидрат 477
Тирамин 510, 591, 927, 1156
l-Тирозил-*l*-лизил-*l*-глутаминил-*l*-тирозин 1285
Тирозин 868, 871, 887, 889, 909, 910, 913 сл., 917, 918, 924, 929 сл., 939, 940, 953, 955, 957, 959, 962, 963, 976, 1251
О-замещенный 1248, 1274
N-замещенный 889
определение 976, 977
О-фосфатные производные 1275
Тирозол 927
Титан треххлористый, восстановление нитросоединений 414 сл.
Тиурамдисульфид 86, 716
p-Толениламидин, хлоргидрат 505
p-Толиламидин 688
m-Толилгидроксиламин 376
o-Толилгидроксиламин 376
p-Толилгидроксиламин 373
1-(*p*-Толил)-2,4-диоксо-5-карбэтокси-6-сульфопиперидин 94
1-(*p*-Толил)-2,4-диоксо-5-карбэтокси-6-сульфопиперидин-3-тиоформ-*p*-толуидид 94
o-Толилизотиоцианат, реакция с аминами 733
Толилмеркаптан 1002
p-Толилнитрамин 304
Толилнитрометан 290, 352
p-Толилпентадецилкетон 748
o-Толилэтиламин 849
α-(*p*-Толил)-этиламин 520
o-Толуамид 55
3- и 4-Толубензиламин 557
o- и *p*-Толуидидметансульфокислоты 669
Толуидин 487, 1112
ацетилирование 654, 655
o-Толуидин 47, 1111, 1143
p-Толуидин 1111, 1143
4-(*p*-Толуидино)-2,8-диметилхинолин 457
o-Толуиловая кислота, амид 1151
p-Толуиловая кислота, амид 507, 1026
o-Толунитрил 47
p-Толунитрил 1026
Толуол 786, 787, 1158, 1194
o-Толуолсульфамид 690
p-Толуолсульфамид 690
нитрование 1118
Толуолсульфоаминокислоты 859
p-Толуолсульфокислота
амид 690, 1118
β-оксиэтиламид 669
хлорангидрид 698
β-хлорэтиламид 669
ω-Толуолсульфокислота, амид, β-цианэтильное производное 1043
N-*p*-Толуолсульфонилпирролидин 481, 807
o-Толуолсульфохлорид, стойкость 1273
p-Толуолсульфохлорид 698
стойкость 1273
Треонин 963, 986, 1258
О-ацетилированный 1274
О-фосфатные производные 1275
Третичные амины см. Амины третичные
1,2,3-Триазол 1201
γ-Триазопропиламин 580
Триазосоединения, восстановительное расщепление 580, 1157
Триалкиламиноокиси 797
Триалкилуксусная кислота, амид 507
Триаллилацетонитрил 63
Триаминогуанидин 527
2,4,5-Триарил-Δ²-имидазолины 1215

Триацетилгалловая кислота, нитрил **36**
Триацетоиамии 512
Триацетондиамин 425, 512
Трибензиламин 486, 518, 773 778
Три-(β-бензоилэтил)-амин 523
Трибромнитробензол 330
Трибромхинолин 838
Триглицилглицин, эфир 998
Тридециланилин 559
2,4,6-Три-(дибромметил)-1,3,5-триазин 1051
Триизоамиламин 662, 773, 774, 778
Триметиламин 485 486, 534, 564, 643, 700, 704, 776, 781, 782, 783, 785, 787, 938, 1180
акриловокислый 938
определение 708
Триметиламиндихлорид 577
3,4,6-Триметиланилин 1180
O,N,N-Триметилгидроксиламин 624
α,α′,β-Триметил-α,α′диэтил-γ-кетопиперидин 516
Триметилендиамин 464, 465, 1114, **1162**
Триметилизоцианурат 78
Триметилксилиламмоний иодистый **790**
Триметил-(2-метилфенил)-аммоний, метилсульфат 791
Триметилметоксиламмоний, иодистый 797
Триметилолнитрозометанацетат **101**
Триметил-*p*-толиламмоний иодид **624**
Триметилфениламмоний, гидрат окиси 1043
N-Триметилциануровая кислота 158
Триметилэтилен 620
Триметилэтиленизонитрозит **120**
Триметилэтиленизонитрозобромид 121
Триметилэтиленинтрозит **105**, 106, 119 сл.
Триметилэтиленнитрозобромид 105, **121**
Триметилэтиленнитрозонитроланилид **106**
Триметилэтиленнитрозохлорид 105, **106**, 121
Триметилэтиленнитроланилид 106
3,4,5-Триметоксибензоилцианид **39**
2,4,6-Тринитроаминофенилметилнитрамин 340
Тринитроаминофенол 428
Тринитро-*p*-анизидин 667
2,4,6-Трииитроанизол 350, 428
2,3,6-Тринитроанилин 433
2,4,6-Тринитроанилин, см. Пикрамид
2,3,5-Тринитро-4-ацетиламинофенол **243**
Трииитроацето-*m*-толундин 242
2,4,6-Тринитробензальдегид 396
Тринитробензиламин 464
2,4,6-Тринитробензойная кислота 350
o, *p*-диинтрофениловый эфир 1095, 1096
p-нитрофениловый эфир 1095
Тринитробензолы 298, 345, 351
1,3,5-Тринитробензол 350, 352, **398**
3,4,6-Тринитро-1-бромбензол 271
Тринитрогидразобензол 405
3,4,6-Трииинтродиметиланилин 265
2,4,6-Тринитродиметиламинофенилметилнитрамин 340
2,4,6-Тринитро-1,3-диметилнитраминобензол 340
Трииинтродифениламии 405, 709
2,4,6-Тринитро-3,5-дихлорфеиол 756
Тринитроиодбензол 1105
2,4,6-Тринитро-*m*-крезол 245, 246, 299, 326
эфир 243, 324, 350
Тринитро-*p*-ксилол 254
3,4,5- и 3,4,6-Тринитроксилол **254**
Тринитролактофенин 250
Трииитромезитилен 350
Тринитрометан 235
Тринитрометиламин 1126
2,4,5-Тринитро-N-метиланилин **241**
2,4,6-Трииитро-N-метиланилин 242
Тринитрометилнитраминофенол 340
Тринитрометилтолуидин **430**
1,3,8-Тринитронафталин 299
α-Тринитронафталин 351
2,4,6-Тринитро-3-оксибензойная кислота 246
3,4,5-Тринитро-4-оксидифенил 247
2,4,6-Трииитрорезорцин 326
метиловый эфир 428
3,4,7-Тринитротионафтен 268
2,3,6-Тринитро-*p*-толил-н. бутилнитрамин 259
2,4,6-Тринитротолилметилиитрамин 427
2,4,6-Тринитро-*m*-толуидин 405
Тринитротолуол(ы) 252, **253**, 271, 350, 351
количественное определение **1108**
2,3,4-Тринитротолуол **253**, **332**
2,3,5-Тринитротолуол 253
2,3,6-Тринитротолуол 253
2,4,5-Тринитротолуол 253, **332**
2,4,6-Тринитротолуол 249, 252, 253, 350
3,4,5-Трииитротолуол 253
Тринитроуксусная кислота 236
эфир 248, 292
2,4,6-Трииитрофенетол 256, 428
2,4,6-Тринитрофениламинофенилметилнитрамии 340
Тринитрофенилгидразии 405
2,4,6-Трииитрофенил-N-метилнитраамин 264, 323, 338, см. Тетрил
2,4,6-Тринитрофенилнитрамии 326, 337
Тринитрофенилэтиламины 1147

2,4,6-Тринитрофенол 246, 298, 306, 326, 351, 352, 428, см. Пикриновая кислота
2,4,7-Тринитрофлуоренон 351
2,6,7-Тринитрофлуоренон 263
2,4,6-Тринитро-1-хлорбензол 270
2,4,6-Тринитро-1-хлорбензол 270, 271
2,4,6-Тринитро-3-хлорфенол 1097
2,5,6-Тринитро-3-хлорфенол 1097
2,5,6-Тринитро-3-хлорфенолсульфоновая кислота 1097
Тринитроэтан 346
Триоксинитробензолдикарбоиовая кислота 246
Трипептиды 1001
Трипропиламин 798
Трипропиламиноксид 797
Триптофан 871, 899, 911 сл., 917, 918, 931, 933, 939, 952, 953, 968, 976, 978, 1265, 1266
Трис-(β-бензоилэтил)-нитрометан 391
Трисселендицнан 1087
Три-*p*-толиламин 773
Трифениламин 636, 773, 1179
Трифениламин-*o*-карбоновая кислота 773
Трифенилацетамид, омыление 54
1,2,2-Трифенил-аци-нитропропан 1102
Трифенил-аци-нитроэтан 1102
2,3,5-Трифенил-4-бромфуран 355
2,4,6-Трифенилиминопирроленин 838
Трифенилметиламин 448
Трифенилметилфенилдиазометан 408
Трифенилпиридин 1208
Трифенилпирроленил-4-гидроксиламин 838
β,β,β-Трифенилэтиламин 1161
Трифталнминопропан 478
Трифторнитрозометан 103
2,4,6-Трихлоранилин 717
Трихлорацетамид 55
Трихлорацетанилид 666
Трихлорацетиминотиометиловый эфир, хлоргидрат 554
Трихлорбензилмочевина 678
γ,γ,γ-Трихлорбутиронитрил 1045
Трихлорвалеролактиминоэфир, хлоргидрат 546
Трихлорметансульфиновая кислота 103
1-Трихлорметилкетимино-2,5-диметил-4-оксибензол 49
Трихлорметилмочевина 678
Трихлормолочная кислота, нитрил 42
Трихлорнитрозометан 103
1,1,2-Трихлор-2-нитроэтан 226
2,4,6-Трихлорпиримидины 1220
N-Трихлортриметилентриамин 686
2,4,6-Трихлорфенилгидразин 598
Трихлорфенилмочевина 678
Трихлорэтилмочевина 678
Три-(цианметил)-амин 1033
β,β′,β″-Трицианэтиламин 1039
Три-(β-циаиэтил)-нитрометан 1045
Триэтаноламин 528
Триэтиламин 579, 626, 779
окись 370
определение 708
хлоргидрат 461
Триэтилентетрамин 448, 1115
Тропилидин 846
Тропин 706
Тяжелая вода, реакция с аминами 733

Угольная кислота, хлорангидрид бензилового эфира 1006
Уксусная кислота 361, 1195
Уидецилизоцианат 1076
Уразин 595
Ураминовые кислоты 510, 1275
Урацил(ы) 1220
производные 1162
Урацил-5-метиламин 602
Урацин 694
Уреаза 768
Уреид(ы) 554, 1165, 1166, 1171, 1184
Уретан(ы) 156, 162, 335, 336, 549, 554, 562, 593, 600, 603, 674, 676, 679, 745, 923, 1074, 1162, 1165, 1169, 1240
N-замещенные 157, 593, 1077
моно- и ди-галоидозамещенные 676, 1186, 1187
Уроканиновая кислота 753
Уротропин 515, см. Гексаметилентетрамин

Феназин
диаминопроизводное 734
окись, дигалоидопроизводные 142
Феназиновая конденсация 734
Фенамин 1134
Фенантренхинон, нитрат 209
Фенантридон 1141, 1168
Фенантролины 1224
Фенацетин 651, см. Ацетанилид
p-Фенетидид метансульфокислоты 669
p-Фенетидин, цветная реакция 712
o-Фенетилгидроксиламин 376
Фенилазид 597, 598
Фенилазо-α-нафтол 138
Фенилазо-β-нафтол 138, 143
Фенилазофенилциаиаитрометан 431
Фенилаланиларгинин 1009
Фенилаланилглицин 1009
β-Фенил-β-аланилглицин 1286
Фенилаланил-*d*-глутаминовая кислота 1008
d-Фенилаланил-*d*-лейцин 1286
β-Фенил-β-аланил-β-фенил-α-аланин 1286, 1287

Фенилаланин 513, 532, 856, 858, 865 сл., **869**, 873, 887, 910, 911, 914, 917, 918, 924, 930, 931, 933, 955, 957, 958, 962 сл., 978, 1244 сл., 1248, 1249, 1251, 1252
ангидрид карбаминового производного 1286
ацетилированный 1245
бензоилированный 1273
определение **979**
эфиры 953
Фенил-β-аланин **876**, 880, 1225, см. β-Амино-β-фенилпропионовая кислота
эфир 620, **879**
4-Фениламинобутин-1 1133
4-Фениламино-2,6-диметилхинолин 457
4-Фениламино-2,8-диметилхинолин 457
α-Фениламиноизобутиронитрил **1032**
β-Фениламиномасляная кислота 878
4-Фениламино-1,2-нафтохинон 727
β-Фенил-β-амино-α-оксикислоты 1258
β-Фенил-β-аминопропионовая кислота 880, см. Фенил-β-аланин
эфир 620, **879**
Фениламиноуксусная кислота 860, 867
α-Фенил-γ-аминохинолин 1114
Фенилантраниловая кислота **459, 636**
Фенилацетальдегид 930, 1167
Фенилацетамид **1176**, 1177
Фенилацетамидин 688
хлоргидрат 505
Фенилацетилфенилаланин 869
Фенилацетон 1063
Фенилацетотноморфолид 1173
Фенил-аци-нитрометан 359
натриевая соль 360
Фенилбензамидин 442
Фенилвинилкетон 390
Фенилгексилкетотетрагидропиримидин 1276
Фенилгептадецилкетон 748
Фенилгидразин 1111
отношение нитрозосоединений 191
производные 401, 426
Фенилгидразиноэфиры 753
Фенилгидразон(ы) 367
бензальдегида 1106
левулиновой кислоты 877
Фенилгидроксиламин 143, 375, 376, 377
N-Фенилглицил-*l*-тирозин, эфир 1108
Фенилглицинанилид 647
Фенилглицин-*o*-карбоновая кислота 459
Фенил-горчичное масло 87, 88, 1081
реакция с аминами 733
Фенилдиазоимин 720
Фенилдигидроизохинолин 817
γ-Фенилдигидро-α-пиколин-β, β-дикарбоновая кислота, эфир **809**
α-Фенил-α-диметиламиномасляная кислота 926
Фенилдиметилгуанидин 581
Фенилдинитрометан 203
Фенилдинитронафтиламин 460
Фенилдинитроэтилен 219
α-Фенил-γ-диэтиламинобутирофенон **1116**
p-Фениленбиснитроэтанол **389**
p-Фениленбиснитроэтилен 389
Фенилендиамины 376
m-Фенилендиамин 487, 493, 718
o-Фенилендиамин 734, 1168
p-Фенилендиамин **458, 718**
Фенилен-*p*-диацетамидин, хлоргидрат 506
Фенилен-β-цианГуанидин 723
Фенилизонитрометан **289**, 343
α-Фенилизопропиламин 448
Фенилизотиоцианат 733, см. Фенил-горчичное масло
1-Фенилизохинолин 819
Фенилизоцианат 73
α-Фенилимииокумарин, хлоргидрат 545
2-Фенилиндол 1042
Фенилкарбаминаты 714
Фенилметилнитроизоксазол 224
2-Фенил-4-метил-4-оксиметил-Δ^2-оксазолин 1259
1-Фенил-3-метил-5-пиразолон 1214
Фенилметилпиридин 1208
N-Фенил-α-метилпирролидин 807
3-Фенил-5-метилпиррол-4-карбоновая кислота, эфир **807**
Фенилметилцианамид **565**
d-Фенилмолочная кислота 745
Фенилмочевина **640**
2-Фенилнафталиндиальдегид-5,2′ 1236
Фенил-α-нафтилкетоксим 556
Фенилнитрамин 288, 304, **339**
Фенилнитробутан 229
δ-Фенил-α-нитробутан **317**
Фенилнитрогексан 268, **317**
Фенилнитрогептан 268, 317
Фенилнитрозамины 146, см. Нитрозамины ароматические
Фенилнитроизобутан 229
Фенилнитроизоксазол 316
Фенилнитроизопропан 229
Фенилнитрометан 203, 229, **289**, 316, 352, 359
ε-Фенил-α-нитропентан 317
1-Фенил-2-нитропиррол 279
1-Фенил-3-нитропиррол 262, 279
γ-Фенил-α-нитропропан 317
1-Фенил-2-нитропропаиол 389
Фенилнитроэтанол 389
Фенилнитроэтилен **218, 346**
δ-Фенил-β-окси-α-аминовалериановая кислота 893
β-Фенил-β-окси-α-аминокислоты 1258

Фенилоксиацетамидин, хлоргидрат 506
Фенилоксэтиламиноуксусная кислота 863
Фенилпентадецилкетон 748
2-Фенилперимидин 739
2-Фенилпиперидин 473
N-Фенилпиперидин 648, 810, **1120**, 1208
1-Фенил-Δ^2-пиразолин 1213
Фенилпиридин 810, 1240
N-Фенилпиррол 1204
2-Фенилпирролидин 473
2-Фенилпирролин 473
γ-Фенилпропиламин 1161
Фенилпропилен 785
Фенилпропиоловая кислота, нитрил 50
Фенилпропионилбензиладанин 869
Фенилпропионовая кислота, нитрил 50
амид 622
Фенилсерин 890
N-Фенилсульфоамиды 1144
Фенилсульфурнламмоний 792
2-Фенилтетрагидропиридин 473
N-Фенилтиодифениламин 638
Фенилтиофен 161
Фенилтолуол 161
Фенилтриазен 597
Фенилуреидглицилаланиламид 1016
Фенилуретан **162**, 923
4-Фенил-5-фенилимино-3-тион-1,2,4-дитиазолидин 1081
Фенилфуроксан 225
α-Фенилхинолин 815
2-Фенилхинолин, иодметилат 822
Фенилхлорацетонитрил 43
Фенилциклотриазен 597
2-Фенилцинхониновая кислота 1226
α-Фенилэтиламин 479, 520
β-Фенилэтиламин 54, 464, 510, 557, 560, 588, 593, **602**, **1055**, 1056, **1062**, **1141**
производные 1239
β-Фенилэтилацетамид 640
Фенилэтил-горчичное масло 86
β-Фенилэтилдиметиламин 778, 848
N-Фенилэтилендиамин 477
Фенилэтилмочевина 525
Фенилэтилсульфид 1083
2-Фенил-5-этоксилоксазол 935
ε-Феноксиамиламин 468
ε-Феноксиамилфталимид 468
δ-Феноксибутиламин 471, 472, 875
δ-Феноксибутилфталимид 471, 472
δ-Феноксивалериановая кислота 467
нитрил 468
7-Феноксигептиламин 576
γ-Феноксипропиламин 477
γ-Феноксипропилмалоновая кислота, эфир 467
Феноксиэтиламин 477
α-(β'-Феноксиэтил)-валериановый альдегид 1050
Феиол(ы) 189, 371, 458, 1194
нитрование 231, **1094**
Фенопропиламин 849
Фенхиламин 1124
Флавеанводород 34
Флавиановая кислота 918, 941
Флороамин **490**, **744**
Флоровалерофенон **65**
Флороглюцин **744**
Флуорен 512
дизамещенные производные 1045
9-Флуорениламины 456
Флуоренон 364, 428
нитрат 209
Формальдегид 930
отношение к аминам 730
циангидрин 1032
Формамид **495**, **496**, 497, 500, 511
Формамидин, хлоргидрат **504**
Формамидиндисульфид 381
Формиламин 531
β-Формиламинопропионитрил 1042
Формилбензгидриламин 518
Формилбензиламин 518
Формил-*d,l*-валин 922
Формилгидразин симметричный **162**
Формилгиппуровая кислота, эфир **886**
Формилгуанидин 650
Формилдибензиламин 518
Формилирование амино- и иминосоединений 649
Формил-*d,l*-лейцин **921**
Формил-*d,l*-фенилаланин 922
Формилфенилгидразин 161
α-Формил-β-этоксипропионитрил, натриевое производное 1069
Формимидхлорид 1153
Формиминометиловый эфир, хлоргидрат 542
Формоксиамидоксим **110**
Формольное титрование 964 сл.
Фосфорновольфрамовая кислота 918
Фосфорновольфрамовый реагент **984**
Фталевая кислота **471**, 1238
Фталил-β-аланин, метиловый эфир 1254
Фталилгидразид 464
Фталилгидроксиламин 501
Фталимид 509, 670, 1128, 1242
производные **462**, **464**, **466**, **467**, 681, 1118
калия 461, **464**
Фталимидмалоновая кислота, этиловый эфир 1118
Фталимидный метод 461, 859, 874, 885, 895, 1117
Фталимидоальдегиды 474
ε-Фталимидоамилмалоновый эфир 469
ε-Фталимидоамилметилкетон 472
Фталимидоацетон 470, **471**
Фталимидоацилхлориды 469

δ-Фталимидо-α-бромвалериановая кислота 896
γ-Фталимидо-α-броммасляная кислота 469
β-Фталимидо-α-бромпропионовая кислота 469
Фталимидобутилацетоуксусный эфир 472
γ-Фталимидопропилмалоновый эфир 896
γ-Фталимидопропилфталимидмалоновый эфир 896
N-β-Фталимидопропионитрил 1043
β-Фталимидопропионовая кислота 1253
о-Фталонитрил 44
Фтальамидокислота 530
Фтальамидокислый аммоний 530
Фтальанилован кислота 670
2-Фтор-4-бром-6-нитрофенол 319
о-Фторнитробензол 286
2-Фтор-4-нитро-6-бромфенол 319
Фторнитрозофенолы 166
β-(*p*-Фторфенил)-изопропиламин 1135
β-(*p*-Фторфенил)-этиламин 1115
Фторциан 26
β-Фторэтиламин 747
Фумаровая кислота 932
Фуран, β-аминопроизводные 1127
дибромпроизводные 32
Фурилаланин 663, 866
Фурилирование амино- и иминосоединений 662
Фурилнитроэтилен 388
Фурилтолуидин 662
Фурилцианид 546
Фуроксандикарбоновая кислота, эфир 453
2-Фуронитрил 32
Фурфурамидин, хлоргидрат 505
Фурфураль-*p*-аминодиметиланилин 729
Фурфураль-*о*-хлоранилин 729
Фурфурацетальдегид 593
Фурфуриламины 625
, N,N-диметильное производное 1135
Фурфурилвинилуретан 533
Фурфуриминоэтиловый эфир, хлоргидрат 546
Фурэтиламин 601

Хиназолин, производные 1050
Хинальдин 513, 813, 815, 1132
гидрированный 513, 815, 829, 831
синтез 1226
Хинальдиновая кислота 906
Хингидрон 381, 1098
Хинолин 706, 804, 812, 813, 838, 350, 905, 1202, 1210, 1223 сл., 1240
гидрирование 829 сл.
нитропроизводные 263, 268, 291, 301
N-оксид 1232
Хинолин
производные 84, 148, 281, 301, 441, 442, 444, 457, 589, 722, 812 сл., 816, 825, 830, 831, 832, 838, 847, 850, 905, 1113, 1114, 1132, 1136, 1226, 1227, 1228, 1234, 1240
синтез 1225
α,γ-Хинолиндикарбоиовая кислота 906
Хинолинкарбоновые кислоты 902, 903, 904 сл., 938
Хинолинсульфокислота 838
Хинолоиламиноуксусная кислота, эфир 935
Хинолоны 825
Хинонмоноксим 164
p-Хиноноксимкарбоновая кислота 182
ω-Хлораллиланилин 456
ω-Хлораллиларилами ны 733
ω-Хлораллил-*m*-толуидин 456
N-Хлоральдимин 1127
γ-Хлорамиламин 842
ε-Хлорамиламин 467, 468, 573, 574, 1234
N-Хлорамилацетамид 691
ε-Хлорамилфталимид 466, 467
5-Хлор-2-аминобензойная кислота 717
N-Хлорамиокамфора 692
2-Хлор-6-амино-4'-метилдифенилсульфон 425
о- и *p*-Хлоранилид метансульфокислоты 669
о- и *p*-Хлоранилин 407, 717
Хлорацетамид 1124
N-Хлорацетамид 685, 691
N-Хлорацетамидоазобензол 692
Хлорацетанилид 647
N-Хлорацетанилид 682, 686, 689
p-Хлорацетанилид 619
Хлорацетил-*d*-валин 1001
Хлорацетилнрование амино- и иминосоединений 659
Хлорацетилкарбометокси-*l*-тирозин 1004
N-Хлорбензамид 682, 685, 1186
N-Хлорбензамидин 688
N-Хлорбензанилид 686, 687
о-Хлорбензанилид 666
N-Хлорбензиламин 683
Хлорбензол 422
Хлорбензолазобензойная кислота 136
о-Хлорбензонитрил 45
3-Хлорбензохинон-4-оксим 166
Хлорбромдинитрометан 363
1-Хлор-1-бром-2-нитроэтан 226
δ-Хлорбутиламин 1233
γ-Хлорбутиронитрил 471
7-Хлоргептиламин 576, 747
α-Хлоргидрокоричная кислота, нитрил 1039
N-Хлордибензамид 683
N-Хлордиизоамиламин 683

N-Хлордиизобутиламин 683
Хлордиметиламин 578
Хлорднитробензолы 255, 270, 352, 1105
2-Хлор-5,6-динитроцимол 256
N-Хлордипропиламин 683, 689
N-Хлордифенилмочевина 684
Хлордиэтиламин 689
о-(β-Хлоризопропил)-бензанилид 842
N-Хлоримноугольная кислота, диэтиловый эфир 678, **679**
Хлористое олово, безводное **1104**
Хлоркарбонилы 1184
N-Хлорконнин 687
8-Хлоркофеин **636**
β-Хлормасляная кислота 884
этиловый иминоэфир 550
N-Хлорметиланилин 578
Хлорметилизоцианат **74**
2-Хлор-6-метокси-4′-метилдифенилсульфон 425
Хлормочевина 694
α-Хлориафталин 312
3-Хлор-6-нитроаиилин 423
N-Хлор-2-нитроацетанилид 687
о-Хлор-*м*-нитробензойная кислота 262
м- и *о*-Хлорнитробензол 331
р-Хлорнитробеизол 276, 281, 326, 330
Хлор-5-нитробензонитрил 45
α-Хлор-α′-нитродибензил 227
α-Хлор-β-нитро-α,α-дифенилпропан **1099**
р-Хлор-*о*-нитрозобензойная кислота 409
3-Хлор-4-нитрозофеиол 166
Хлориитрозоэтан **102**, 359
изомеризация 121
α-Хлорнитрокамфора **244**
Хлориитрометан 328, 363
4-Хлор-2-нитро-1-нафтилдиметиламин 300
3-Хлор-3-иитро-2,4-пентаидиол 385
Хлорнитропропан 314
2-Хлор-2-нитро-1,3-пропандиол 384, 385
Хлорнитротолуолы 1096
Хлорнитроуксусная кислота, этиловый эфир 328
1-Хлор-2-интро-2-фенилэтан 227
1-Хлор-2-нитро-2-фенилэтилен 227
α-Хлор-β-нитро-β-фенилпропноновая кислота 227
Хлорнитрофеиолы 245, 1097
Хлорнитрохниальдины 268
1-Хлор-2-нитроциклогексадиен 311
1-Хлор-2-нитроэтан 314
2-Хлор-2-нитроэтанол 384, 385
Хлорноватистая кислота, раствор **680**
N-Хлорнортропидин 578
Хлороксимидоацетамид **536**
Хлороксиминоуксусный эфир 741
1-Хлор-2-оксипропиламин 529
N-Хлороформанилид 687
Хлорпикрин 236, 292
цветные реакции 349
3-Хлорпиридин 1240
N-Хлорпиперидин 578, 687, 689
N-Хлорпропиламин 683
γ-Хлорпропиламин 475
о-(β-Хлорпропил)-бензанилид 1241
2-Хлорпропил-5-нитроанилин 843
γ-Хлорпропилфениловый эфир 467
γ-Хлорпропилфталимид 475
β-Хлорпропионитрил **1039**
N-Хлорпсевдокарбостирил 684
Хлорродаи 90
N-Хлорсукцинимнд 682
Хлортринитрометан 235, 388
N-Хлортрихлорхинонимин 682
Хлоруретан **676**, 1187
р-Хлорфенилгидразин 598
α-(*о*-Хлорфенил)-изопропиламин 1135
Хлорфенилмочевина 678
N-Хлорфеннлнитрамин 682
р-Хлорфенилнитрамин 683
α-(*р*-Хлорфенил)-этиламин 520
N-Хлорформанилид 686
N-Хлорфталимид **681**
5-Хлор-2-фурилэтнлкетои 407
N-Хлорхинонимин 682
Хлорциан 25, 26, 27, 30, 50, **1022**
2-Хлорциклогексилмочевина 1129
N-Хлорэтилацетамид 676
α-Хлорэтилиденацетамидин 1051
β-Хлорэтилфталимид 466
Холин 624, 933
Хризоидиновая реакция 734
Хромогены 1267

Цветные реакции
аминокислот 912 сл.
аминосоединений 709 сл., 1190
днаминов 734
нитросоединений 1103
полипептндов 1013, 1291
анилина и его производные 712
н. Цетил-горчичное масло 1081
Циамелид 1074
Циан 32 сл., **1023**
определение 34
получение 32, **1023**
свойства 33
Цианамид **65** сл., 580, **630**, 723, 1070 сл.
р-Цианамидобензолсульфамид 1071
р-Цианамидофениларсоновая кислота 1023, **1071**
3-Циаи-4-амиопиперидии 1066
9-Цианантрацен **47**
Цианат
калия 22, **23**, 70, **1073**
натрия **1073**
Цианацетамид 1123
о-Циаибеизиламин 465

N-Цианбромдигидрохинолин 567
α-Цианвинилацетат 1028
Циангидрин(ы) 23, 42, 1163
  ацетона 42, 1031
Циангруппа 17 сл., 1021 сл., см. Нитрилы
Циангуанидин 723
γ-Циан-α,β-дифенилмасляная кислота, этиловый эфир 1047
Цианиды 696, см. Нитрилы
Циаиимидодикарбоновая кислота, диметиловый эфир 661
3-Циан-4-имино-1-метилпиперидин 1066
1-Циан-2-имино-3-метил-3-фенил-циклопентан 1066
Цианиминоугольная кислота, эфир 548
Цианистая медь 41
Цианистоводородная кислота, см. Синильная кислота
Цианистый аллил 40
Цианистый калий 34
Цианистый кальций 22
Цианкарбаминовая кислота, эфир 660
α-Цианкетимины, циклические 1065
α-Цианкоричная кислота 615
Цианмалоновый эфир 32
Цианметилнитроловая кислота 369
N-Цианмочевина двузамещенная 672
Циановая кислота 30, 68 сл., 1073 сл.
  идентификация 1075
  получение 70, 1074
  свойства 71, 1074
Циановокислый калий 34, см. Цианат калия
Циановокислый натрий 1073
N-Цианпиперидин 567
γ-Цианпропилмалоновый эфир 897
β-Цианпропионовая кислота 931
α- и β-Циантетралин 49
α-Циануксусная кислота
  этиловый эфир 1069
  производные 1047, 1252
Цианур
  бромистый 1023
  хлористый 1023
Циануровая кислота 69, 70, 71, 72, 78, 1073 сл.
  получение 70, 71, 1073
  N-триметилпроизводное 158
  свойства 72
  эфиры 78
α- и β-Цианфенилгидразин 453
α-Цианфеинлуксусная кислота, этиловый эфир 1069
1-Циан-1-фенилциклопарафины 1068
(β-Циан-α-фенилэтил)-малоновый эфир 1047
α-(β′-Цианэтил)-аллилцианид 1044
α-(β′-Цианэтил)-α-ацетаминомалоновый эфир 1044
β-Цианэтилдиариларсины 1042
Цианэтилирование 1035 сл., 1130
β-Цианэтиловые эфиры целлюлозы 1038
N-(β-Цианэтил)-пиперидин 1042
N-(β-Цианэтил)-α-пиридон 1042
β-Цианэтоксн-бензол 1038
Цикламиноны 825
Циклические основания 803 сл., 1201 сл.
  алкилирование 1230
  вторичные 841
  гидрирование 826 сл., 1231
  каталитическое дегидрирование 1232
  образование и получение 805 сл., 1203
  окисление 837 сл., 1232
  отношение к восстановителям 826
  — к галоидам 837
  — к окислителям 835 сл.
  — к перекиси водорода 835
  перегруппировка 824
  превращение вторичных в третичные 819
  — третичных в четвертичные 821
  расширение кольца 1239
  расщепление кольца 840 сл., 1233
  свойства 819 сл., 1230 сл.
  сжатие кольца 1240
  третичные 843
  четвертичные 845
Циклобутиламин 1161
Циклогексанол 721
Циклогексенпсевдоинтрозит 222
Циклогексилалапин 868
Циклогексиламин 486, 487, 535, 486, 515, 646, 693, 1198
β-Циклогексиламиномасляная кислота 878
Циклогексиланилин 448, 487
о- и р-Циклогексиланилин 1129
N-Циклогексиланилин 1129
р-(Циклогексил)-бензоилцианид 1028
Циклогексилкетимин 508
Циклогексилпиперидин 646
Циклогептадиен 783
Циклогептанон 1196
Циклогептатриен 846
Циклооктатетраен 783
Циклооктатриен 783
Циклопентадиен 1201
Циклопропанкарбоновая кислота, хлоргидрат имиоэфира 550
Циклопропилкарбинол 721
Циклотриметилентринитрамин 339
Цинк роданистый 91
Циннамил-горчичное масло 1085
Циннамоилстирилмочевина 492
Циннамонитрил 1047
Цинхониновая кислота 905, 906

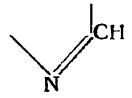
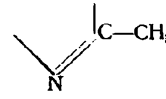
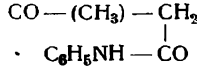
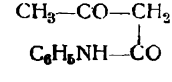
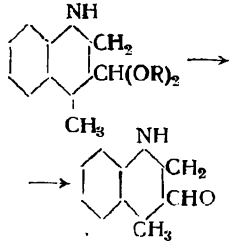
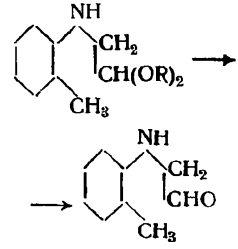
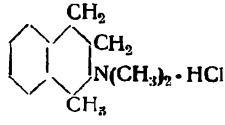
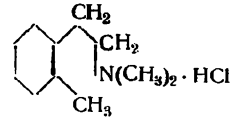
Цистеилглицин, эфир 1007
Цистеин 894, 914, 1263, 1264, 1280
определение 983
Цистилгликоколь 1007
Цистин 893, 894, 909, 910, 916, 931, 932, 939, 940, 941, 962, 967, 968, 970, 971, 982, 984, 1264
определение 983
Цистиновая кислота 1264
Цитраконовая кислота, ариламид 703
Цитруллин 901, 1265

Четвертичные аммониевые основания ароматические 795
восстановительное расщепление 784, 787, 847, 1234
каталитическое гидрирование 1234
образование из третичных аминов 789, 821
получение аминов из них 562, 781 сл.
расщепление 562 сл., 781 сл., 845, сл., 1234
циклические 823, 840, 845 сл., 1234
Чичибабина реакция 441, 1112, 1114

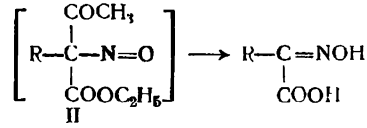
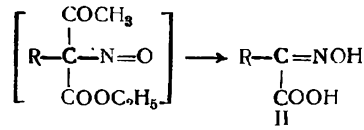
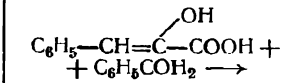
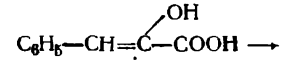
«Шеллан» 1180

Электрохимическое нитрование 310
Энантовая кислота 360
амид 1177
ω-Энантолактам 615
l-Эритроза 594
Эритронитроловые кислоты, соли 368
Эритроновые кислоты, амиды 530
Эруковая кислота
анилид 498
нитрил 1024
Этаноламин 474, 475, 527, 528, 529, 559, 741, 1119, 1138
Этанолцианамид 1071
Этансульфохлорид, стойкость 1273
Этантетракарбоновая кислота, эфир 32
Этенил-*о*-нитрофениламидин 444
Этил роданистый 91
Этил н. амиламин 483, 635
Этиламин 431, 448, 512, 535, 555, 557, 579, 588, 689, 700, 742, 1059, 1132
определение 727
хлоргидрат 461
1-Этиламинодибифениленэтан 512
β-Этиламиномасляная кислота 878
β-Этиламинопропионитрил 1040
Этиланилин 370, 513, 571, 635, 658, 700, 775, 815
Этилацетамид 640
Этилацетат 1195
N-Этилацетонимин 1143
Этилбензиламин 483, 520
β-Этил-втор. бутилгидроксиламин 371
N-Этилбутилпиперидин 646
Этилгептадецилкетон 748
N-Этилглицин 870
Этил-горчичное масло 87
о-Этилдиметиланилин 848
Этилди-(ω-цианэтил)-амин 1040
Этилен 781
Этилендиамин 448, 464, 465, 1115
Этилендиизотиоцианат 86
Этилендинитрамин 334
Этиленимины 1121, 1138
Этилентетракарбоновая кислота, эфир 32
Этилиденанилин 729
Этилиденнитроновая кислота 343
Этилизоацетилгликолевый эфир 752
Этилизоцианат 72
Этилкарбиламин 67
2-Этил-3-метил-4-анилинохинолин 816
N-Этил-α-метилпиперидин 646
Этил-1-метилпропилгидроксиламин 796
Этилнитрат 286, 420
нитрование им 270, 286 сл.
Этилнитрит 298
Этил-α-нитрозоизопропилкетон 117, 118
Этилнитрозоловая кислота 111
Этилнитрозоуксусная кислота, эфир 120
N-Этил-α-оксидигидриды 824
N-Этилпиперидин 1230
4-Этилпирролидон-3-карбоновая кислота, этиловый эфир 1053
α-Этилсерин 1259
Этил-*р*-толуидин 635
Этил-*о*-толуидин 634
Этилфенилкетимин 508
4-Этилхинолин 815
N-Этилхинолин иодистый 822
Этилцианамид 66
N-Этил-N-(β-цианэтил)-анилин 1042
Этилциклогексиламин 486, 646
6-Этокси-2-аминобензотиазол 1080
Этоксиацетальдегид 886, 1258
о- и *р*-Этоксибензамидинхлоргидрат 506
4-Этоксибензиламин 557
1,4-Этоксибензонитрил 48
Этоксиметиленметилдиэтиламмоний хлорид, распад 782
2-Этокси-6-нитробензонитрил 406
β-Этокси-пропионитрил 1028, 1029, 1037
р-Этоксифениламинометиленсернистая кислота 731
Этоксифенилнитрамин(ы) 287, 340
1-Этокси-4-цианнафталин 48
α-(β′-Этоксиэтил)-валериановый альдегид 1050
Эфедрин 1276

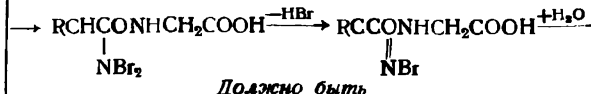
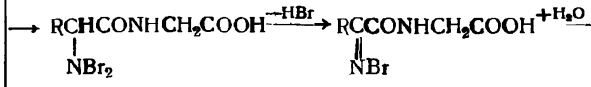
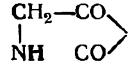
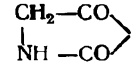
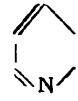
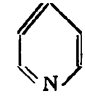
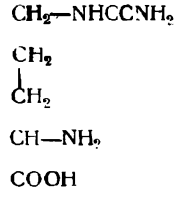
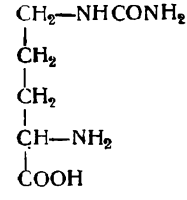
ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Строка	*Напечатано*	*Должно быть*
13 снизу	анилии и *p*-толил-триметиламмоний с 80—95%-ным	аиилин с 80—95%-ным
10 снизу	трифеиилнатрия	трифенилметилнатрия
10 снизу	по 2 моля иа оба атома азота.	по одному молю иа каждый атом азота.
22—23 снерху	восстаиовлением щелочами	восстановлением, щелочами
14 и 28 сверху	кетоны	кетены
12 снизу	пирролидин.	пирролидии [150].
10 сверху	октагидрометил-фенантридии	аиалог
3-я формула сверху		
формула ацето-уксусного анилида		
в реакции		
21 сиизу	N-этильные	N-метильиые
23 сверху	диинтроанизолом	тринитроанизолом
5 сверху	карбонильиой	карбиионьной
12 сверху	декахииолины	декагидрохииолины
22—23 сверху	сероводородом	сероуглеродом
13 сиизу	N-диметилтетрагидро-*p*--N-диметилтетрагидро-*p*-	N-диметилтетрагидро-*p*-
1-я реакцня сверху (правая часть)		

Продолжение

Стр.	*Строка*	*Напечатано*	*Должно быть*
852	6 сверху	$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2\overset{-}{CO}$.	$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2\overset{-}{COO}$.
860	21 снизу	амилового	изоамилового
865	3 сверху	гидразииами	и гидразинами
867	2 реакция сверху	*Напечатано*  *Должно быть* 	
869	5 сверху		
870	26 сверху	$+ CH_3CH{=}NC_6H_{11}=$	$+CH_3CH{=}NC_6H_{11}+H_2O \longrightarrow$
879	9 снизу	$R{-}CH(NH_2){=}CH{-}(COOH)_2$	$R{-}CH(NH_2){-}CH{=}(COOH)_2$
894	1 сверху	S-беизилцистина	S-бензилцистеиина
894	17 сверху	γ-метокси-α-амино-масляную	γ-меттио-α-амино-масляную
896	9 сверху	$=N{-}(CH_2)CBr=$	$=N{-}(CH_2)_3{-}CBr=$
896	13 сверху	$-CH(NH_2Br)-$	$-CH(NH_2)-$
923	подпись под формулой	фенилуретан	фенилгидантионовая кислота
935	2-я реакция сверху	$HN{-}CH_3$	$HNCOCH_3$
938	10 снизу	бетаингликоля	бетаингликоколя
966	6 сверху	путем разложеиия	действием на
984	18 снизу	цистеинил-глицине	цистеил-глицине
1011	1 сверху	Эфиры.	Эфиры *.
1011	Выпала 1 строка снизу		* См. Дополнения.

Продолжение

Строка	*Напечатано*	*Должно быть*
5 сверху	*Напечатано*  *Должно быть* 	
16 снизу		
16 сверху	114 *г*	144 *г*
Вторую и третью строки сверху переменить местами		
10—11 сверху	из бромма**л**оинового эфира б е и з и л ф т а л и м и д а [60]	из бромма**л**онового эфира, б е и з и л ф т а л и м и д а [60]
12 сверху	$(C_6N_5CO)_2O_2$	$(C_6H_5CO)_2O_2$
подпись под формулой	циннамалацетоноксим	циннамилацетоноксим
1-я реакция снизу		
Формула цитруллина		
25—26 сверху	*Напечатано* которые легко гидролизуются с образованием д и о к с и а л к и л а м и н о к и с л о т *Должно быть* Образующиеся соединения выделить не удалось, так как, повидимому, они переходят в м о р ф о л о н ы	
14-я сверху	Пировуилфениланин	Пировунлфенилаланин

Стр.

8. Отношение третичных аминов к окислителям 796
а) Образование кислот с отщеплением азота 796
б) N-Оксиды третичных оснований 796
в) Ариламиноксиды 798
г) Отношение к концентрированным кислотам, окиси ртути и перекиси свинца 798
9. Третичные амины и азотистая кислота 799
10. Отношение к уксусному ангидриду 799
11. Отношение к хлорангидридам кислот 800
12. Отношение к галоидированным эфирам кислот 801
13. Третичные амины и треххлористые соединения мышьяка и фосфора 801
14. Третичные амины и тионилхлорид 801
15. Третичные амины и хлорид селена 801
16. Прочие продукты присоединения 801
17. Разложение третичных аминов 802
III. Отделение третичных аминов от первичных и вторичных 802
1. Разделение путем частичного солеобразования или нейтрализации смеси солей 802
2. Разделение на основании различной растворимости 803
3. Разделение третичных аминов при помощи магнийиодметила . 803
4. Разделение на основании различного отношения к хлорсульфоновой кислоте 803

Б. Циклические основания 803

Введение 803
I. Способы получения 805
1. Пиррол и пирролидин 805
2. Пиридиновые основания 808
3. Хинолин 812
4. Изохинолин 816
II. Свойства и поведение циклических оснований. Реакции азота в циклических основаниях 819
1. Превращение вторичных циклических оснований в третичные посредством алкилирования 819
2. Ацилирование вторичных циклических оснований 821
3. Переход третичных оснований в четвертичные 821
4. Циклические гидраты окиси аммониевых оснований и псевдооснований 823
5. Отношение к восстановителям 826
а) Гидрирование пиридина и его производных 826
б) Гидрирование хинолина и его производных 829
Дигидриды 829
Тетрагидриды 830
Декагидриды 831
в) Изохинолин 832
г) Пиррол 833
д) Пирролины 834
е) Отношение четвертичных оснований к восстановлению . . 835
6. Отношение к окислителям 835
а) Отношение к перекиси водорода. Образование окисей по азоту 835
б) Отношение к другим окислителям 837
Галоиды в качестве окислителей 837
Окисление при помощи ртутных соединений . . . 838
Расщепление кольца у циклических оснований 840
а) Вторичные основания 841
Расщепление кольца пиперидина 842

Стр

б) Третичные циклические основания 843
Метод бромистого циана по Брауну 843
Действие хлоругольного эфира на третичные циклические основания 843
Метод Дильса с азодикарбоновым эфиром 844
в) Расщепление четвертичных оснований 845
По Гофману 845
Восстановительное расщепление амальгамой натрия по Эмде 847
г) Различные методы расщепления кольца 849

АМИНОКИСЛОТЫ, ДИКЕТОПИПЕРАЗИНЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ

Перевод и дополнения кандидата химических наук *М. М. Ботвиник* под редакцией доктора химических наук *Н. И. Гаврилова*

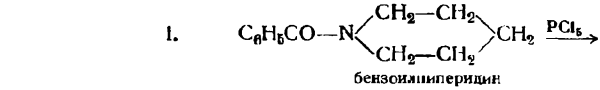
Аминокислоты 851

А. Получение аминокислот 852

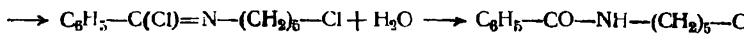
I. Получение α-моноаминокислот 852
1. Действие аммиака на галоидозамещенные кислоты 852
Методы малонового эфира 855
2. Синтез с фталимидом калия 859
3. Действие аммиака и синильной кислоты на альдегиды и кетоны 860
4. Методы окисления 864
5. Методы восстановления 865
а) Восстановление изонитрозосоединений 865
б) Восстановление производных гидразина 866
в) Восстановление нитросоединений 867
6. Методы конденсации 867
а) Конденсация альдегидов с гиппуровой кислотой и т. д. . 867
б) Конденсация α-кетокислот с аммиаком 868
в) Конденсация глицинангидрида с альдегидами 870
г) Конденсация гидантоина с альдегидами 871
7. Карбоксилирование аминосоединений 871
8. Особые методы 872
II. Получение β-, γ-, δ-... аминокислот 874
1. Получение из галоидопроизводных 874
2. Действие аммиака на ненасыщенные кислоты 875
3. Получение из гидроксиламина и ненасыщенных кислот . . . 876
4. Методы окисления 877
5. Гофмановская перегруппировка амидов кислот 877
6. Методы восстановления 877
7. Получение из аммиака и β-кетокислот 878
8. Перегруппировка циклических кетоксимов 878
9. Расщепление циклических соединений 879
10. Перегруппировка ненасыщенных иминоэфиров 879
11. Особые методы 879
III. Получение моноаминодикарбоновых кислот 880
1. Получение из галоидопроизводных 880
2. Действие аммиака на ненасыщенные дикарбоновые кислоты . 880
3. Методы восстановления 882
4. Методы конденсации 882
5. Циангидриновый метод 882
6. Малоновый синтез 883
IV. Замещенные аминокислоты 884
Оксиаминокислоты 884
1. Реакция галоидированных оксикислот с аммиаком 884

Верхнюю реакцию на стр. 842 следует читать так:

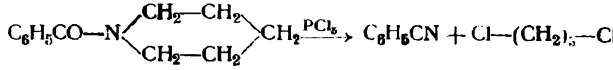
Расщепление кольца пиперидина происходит согласно следующим схемам [376]

I. 

бензоилпиперидин

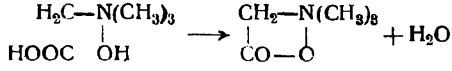


бензимидхлорид ε-хлорамиламина

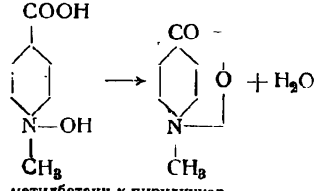
II. 

бензоилпиперидин

Реакции на стр. 907 следует читать так:



бетаин



метилбетаин γ-пиридинкарбоновой кислоты