

18284 I

Fred petnajstimi leti so ~~66848~~ <sup>66848</sup> ~~1011~~ <sup>1011</sup>birne raziskave na področju kemije piridazinskih spojin in so dandanes že dobro znane njihove kemijske in fizikalne lastnosti. Ker doslej niso bile obdelane sinteze in reakcije 3,4,5-trifenil-piridazinov, Mannichova reakcija na merkapto-piridazinskih, nukleofilne izmenjave in ciklizacije do bicikličnih sistemov pri 1-fenil-4,5-dihidro-2(1H)-piridazinovih, je bila moja naloga obdelati sinteze, reakcije in strukturo spojin v tej vrsti piridazinov.

**SINTEZE V VRSTI PIRIDAZINOV**

Delo sem iz **ing. A. Pollak** za organsko kemijo Fakultete za naravoslovje in tehnologijo Univerze v Ljubljani. Zahvaljujem se prof. dr. ing. M. Tišler-ju za številne strokovne nasvete in kritične diskusije v zvezi z mojim delom ter enako prof. dr. D. Hadži-ju in doc. dr. ing. B. Stanovnik-u.



*Pollak*

24/1730

Ljubljana, oktober 1964.

I 183299

II 183299

SINTEZ V VRSTI PIRIDAZINOV

ing. A. Poljak



0 2615 / 1965

Ljubljana, oktober 1964.

## U V O D

Piridazin (I) ali 1,2-diazin je šestčlenski heteroaromatski obročni sistem, iz skupine treh izomernih diazinov, in je formuliran:

Pred petnajstimi leti so se začele obširne raziskave na področju kemije piridazinovih spojin in so dandanes že dobro znane njihove kemijske in fizikalne lastnosti. Ker doslej niso bile obdelane sinteze in reakcije 3,4,5-trifenil-piridazinov, Mannichova reakcija na merkapto-piridazinih, nukleofilne izmenjave in ciklizacije do bicikličnih sistemov pri 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazonu in nekaterih drugih piridazinih, je bila moja naloga obdelati sinteze, reakcije in strukturo spojin v tej vrsti piridazinov.

Delo sem izvršil na Katedri za organsko kemijo Fakultete za naravoslovje in tehnologijo Univerze v Ljubljani. Zahvaljujem se prof. dr. ing. M. Tišler-ju za številne strokovne nasvete in kritične diskusije v zvezi z mojim delom ter enako prof. dr. D. Hadži-ju in doc. dr. ing. B. Stanovnik-u.

(II)

(III)

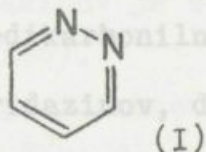
V naslednjih 50 letih je v literaturi *Pelleh* objavljeno sicer nekaj člankov o sintezah piridazina in njegovih spojin, vendar se pričeli z obširnejšimi raziskavami o sintezah in preobnavah tega heteroaromatskega sistema po letu 1950, ko so odkrili, da imajo 3,6-dihidroksi-piridazin in njegovi derivati odlične fitohormonske in herbicidne lastnosti (380).

- 2 -

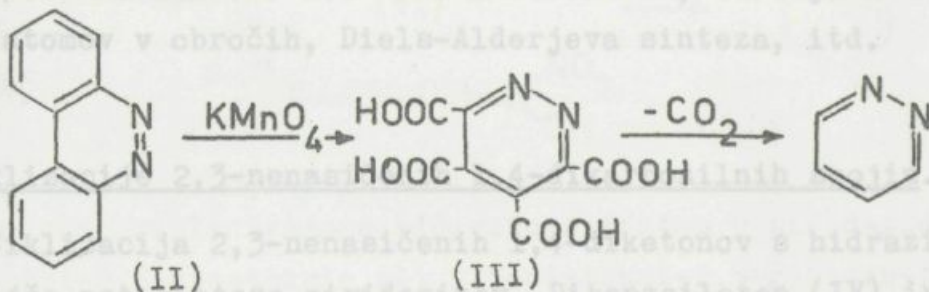
U V O D

I. SINTEZE PIRIDAZINOV.

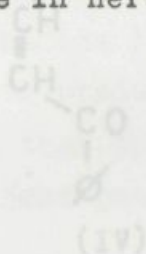
Piridazin (I) ali 1,2-diazin je šestčlenski heteroaromatski obročni sistem, iz skupine treh izomernih diazinov, in je formuliran:



Prvo spojino s piridazinovo strukturo je sintetiziral že leta 1886 Fischer (93), sam piridazin pa je pripravil l. 1895 Tauber (421) z oksidacijo fenazona (II) do piridazin-2,3,4,5-tetra-karboksilne kisline (III) in nadaljno dekarboksilacijo v piridazin:



V naslednjih 50 letih je v literaturi objavljeno sicer nekaj člankov o sintezah piridazina in njegovih spojin, vendar so pričeli z obširnejšimi raziskavami o sintezah in preosnovah tega heteroaromatskega sistema po letu 1950, ko so odkrili, da imajo 3,6-dihidroksi-piridazin in njegovi derivati odlične fitohormonske in herbicidne lastnosti (380).



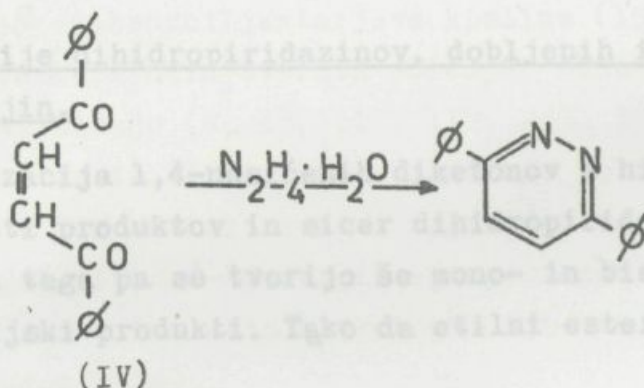
## I. SINTEZE PIRIDAZINOV.

Sinteze piridazinov lahko razdelimo v sledeče glavne vrste:

1. Ciklizacije hidrazina ali substituiranih hidrazinov z 2,3-nenasičenimi 1,4-dikarbonilnimi spojinami
2. Oksidacije dihidropiridazinov, dobljenih iz 1,4-dikarbonilnih spojin.
3. Redukcije mono- in diklor-piridazinov, ki jih dobimo z učinkovanjem fosforoksiklorida na piridazone oziroma piridazindione.
4. Dekarboksilacije piridazin karboksilnih kislin.
5. Posebne sinteze kot: skrčitev obroča, izmenjava heteroatomov v obročih, Diels-Alderjeva sinteza, itd.

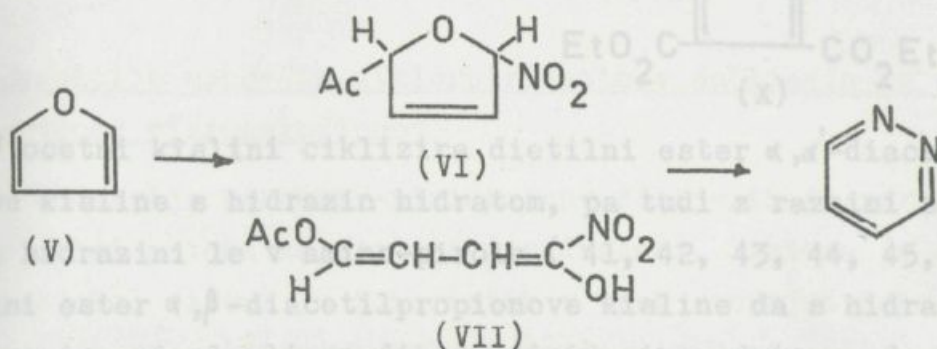
### 1. Ciklizacije 2,3-nenasičenih 1,4-dikarbonilnih spojin.

Ciklizacija 2,3-nenasičenih 1,4-diketonov s hidrazinom je najkrajša pot sinteze piridazinov. Dibenzoileten (IV) in substituirani dibenzoileteni dajo 3,6-disubstituirane piridazine z odličnim izkoristkom ( 50, 84, 154, 219, 206, 251, 252, 404, 432).



V etanolu reagirajo samo cis izomere, trans izomere ne reagirajo. Tako predpostavljajo da obstaja 3-heksen-2,5-dion kot trans izomera, ker ne tvori piridazina (379). Maleinanhidrid, pripravljen iz acetala, da s hidrazinom sam piridazin (435). Tu= di več substituiranih piridazinov je bilo sintetiziranih iz 1,4-dikarbonilnih spojin (192, 196).

Naslednji tip sinteze piridazinov pa uporablja furanove derivate kot izhodne spojine. Tako da furan (V) (122, 211, 212) s solitrno kislino v acetanhidridu spojino s trukturo VI ali VII (95, 368), ki ciklizira s hidrazin-hidratom v piridazin:



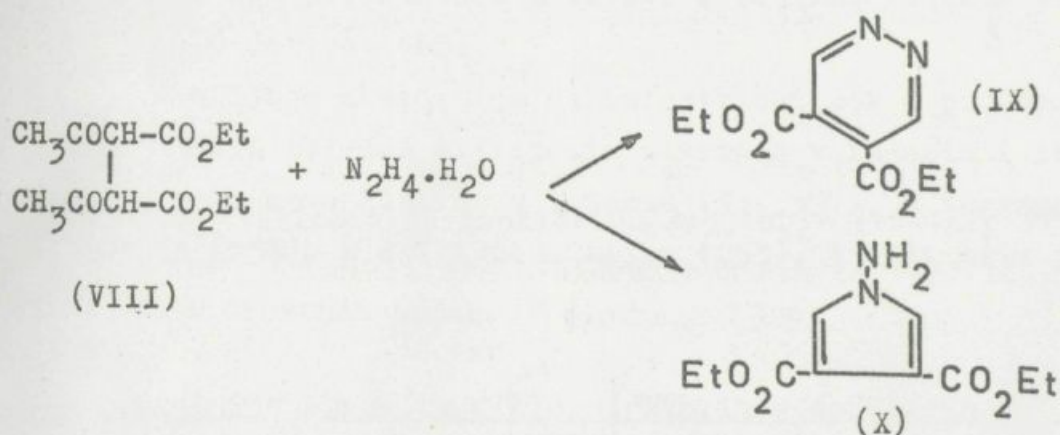
Podobno ciklizirajo s hidrazin-hidratom v piridazine 2,5-diacetoksi-2,5-dimetoksi- ali 2,5-dietoksi-2,5-dihidro-furan, 2,5-dimetoksi-2-hidroksimetil-2,5-dihidrofuran in 2,5-dimetoksi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofuran (58, 59, 60, 78, 83, 87, 123, 188, 184, 191, 195, 196, 286, 319).

## 2. Oksidacije dihidropiridazinov, dobljenih iz 1,4-dikarbonilnih spojin.

Ciklizacija 1,4-nasičenih diketonov s hidrazinom da običajno dve vrsti produktov in sicer dihidropiridazin in 1-aminopiprol; razen tega pa se tvorijo še mono- in bis-hidrazoni ter polimerizacijski produkti. Tako da etilni ester  $\alpha,\alpha'$ -diacetil-jan-

6(III)-piridazon (264).

tarjeve kisline (VIII) s hidrazin-hidratom v etanolu dietilni ester 3,6-dimetil-4,5-dihidropiridazin-4,5-dikarboksilne kisline (IX) in dietilni ester 1-amino-2,5-dimetilpirol-3,4-dikarboksilne kisline (X) (40, 46, 47, 65, 163, 253).



V očetni kislini ciklizira dietilni ester  $\alpha, \alpha'$ -diacetil-jantarjeve kisline s hidrazin hidratom, pa tudi z različnimi substituiranimi hidrazini le v amino-pirole (41, 42, 43, 44, 45, 48, 49). Dietilni ester  $\alpha, \beta$ -diacetilpropionove kisline da s hidrazin hidratom amino-pirol ali pa dihidropiridazin, odvisno od uporabljenega topila (161, 162, 163). S fenilhidrazinom pa se tvori samo 1-anilinopiról (162). Desilacetofenon ciklizira s fenilhidrazinom v 1-anilinopiról (397, 398, 399). 1-aminopiroli so bili dobavljeni še z acetonilacetonom (158, 399), oktan-3,6-dionom (31), dietilnim estrom  $\alpha, \beta$ -diacetilmaslene kisline (162, 164), dietilnim estrom  $\alpha, \beta$ -dibenzoiljantarjeve kisline (159). p-nitro in 2,4-dinitrofenilhidrazin tvorita običajno mono- in bis hidrazone, ki neradi ciklizirajo (8, 13, 111, 112, 255, 399). p-nitrofenilhidrazin ciklizira z dietilnim estrom diacetiljantarjeve kisline v 70% očetni kislini v piridazinov derivat in ne 1-anilino-pirol (149).  $\beta$ -(2-furoil)-propionove kisline etilni ester cikliziramo s hidrazin hidratom v 4,5-dihidro-3-(2-furil)-6(1H)-piridazon (264).

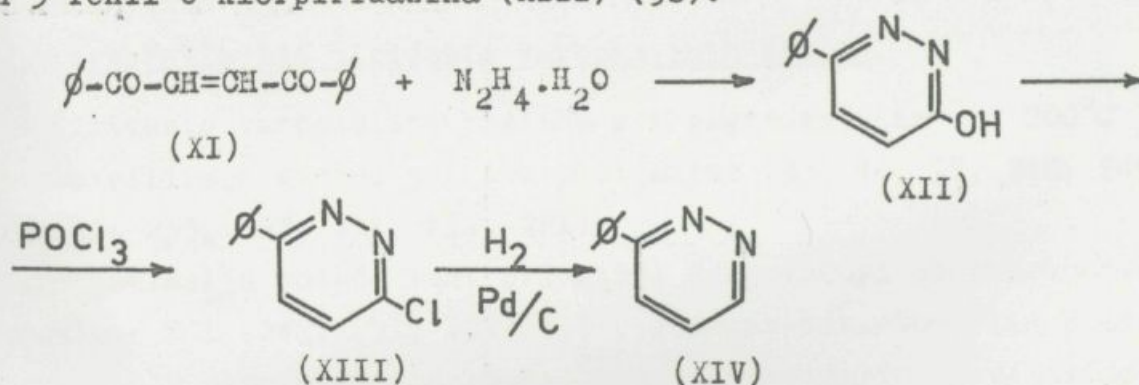
Cianhidrin acetonilacetona tvori s hidrazinom 3-ciano-3,6-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridazin, ki pri 150°C odda HCN in tvori 3,6-dimetilhidropiridazin (17, 152, 241).

$\alpha$ -(p-fenilfenacil)-acetocetni ester tvori s hidrazin hidratom piridazinov derivat, s fenilhidrazinom pa l-anilini-nopirolov derivat (88).

Nadaljnja oksidacija dihidropiridazinov v piridazine poteka s kalijevim oziroma natrijevim nitritom v ledoctu (161, 248, 250, 397), s kromovo kislino v ledoctu (33, 397), s permanganatom v acetonu (253), s solitrno kislino (253), z vodikovim peroksidom (7) in z dibromdioksanom v dioksanu (329).

### 3. Redukcije mono- in diklorpiridazinov dobljenih iz piridazonov oziroma piridazindionov:

Redukcija monoklor-piridazinov dobljenih iz piridazonov je zelo dobra metoda za sintezo piridazinov. Sinteza je sicer večstopenjska, vendar je izkoristek v vseh stopnjah dober. Po tej metodi so najprej pripravili 3-fenil-piridazin (XIV) iz benzoilakrilove kisline (XI) preko vmesnega 3-fenil-6-piridazona (XII) in 3-fenil-6-klorpiridazina (XIII) (98):

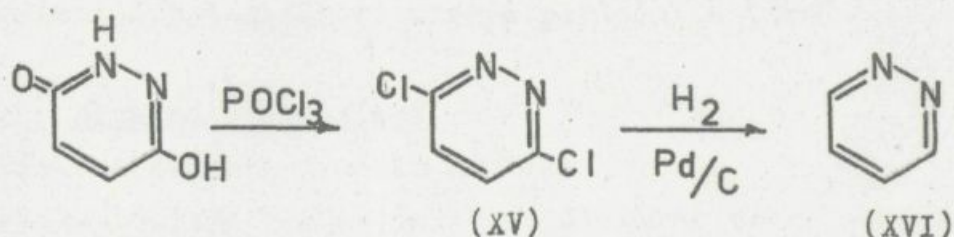


Redukcijo lahko izvršimo s fosforjem v HJ, še boljša pa je katalitična redukcija z nikljem (243) ali paladijem (86) kot kata-



lizatorjem. Sam piridazin je bil na ta način pripravljen iz  $\alpha$ -ketoglutarjeve kisline s 24% izkoristkom (86). Podobno so pripravili 3-metilpiridazin iz levulinove kisline (142, 243, 244) in večje število substituiranih piridazinov (9, 68, 71, 72, 76, 105, 106, 117, 121, 148, 173, 184, 193, 235, 383, 407, 423).

Najboljša metoda za pripravo piridazinov pa je katalitična redukcija 3,6-diklor-piridazinov, ki jih dobimo z učinkovanjem  $\text{POCl}_3$  na 3-hidroksi-6-(1H)-piridazone. Tako so pripravili sam piridazin (XVI) iz 3,6-diklorpiridazina (XV):



katerega so reducirali v etanolu pri 3 atm pritiska. Kot katalizator so uporabili paladij na oglju; izkoristek v tej stopnji je 70% (73). Na podoben način so sintetizirali piridazin (76, 121, 127, (217, 383) in substituirane piridazine (4, 121, 218, 383).

#### 4. Dekarboksilacija piridazin karboksilnih kislin.

Piridazin karboksilne kisline pri segrevanju na cca  $200^\circ\text{C}$  dekarboksilirajo tvoreč pri tem piridazine (33, 40, 97, 248, 249, 251, 252, 253, 383, 411, 412, 421).

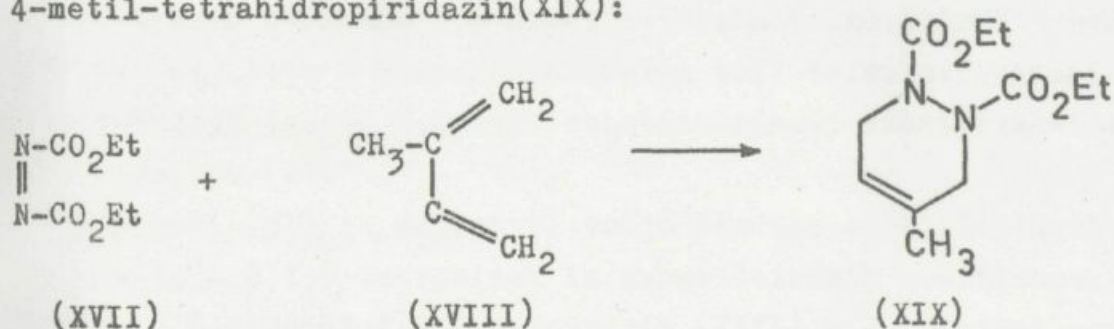
Dekarboksilacija poteče tudi pri nižji temperaturi ob prisotnosti razredčene  $\text{HCl}$  (249, 251, 421). 4,5-piridazin-dikarboksilna kislina pri  $150^\circ\text{C}$  parcialno dekarboksilira v 4-piridazin-karboksilno kislino (184). Druey (325) je pripravil iz substituiranih 4-piridazin karboksilnih kislin z dekarboksilacijo večje število substituiranih piridazinov.

Ta metoda se uporablja precej zato, ker so piridazin karboksilne kisline lahko dostopne. Tako jih dobimo z oksidacijo polikličnih sistemov, n.pr.: fenazona (421), ftalazinov (97), cinolinov (411, 412) in drugih (107). Tudi metilne skupine na piridazinovem obroču se oksidirajo s permanganatom v karboksilno skupino (117, 383). Nadaljnja sintetska metoda za pripravo piridazin karboksilnih kislin je tudi hidroliza cian-piridazinov. Tako da ciklizacija cian-hidrazida z različnimi 1,2-diketoni v Na-etilatu 3,4-disubstituirane 5-cian-piridazine, ki dajejo po hidrolizi in dekarboksilaciji 3,4-disubstituirane piridazine (384).

#### 5. Ostale sinteze piridazinov.

##### a) Diels-Alderjeva dienska sinteza

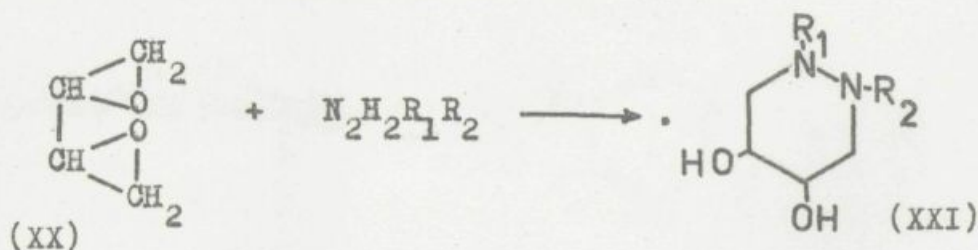
Diels (66) je opazil da tvori dietilni ester azodikarboksilne kisline (XVII) z 2-metilbutadienom (XVIII) 1,2-dikarbetoksi-4-metil-tetrahidropiridazin(XIX):



Z dietilnim estrom azodikarboksilne kisline in substituiranimi butadieni je bilo pripravljeno večje število substituiranih tetrahidropiridazinov (7, 19, 18, 67, 99, 189, 190, 194, 208, 348, 367, 385, 386, 389). Z butadieni reagirajo tudi druge azo spojine tvoreč tetrahidropiridazine (38, 110, 194, 387, 388). Wiberg (433) je pri temperaturi tekočega dušika dobil z adicijo ciklopropana na etilni ester diazoacetne kisline etilni ester 3,4-dihidro-

piridazin-3-karboksilne kisline; podobno reagirajo tudi ciklopropenoni z diazometanom (129). Tetrahidropiridazini, pripravljene z diensko sintezo se dajo z nadaljnjo dekarboksilacijo in hidrogeniranjem s Pt katalizatorjem ali  $\text{LiAlH}_4$  pretvoriti v sicer težko dostopne heksahidropiridazine (7, 38, 364, 389, 390).

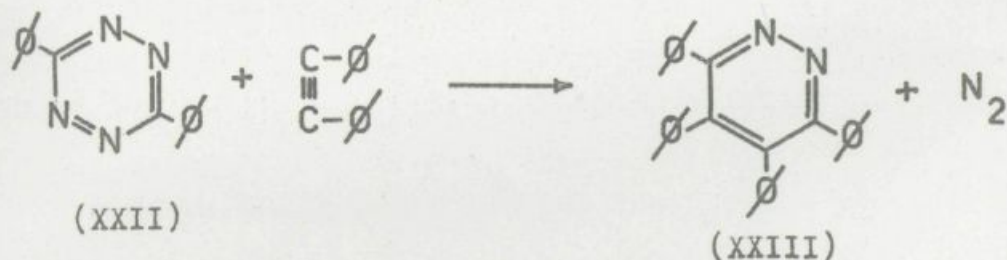
4,5-dihidroksi-heksahidropiridazine (XXI) so pripravili tudi z adicijo hidrazinov na butadienoksid (XX) (363):



b) Sinteze iz drugih heteroaromatskih sistemov.

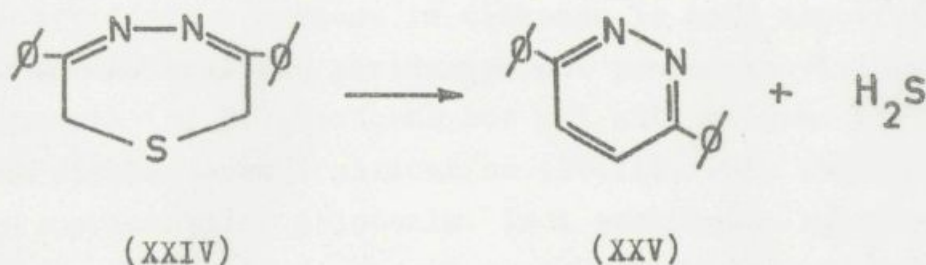
Ajjello (3) je pripravil iz 2,5-dimetil-4-izonitrozo piro-la s hidrazin hidratom 3,6-dimetil-5-izonitrozo tetrahidropiridazin. Podobno reagirajo s hidrazin hidratom tudi trisubstituirani 4-izonitrozopiroli tvoreč 3,4,6-trisubstituirane-5-izonitrozo-tetrahidropiridazine (2).

Carboni (51) je pripravil večje število substituiranih piridazinov iz 1,2,4,5-tetrazinov in substituiranih acetenov. Tako reagira 3,6-difenil-1,2,4,5-tetrazin (XXII) z 1,2-difenil-acetilenom tvoreč 3,4,5,6-tetrafenil-piridazin (XXIII):



Podobno so sintetizirali tudi nekatere 3,6-dipiridil-piridazine iz 3,6-dipiridil-1,2,4,5-tetrazina in substituiranih acetenov (39).

Zanimiva je tudi sinteza piridazinov iz substituiranih diazepinov. Tako razpade 3,6-difenil-tiadiazepin (XXIV) pri povišani temperaturi v 3,6-difenil-piridazin (XXV) in  $H_2S$  (183):



## II. FIZIKALNE LASTNOSTI PIRIDAZINOV.

### 1. Splošne fizikalne lastnosti piridazinov.

Piridazini so šibke monobaze z visokim vreliščem. Sam piridazin je brezbarvna tekočina in ima šibak, piridinu podoben duh; tališče piridazina je  $-6,4^{\circ}\text{C}$ , vrelišče  $207,4^{\circ}\text{C}$  pri 762,5 mm Hg,  $n_{\text{D}}^{20} = 1,5231$  in  $d_4^{20} = 1,1054$  (122). Krioskopske meritve so pokazale, da je piridazin v benzenu in dioksanu le malo asociiran, zato razlagajo visoko vrelišče piridazina kot posledico visokega dipolnega momenta (3, 94), podobno kot pri nitrobenzenu (122, 395). Izračunani dipolni moment piridazina (10,116, 205, 239) se dobro ujema z eksperimentalno določenim. Tudi površinska napetost ( $46,9 \text{ dyn/cm}$  pri  $34^{\circ}\text{C}$ ) je skoraj enako velika kot pri nitrobenzenu (122).

Piridazin je šibka baza s  $\text{pK}_a$  2,33 (5) in je šibkejša v primerjavi s piridinom s  $\text{pK}_a$  5,23 vendar močnejša kot izomerni pirimidin in pirazin.  $\text{pK}_a$  in ionizacijski potencial sta določila Nakajima (229) in Iwaizumi (138).

Piridazin je neskončno topen v vodi, alkoholu, dioksanu in benzenu, slabše topen v etru in skoraj netopen v cikloheksanu (122). Nekateri alkilpiridazini, posebno 3-metil-piridazin (254) in 3,6-dimetil-piridazin (249) so izredno higroskopični.

Tjebbes (424) je izmeril sežigno toploto piridazina ( $566,59 \text{ kcal/mol}$ ) in izračunal tudi resonančno energijo. Nadalje so piridazinu določili magnetno susceptibilnost (94), interatomske razdalje (54) in termično stabilnost pri visokih temperaturah (140). Raziskovali so tudi polarografsko obnašanje piridazinov (216, 419).

## 2. Ultravijolični in infrardeči spektri piridazinov.

Piridazin in njegovi derivati so na področju UV spektroskopije razmeroma slabo obdelani. Korshun in sodelavci (162, 163) so na podlagi UV spektrov uspeli razlikovati piroleve derivate od piridazinovih. Biquard (28, 29) je na podlagi UV spektrov sklepal, da je produkt, ki nastane pri reakciji med fenilhidrazinom in maleinanhidridom v očetni kislini 1-fenil-3-hidroksi-6-piridazon in ne 1-anilino-maleinimid.

Spekter piridazina kaže v UV območju dva absorpcijska maksimuma, od katerih je maksimum pri daljši valovni dolžini močno odvisen od polarnosti topila (79, 86, 108)

$\lambda_{1\text{maks.}}$	= 250 m $\mu$	$\log \epsilon_{1\text{maks.}}$	= 3,0 (H <sub>2</sub> O, n-heksan)
$\lambda_{2\text{maks.}}$	= 340 m $\mu$	$\log \epsilon_{2\text{maks.}}$	= 2,6 (n-heksan)
$\lambda_{2\text{maks.}}$	= 300 m $\mu$	$\log \epsilon_{2\text{maks.}}$	= 2,6 (H <sub>2</sub> O)

Linnel (202) smatra, da je velika odvisnost drugega maksimuma od topila posledica vodikove vezi. Kvantnomehanski izračun predvideva absorpcijski maksimum pri 336 m $\mu$  (207). UV spektre piridazina so študirali še drugi (126). Posneli so tudi UV spekter piridazina v parni fazi (108) ter UV spekter piridazinium aniona v tetrahidrofuranu (69).

Konstitucijo 3-alkilpiridazinov s pomočjo UV spektroskopije je študirala vrsta avtorjev (102, 103, 242, 243).

Bolj podrobno so študirali zvezo med UV spektri in konstitucijo pri 6-(1H)-piridazonih in 3-hidroksi-6-(1H)-piridazonih. Ove-  
rend in sodelavci (243) so ugotovili, da obstaja 3-metil-6-(1H)-  
piridazon pretežno v laktamski tautomerni obliki, ker ima absorp-  
cijski maksimum 285 m $\mu$ , podobno kot 1-etil-3-metil-6-(1H)-pirida-  
zon, ki ima absorpcijski maksimum pri 290 m $\mu$ , dočim pa ima 3-me-

til-6-metoksi-piridazin absorpcijski maksimum pri 271 m $\mu$ .

Eichenberger in sodelavci (79) so izmerili UV spektre 86 derivatom piridazina in 6-(1H)-piridazona in preiskali odvisnost maksimalne absorpcije od substituent, podobno kot je že znano v benzenovi, pirolovi in pirimidinovi vrsti, kjer je uspelo poiskati pravilo, po katerem se da približno izračunati lego absorpcijskega maksimuma.

V tabeli I so navedeni nekateri inkrementi za 6-(1H)-piridazone:

T a b e l a 1

Povprečni premik abs.maksimuma v odvisnosti  
od substituent

Substituenta	Inkrement m $\mu$
1-metil	+ 5
3-metil	+ 4
5-metil	- 5
4-metil	- 7
1-fenil	+ 19
3-hidroksi	+ 21
3-metoksi	+ 17
5-klor	+ 6
4-klor	+ 7
3-klor	+ 10
5-cian	+ 38
4,5-dibrom	+ 13

Arndt in sodelavci (16) so študirali spektre 3-hidroksi-6-(1H)-piridazonov in N-monosubstituiranih derivatov in prišli do zaključka, da obstajajo te spojine kot 3-hidroksi-6-(1H)-piridazoni.

Podobno so ugotovili (82, 144, 391, 392), da obstaja 3,6-dimerkapto-piridazin v obliki 3-merkapt-6-(1H)-piridazin-tiona. Na osnovi podrobne študije UV in IR spektrov 3-hidroksi-6-(1H)-merkapt-piridazina in 3,6-dimerkapto-piridazina ter njunih O-metil in S-metil derivatov pa je Stanovnik (406) prišel do zaključka, da imajo te spojine eno hidroksilno oziroma merkapt- skupino, druga "tioamidna" skupina pa je dipolarna.

Tudi na področju IR in Ramanske spektroskopije so piridazin in njegovi derivati razmeroma malo obdelani. Prvi je podal IR spekter tekočega piridazina Barnes (20), vendar samo v omejenem območju med 750 in 2000  $\text{cm}^{-1}$ . Ito in sodelavci (137) so na osnovi posnetega IR in Ramanskega spektra domnevali, da ima piridazinska molekula simetrijo tipa  $C_{2v}$  in da je trak pri 964  $\text{cm}^{-1}$ , ki je IR in ramansko aktiven fundamentalen. To domnevo so s še podrobnejšo študijo potrdili Lord in sodelavci (204), ki so opredelili tudi vse ostale trakove po Herzbergovi shemi (393), podobno kot so to napravili za benzen (215) in piridin (11).

Na osnovi IR spektrov so proučevali tudi tautomerijo hidroksi in merkapt-piridazinov (391, 394, 406). Nitta in sodelavci (230) so na osnovi IR spektrov proučevali strukturo 3- in 4-aminopiridazina.

Od ostalih metod za proučevanje strukture piridazinske molekule naj omenim študijo elektronske spin resonance piridazinskega negativnega iona (431), NMR raziskave nekaterih piridazin-1-oksidov (425) in 3-hidroksi-6-(1H)-piridazona (147).



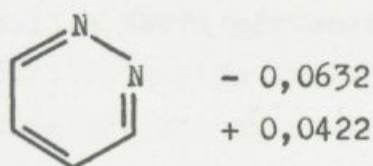
### III. KEMIJSKE LASTNOSTI IN REAKCIJE PIRIDAZINOV.

#### 1. Splošne kemijske lastnosti.

Piridazin spada v skupino šestčlenskih heteroaromatskih sistemov s pomanjkanjem  $\pi$ -elektronov v obroču. To pomanjkanje nastopi, podobno kot pri piridinu zato, ker obročna dušikova atoma, ki sta v orto-položaju privlačita k sebi  $\pi$ -elektrone iz obroča. Molekula piridazina je zato polarizirana, največja elektronska gostota je v bližini dušikovih atomov, najmanjša pa ob  $\alpha$  C-atomih.

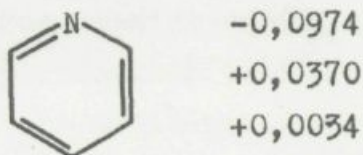
Že prvi približni izračuni molekularnega orbitalnega diagrama za piridazinovo molekulo (55, 239) so pokazali, da je elektronska gostota ob 3 oziroma 4 C atomu manjša kot ob 2 oziroma 4 C atomu pri piridinu in je zato možnost elektrofilnih substitucij na kateremkoli mestu v piridzinu mnogo manj verjetna kot pri piridinu na mestu 3.

Nadaljni točnejši izračuni (100, 239), posebno pa še zelo natančen izračun Browna (36, 37) pa je dal sledeč diagram (XXVI) elektronskih gostot v piridazinovi molekuli (diagram za piridin (XXVII) izračunan od istega avtorja za primerjavo):



+ 0,0210

(XXVI)



+ 0,0164

(XXVII)

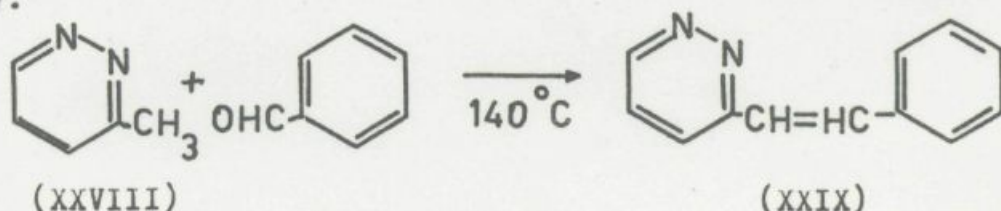
Iz diagrama je jasno razvidno da je elektronska gostota obročnih C atomov nizka in zato niso uspеле poizkušane elektrofilne substitucije kot n.pr. nitracija piridazina /68/. Nasprotno pa potekajo na vseh mestih v piridazinu dobro nukleofilne substitucije oziroma izmenjave.

Nadaljnja značilnost piridazinovega sistema je velika rezistenca napram oksidantom. Tako se n.pr. pri policikličnih sistemih, kot je fenzon, prej oksidirajo aromatski obroči kot pa piridazinov obroč (421). Tudi z drugimi oksidanti kot  $H_2O_2$  ali peroksi kislina mi poteče prej oksidacija do N-oksidov kot pa razgradnja obroča (254).

Piridazinov obroč je obstojen tudi napram reducentom. Tako ga ne hidrogenira vodik pri 3 atm ob prisotnosti Pd na azbestu, kot je bilo že omenjeno pri pridobivanju piridazina iz 3,6-diklorpiridazina (73). Tudi pri redukciji z natrijem v etanolu so izolirali le majhno količino 1,4-diaminobutana ob večini nereduciranega piridazina (211, 212).

Podobno kot piridin tvori tudi piridazin soli kot n.pr. hidrohlorenide, nadalje pikrate in dvojne soli z aurikloridom, platinokloridom, fosformolibdensko kislino in mercuri kloridom; zadnje so bile uporabljene tudi za karakterizacijo (24, 235, 421). Z metiljodidom tvori piridazin kvarterno amonijevo sol, podobno poteka kvarternizacija tudi pri alkilpiridazinih (218).

Metilne skupine na mestu 3 ali 4 pri metilpiridazinih so aktivirane in se dajo kondenzirati z aldehydi (33, 218). Tako na primer kondenzira 3-metilpiridazin (XXVIII) z benzaldehydom do (XXIX):



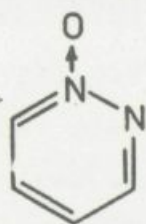
Podobno poteka tudi kondenzacija s ftalanhydridom.

## 2. kemijske reakcije piridazina in njegovih derivatov.

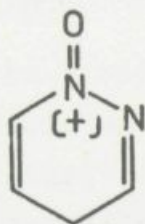
### I. Elektrofilne substitucije.

Kot je bilo že prej omenjeno so elektrofilne substitucije na piridazinovem obroču zaradi nizke gostote elektronov na obročnin C atomih onemogočene. Tako ni uspela nitracija piridazina z zmesjo  $H_2SO_4$  in  $KNO_3$  pri  $100^\circ C$ , kar so zelo ostri pogoji nitracije (68). Homer in sodelavci (117) so zato skušali izvesti nitracijo pri piridazinovih derivatih, ki imajo na jedru nukleofilne substitucije kot so  $-OH$  ali  $-CH_3$ . Pri teh derivatih je elektronska gostota na orto oziroma para mestih večja kot pri piridazinu in so s tem elektrofilne substitucije na teh mestih olajšane. Vendar pa nitracija ni uspela niti pri 6-(1H)-piridazinonu niti pri 3-metil-6-(1H)-piridazonu, pri zadnjem je potekla le oksidacija metilne skupine v karboksilno. Dixon in sodelavci (68) so nitrirali tudi 3-amino-piridazin, vendar tudi tu ni potekla nitracija na jedru, ampak na amino skupini, iz reakcijske zmesi so namreč izolirali samo 3-nitramino-piridazin.

Nitracija pa poteka pri piridazin N-oksidih na para mestu z ozirom na  $N \rightarrow O$  skupino. To mesto je namreč aktivirano zato, ker je z osnovno strukturo (XXX) v resonanci tudi struktura XXXI:



(XXX)



(XXXI)

Tako so nitrirali 3-metil-piridazin-1-oksida do 3-metil-4-nitropiridazin-1-oksida (145, 221, 222) in piridazin-1-oksida do 4-nitropiridazin-1-oksida (133, 134). Nitracija je uspela tudi pri raznih 3,6-disubstituiranih-piridazin-1-oksidih do 4-nitro spojin (132, 135, 136, 222).

Nekoliko lažje izgleda da poteka direktno halogeniranje piridazinovih derivatov, ki imajo na jedru nukleofilne substituentne. Tako so dobili pri kloriranju 1-fenil-3-metil-6-piridazina 4-kloro derivat (1, 105, 245, 267, 271). Tudi 3-hidroksi-1-fenil-6-piridazon da pri kloriranju s  $\text{PCl}_5$  3,4-diklor spojino (245). Pri direktnem kloriranju 1,3-dimetil-6-piridazona s klorom pri  $100^\circ\text{C}$  so izolirali 4-kloro in 4,5-dikloro derivat (118, 182, 296).

Podobno poteka tudi direktno bromiranje nekaterih 1-fenil-6-(1H)-piridazonov ob sorazmerno milih pogojih (242).

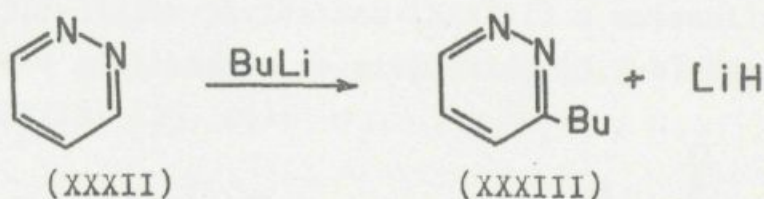
Piridazin N-oksidi se zelo lahko halogenirajo na para mestu k  $\text{N} \rightarrow \text{O}$  skupini. Tako so dobili pri kloriranju 3,6-dimetoksi-piridazin-1-oksida s  $\text{POCl}_3$  4-klorovo spojino z dobrim izkoristkom (124).

O nadaljnjih dveh elektrofilnih substitucijah piridazina in njegovih derivatov, t.j. sulfoniranju in alkiliranju po Friedel-Crafts-u v literaturi ni nobenih podatkov.

## 2. Nukleofilne substitucije.

Podobno kot pri piridinu, sta na piridazinovem obroču mesti 3 in 4 zaradi nizke elektronske gostote ugodni za nukleofilne substitucije. Kljub temu da je v literaturi navedenih veliko število nukleofilnih izmenjav (n.pr. izmenjava halogena z  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}$  itd. skupinami) pa so redki primeri direktne nukleofilne substitucije na piridazinovem obroču. Tako ni podatkov o direktnem aminiranju piridazina z natrijevim amidom, podobno kot znano pri

piridinu in drugih heterociklih (236). Izvršili so le direktno n-butiliranje piridazina (XXXII) z n-butillitijem do 3-n-butilpiridazina (XXXIII) (188):



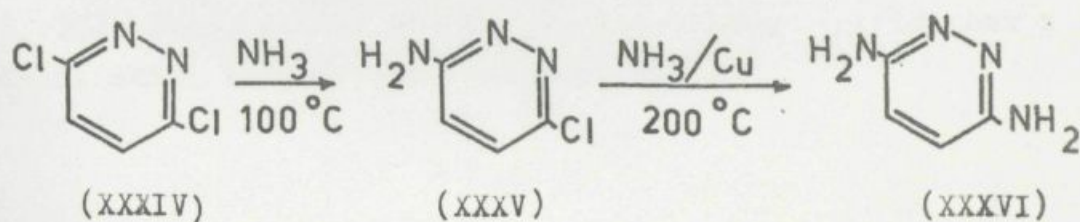
### 3. Nukleofilne izmenjave.

a) Izmenjava halogenov z amino-skupinami.

Nukleofilna izmenjava halogenov pri halogeno-piridazinih z amino skupinami poteka sorazmerno lahko. Reakcija 3-klorpiridazina z amoniakom poteka pri 150°C v vodni (244) in etanolni raztopini NH<sub>3</sub> (12, 117, 244) in že pri 100°C s tekočim amoniakom (106). Pod podobnimi pogoji poteka reakcija s primarnimi in sekundarnimi alifatskimi amini (271, 297).

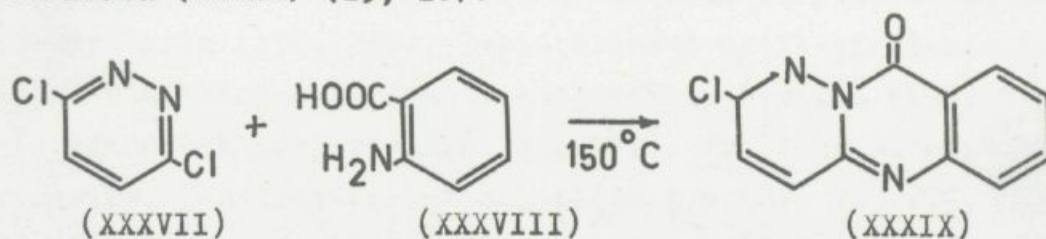
Z anilinom in drugimi aromatskimi amini reagirajo 6-substituirani-3-klorpiridazini pri 150-180°C (235, 375). 3-brompiridazin in 6-substituirani-3-brompiridazini reagirajo pri nižjih temperaturah z amoniakom in alifatskimi oziroma aromatskimi amini (235, 310).

Pri 3,6-diklorpiridazinu (XXXIV) izmenjava obeh klorov ne poteče enako lahko. Prvi klor reagira z amoniakom že pri 100°C in nastali 3-amino-6-klorpiridazin (XXXV) so dobili z 90% izkoristkom (73, 101, 200, 292, 350, 408). Izmenjava drugega klora do 3,6-diaminopiridazina (XXXVI) pa gre šele pri 200°C ob prisotnosti Cu katalizatorja (101):



Podobno kot z amoniakom poteče monosubstitucija 3,6-diklorpiridazina tudi s primarnimi in sekundarnimi amini (365) in substituiranimi anilini (121, 365, 376, 429).

Pri reakciji 3,6-diklorpiridazina (XXXVII) z antranilno kislino (XXXVIII) poteče ciklizacija do piridazino-(3,2-b)-kinazolonovega derivata (XXXIX) (25, 26):



Dobro preštudirana je reakcija med 3,6-diklorpiridazinom in p-amino-benzensulfonamidom s katero so dobili 3-klor-6-(p-benzensulfonamido)-piridazin, pomemben intermediat za terapevtske sulfonamide (56, 73, 119, 120, 121, 287, 306, 321, 360).

Dvojna izmenjava 3,6-diklorpiridazina s primarnimi in sekundarnimi amini poteka lažje kot z amoniakom (73, 127, 341, 365), še lažje pa poteka z anilinom in substituiranimi anilini (170).

Podobno kot 3,6-diklorpiridazin reagira z amini tudi 3,6-dibrompiridazin (73).

Substitucije 3,4,5-triklor in 3,4,6-triklorpiridazina z amoniakom, amini in hidrazinom je študiral Kuraishi (176, 177, 178, 179, 180) in je ugotovil da je najreaktivnejši klor na mestu 4. Podobno poteka izmenjava klora na mestu 4 tudi s p-amino-benzen-sulfonamidom (228).

Izmenjave klora pri 3-klor-6-(1H)-piridazinih potekajo težje in pri višjih temperaturah (71, 72, 324). Pri 3,4- in 3,5-diklor-6-(1H) piridazonu sta reaktivnejša klora na mestu 4 oziroma 5 (71, 72, 289, 307, 323), vendar poteče pri 4,4-diklor-6-piridazonu z alifatskimi amini tudi dvojna izmenjava (70).

Pri 4,5-dibrom-1-fenil-6-(1H)-piridazonu je reaktivnejši brom na mestu 4- (400), podobno tudi klor na mestu 4- pri 4,5-diklor-3-hidroksi-1-fenil-6-(1H)-piridazonu (342, 358).

Nasprotno pa je pri 4,5-diklor-6-(1H)-piridazonu reaktivnejši klor na mestu 5- (53).

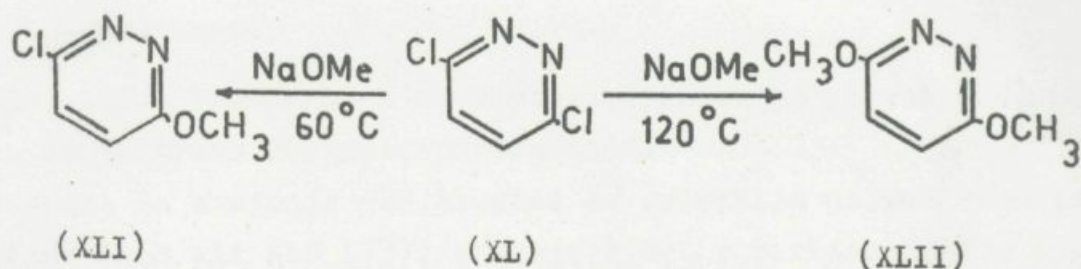
Podobno kot z amoniakom poteka substitucija klora pri klorpiridazinih tudi s hidrazin hidratom. Tako so pripravili 3-hidrazino-piridazin (198, 294), 3-hidrazino-6-metil-piridazin (269, 331), 3-hidrazino-6-piridazin karboksilno kislino (197, 278), 3-hidrazino-6-klor-piridazin (85, 272), različne substituirane piridazine, 3-hidrazino-6-fenil-piridazin (27, 76, 279, 285, 288, 322, 436) in 4-hidrazino-6-(1H)-piridazon (240).

Tudi pri piridazin-N-oksidih so izmenjali halogene z amini. Tako reagira 3,6-dimetoksi-5-klor-piridazin-1-oxid s substituiranimi amini tvoreč ustrezne 5-alkilamino-piridazine (128).

b) Izmenjava halogenov s hidroksi-, alkoksi- in ariloksi- skupinami.

Nukleofilna izmenjava halogenov s hidroksi- in alkoksi- skupinami poteka pri halogeno-piridazinih pod sorazmerno milimi pogoji. Tako so sintetizirali 3-metoksi-piridazin z dvournim refluksiranjem 3-klorpiridazina z Na-metilatom v metanolu (86). Na podoben način so sintetizirali tudi druge 3-alkoksi- in 3-ariloksi-piridazine z dobrim izkoristkom (98, 102, 106, 148, 242, 243, 254, 343, 382).

3,6-diklor-piridazin (XL) reagira z 1 molom Na-metilata pri 60°C do 3-metoksi-6-klor-piridazina (XLI), z 2 moli Na-metilata pri 120°C pa do 3,6-dimetoksi-piridazina (XLII) (73):



Pri milejših pogojih poteka torej izmenjava enega klora, pod ostrejšimi pa dveh. Na ta način so pripravili razne 3-alkoksi-, 3-ariloksi- in 3-hidroksi-6-klorpiridazine (73, 127, 174, 200, 220, 228, 304, 409, 417, 427), ter razne 3,6-bisalkoksi- in 3,6-bisariloksi-piridazine (73, 340, 347, 376, 408, 418, 420, 427). Podobno kot 3,6-diklor-piridazin reagirata tudi 3,6-dibrom- in 3,6-dijod-piridazin (62, 73, 310).

Pri 3,4,5-triklor- in 3,4,6-triklor-piridazinu je najbolj reaktiven klor na mestu 4- in se zelo lahko izmenja z metoksi skupino (81, 177), ostala dva klora pa je uspelo izmenjati samo pri 3,4,6-triklor-piridazinu (124).

3-klor, 4-klor-, 3,4-diklor- in 3,5-diklor-6-(1H)-piridazoni so manj reaktivni kot klorpiridazini, vendar poteče pri višjih temperaturah izmenjava halogenov z alkoksi- skupinami (70, 74, 290, 346). Pri 4,5-dibrom-1-fenil-6-(1H)-piridazonu je reaktivnejši brom na mestu 4-, tako, da je Sonn (400) izoliral samo 4-metoksi derivat.

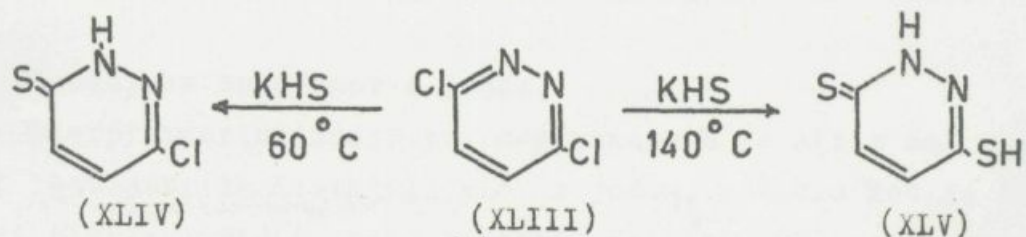
Tudi pri piridazin N-oksidih potekajo izmenjave halogenov z alkoksi skupinami. Tako so sintetizirali 3-metoksi-6-klor-piridazin-1-oksida iz 3,6-diklor-piridazin-1-oksida (223) in 3,4,6-trimetoksi-piridazin-1-oksida iz 3,6-dimetoksi-4-klor-piridazin-1-oksida (128).



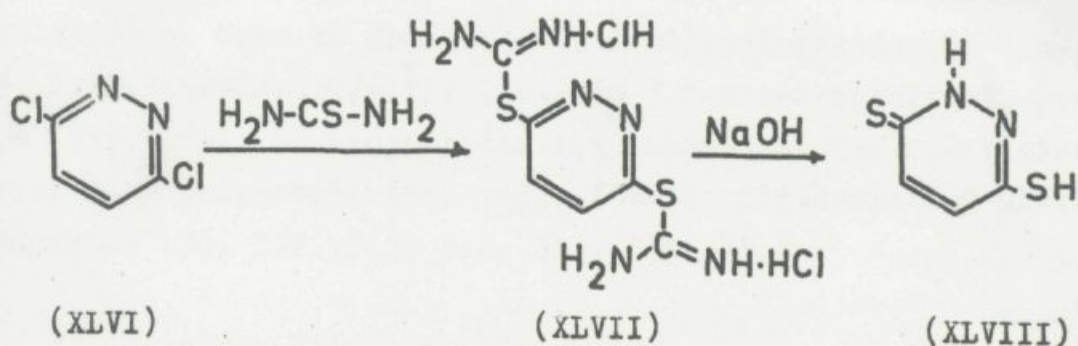
c) Izmenjava halogenov z merkapto-, alkilmerkapto- in arilmerkapto- skupinami.

Izmenjava halogenov z merkapto-skupinami je glavna sintetska metoda za pripravo merkapto-piridazinov.

Kot reagent za uvajanje -SH skupine se uporablja največ etanolno raztopino NaSH ali KHS (73), redkeje  $P_4S_{10}$  v piridinu (52). Tako so Gregory s sodelavci (104) dobili z dobrim izkoristkom 3-metil-6-(1H)-piridazintion iz 3-metil-6-klor-piridazina z etanolno raztopino NaSH pri segrevanju na  $80^{\circ}C$ . Druey in sodelavci (73) so dobili pri reakciji 3,6-diklor-piridazina (XLIII) z 1 molom KHS pri sobni temperaturi 3-klor-6-(1H)-piridazintion (XLIV), z 2 moloma etanolne raztopine KHS pri  $140^{\circ}C$  pa 3-merkapto-6-(1H)-piridazintion (XLV):



Po tej metodi so pripravili razne 3-substituirane-6-(1H)-piridazintione (77, 155, 157, 262, 291, 381, 417) in 3,5,6-trifenil-4-merkapto-piridazin (401). Kumagai (171, 172, 317) je sintetiziral 6-(1H)-piridazintione preko vmesnih izotiuronium kloridov. Tako je dobil pri reakciji 3,6-diklor-piridazina (XLVI) z 2 moloma tiosečnine pri refluktiranju v etanolu vmesno izotiuronium sol (XLVII), ki razpade po naalkaljenju v 3-merkapto-6-(1H)-piridazintion (XLVIII):



Podobno kot s KHS poteka izmenjava halogenov pri piridazinih tudi z Na- in K-merkaptidi. Tako so sintetizirali večje število 3-alkilmerkpto-, 3-arilmerkpto-, 3,6-bis-alkilmerkpto, 3,6-bis-arilmerkpto-piridazinov (73, 127, 136, 155, 157, 283, 409, 418) ter nekatere 3,4,5-trialkilmerkpto-piridazine (52).

d) Izmenjava halogenov z jodom.

Klorpiridazini imajo pri segrevanju s HJ ali z NaJ v acetonu to lastnost, da izmenjajo klor z jodom, podobno kot je to znano pri alkil-kloridih. Tako je dobil Gabriel (98) pri kratkotrajnem segrevanju 3-klor-piridazina s HJ s slabim izkoristkom 3-jod-piridazin. Izkoristek je pri tej metodi slab zato, ker poteka kot konkurenčna reakcija redukcija do piridazina, posebno še pri nekoliko višji temperaturi (98).

Coad in sodelavci so uporabili pri pripravi 3,6-dijod-piridazina Na-jodid v acetonu. Pri dodatku malo HJ, ki služi kot katalizator, poteče reakcija hitro in brez tvorbe stranskih produktov.

e) Izmenjava halogenov z drugimi skupinami.

Z nukleofilnimi izmenjavami halogenov so pripravili še nekatere piridazinove derivate. Tako so dobili pri reakciji 3,6-diklor-piridazina z  $\text{NH}_4\text{SCN}$  v acetonu 3-tiociano-6-klor-piridazin(154)

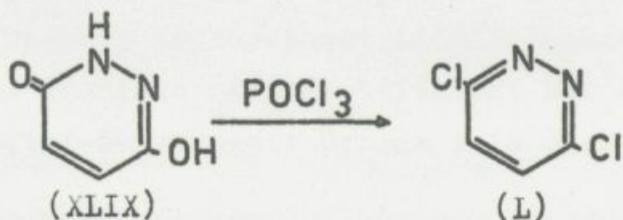
Klorpiridazini reagirajo tudi z natrijevimi solmi alkil- in aril-sulfonatov. Tako so dobili 3-alkilsulfonil-piridazine (284, 318), 3-arilsulfonil-piridazine (261) in 3,6-bis-arilsulfonil-piridazine (259, 261). Iz klorpiridazinov in Na-soli O-alkil-tiofosfornih kislin so pripravili tudi večje število piridazinil-O-alkil-tiofosfatov (35, 312, 313, 314, 315, 339, 351).

f) Izmenjava drugih skupin.

1. Izmenjava -OH skupin s halogeni.

Ker ne uspe direktno halogeniranje piridazina, je izmenjava -OH skupin pri piridazonih edina pomembna metoda za pripravo klorpiridazinov in brompiridazinov. Kot reagent za uvedbo klora se je najbolj obnesel fosforoksiklorid, manj pa fosforpentaklorid. Tako reagira 6-(1H)-piridazon s prebitnim  $\text{POCl}_3$  že pri  $70^\circ\text{C}$ , izkoristek 3-klorpiridazina pa je 60% (86). Po tej metodi so pripravili 3-metil-6-klor-piridazin (142, 148, 168, 243, 244) in večje število 3-substituiranih-6-klor-piridazinov (9, 71, 72, 68, 105, 106, 117, 148, 98, 184, 193, 235, 311).

3,6-diklor-piridazin (L) so prvi sintetizirali Mizzoni in sodelavci (217) iz 3-hidroksi-6-(1H)-piridazona (XLIX) s prebitnim  $\text{POCl}_3$ :



Zgornjo metodo za pripravo 3,6-diklor-piridazina so nekateri avtorji še modificirali, predvsem čiščenje surovega produkta in tako dobili boljši izkoristek (62, 76, 92, 121, 127, 217, 273, 328, 336, 357). Sintetizirali so na ta način tudi 4,5-substituirane

3,6-diklorpiridazine (188, 217).

Podobno kot klorpiridazine lahko sintetiziramo tudi brompiridazine, le da uporabimo pri reakciji prebitek fosforpentabromida ali pa zmes  $PBr_5 + POBr_3$  (217, 345, 347, 335). Zmes 68% 3,6-dibrompiridazina in 32% 3,6-diklorpiridazina, ki jo uporabljamo za sintezo 3-metoksi-6-(p-amino-benzen-sulfanilamido)-piridazina, so dobili z dobrim izkoristkom pri reakciji med 3-hidroksi-6-(1H)-piridazona in zmesjo  $POCl_3$  in  $Br_2$  (308).

## 2. Izmenjava -OH skupine z merkapto skupino.

Kljub temu, da je glavna metoda za pripravo merkapto-piridazinov izmenjava halogenov s -SH skupinami, so jih nekateri avtorji sintetizirali direktno iz piridazonov. Tako so dobili 3-metil-6-(1H)-piridazintion pri refluktiranju 3-metil-6-(1H)-piridazona v ksilenu s  $P_4S_{10}$ , vendar je bil izkoristek zelo slab (104). Z nekoliko boljšim izkoristkom so pripravili nekatere 3-substituirane-6-(1H)-piridazintione pri uporabi  $P_4S_{10}$  v piridinu (77).

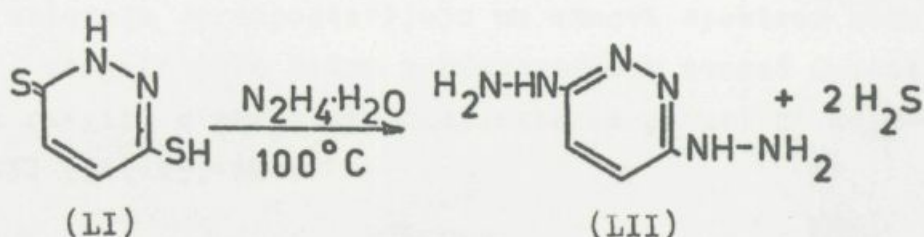
## 3. Izmenjava -OH skupine z amino skupino.

Buchererjevo reakcijo so na primeru 3-metil-6-(1H)-piridazona študiral Gregory in sodelavci (104); reakcija je potekla z vodno raztopino amoniaka in Na-sulfita pri  $240^\circ C$ , vendar je bil izkoristek 3-metil-6-amino-piridazina zelo slab.

## 4. Izmenjava -SH skupine z amino skupino.

3-merkapto-6-(1H)-piridazintion reagira z anilinom in substituiranimi anilini pri  $150^\circ C$  tako, da se izmenja ena merkapto skupina z arilamino skupino ob izhajanju  $H_2S$ . S to reakcijo so sintetizirali večje število 3-arilamino-6-(1H)-piridazintionov (375).

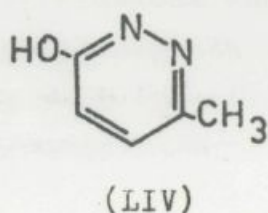
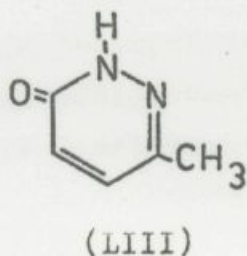
S hidrazin hidratom se izmenjata obe merkapto skupini pri 3-merkapto-6-(1H)-piridazin-tionu. Tako je dobil Druey (73, 249, 344) z dobrim izkoristkom 3,6-dihidrazino-piridazin (LII) pri refluksiranju 3-merkapto-6-(1H)-piridazin-tiona (LI) s prebitnim hidrazin hidratom:



#### 4. Modifikacije substituent.

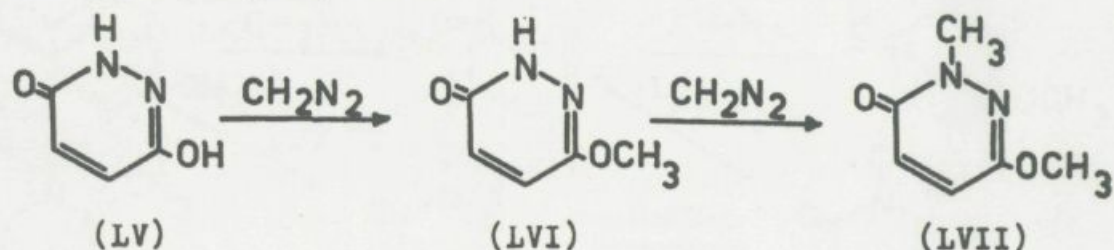
##### a) Modificirane -OH skupine

Od modificiranih -OH skupin pri piridazonih je najbolj obdelano metiliranje oziroma alkiliranje in aciliranje. Metiliranje 6-(1H)-piridazonov v alkalnem mediju da izključno N-metilne derivate. Literatura navaja več primerov N-metiliranja (14, 15, 16, 102, 148, 153, 243, 254), vendar je Arndt (14,15,16) dobil pri metiliranju 3-metil-6-(1H)-piridazona s CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> s slabim izkoristkom 3-metil-6-metoksi-piridazin. Arndt razlaga da reagira z diazometanom samo "laktim oblika" (LIII) "hetero tautomernih oblik" (LIII) in (LIV) in tvori 6-metoksi-derivat, laktam oblika pa je premalo kislja, da bi reagirala z diazometanom, za kar govori dejstvo da iz reakcijske zmesi ni izoliral niti najmanjše količine 1,3-dimetil-6-(1H)-piridazona:

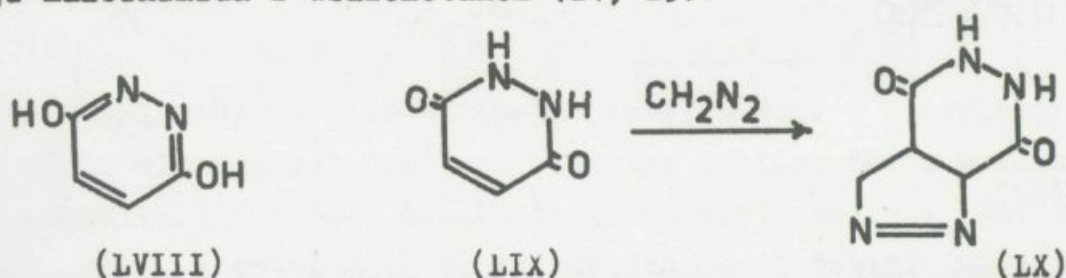


N-alkilne derivate 6-(1H)-piridazona so dobili tudi pri reakciji z drugimi alkilhalogenidi, dialkilsulfati, z  $\alpha$ - in  $\beta$ -kloraklinami in estri z  $\beta$ -kloralkoholi in  $\beta$ -kloramini (75, 153, 186, 187, 270, 295, 288, 309, 331).

V zvezi s strukturo 3-hidroksi-6-(1H)-piridazona so zelo podrobno študirali metiliranje z diazometanom. 3-hidroksi-6-(1H)-piridazon za katerega predpostavljajo na osnovi spektrov strukturo LV (73, 79), reagira zelo hitro z diazometanom tvoreč O-metil-derivat LVI, ki reagira s prebitnim diazometanom počasi do N-,O-dimetil-derivata LVII (14, 15, 16):

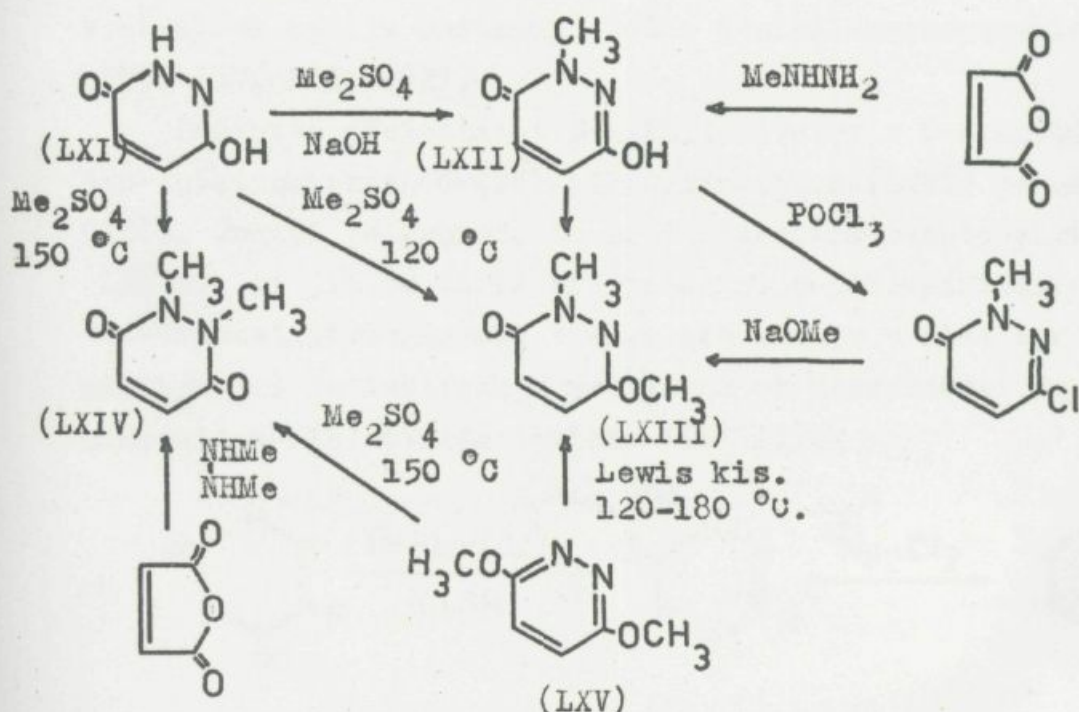


Arndt (14, 15, 16) zato predpostavlja da struktura LVIII ni verjetna ker pri metiliranju z diazometanom ni dobil 3,6-dimetoksi-piridazina; pravtako ni verjetna dilaktam oblika s strukturo LIX, ker se pri reakciji ne tvori pirazolinov derivat LX, kot pri reakciji maleinimida z diazometanom (14, 15):



Metiliranje 3-hidroksi-6-(1H)-piridazona (LXI) z dimetilsulfatom v alkalnem mediju vodi do N-metilderivata (LXII), ki reagira s prebitnim dimetilsulfatom do N-,O-dimetil derivata (LXIII)

in N-,N-dimetil-derivata (LXIV). Strukturo spojnin (LXIII) in (LXIV) so potrdili s sintezo iz maleinanhidrida in metil- in sim. dimetil-hidrazina. Tudi 3,6-dimetoksi-piridazin (LXV) se premesti ob prisotnosti dimetilsulfata, metiljodida in kislin po Lewisu pri 120-180°C v derivata (LXIII) in (LXIV), kot je razvidno iz spodnje tabele:

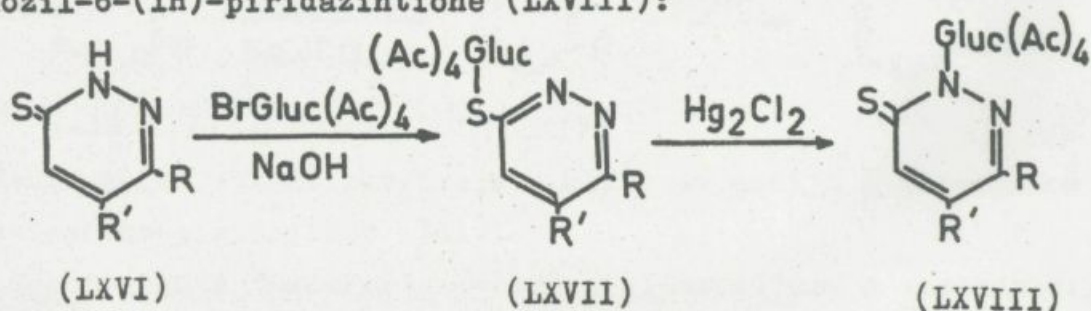


3-hidroksi-6-(1H)-piridazon reagira tudi z benzilkloridom, z estri klormravljinske in klorocetne kisline ter z nekaterimi -kloralkoholi tvoreč N-substituirane derivate (91, 146, 256, 257, 349, 410), z dvema moli benzilklorida pa so dobili O-,N-dibenzil-derivat (428). Z acetanhidridom se acetilira 3-hidroksi-6-(1H)-piridazon do O-acetil-derivata (300, 370), z nekaterimi acilkloridi in anhidridi pa so dobili monoacilne derivate za katere ni ugotovljeno ali so O-acil oziroma N-acil derivati (275, 334).

b) Modificirane -SH skupine.

Metiliranje 6-(1H)-piridazintiona z metiljodidom ali dimetilsulfatom v alkalnem mediju poteka na žveplu tako, da nastane 3-metilmerkpto-piridazin (104). Tudi pri alkiliranju 3-substituiranih-6-(1H)-piridazintionov z različnimi alkilhalogenidi, estri kloroacetne kisline in nekaterimi amidi kloroacetne kisline v alkalnem mediju nastanejo vedno 6-alkil-merkpto-piridazini (155, 157, 168, 262).

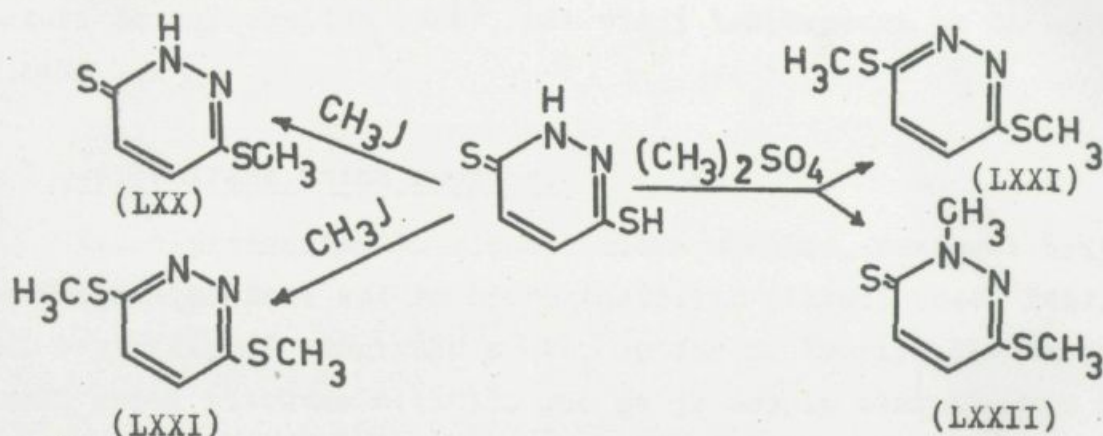
Zanimivo premestitev S-alkilderivatov v N-alkilderivate pri 3,4-substituiranih-6-(1H)-piridazintionih (LXVI) je odkril Wagner (430). Opazil je namreč, da se 6-glukozilmerkpto-piridazini (LXVII), ki jih je dobil pri reakciji 6-(1H)-piridazintionov z -tetraacetilbromglukoza v alkalnem mediju v alkalnem mediju premestijo pri refluktiranju v toluenu ob prisotnosti  $Hg_2Cl_2$  v N-glukozil-6-(1H)-piridazintione (LXVIII):



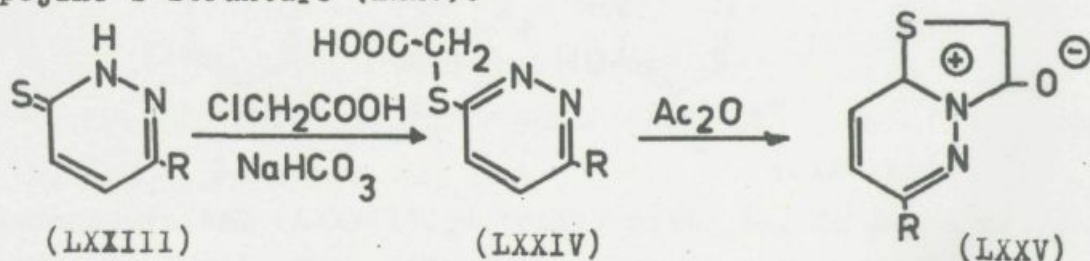
Tudi 3-merkpto-6-(1H)-piridazintion reagira z dvema moli metiljodida v alkalnem mediju do 3,6-dimetilmerkpto-piridazina (73). Še podrobneje je študiral metiliranje 3-merkpto-6-(1H)-piridazintiona (LXIX) Kumagai (167), ki je ugotovil, da nastane pri metiliranju z 1 molom metiljodida v alkalnem mediju samo 3-metilmerkpto derivat (LXX), pri metiliranju z 2 moloma metiljodida pa 3,6-dimetilmerkpto-piridazin (LXXI), pri metiliranju z dimetilsulfatom v NaOH pa nastane poleg večine 3,6-dimetilmerkpto-piridazina tudi manjša količina 1-metil-3-metilmerkpto-6-



(1H)-piridazintiona (LXXII):



6-(1H)-piridazintioni reagirajo tudi s kloroacetno kislino v alkalnem mediju do 6-karboksi-metilmerkaptopiridazinov (LXXIV) (258, 303), Ohta (234) pa je te cikliziral v acetanhidridu v mezoionske spojine s strukturo (LXXV):



Piridazin-6-(1H)-tioni reagirajo v alkalnem mediju z bromcianom do 6-tiociano-piridazinov (361).

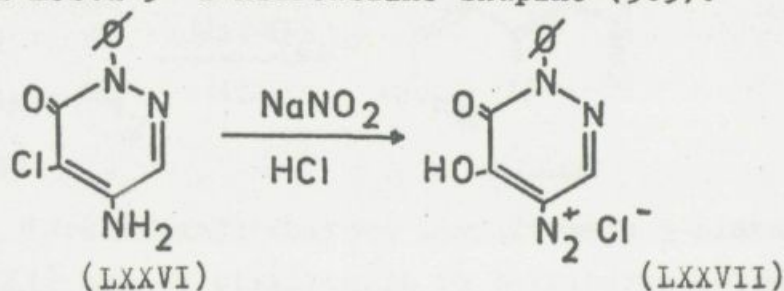
Acetiliranje 3-merkaptopiridazintiona z acetanhidridom da 3-acetilmerkaptoderivat (167), acetiliranje z acetilkloridom pa vodi do 3-acetilmerkapto- in 3,6-bis-acetilmerkaptoderivata (73). Pri benzoiliranju z benzoilkloridom je izoliral Kumagai (167) 1-benzoil-3-merkaptopiridazin in 1,2-dibenzoil-3,6-piridazindition.

Merkapto skupine pri piridazintionih se dajo oksidirati z jodovico do disulfidov (167, 171, 409), s  $\text{HNO}_3$  pa do sulfonskih kislin (415), podobno kot je to znano pri alifatskih in aromatskih merkaptospojinah. 3-alkilmerkaptopiridazini se oksidirajo s

KMnO<sub>4</sub> v ledoctu do sulfonov (105), s H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> v ledoctu pri nižji temperaturi do aulfoksidov (416), pri višji temperaturi pa do sulfonov (416).

c) Modificirane amino skupine.

Amino-piridazini so slabo bazične spojine, vendar tvorijo v vodi stabilne soli kot so hidrokloridi in pikrati (244, 246). 3-amino-piridazini reagirajo s HNO<sub>2</sub> vendar ne tvorijo diazonijeve soli ampak nitrozamine(101), pač pa je uspelo diazotiranje 1-fenil-4-amino-5-klor-6-(1H)-piridazona (LXXVI) ob istočasni izmenjavi klora na mestu 5- s hidroksilno skupino (305):

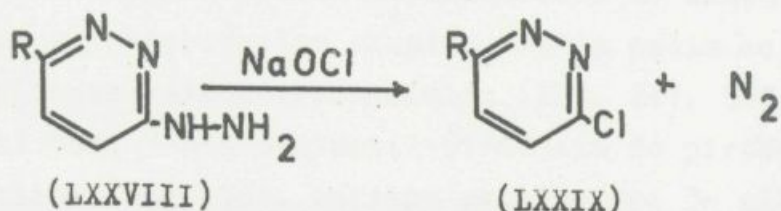


Diazonijeva sol (LXXVII) je toliko obstojna, da se da pripraviti na fenole (305). Nitracija 3-aminopiridazina ne poteče na jedru, pač pa se tvori 3-nitramino-piridazin (68).

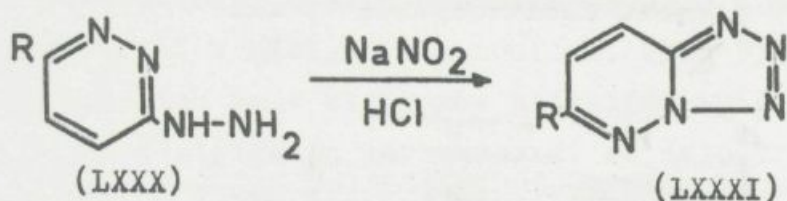
Acetiliranje amino-piridazinov z acetanhidridom daje monoacetil derivate (200, 244). Iz različnih 3- in 4-amino-piridazinov so po konvencionalnih metodah pripravili veliko število sulfonamidov (12, 73, 105, 106, 244, 245, 260, 266, 268, 277, 267, 265, 330, 332, 333, 327, 355, 366, 371, 413, 426).

Podobno kot aminopiridazini reagirajo tudi hidrazinopiridazini z mineralnimi kislinami, tvoreč obstojne soli (198, 269, 294). Z aldehidi in ketoni reagirajo normalno do ustreznih hidrazonov (73, 198). 3-hidrazino-piridazini (LXXVIII) se v močno kislem oksidirajo z NaOCl do neobstojnih diazonijevih soli, ki razpadejo

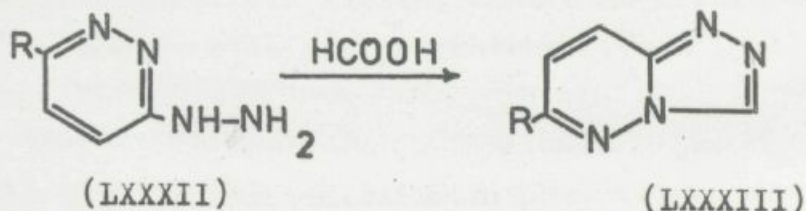
v klor-piridazine (LXXIX) in dušik (201):



Diazotiranje 3-hidrazino-piridazinov (LXXX) v očetni kislini ne vodi do 3-azido-piridazinov pač pa poteče ciklizacija do tetrazolo-(1,5-b)-piridazinov(LXXXI) (181, 362, 414):



Tudi pri formiliranju oziroma acetiliranju 3-hidrazino-piridazinov (LXXXII) poteče ciklizacija do s-triazolo-(4,3-b)-piridazinov (LXXXIII) (181, 199, 279, 293, 414):



Pri 3,6-dihidrazino-piridazinu poteka ciklizacija v triazolov oziroma v tetrazolov obroč samo z eno hidrazino skupino, druga pa se normalno acilira oziroma pretvori v azidno skupino (130).

c) Ostale modificirane skupine.

Metilne skupine pri metilpiridazinih se lahko oksidirajo s permanganatom v karboksilne skupine. Na ta način so sintetizirali več piridazin-karboksilnih kislin (117, 247, 383). Podobno so oksidirali tudi 3-hidroksimetil-piridazin do piridazin 3-karboksilne kisline (59, 338). Metilne skupine pri 3- ali 4-metil-piridazinih so aktivirane in se dajo kondenzirati z aldehidi (33, 142, 218) in ftalanhidridom (245).

Piridazinkarboksilne kisline se z alkoholi ob prisotnosti kislin kot katalizatorjev normalno zaestrijo (6, 153, 175, 274, 405). Estri piridazinkarboksilnih kislin se dajo z amonolizo z amoniakom pretvoriti v kislinske amide (141, 281, 337, 377, 434), s hidrazin hidratom pa v kislinske hidrazide (96, 213, 326, 378).

3- in 4-piridazin karboksamidi se dajo pretvoriti s segrevanjem s  $\text{PCl}_5$  v 3- in 4-ciano-piridazine, ki so sicer dostopni tudi z direktno ciklizacijo cianacethidrazida z 1,2-dikarbonilnimi spojinami (142, 369, 422).

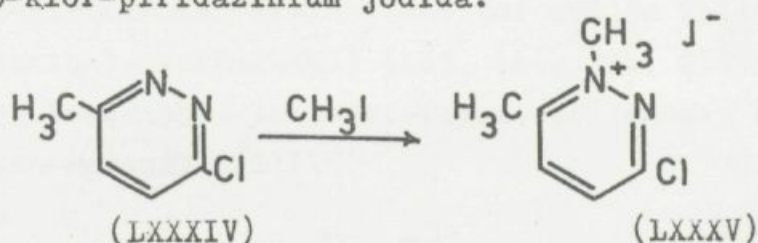
Obratno pa so hidrolizirali cianopiridazine v žvepleni kislini do piridazinkarboksilnih kislin, katere so z dekarboksilacijo prevedli v enostavnejše piridazinove derivate (384).

5. Ostale reakcije.

a) Kvarternizacija piridazinov.

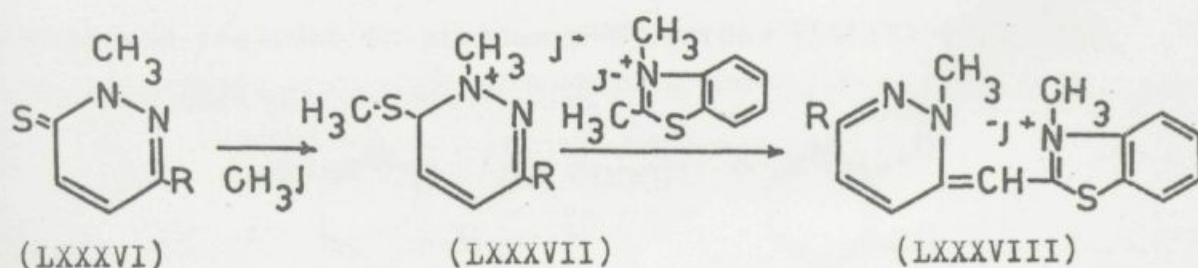
Sam piridazin reagira hitro z metiljodidom in tvori obstojni 1-metil-piridazinium jodid (32, 218). Tudi z drugimi alkilhalogenidi se tvorijo mono kvarterne soli (32). Pri substituiranih piridazinih substituenti ali olajšajo kvarternizacijo ali pa jo otežkočijo. Duffin in sodelavci (77), ki so proučevali kvarternizacijo večjega števila 3- in 6-substituiranih piridazinov, so ugotovili, da skupine s pozitivnim induktivnim učinkom (+I)

aktivirajo sosednji dušikov atom, skupine z negativnim induktivnim efektom (-I) pa ga deaktivirajo in onemogočijo kvarternizacijo. Tako da 3-klor-6-metil-piridazin (LXXXIV) z metiljodidom samo 1,6-dimetil-3-klor-piridazinium jodid (LXXXV) brez primesi izomernega 2,6-dimetil-3-klor-piridazinium jodida:



Tudi alkilne skupine na mestu 4- aktivirajo dušikov atom v para položaju, tako da dajo 4-metil-, 4-etil- in 4-izopropil-piridazin izključno 1-metil-piridazinium jodide (83, 218). Kvarternizacija enega dušika poteče tudi pri tetrahidro-piridazinih (352).

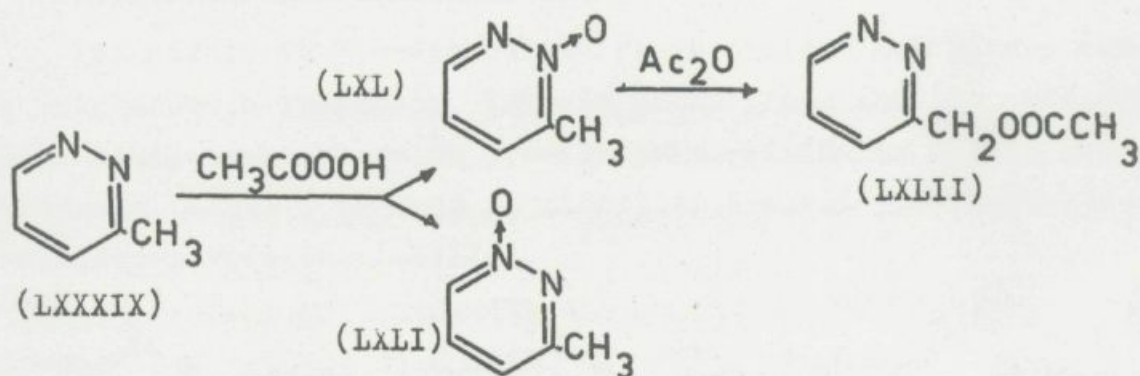
3-substituirani 1-metil-6-(1H)-piridazintioni (LXXXVI) reagirajo z metiljodidom do kvarternih soli (LXXXVII), ki reagirajo z 2,3-dimetilbenzotiazolium jodidom pri 120°C do cianskih barvil, tipa LXXXVIII (77, 276, 353, 354, 359):



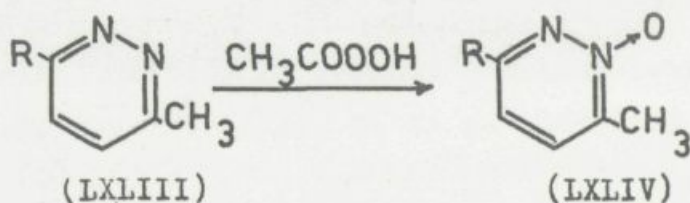
b) Oksidacija piridazinov do piridazin-N-oksidov.

Piridazinov obročni sistem, ki je sicer zelo obstojen na-  
 pram oksidantom, oksidirajo organske peroksikislino do piridazin-  
 N-oksida. Tako poteče oksidacija samega piridazina s peroksiocetno

kislino do piridazin-1-oksida že pri sobni temperaturi (132, 160, 224). Pri substituiranih piridazinih nastanejo izomerni 1- in 2-oksidi, vendar vplivajo substituenti na razmerje ene in druge izomere. Tako nastane pri oksidaciji 3-metil-piridazina (LXXXIX) pretežno 3-metil-piridazin-2-oxid (LXL) ter manjša količina 3-metil-piridazin-1-oksida (LXLI) (165, 166, 221, 232). Strukturo (LXL) potrjuje reakcija z acetanhidridom, pri kateri nastane acetat-3-piridazin-metanol: (LXLII)



Tudi ostali 3-metil-piridazini (LXLIII) ki so na mestu 6-substituirani s -fenilno, -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -OH in -NH<sub>2</sub> skupinami se oksidirajo pretežno do piridazin-2-oxidov (LXLIV) (221, 222, 225, 226, 263):

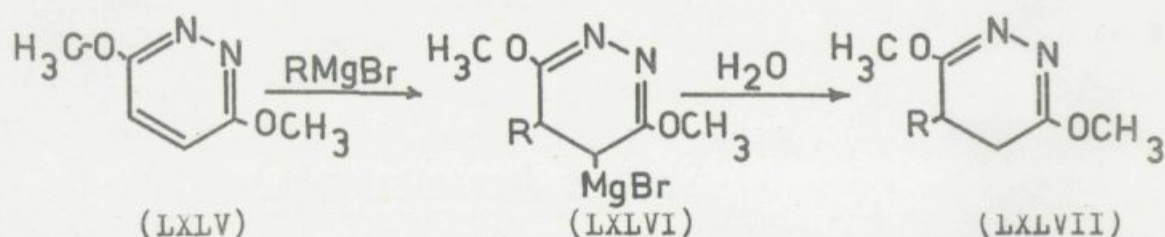


Nasprotno pa nastane pri oksidaciji 3-metoksi-piridazina samo 3-metoksi-piridazin-1-oxid (124, 125, 136, 227), pri oksidaciji 3-alkoksi-6-klor-piridazinov samo piridazin-1-oksidi (135) pri oksidaciji 3-amino- in 3-alkilamino-piridazinov pa zmes piridazin-1-oxidov in piridazin-2-oxidov (131, 373).

Substituente na mestu 4- in 5- imajo manjši vpliv na mesto oksidacije, tako da se tvori zmes piridazin-1-oksidov in piridazin-2-oksidov (233, 372). Zelo težko poteče oksidacija 3,6-diklor-piridazina, se peroksikislino se namreč hidrolizira samo do 3-klor-6-(1H)-piridazina, pač pa se oksidira s peroksifitalno kislino v etru (133, 374).

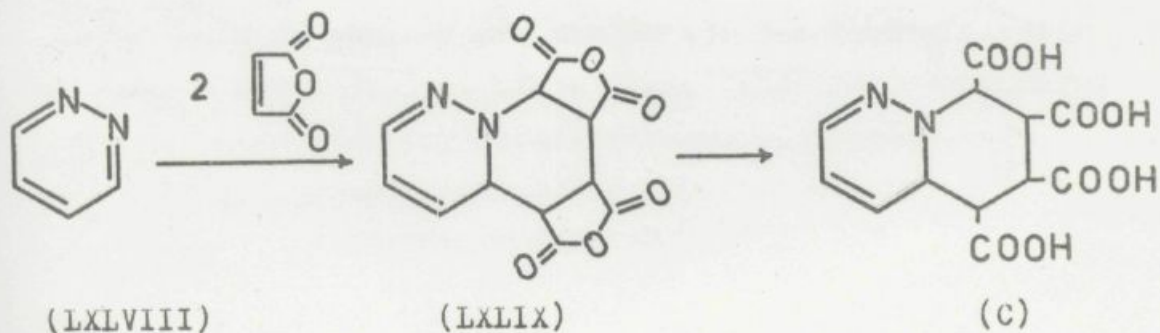
c) Reakcije adicije na piridazine.

Pri nekaterih 3,6-disubstituiranih piridazinih poteka adicija Grignardovih reagentov. Tako je dobil Crossland (57, 64) pri adiciji alkil-Mg-bromidov na 3,6-dimetoksi-piridazin (LXLV) vmesne produkte (LXLVI), ki dajo po hidrolizi 4-alkil-3,4-dimetoksi-4,5-dihidro-piridazine(LXLVII):

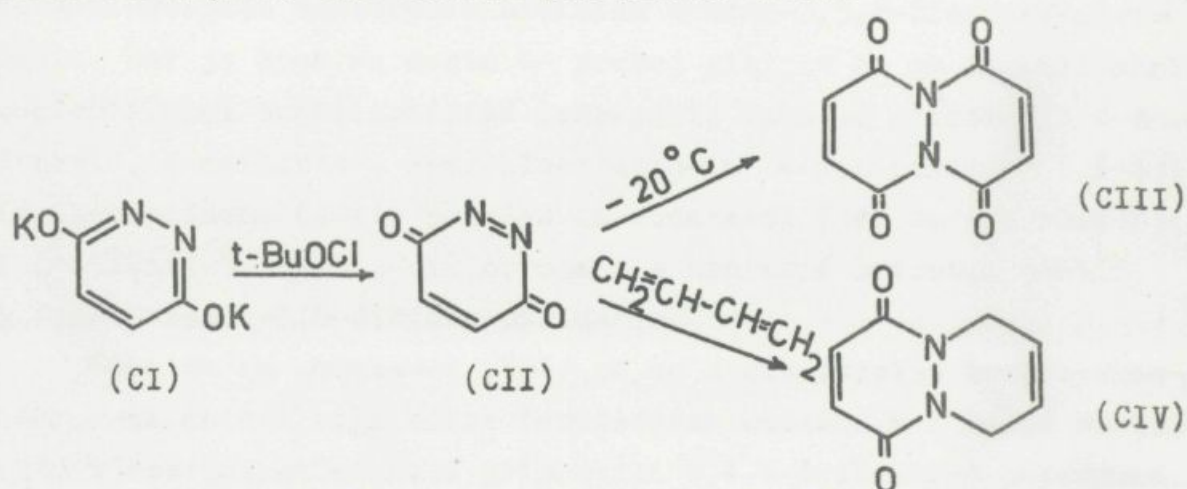


Analogno reagira z alkil-Mg-bromidi tudi 3,6-diklor-piridazin (64).

Na piridazin (LXLVIII) se adirata 2 mola maleinanhidrida, pri čemer nastane adukt (LXLIX), ki da po hidrolizi tetrakarbonsilno kislino (c) (63):

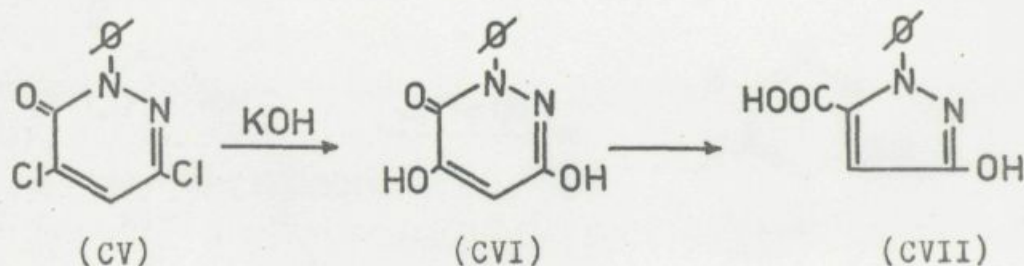


Pri oksidaciji K-soli 3-hidroksi-6-(1H)-piridazona (CI) s t-butil-hipokloritom (61) ali Pb-tetraacetatom (150) pri temperaturi  $-75^{\circ}\text{C}$  se tvori zelo neobstojni 3,6-piridazin-dion (CII), ki že pri  $-20^{\circ}\text{C}$  razpade v 1,4,6,9-tetraokso-piridazino-(1,2-a)-piridazin (CIII). Spojina (CII) je tudi močno dienofilna in tvori z butadieni že pri  $-20^{\circ}\text{C}$  Diels-Alderjeve adukte, t.j. 1,4-diokso-piridazino-(1,2-a)-6,9-dihidro-piridazine (CIV):



d) Skrčitev piridazinovega obroča.

Maki in sodelavci (209, 210) so opazili, da pri reakciji 1-fenil-3,5-diklor-6-(1H)-piridazona (CV) s prebitnim KOH ni nastal 1-fenil-3,5-dihidroksi-6-(1H)-piridazon (CVI), pač pa je potekla skrčitev obroča do 1-fenil-3-pirazol-karboksilne kisline (CVII):



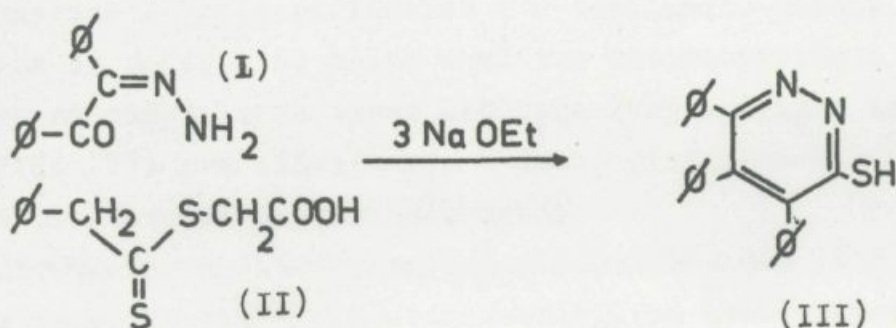


IV. TRIFENIL-PIRIDAZINI.

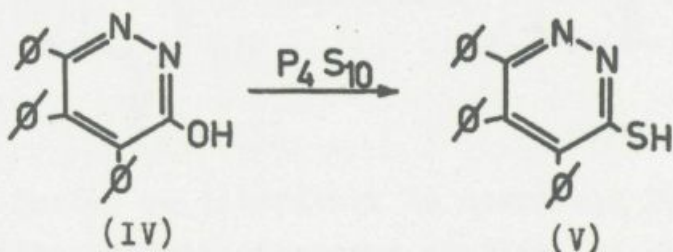
Sinteze v vrsti trifenil-piridazinov so sorazmerno malo obdelane. Tako so z direktno ciklizacijo cis-dibenzoil-stirena s hidrazin hidratom pripravili 3,4,6-trifenil-piridazin (401, 402, 403). Sprio (401) je pripravil s ciklizacijo cis-2-brom-1,2-dibenzoil-stirena s hidrazin hidratom 4-brom-3,5,6-trifenil-piridazin. Ker je brom na mestu 4- precej gibljiv so ga z različnimi nukleofilnimi substitucijami izmenjali. Tako so pripravili 4-hidroksi-, 4-merkapt-, 4-metilmerkapt- in 4-fenilamino-3,5,6-trifenil-piridazin (401). Breslau in sodelavci (34) so pri reakciji 1,2-difenil-3-benzoil-ciklopropana s hidrazin hidratom dobili 3,4,6-trifenil-1,6-dihidro-piridazin.

Schmidt in sodelavci (384) pa so s ciklizacijo benzil-monohidrazona in etilnega estra fenilocetne kisline z 1 molom Na-etilata v absolutnem etanolu pripravili 4,4,6-trifenil-3-piridazon.

Ker ni bil še sintetiziran 4,5,6-trifenil-piridazin-3-tion in njegovi derivati sem obdelal sinteze teh. 4,5,6-trifenil-3-piridazin-tion sem pripravil na dva načina. S kondenzacijo ekvimolarnih količin benzil-monohidrazona (I) in karboksimetil estra ditiofenil-ocetne kisline (II) s tremi moli Na-etilata z refluktiranjem v absolutnem etanolu:

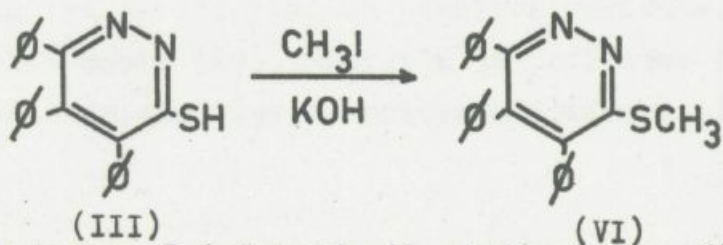


Pri drugem načinu sinteze pa sem izhajal iz 4,5,6-trifenil-3-piridazona (VI) (384), katerega sem z refluktiranjem s prebitnim  $P_4S_{10}$  v toluenu pretvoril v 4,5,6-trifenil-3-piridazin-tion (V):



Spojini (III) in (V) imata identično tališče brez depresije, tudi IR spektra obeh spojin sta identična.

4,5,6-trifenil-3-piridazin-tion sem z metiljodidom v etanolnem KOH pretvoril v 4,5,6-trifenil-3-metilmerkaptopiridazin (VI):

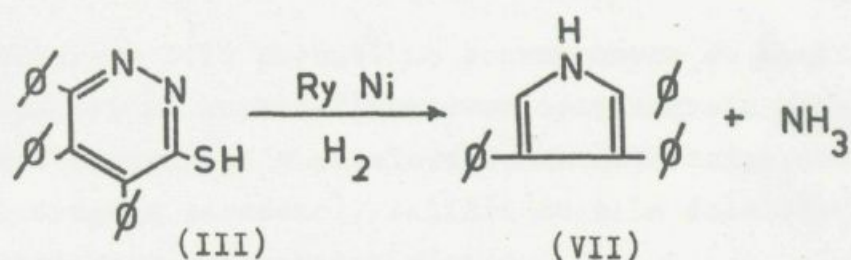


Pri poizkusu priprave 3,4,5-trifenilpiridazina z odžveplanjem 4,5,6-trifenil-3-piridazintiona z Raney nikljem pa je potekla skrčitev obroča do 2,3,4-trifenilpirola.

Pretvorba piridazinovih derivatov v pirolove derivate je objavil Lemal (185), ki je s kislinami kot katalizatorji pretvoril delno hidrogenirane 1-tozilpiridazine v N-tozilamino-pirole. Na drugi strani pa do sedaj niso znane skrčitve heterocikličnih obročev pri reduktivnem odžveplanju eksocikličnega žvepla (113); tako je dobil Duffin (77) pri odžveplanju 6-fenilpiridazin-tiona z Raney nikljem pričakovani 3-fenilpiridazin.

Odžveplanje 4,5,6-trifenil-3-piridazin-tiona (III) z Raney nikljem in pretvorba v 2,3,4-trifenilpirol (VII) poteče pri re=

fluktiranju v etanolu:



Strukturo, doslej po literaturi še neznanega 2,3,4-trifenil-pirola je potrdila najprej elementna analiza, ki ustreza navedeni formuli. IR spekter kaže močno absorpcijo pri  $3460 \text{ cm}^{-1}$ , ki je karakteristična za sekundarno NH-skupino, ne kaže pa absorpcije okoli  $1565 \text{ cm}^{-1}$ , ki je značilna za piridazinov obroč (22, 137, 204). Nadalje daje spojina pozitivno barvno reakcijo s p-dimetilaminobenzaldehydom, ki je značilna za pirolove derivate, ki imajo substituirana alfa-mesta (89). Reakcija je pozitivna že z nekaj gamma spojine, kar je značilno za polisubstituirane pirole.

## E K S P E R I M E N T A L N O D E L O

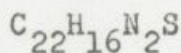
UV spektri so bili posneti na Beckmannovem DU spektrofotometru, IR spektri na Perkin-Elmerjevem spektrografu model 21 (določeni kot suspenzije v nujolu ali heksaklorbutadienu (HKB), razen če ni drugače navedeno), tališča so bila določena na Koflerjevem mikroskopu z ogrevalno mizico.

### Karboksimetilester ditiofenil-ocetne kisline (156)

Iz 16,5 g Mg in 82,2 g benzilklorida pripravimo v 300 ml etra v dušikovi atmosferi Grignardovo spojino in jo počasi dokapavamo k dobro mešani ledenomrzli raztopini 76,5 g  $CS_2$  v 150 ml etra. Mešamo še eno uro pri  $0^{\circ}C$  in nato pustimo stati preko noči brez hlajenja. Nato dodamo k rumeni reakcijski zmesi 400 g ledu in v ločniku ločimo spodnjo vodno plast od zgornje eterne, ki jo zavržemo. Vodni raztopini dodamo raztopino 64,2 g klorocetne kisline in 38,0 g natrijevega karbonata v 250 ml vode med dobrim mešanjem. Po par minutah se izločijo drobni rumeni kristali natrijeve soli ditiofenilacetne kisline. Reakcijsko zmes pustimo stati v hladilniku 48 ur pri  $0^{\circ}C$ . Med tem časom strdne v rumeno kristalinično maso. Tej masi dodamo med močnim mešanjem in hlajenjem raztopino 45 ml žveplene kisline v 50 ml vode. Izpade rumeno olje. Reakcijski zmesi dodamo 200 ml etra, odločimo eterne plast, jo sušimo z natrijevim sulfatom in uparimo v vakuumu. Preostalo olje, karboksimester-ditiofenil-ocetne kisline strdne v rumene kristale. Izkoristek spojine cca 80 g (55%).

4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazin-tion

1,72 g (0,075 mol) natrija raztopimo v 125 ml absolutnega etanola in dodamo 16,20 g (0,075 mol) karboksimetilestra ditiofenilocetne kisline in 11,20 g (0,050 mol) benzil monohidrazona. Refluktiramo 30 minut in dodamo raztopino 2,30 g (0,100 mol) natrija v 50 ml absolutnega etanola. Refluktiramo še tri ure, alkohol odparimo v vakuumu in nakisamo z 2 N HCl do pH = 3. Izpade oljnata oborina, ki jo ločimo in prelijemo s 30 ml etra. Izpade rumena oborina, ki jo odnučamo in izpiramo z etrom. Tališče surovega produkta je 260-295°C. Po prekristalizaciji iz toluena dobimo rumene iglice s tališčem 303-304°C. Izkoristek surovega produkta: 4,20 g (25%).



mol.masa = 340,40

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
C = 77,63 %	C = 77,53 %
H = 4,74 %	H = 4,76 %
N = 8,23 %	N = 8,02 %
S = 9,40 %	S = 9,17 %

UV spekter:

v C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH: λ maks. = 380 mμ      ε = 23.800

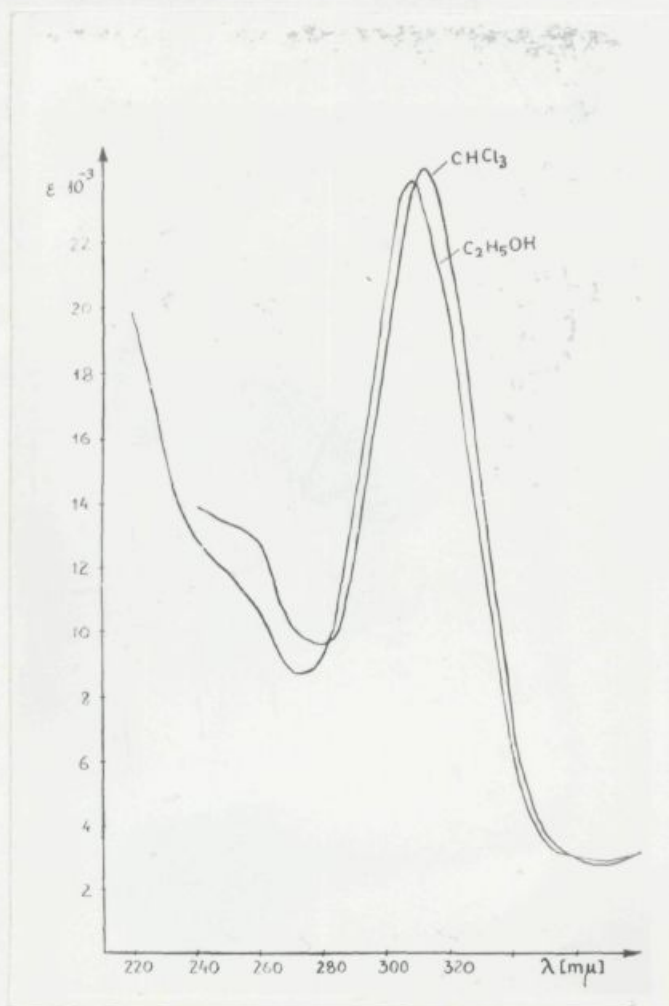
v CHCl<sub>3</sub>: λ maks. = 314 mμ      ε = 24.400

IR spekter:

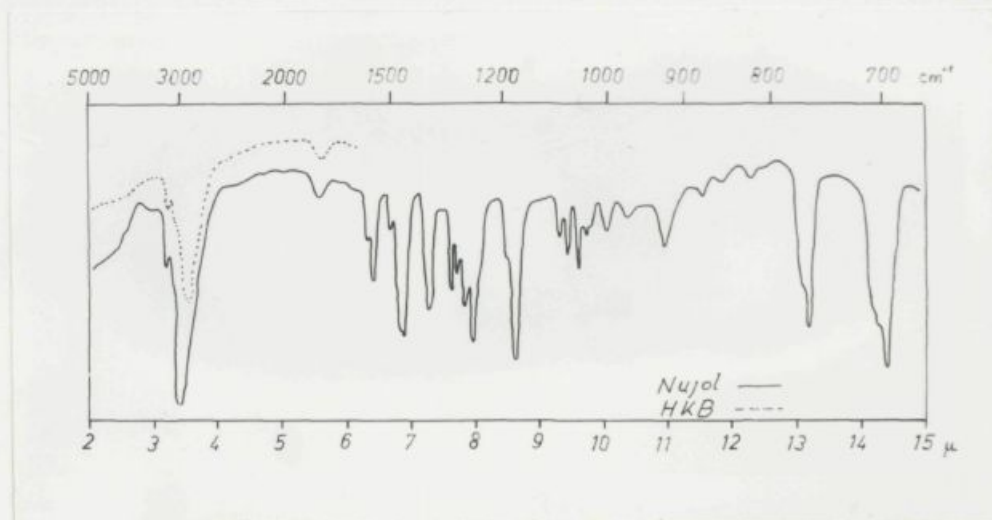
v nujolu; maksima: 3150, 1794, 1642, 1581, 1555, 1493, 1456, 1445, 1375, 1312, 1297, 1279, 1258, 1179, 1160, 1098, 1063, 1043, 1031, 998, 917, 870, 768, 763, 706, 699 cm<sup>-1</sup>

v HKB; maksima: 3145, 2857, 1770 cm<sup>-1</sup>

UV spekter 4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazin-tiona



IR spekter 4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazin-tiona



4,5,6-trifenil-3-metilmerkpto-piridazin

1,00 g ( 0,0033 mol) 4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazin-tiona raztopimo v 3,5 ml 1 N NaOH (0,0035 mol) in dodamo 5 ml etanola. Tej raztopini dodamo 5,00 g (0,0035 mol) metiljodida in močno stresamo pol ure. Rjavkasto oborino, ki takoj izpade odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 0,95g (93%). Tališče surovega produkta je 170-200°C. Po prekrystalizaciji iz zmesi etanol:voda v razmerju 1:1 z dodatkom malo aktivnega oglja dobimo lahno rumenkaste kristale s tališčem 202°C.



Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	N = 7,90 %	N = 8,05 %
	S = 9,03 %	S = 8,90 %

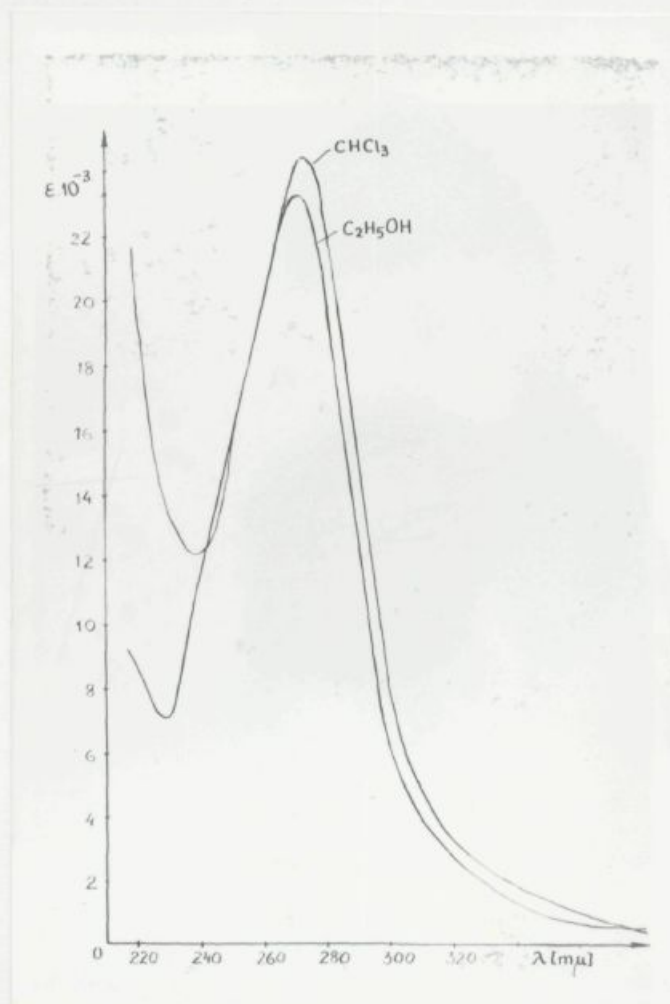
UV spekter:

v $C_2H_5OH$ :	$\lambda_{maks.} = 270 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 23.200$
v $CHCl_3$ :	$\lambda_{maks.} = 272 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 24.500$

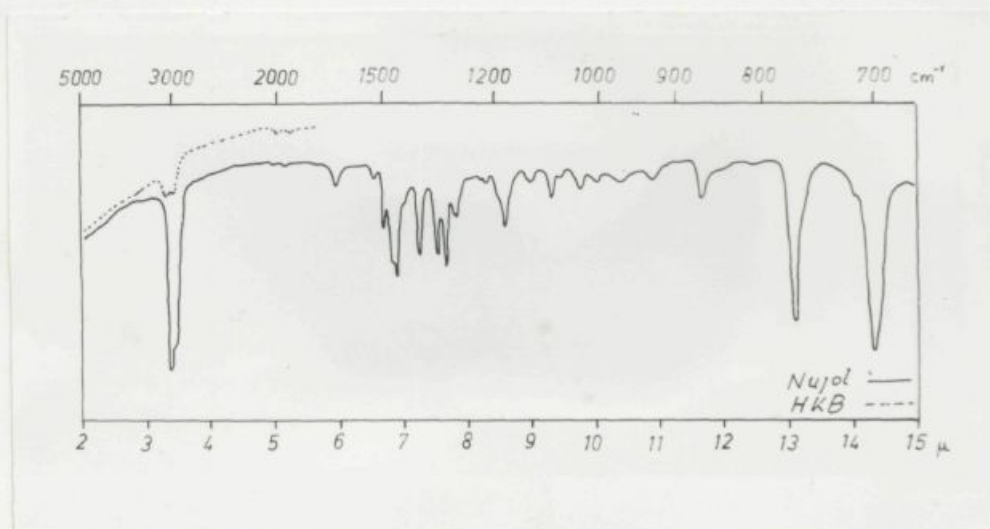
IR spekter:

v nujolu; maksima:	2924, 2865, 1675, 1524, 1486, 1456, 1443, 1376, 1325, 1295, 1274, 1205, 1166, 1115, 1075, 1026, 964, 916, 859, 766, 715, 702 $cm^{-1}$
v HKB;	maksima: 3021, 2915 $cm^{-1}$

UV spekter 4,5,6-trifenil-3-metilmerkpto-piridazina



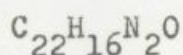
IR spekter 4,5,6-trifenil-3-metilmerkpto-piridazina





4.5.6-trifenil-3-(2H)-piridazon (384).

V 200 ml absolutnega etanola raztopimo 1,26 g (0,055 mol) natrija in dodamo 12,60 g (0,055 mol) benzilmonohidrazona in 13,50 g (0,085 mol) etilnega estra fenilocetne kisline. Refluktiramo tri ure in alkohol odparimo v vakuumu. Ostanek topimo v vodi in nakisamo z 2N HCl do pH = 5. Izpadli produkt odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 10,2 g (58%). Tališče je neostro in je 170-270°C. Produkt topimo v 50 ml 2N NaOH, odfiltriramo in izoborimo s HCl 1:1; oborino odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 3,5 g (20%). Tališče spojine je 291-293°C. Po prekristalizaciji iz toluena dobimo brezbarvne iglice s tališčem 294-295°C. /Lit.(92) tališče 276°C/.



mol.masa = 324,37

Analiza:	teoretično	ugotovljeno:
	N = 8,64 %	N = 8,68 %

UV spekter:

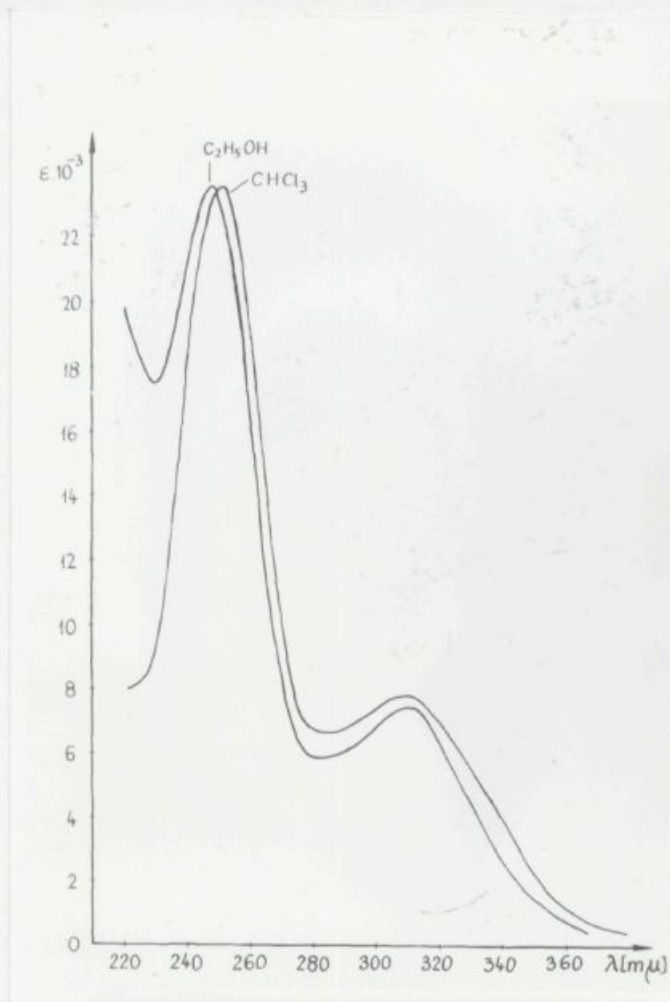
v C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH :	$\lambda_{maks.} = 246 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 22,500$
	$\lambda_{maks.} = 305 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 7.030$
v CHCl <sub>3</sub> :	$\lambda_{maks.} = 248 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 23.800$

IR spekter:

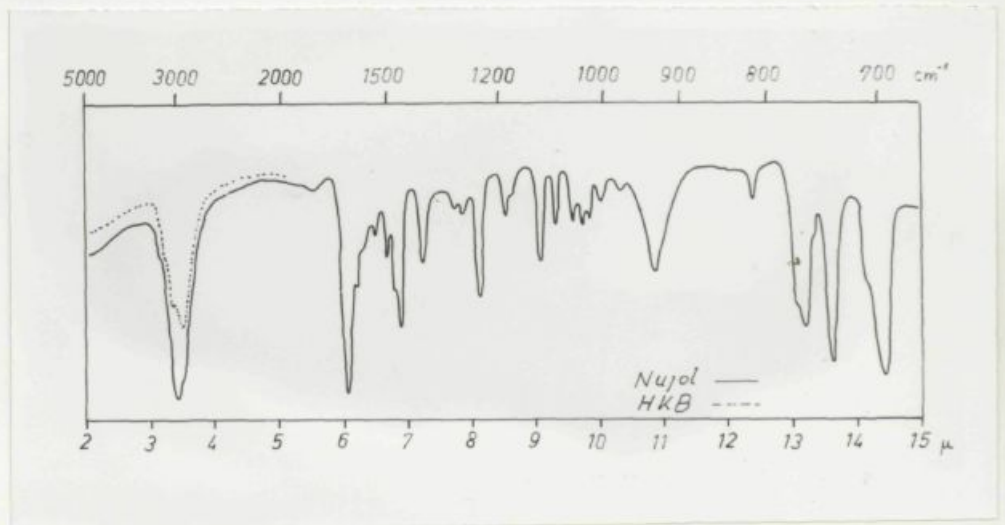
v nujolu; maksima: 2899, 1818, 1642, 1603, 1582, 1531, 1490, 1460, 1447, 1376, 1290, 1271, 1230, 1170, 1101, 1074, 1044, 1031, 1016, 1000, 923, 807, 762, 738, 697 cm<sup>-1</sup>

v HKB; maksima: 2985, 2857 cm<sup>-1</sup>

UV spekter 4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazona

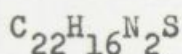


IR spekter 4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazona



4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazin-tion.

3,2 g /0,01 mol/ 4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazina reflukti-  
ramo s 6 g  $P_4S_{10}$  v 100 ml brezvodnega toluena, 3 ure. Se vročo  
reakcijsko zmes filtriramo. Po ohlajenju izpadlo rumeno obori-  
no odnučamo in izpiramo z etrom. Izkoristek 1,80 g (50%). Tali-  
šče je neostro 170-250°C. Surovi produkt nato topimo v zmesi 10ml  
2 N NaOH in 10 ml etanola, filtriramo in oborimo z 2 N HCl. Obori-  
no odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 0,60 g (17%). Tališče  
spojine je 293-295°C. Spojina ne kaže depresijo tališča s 4,5,6-  
trifenil-3-(2H)-piridazin-tionom sintetiziranim z direktno cikli-  
zacijo.



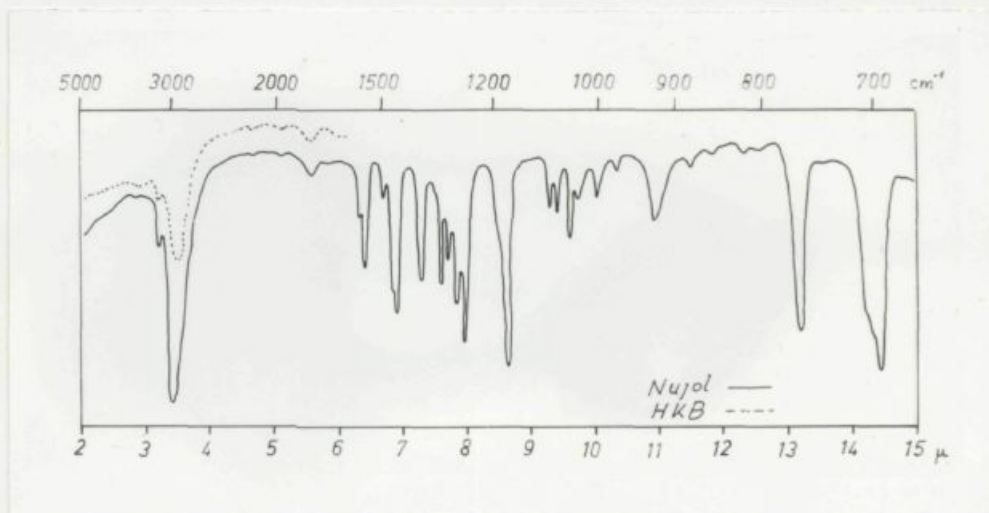
mol.masa = 340,40

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	S = 9,40%	S = 9,20%

IR spekter:

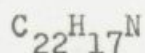
v nujolu; maksima: 3148, 1795, 1640, 1580, 1555, 1495, 1458,  
1447, 1374, 1312, 1297, 1279, 1259, 1179,  
1159, 1098, 1062, 1043, 1031, 998, 917, 870,  
768, 763, 706, 699  $cm^{-1}$   
v HKB; maksima: 3145, 2857, 1773  $cm^{-1}$

IR spekter 4,5,6-trifenil-3-(2H).piridazin-tiona.



2,3,4-trifenil-pirol.

2,00 g (0,006 mol) 4,5,6,-trifenil-3-(2H)-piridazin-tiona raztopimo v 80 ml etanola in 15 ml konc. amoniaka in dodamo 20 g sveže pripravljene Raney niklja W 6 (411). Refluktiramo eno in pol ure, nato etanol odparimo v vakuumu na volumen 25 ml in dodamo 30 ml vode. Izpade bela oljnata oborina, ki jo odnučamo, izpiramo z vodo in sušimo v vakuumu nad KOH. To oljnato oborino nato suspendiramo v 30 ml n-heksana, belo oborino, ki takoj izpade odnučamo in še izpiramo z n-heksanom. Izkoristek 0,38 g (21%). Tališče surovega produkta je neostro in je 160-167°C. Po pre-kristalizaciji iz cikloheksana dobimo bele iglice s tališčem 168°C.



$$\text{mol.masa} = 295,40$$

Analiza	teoretično	ugotovljeno
	C = 89,46 %	C = 89,00 %
	H = 5,80 %	H = 5,93 %
	N = 4,74 %	N = 4,82 %

UV spekter:

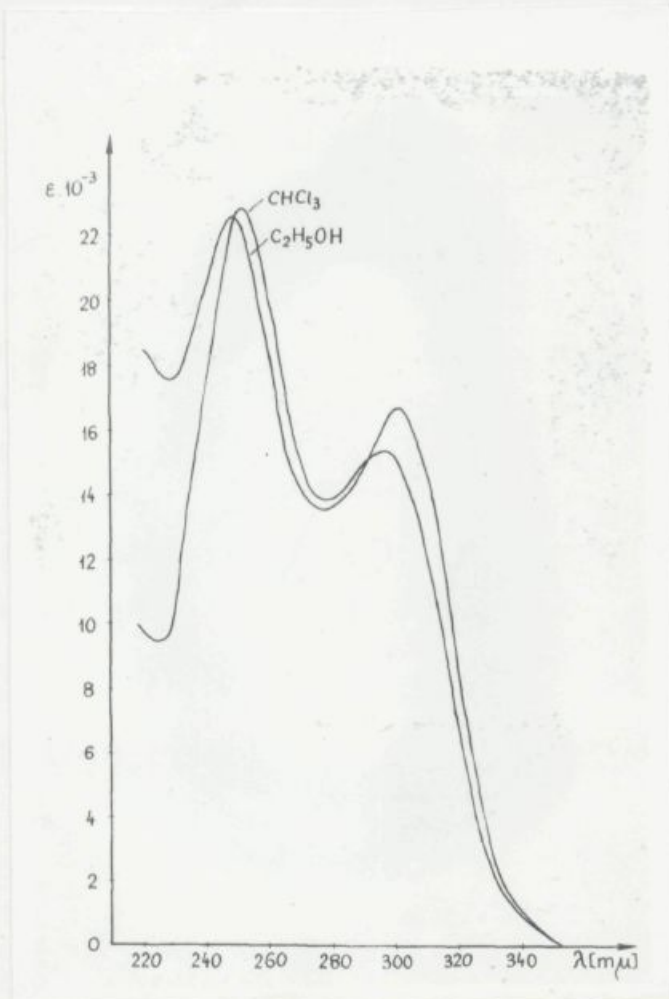
v $C_2H_5OH$ :	$\lambda_{\text{maks.}} = 249 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 22.420$
v $CHCl_3$ :	$\lambda_{\text{maks.}} = 248 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 22.900$

IR spekter:

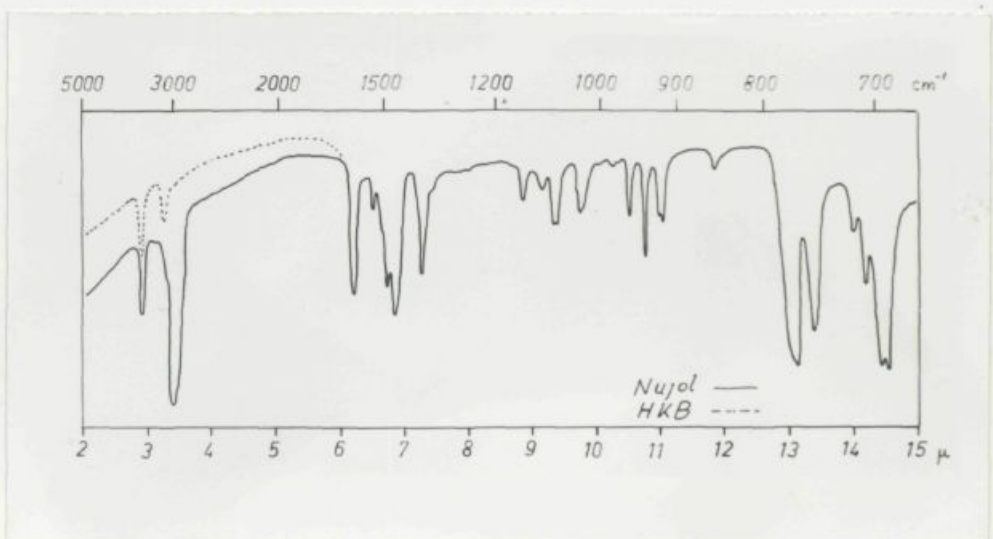
v nujolu; maksima: 3425, 2915, 1600, 1527, 1499, 1481, 1453, 1437, 1376, 1129, 1091, 1072, 1064, 1026, 952, 931, 911, 906, 843, 767, 756, 616, 707, 698, 693 $\text{cm}^{-1}$

v HKB; maksima: 3425, 3049  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 2,3,4-trifenil-pirola

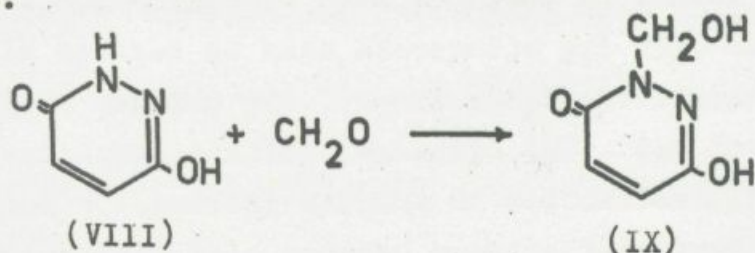


IR spekter 2,3,4-trifenil-pirola



V. HIDROKSI- in AMINO-METILIRANJE PIRIDAZINOV.

Reakcija hidroksi- in amino-metiliranja (Mannichova reakcija) so študirali le pri 6-(1H)-piridazonih in pri 3-hidroksi-6-(1H)-piridazonih. Gregory in sodelavci so dobili pri reakciji 3-metil-6-(1H)-piridazona s formaldehidom monohidroksi metilni derivat za katerega so na osnovi UV spektrov ugotovili, da je 1-hidroksimetil-3-metil-6-(1H)-piridazon. Hidroksimetiliranje poteka torej na obročnem dušiku, podobno kot poteka pri celi vrsti heterocikličnih spojin s -CO-NH-skupino (115). Hellmann (114, 301) je nadalje ugotovil da tudi 3-hidroksi-6-(1H)-piridazon (VIII), ki ima laktamizirano samo eno amidno skupino, reagira z enim molom formaldehida tvoreč 1-hidroksimetil-3-hidroksi-6-(1H)-piridazon (IX):

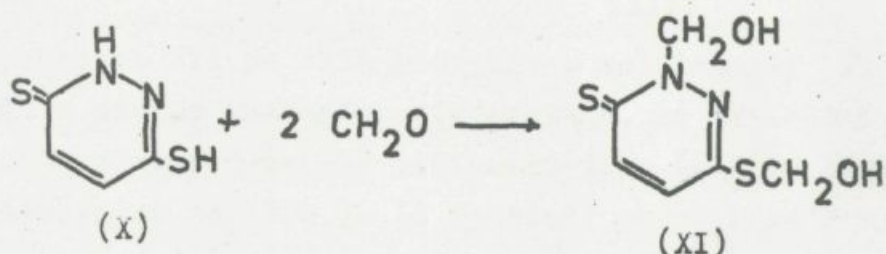


Tudi pri aminometiliranju t.j. pri reakciji piridazona z 1 molom formaldehida in 1 molom sekundarnega ali primarnega amina se veže aminometilna skupina na obročni dušik. Tako so dobili s to reakcijo večje število substituiranih 1-aminometil-6-(1H)-piridazonov (114, 280, 282, 301).

Podobno kot 6-(1H)-piridazoni reagirajo tudi 4,5-dihidro-6-(1H)-piridazoni s formaldehidom tvoreč 1-hidroksimetilne derivate (313). Te so s tionilkloridom pretvorili v 1-klormetilne derivate, te pa s  $P_4S_{10}$  v metanolu do piridazinil-tiofosfatov, ki imajo insekticiden učinek (312, 313, 351).

Reakcija hidroksi- in amino-metiliranja merkapto-piridazinov še ni bila izvršena, zato sem obdelal predvsem to. Kot izhodne spojine sem uporabil 3-merkapto-6-piridazin-tion, 3-metilmerkapto-6-piridazin-tion in 3-klor-6-(1H)-piridazin-tion.

3-merkapto-6-(1H)-piridazin-tion (X) reagira nasprotno kot 3-hidroksi-6-(1H)-piridazon z dvema moloma formaldehida. Izoliral sem bis-hidroksilni derivat za katerega sem ugotovil, da je N-,S-bis-bishidroksimetilna spojina s strukturo (XI):

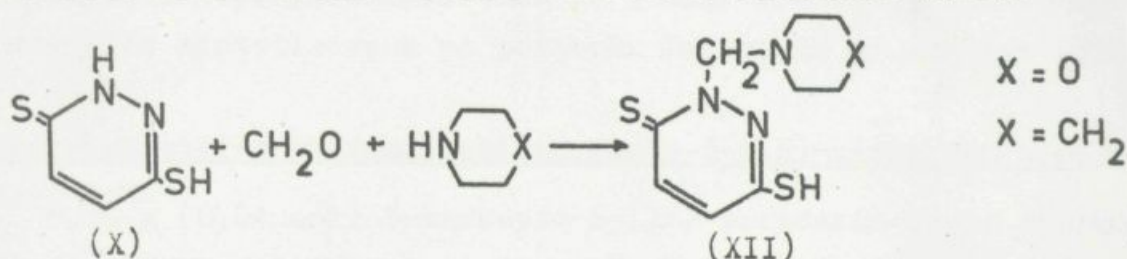


Struktura spojine (XI) je bila potrjena na osnovi sledečih ugotovitev: IR spekter ne kaže absorpcije pri  $2350 \text{ cm}^{-1}$ , ki je značilna za 3-SH skupino pri 3,6-dimerkapto-piridazinu, vendar da spojina pozitivno jodazidno reakcijo (90), kar dokazuje, da en žveplov atom v tioamidni skupini ni hidroksimetiliran. Nadalje je UV spekter (XI) bolj podoben spektru 3-merkapto-6-(1H)-piridazin-tionu in 1-metil-3-metilmerkapto-6-(1H)-piridazin-tionu kot pa UV spektru 3,6-dimetilmerkapto-piridazinu, kot je razvidno iz tabele II.

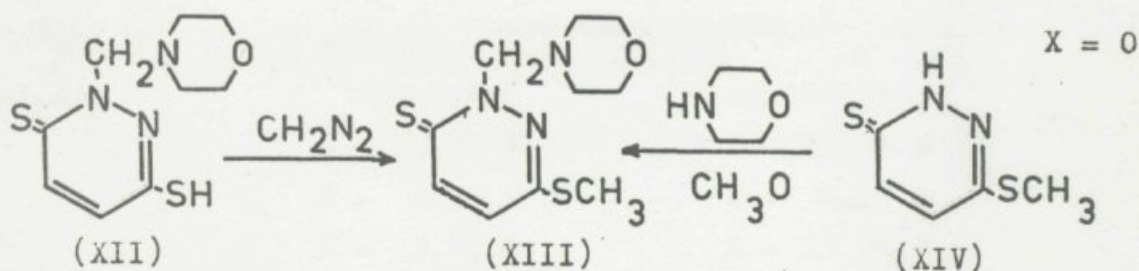
T a b e l a II

spojina	maks. ( $m\mu$ )	( $\epsilon$ )
1-hidroksimetil-3-metilol-merkapto-6-(1H)-piridazin-tion	308	16.210
1-metil-3-metilmerkapto-6-(1H)-piridazin-tion	294	
3-merkapto-6-(1H)-piridazin-tion	315	23.900
3,6-dimetil-merkapto-piridazin	270	21,900

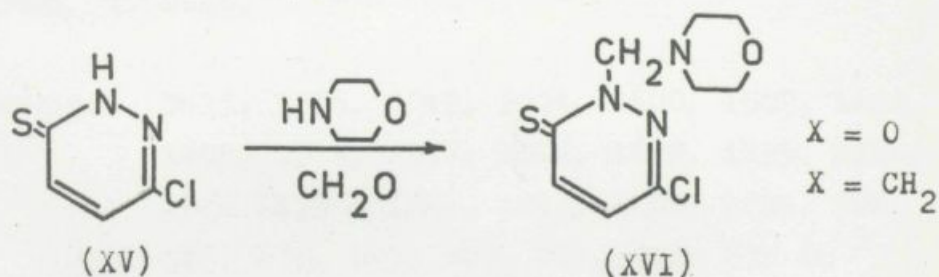
Pri amino-metiliranju 3-merkapto-6-(1H)-piridazin-tiona z ekvimolarno količino formaldehida in sekundarnega amina smo izolirali samo mono-N-amoni-metilni derivat s strukturo (XII):



Struktura spojine XII je bila potrjena z metiliranjem (XII) z metiljodidom ali z eterno raztopino diazometana, ki da 1-(subst.metilamino)-3-metilmerkapto-6-(1H)-piridazin-tion (XIII). Identična spojina (identično tališče in IR spekter) pa je bila dobljena pri direktnem amino-metiliranju 3-metilmerkapto-6-(1H)-piridazin-tiona (XIV):



Tudi pri amino-metiliranju 3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona (XV) je bil izoliran N-amino-metilni derivat s strukturo (XVI):



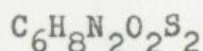


E K S P E R I M E N T A L N O D E L O

3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tion in 3-klor-6-(1H)-piridazin-tion sta bila sintetizirana po postopku Drueya in sodelavcev (73).

1-hidroksimetil-3-hidroksimetilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tion.

6,00 g (0,04 mol) 3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tiona suspen-diramo v 50 ml metanola in dodamo 10 ml 35% formaldehida. Reak-cijsko zmes refluktiramo 10 minut in še vroče filtriramo. Po ohlajenju izpade 7,0 g (96%) drobnih rumenih iglic, ki jih odnu-čamo in izpiramo z metanolom. Tališče surovega produkta je neo-stro 139-149°C. Po prekrystalizaciji iz emtanola dobimo rumene iglice s tališčem 148-149°C.



mo. masa = 204,14

Analiza	teoretično	ugotovljeno
	C = 35,30 %	C = 35,19 %
	H = 3,95 %	H = 4,12 %
	N = 13,72 %	N = 13,68 %
	S = 31,35 %	S = 31,15 %

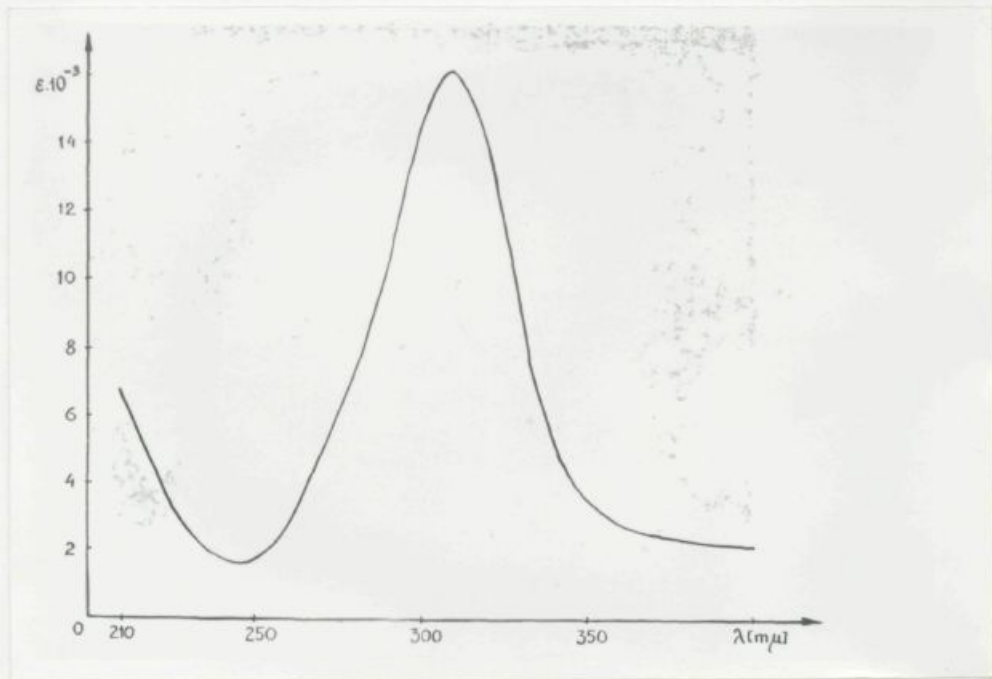
UV spekter:

v  $C_2H_5OH$  :  $\lambda_{maks.} = 380 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 16.210$

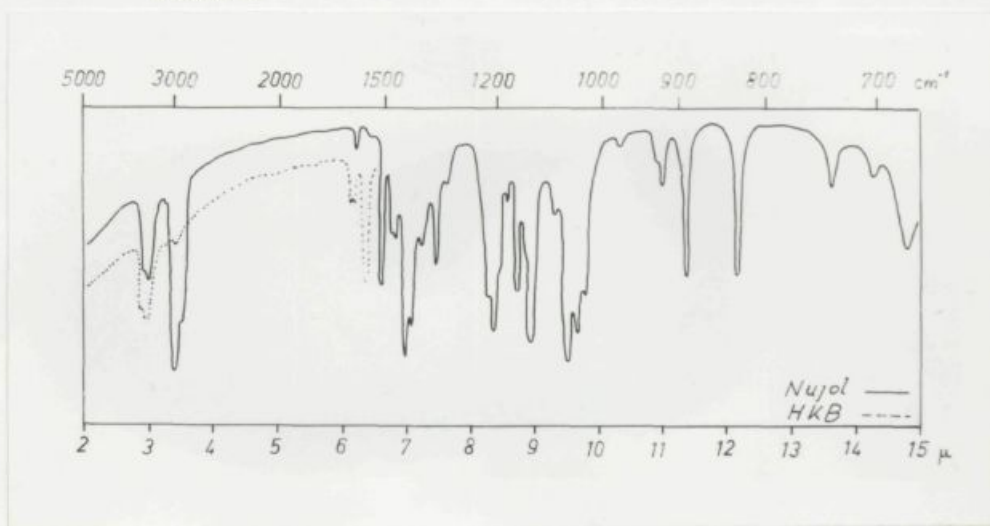
IR spekter:

v nujolu; maksima: 3413, 3356, 3049, 2924, 1600, 1502, 1422,  
1408, 1379, 1337, 1304, 1209, 1195, 1176,  
1142, 1119, 1074, 1052, 1036, 1024, 968,  
917, 909, 883, 825, 736, 702, 678  $cm^{-1}$   
v HKB; maksima : 3413, 3356, 3049, 2933, 1613, 1600  $cm^{-1}$

UV spekter 1-hidroksi-3-hidroksimetilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.

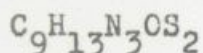


IR spekter 1-hidroksi-3-hidroksimetilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.



1-(morfolinometil)-3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tion.

1,50 g (0,01 mol) 3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tiona suspen=diramo v 15 ml metanola in dodamo 0,90 ml (0,01 mol) morfolina in 1,00 ml (0,01 mol) 30% formaldehida. Reakcijsko zmes reflukti=ramo 5 minut, v tem času se ves 3-merkpto-6-(1H)-piridazin-ti=on raztopi. Raztopino še vročo filtriramo in po ohlajenju izpad=le rumene kristale odnučamo in izpiramo z metanolom. Izkoristek 1,40 g (60%). Tališče surovega produkta je neostro 155-156°C. Po prekrystalizaciji iz etilacetata dobimo rumene kockaste kristale s tališčem 165-166°C.



$$\text{mol.masa} = 243,22$$

Analiza

teoretično

ugotovljeno

$$N = 17,30 \%$$

$$N = 17,23\%$$

$$S = 26,32 \%$$

$$S = 26,44 \%$$

UV spekter v tetrahidrofuranu

$$\lambda_{\text{maks.}} = 310 \text{ m}\mu$$

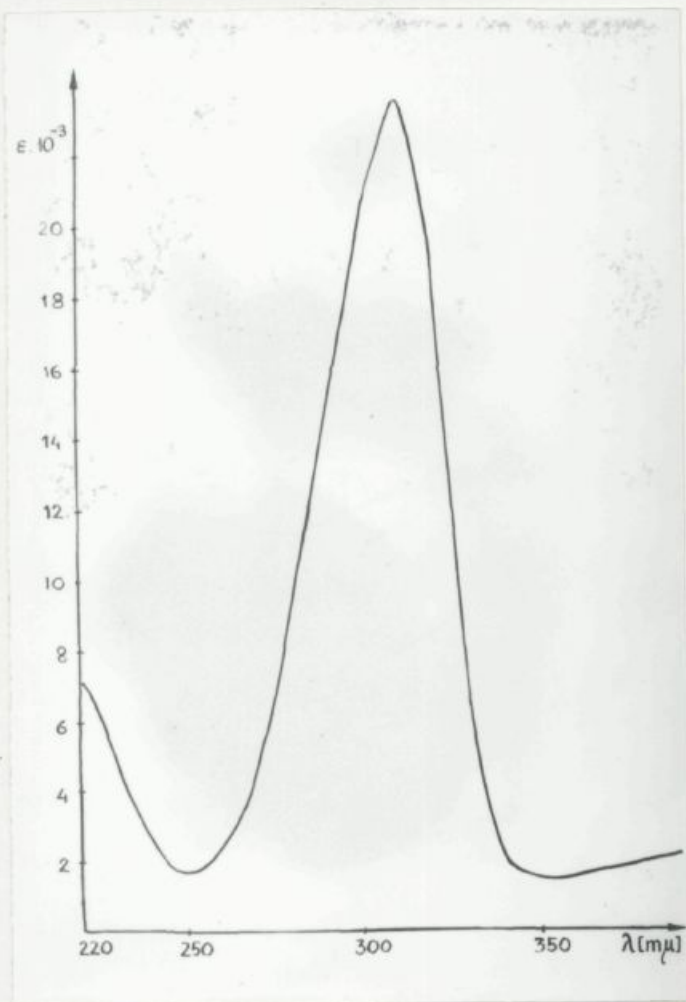
$$\epsilon = 23.500$$

IR spekter:

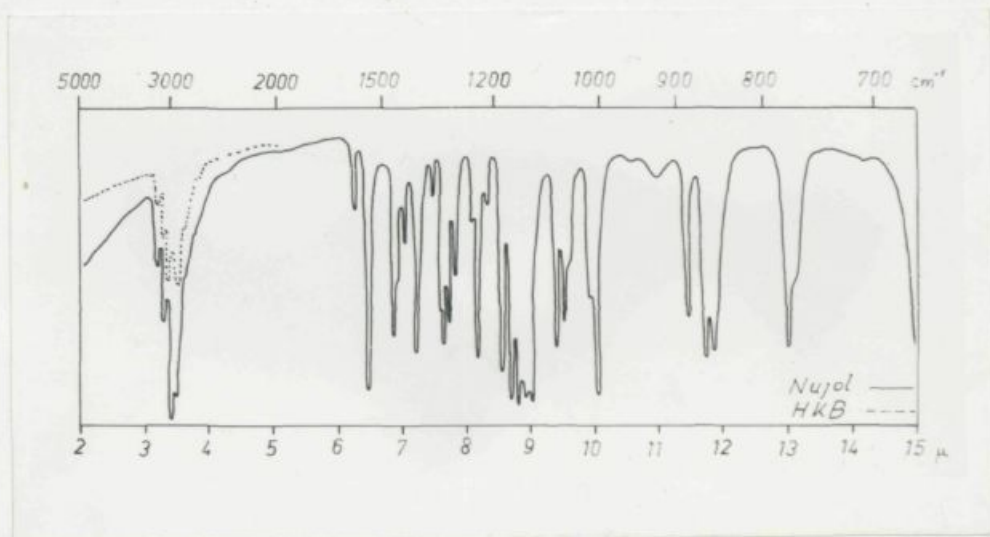
v nujolu; maksima: 3165, 3125, 3049, 2924, 2865, 2604, 1603, 1548, 1471, 1456, 1427, 1393, 1339, 1316, 1307, 1295, 1280, 1239, 1225, 1203, 1172, 1155, 1139, 1124, 1112, 1067, 1055, 1012, 1004, 952, 916, 880, 859, 851, 775, 672  $\text{cm}^{-1}$

v HKB; maksima: 3165, 3125, 3049, 3021, 2841, 2604  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(morfolinometil)-3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tiona.

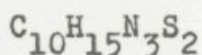


IR spekter 1-(morfolinometil)-3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tiona



1-(piperidinometil)-3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tion.

1,50 g (0,01 mol) 3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tiona suspen-  
diramo v 15 ml metanola in dodamo 1,00 ml (0,01 mol) piperidina  
in 1,00 ml (0,01 mol) 30% formaldehida. Reakcijsko zmes reflukti-  
ramo 5 minut, v tem času se ves 3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tion  
raztopi. Raztopino še vročo filtriramo in po ohlajenju izpadle  
rumene kristale odnučamo in izpiramo z metanolom. Izkoristek je  
1,50 g (65%). Tališče surovega produkta je neostro, 145-150°C.  
Po prekriztalizaciji iz etilacetata dobimo rumene kockaste kri-  
stale s tališčem 152-153°C.



$$\text{mol.masa} = 241,24$$

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	N = 17,42 %	N = 17,45 %
	S = 26,53 %	S = 26,64 %

UV spekter :

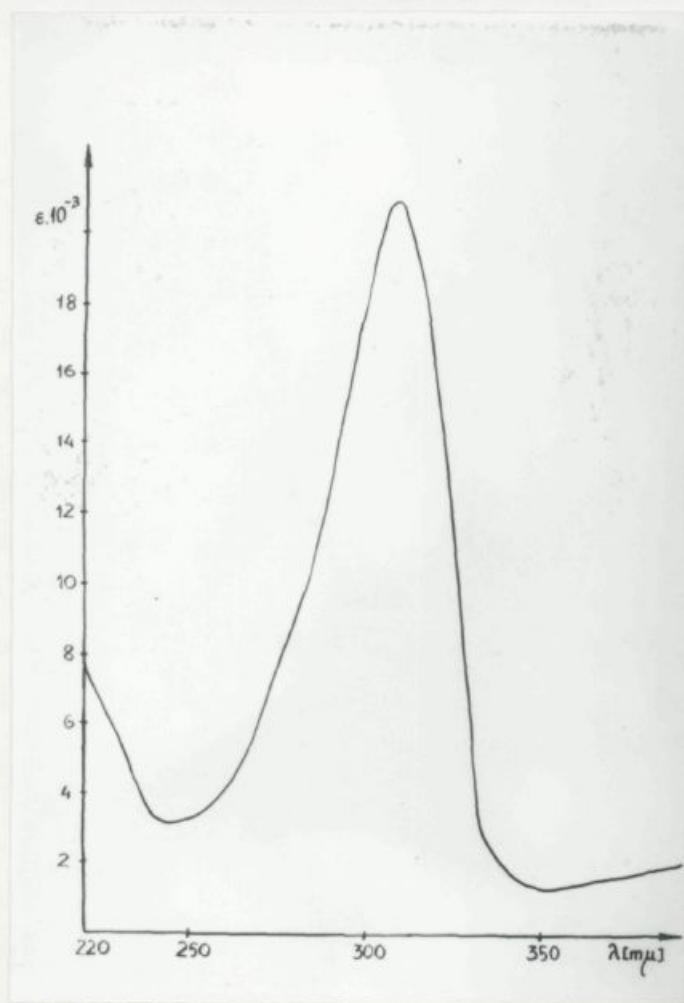
v tetrahidrofuranu:  $\lambda_{\text{maks.}} = 309 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 20.820$

IR spekter:

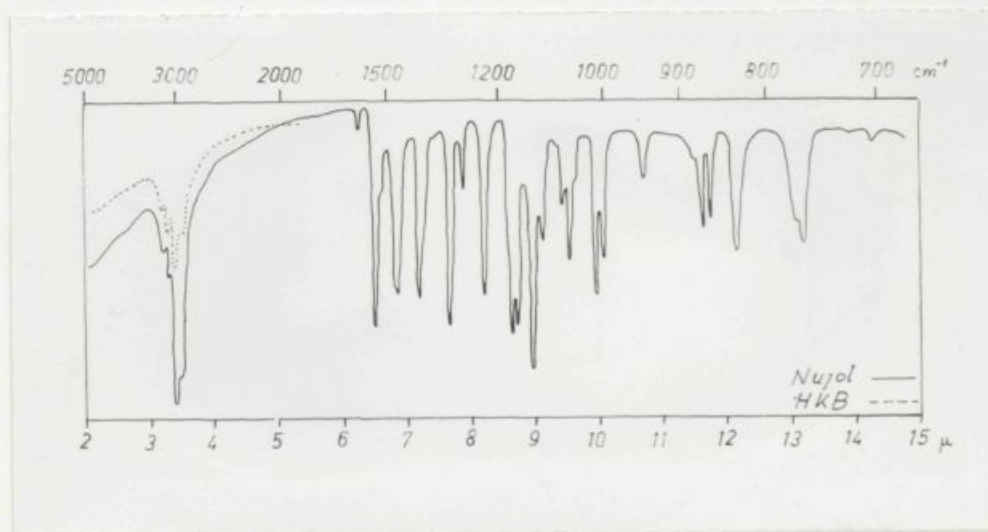
v nujolu; maksima: 3106, 3049, 2924, 1595, 1531, 1460, 1453, 1383,  
1300, 1266, 1217, 1156, 1148, 1115, 1099, 1059,  
1050, 1005, 995, 934, 903, 864, 851, 827, 769,  
768  $\text{cm}^{-1}$

v HKB; maksima: 3106, 3049, 2933, 2825  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(piperidinometil)-3-merkпто-6-(1H)-пиридазин-тиона



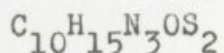
IR spekter 1-(piperidinometil)-3-merkпто-6-(1H)-пиридазин-тиона



1-(N-morfolinometil)-3-metilmerkaptio-6-(1H)-piridazin-tion.

( z metiliranjem z diazometanom)

1,20 g (0,005 mol) 1-(N-morfolinometil)-3-merkaptio-6-(1H)-piridazin-tiona suspendiramo v 30 ml etra in ohladimo na 0°C. Nato dodamo k tej suspenziji 50 ml etra, ki vsebuje 1,00 g (0,025 mol) diazometana (419). Takoj se prične razvijanje dušika in 1-(N-morfolinometil)-3-merkaptio-6-(1H)-piridazin-tion se hitro raztopi. Reakcijsko zmes pustimo stati 24 ur pri 0°C in nato eter v vakuumu odparimo do suhega. Dobimo 1,20 g (90%) surovega produkta z neostrim tališčem 110-130°C. Po prekristalizaciji iz zmesi n-heksan:etilacetat v razmerju 2:1 dobimo rumene iglice s tališčem 143-144°C. Spojina ne kaže depresije tališča z 1-(N-morfolinometil)-3-metilmerkaptio-6-(1H)-piridazin-tionom, dobljenim z aminometiliranjem 3-metilmerkaptio-6-(1H)-piridazin-tiona.



mol.masa = 257,24

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	S = 24,74 %	S = 24,79 %

UV spekter:

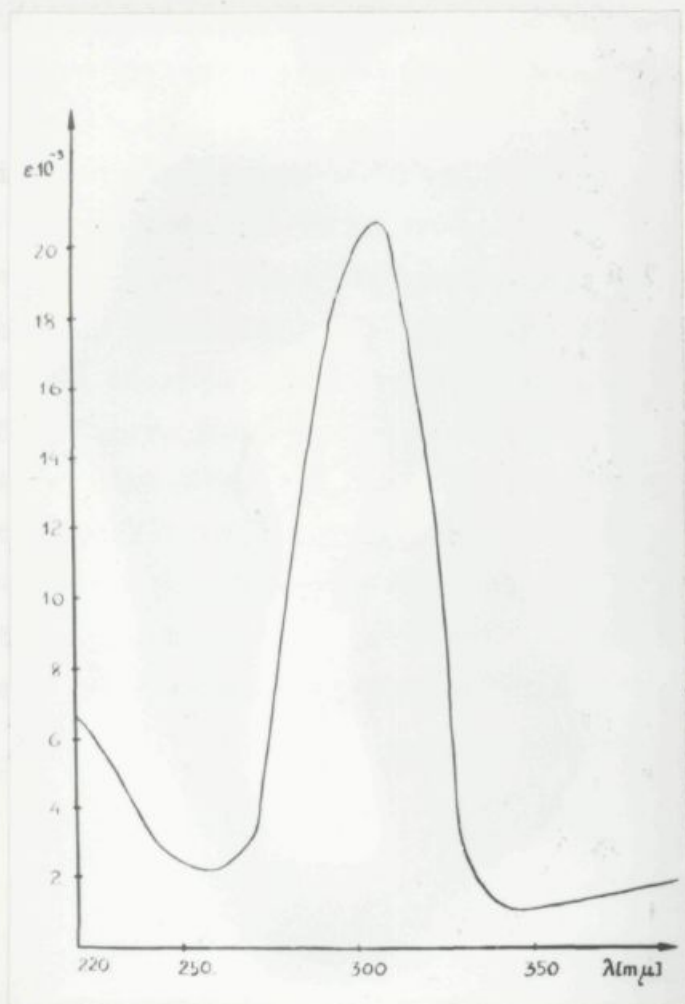
v tetrahidrofuranu:  $\lambda_{maks.} = 306 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 20.700$

IR spekter:

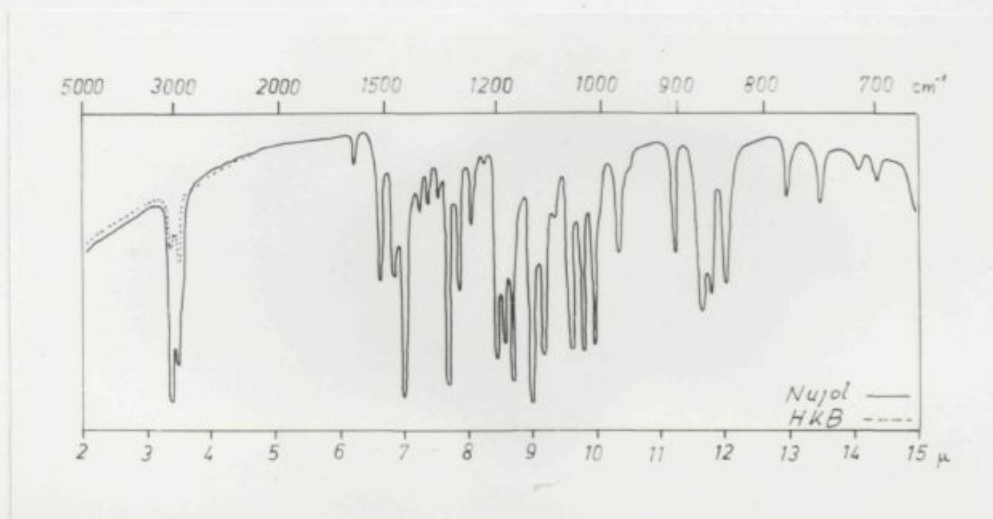
v nujolu; maksima: 3058, 2933, 2865, 1626, 1504, 1453, 1435, 1422, 1377, 1350, 1318, 1295, 1266, 1235, 1179, 1163, 1147, 1112, 1089, 1068, 1045, 1026, 1006, 967, 892, 863, 853, 836, 772, 742, 710, 696, 668  $\text{cm}^{-1}$

v HKB; maksima: 3058, 2959, 2933, 2857  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(morfolinometil)-3-metilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.



IR spekter 1-(morfolinometil)-3-metilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.

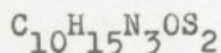




1-(N-morfolinometil)-3-metilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tion.

( z metiliranjem z metiljodidom)

1,20 g (0,005 mol) 1-(N-morfolinometil)-3-metilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tiona raztopimo v 15 ml 0,5 N NaOH in dodamo 0,70 g (0,005 mol) metiljodida v 5 ml etanola. Močno stresamo, po nekaj minutah izpade produkt v obliki drobnih rumenih iglic, katere odnučamo in izpiramo z zmesjo metanol: voda v razmerju 1:1. Izkoristek 0,90 gv(67 %). Tališče surovega produkta je neostro 115-120°C. Po prekrystalizaciji iz zmesi n-heksan:etilacetat v razmerju 2:1 dobimo rumene igličaste kristale s tališčem 143-144°C. Spojina ne kaže depresije tališča z 1-(N-morfolinometil)-3-metilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tionom, dobljenim z amino-metiliranjem 3-metilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tiona.



mol.masa = 257, 24

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	S = 24,74 %	S = 24,89 %

UV spekter:

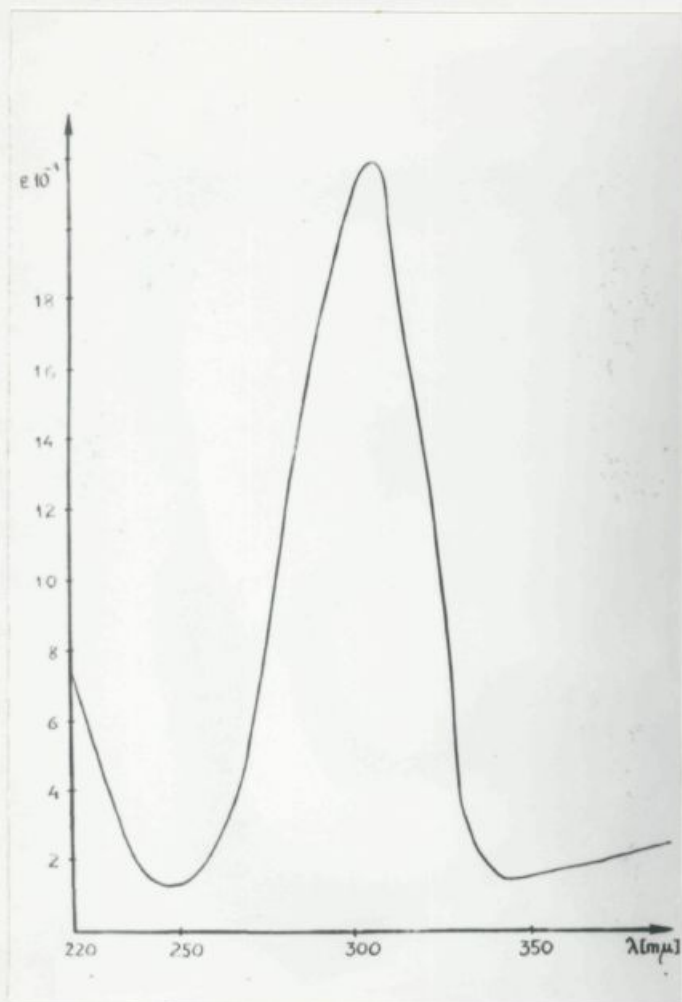
v tetrahidrofuranu:  $\lambda_{maks.} = 306 \text{ m}\mu$   $\xi = 21.900$

IR spekter:

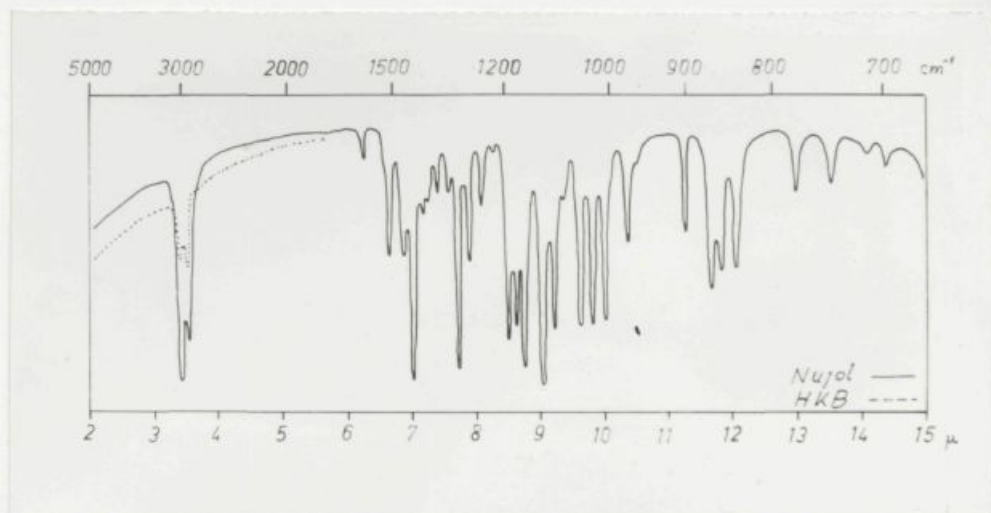
v nujolu; maksima: 3058, 2933, 2865, 1623, 1504, 1452, 1435, 1420, 1376, 1351, 1318, 1294, 1266, 1236, 1178, 1163, 1147, 1113, 1088, 1068, 1045, 1025, 1006, 967, 892, 863, 853, 836, 772, 742, 710, 696, 668  $\text{cm}^{-1}$

v HKB; maksima: 3058, 2959, 2933, 2857  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(morfolinometil)-3-metilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.



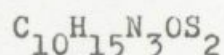
IR spekter 1-(morfolinometil)-3-metilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.



3-metilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tion je bil sintetiziran po postopku Kumagaia (420). Tališče spojine 148-149°C (lit. 420)

1-(N-morfolinometil)-3-metilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tion.  
( aminometiliranjem)

K 1,60 g (0,01 mol) 3-metilmerkpto-6-(1H)-piridazin-tionu dodamo 0,90 g (0,01 mol) morfolina in 1 ml (0,01 mol) 30% formaldehida. Reakcijska zmes se močno ugreje in se takoj strdi. Po 3 urah razredčimo s 25 ml vode, rumeno maso zdrobimo, odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 1,80 g (70%). Tališče surovega produkta je neostro 138-143°C. Po prekristalizaciji iz zmesi n-heksan: etilacetat v razmerju 2:1 dobimo rumene iglice s tališčem 143-144°C.



mol.masa = 257,24

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	N = 16,34 %	
	S = 24,74 %	S = 24,99 %

UV spekter:

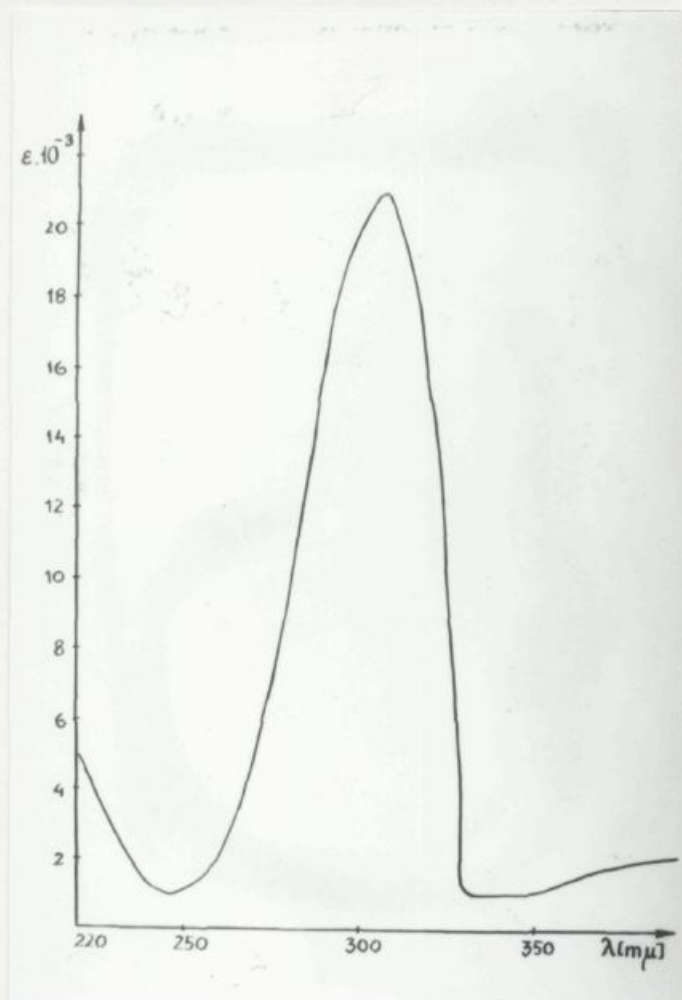
v tetrahidrofuranu:  $\lambda_{maks.} = 306 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 21.400$

IR spekter:

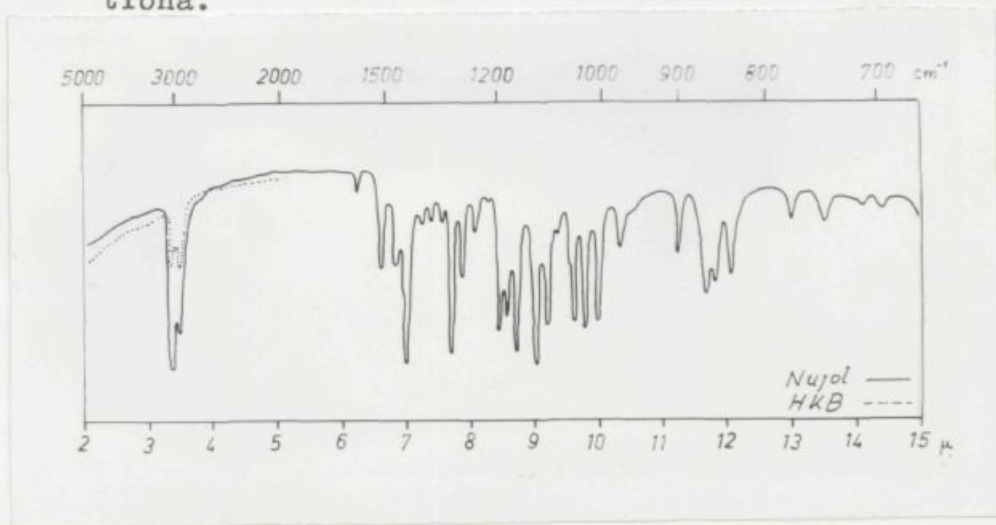
v nujolu; maksima: 3067,2933, 2860, 1623, 1502, 1453, 1422, 1377, 1351, 1316, 1295, 1264, 1236, 1178, 1164, 1148, 1112, 1088, 1068, 1044, 1025, 1007, 967, 891, 863, 852, 835, 772, 742, 710, 696, 668  $\text{cm}^{-1}$

v HKB ; maksima: 3049, 2950, 2933, 2849  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(morfolinometyl)-3-metilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.

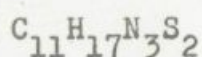


IR spekter 1-(morfolinometyl)-3-metilmerkaptto-6-(1H)-piridazin-  
tiona.



1-(N-piperidinometil)-3-metilmerkapto-6-(1H)-piridazin-tion.

K 1,60 g (0,01 mol) 3-metilmerkapto-6-(1H)-piridazin-tionu dodamo 1,00 ml (0,01 mol) piperidina in 1,00 ml (0,01 mol) 30% formaldehida. Reakcijska zmes se močno ugreje in se strdi. Po treh urah razredčimo s 25 ml vode, rumeno maso zdrobimo, jo odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek je 1,82 g (71%). Tališče surovega produkta je neostro 65-70°C. Po prekrystalizaciji iz n-heksan:etilacetat v razmerju 2:1 dobimo rumene iglice s tališčem 71-72°C.



mol.masa = 255,30

Analiza:

teoretično

ugotovljeno

N = 16,46 %

N = 16,31 %

S = 25,07 %

UV spekter:

v tetrahidrofuranu:

$\lambda_{maks.} = 304 \text{ m}\mu$

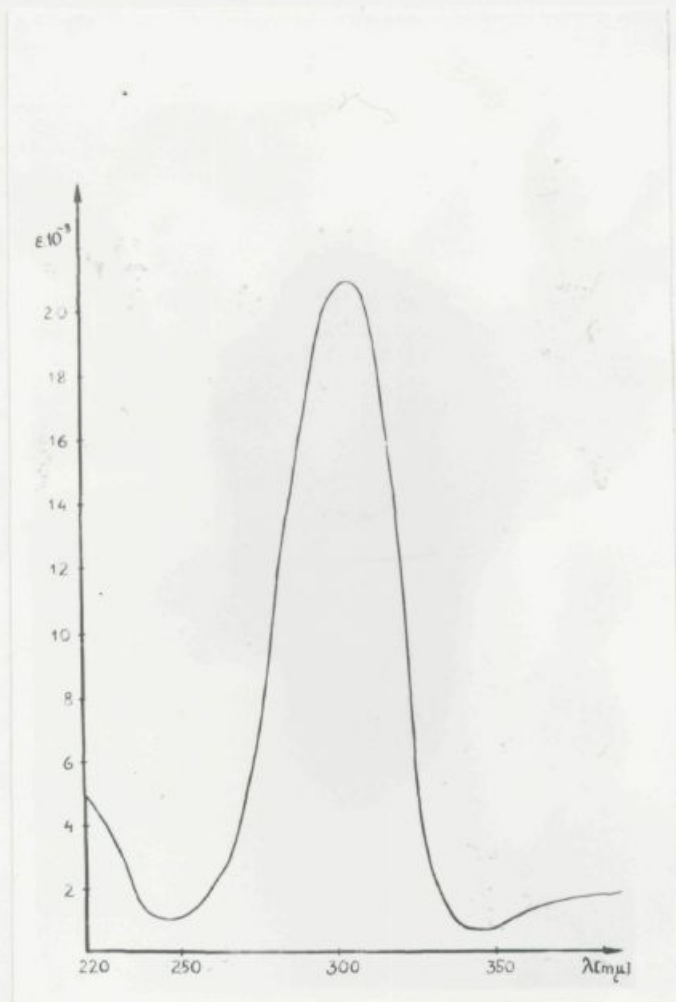
$\epsilon = 20.800$

IR spekter:

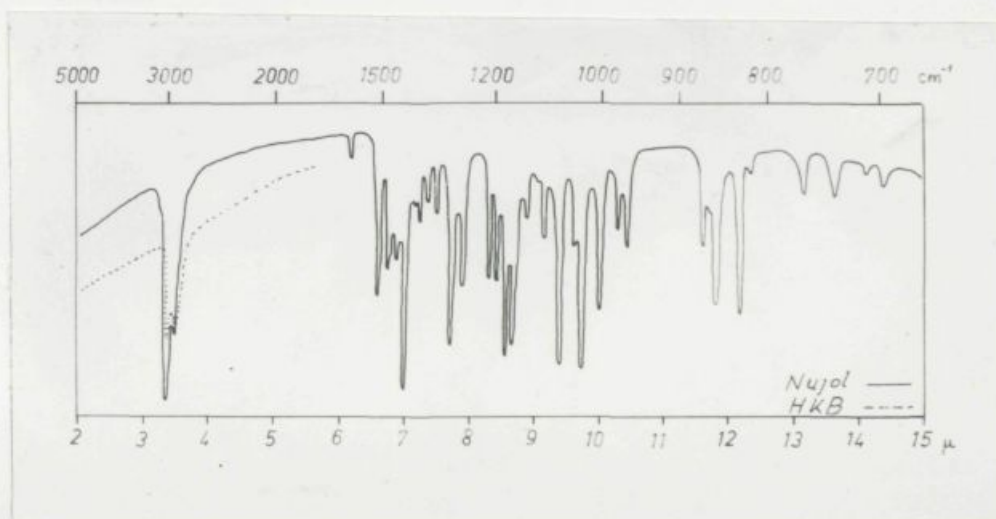
v nujolu; maksima: 2941, 2865, 1597, 1502, 1468, 1441, 1416,  
1379, 1366, 1342, 1319, 1290, 1282, 1258,  
1198, 1182, 1166, 1152, 1120, 1089, 1064,  
1037, 1028, 997, 969, 958, 862, 848, 819,  
760, 733, 708, 694  $\text{cm}^{-1}$

v HKB ; maksima: 2941, 2841  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(piperidinometil)-3-metilmerkaptio-6-(1H)-piridazin-  
tiona.

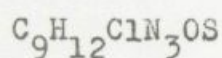


IR spekter 1-(piperidinometil)-3-metilmerkaptio-6-(1H)-piridazin-  
tiona.



1-(N-morfolinometil)-3-klor-6-(1H)-piridazin-tion.

K 1,50 g (0,01 mol) 3-klor-6-(1H)-piridazin-tionu dodamo 0,90 ml (0,01 mol) morfolina in 1,00 ml (0,01 mol) 30% formaldehida. Reakcijska zmes se močno ugreje in se kmalu strdi v rumeno kristalinično maso. Po 24 urah stanja pri sobni temperaturi maso zdrobimo, razredčimo s 25 ml vode, odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek je 2,0 g (82%). Tališče surovega produkta je neostro 110-115°C. Po prekrystalizaciji iz n-heksana dobimo rumene igličaste kristale s tališčem 121-122°C.



mol.masa = 245,73

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	N = 17,10 %	
	S = 13,05 %	S = 13,38 %

UV spekter:

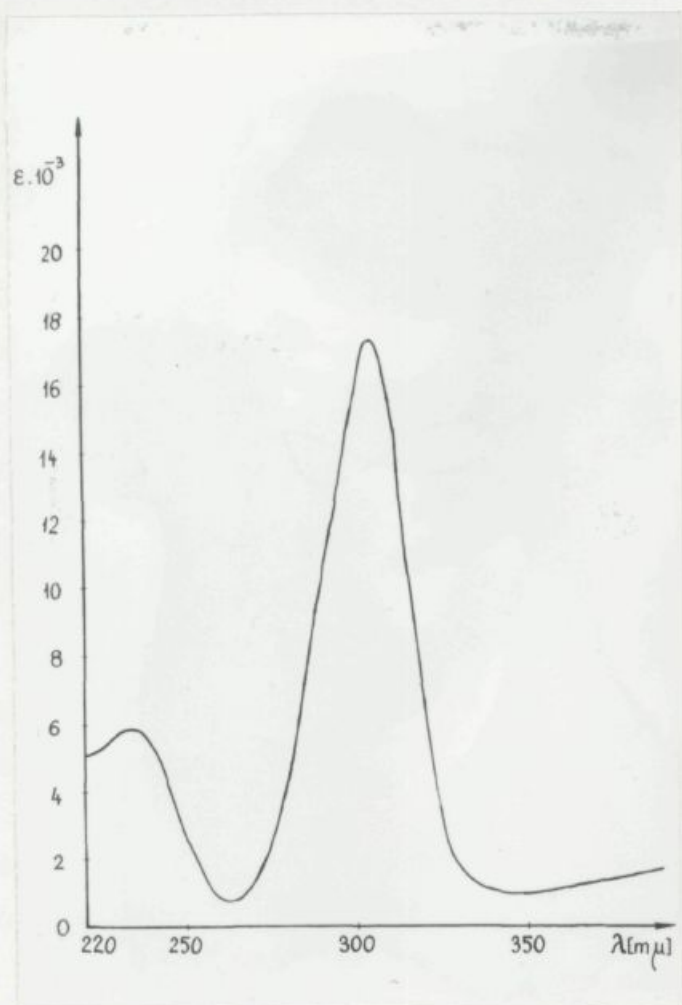
v tetrahidrofuranu:  $\lambda_{maks.} = 304 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 17.200$

IR spekter:

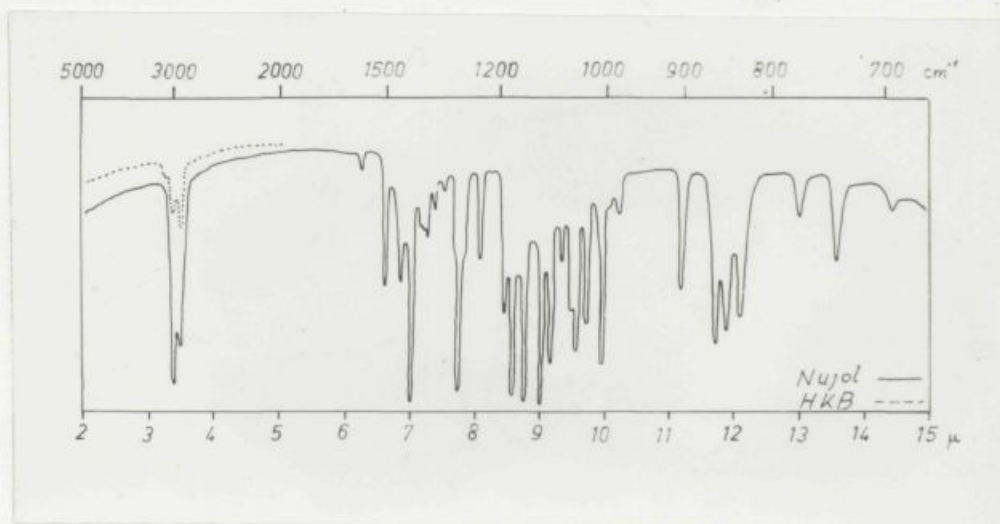
v nujolu; maksima: 3067, 2924, 2857, 1587, 1504, 1449, 1416, 1389, 1377, 1368, 1348, 1321, 1284, 1233, 1178, 1163, 1140, 1109, 1089, 1068, 1054, 1047, 1038, 1006, 977, 896, 857, 850, 845, 829, 772, 739, 694  $\text{cm}^{-1}$

v HKB ; maksima: 3125, 3030, 2967, 2857  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(morfolinometil)-3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona.



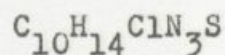
IR spekter 1-(morfolinometil)-3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona.





1-(N-piperidinometil)-3-klor-6-(1H)-piridazin-tion.

K 1,50 g 3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona dodamo 1,00 ml (0,01 mol) piperidina in 1,00 ml (0,01 mol) 30% formaldehida. Reakcijska zmes se močno segreje in se strdi v rumeno kristalinično maso. Po 24 urah maso zdrobimo in jo razredčimo s 25 ml vode, odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 2,0 g (83%). Tališče surovega produkta je neostro 90-95°C. Po prekrystalizaciji iz n-hekšana dobimo rumene kristale s tališčem 98-99°C.



mol.masa = 243,75

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	N = 17,24 %	
	S = 13,17 %	S = 13,36 %

UV spekter:

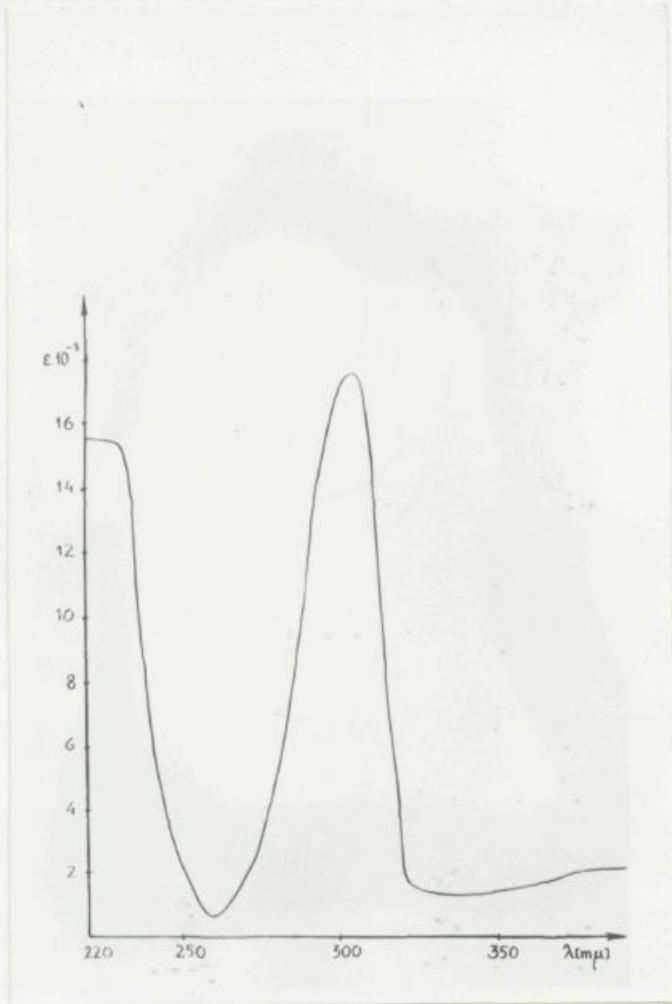
v tetrahidrofuranu:  $\lambda_{maks.} = 304 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 17.600$

IR spekter:

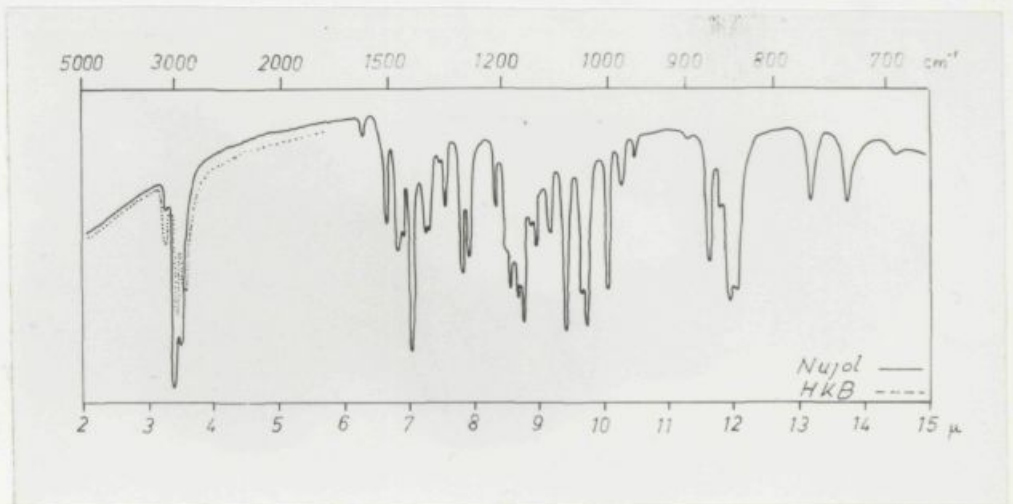
v nujolu; maksima: 3058, 2924, 2857, 1592, 1504, 1462, 1445, 1416, 1372, 1366, 1321, 1276, 1261, 1202, 1176, 1161, 1153, 1145, 1127, 1119, 1092, 1068, 1038, 1032, 999, 976, 956, 864, 851, 843, 836, 762, 731, 693  $\text{cm}^{-1}$

V HKB ; maksima: 3058, 2941, 2849  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(piperidinometil)-3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona

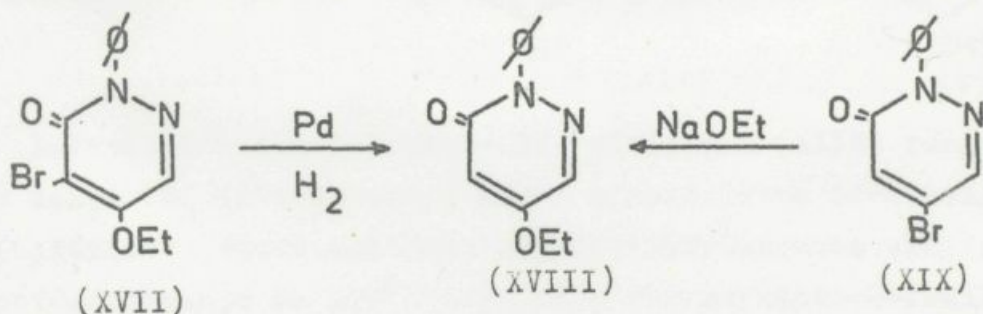


IR spekter 1-(piperidinometil)-3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona.



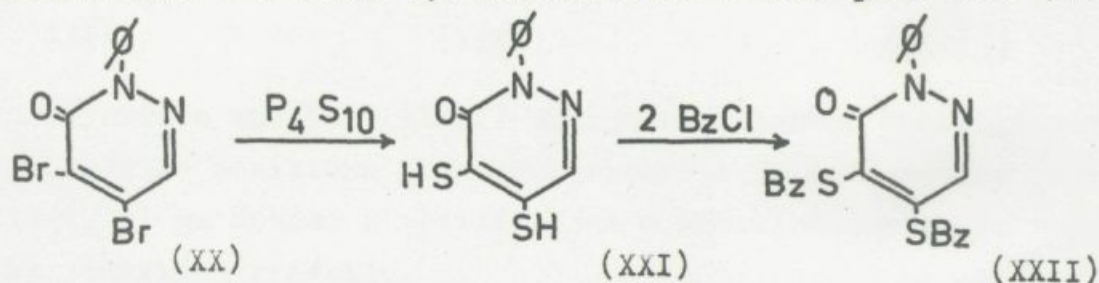
VI. NUKLEOFILNE IZMENJAVE pri 1-FENIL-4,5-DIBROM-6-  
-(1H)-PIRIDAZONU.

1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazon je prvi sintetiziral Bistrzycki (30) tako, da je segreval v etanolu ekvimolarno zmes mukobromove kisline in fenilhidrazina, pri čemer je izoliral dve spojini in sicer rumene kristale fenilhidrazona mukobromove kisline in brezbarvne kristale z višjim tališčem t.j. 1-fenil-4,5-dibrom-piridazon. Pri uporabi ledocta kot topila pa so dobili samo cikliziran produkt (302, 298). Bistrzycki ni pripravil nobenega derivata z izmenjavo bromov na mestih 4- in 5-. Pač pa je Sonn (400) dobil pri reakciji z Na-etilatom 4-etoksi derivat, pri reakciji s primarnimi in sekundarnimi alifatskimi amini pa 4-alkilamino derivate. Sonn je dokazal, da so nastali pri reakciji 4-alkoksi- oziroma 4-alkilamino derivati tako, da jih je katalitično dehalogeniral in jih primerjal z derivati, ki jih je sintetiziral iz 4- oziroma 5-brom-1-fenil-6-(1H)-piridazona. Tako je dobil pri dehalogeniranju etoksi derivata (XVII) spojino (XVIII), ki je bila identična s spojino dobljeno pri reakciji 4-brom-1-fenil-6-(1H)-piridazona (XIX) z Na-etilatom:



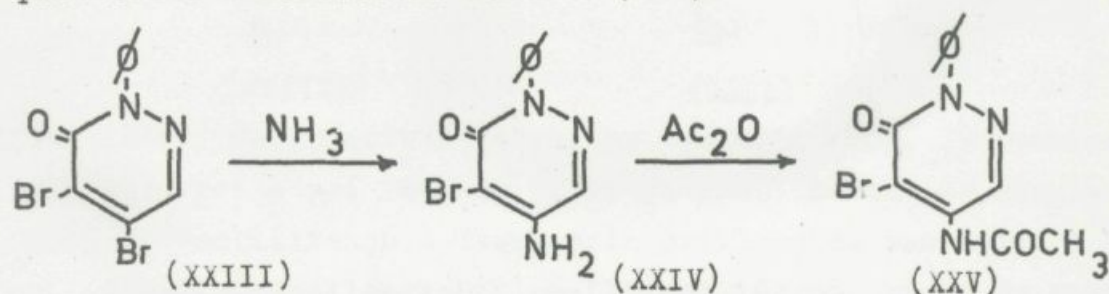
Nekatere 4-alkilamino derivate je iz 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona sintetiziral tudi Meier in sodelavci (214), ki so podobno kot Sonn (400) z dehalogeniranjem z Raney nikljem po=

trdili njihovo strukturo. Nadaljnjo izmenjavo obeh bromov je izvedel Castle (52) tako, da je segreval 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazon (XX) s  $P_4S_{10}$  v piridinu in dobil 1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazin-on (XXI), ki ga je z 2 moli benzilklorida pretvoril tudi v 1-fenil-4,5-bisbenziltio-6-(1H)-piridazon (XXII):

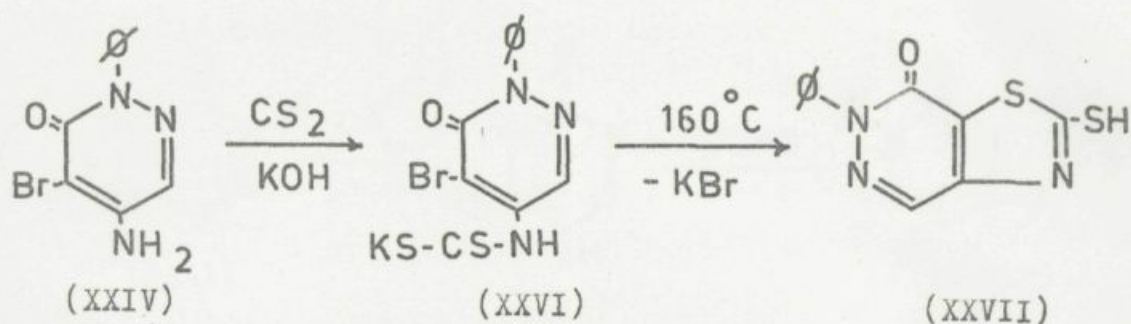


Ker nisem v literaturi zasledil nobenih bicikličnih spojin, katerih sinteze bi potekle iz 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona, sem obdelal predvsem sinteze teh.

Iz 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona (XXIII) sem s tekočim amoniakom pri  $100^{\circ}C$  sintetiziral 1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazon (XXIV), ki se da pri refluktiranju z acetanhidridom pretvoriti v monoacetil derivat (XXV):

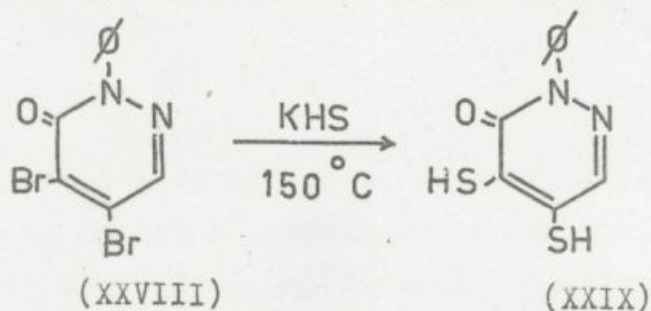


1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazon (XXIV) reagira z enim molom  $CS_2$  in enim molom KOH v monoetiletru dietilenglikola (Carbitol) tvoreč kalijevo sol ditiokarbaminove kisline (XXVI), ki pri segrevanju na  $160^{\circ}C$  ciklizira v 2-merkaptio-6-fenil-tiazolo-(4,5-d)-piridazin-7-on (XXVII):



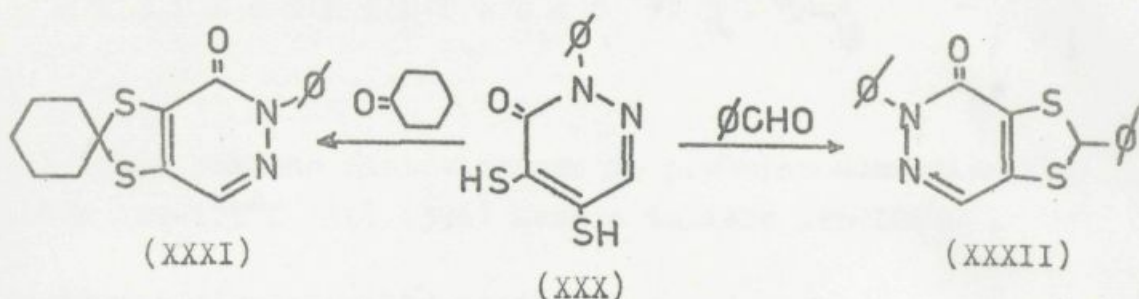
Strukturo spojine (XXVII) potrjuje elementna analiza. Spojina da nadalje pozitivno jodazidno reakcijo (90), 2-metilmerkaptoderivat, ki ga dobimo z metiliranjem z metiljodidom pa da negativno jodazidno reakcijo.

Iz 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazon sem dobil pri segrevanju s 4 moli KHS v etanolu pri 150°C 1-fenil-4,5-merkapt-6-(1H)-piridazon (XXIX) z dobrim izkoristkom:

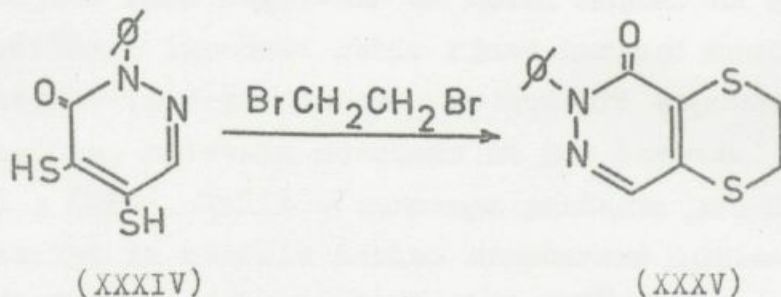


Spojina (XXIX) da pozitivno jodazidno reakcijo (90), IR spekter pa kaže absorpcijo pri 2440  $\text{cm}^{-1}$ , ki je značilna za -SH skupine (23). Pri metiliranju z dvema moli metiljodida sem dobil 1-fenil-4,5-bis(-metilmerkapt)-6-(1H)-piridazon, ki ne da pozitivne jodazidne reakcije.

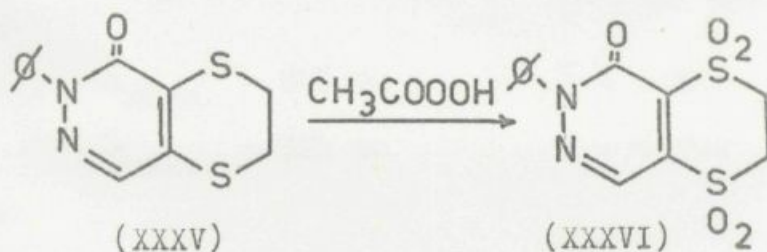
1-fenil-4,5-dimerkapt-6-(1H)-piridazon (XXX) tvori z benzaldehidom ob prisotnosti etanolne HCl ciklični merkaptal (XXXI); podobno nastane pri istih pogojih s cikloheksanom ciklični merkaptol (XXXII):



Z 1,2-dibrometanom ciklizira 1-fenil-4,5-dimerkpto-6-(1H)-piridazon (XXXIV) ob prisotnosti 2 molov Na-etilata pri 100°C v absolutnem etanolu do 2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-5-(6H)-ona (XXXV):



2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-5(6H)-on (XXXV) sem oksidiral s peroksiocetno kislino do 2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-5-(6H)-on-1,1,4,4-tetroksida (XXXVI):

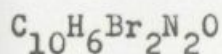


E K S P E R I M E N T A L N O   D E L O

Mukobromovo kislino sintetiziramo po postopku Simmonisa (396). Tališče 124-125°C /lit.(396) navaja tališče 125-126°C/.

1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazon.

25,8 g (0,1 mol) mukobromove kisline raztopimo pri 50°C v 250 ml zmesi voda-ocetna kislina 2:1 in dodamo 14,5 g (0,1 mol) fenilhidrazinhidroklorida. Raztopina postane intenzivno rumeno obarvana. Reakcijsko zmes segrevamo na vodni kopeli na 95°C. Po nekaj minutah pričnejo izpadati rahlo rjavo barvani kristali 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona. Po eni uri segrevanja reakcijsko zmes ohladimo, kristale odnučamo in jih izpiramo z vodo. Izkoristek 25,0 g (78%). Tališče surovega produkta je 142-144°C. Po prekrystalizaciji iz etanola dobimo brezbarvne iglice s tališčem 144-145°C/lit.(30) navaja tališče 144-145°C/.



mol.masa = 329,99

Analiza:	teoretično	ugotovljeno
	N = 8,51 %	N = 8,76 %

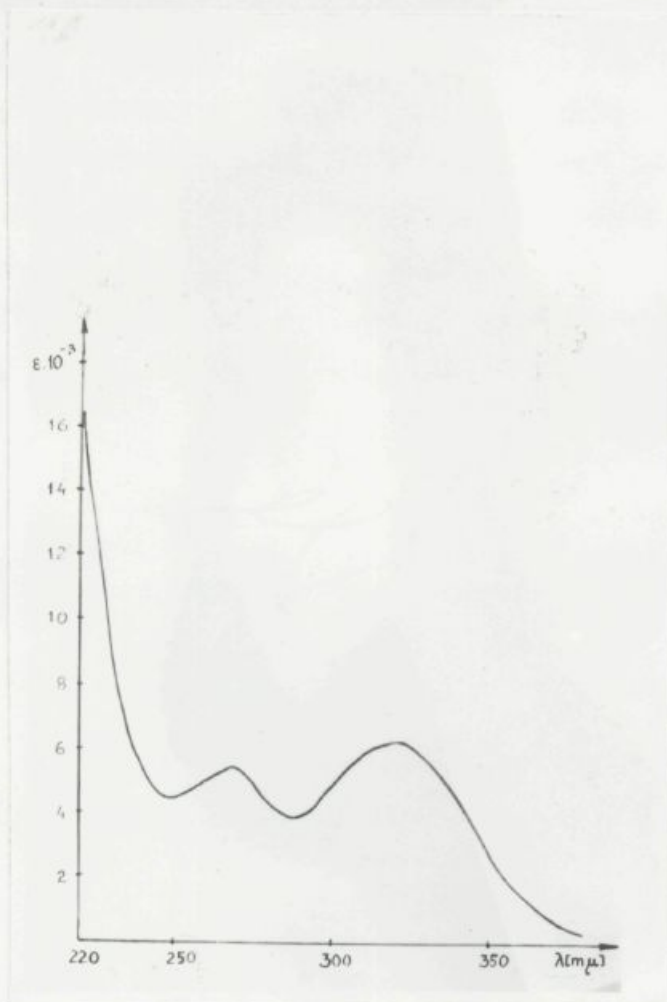
UV spekter:

v C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH:	$\lambda_{maks.} = 269 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 5.490$
	$\lambda_{maks.} = 322 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 6.290$

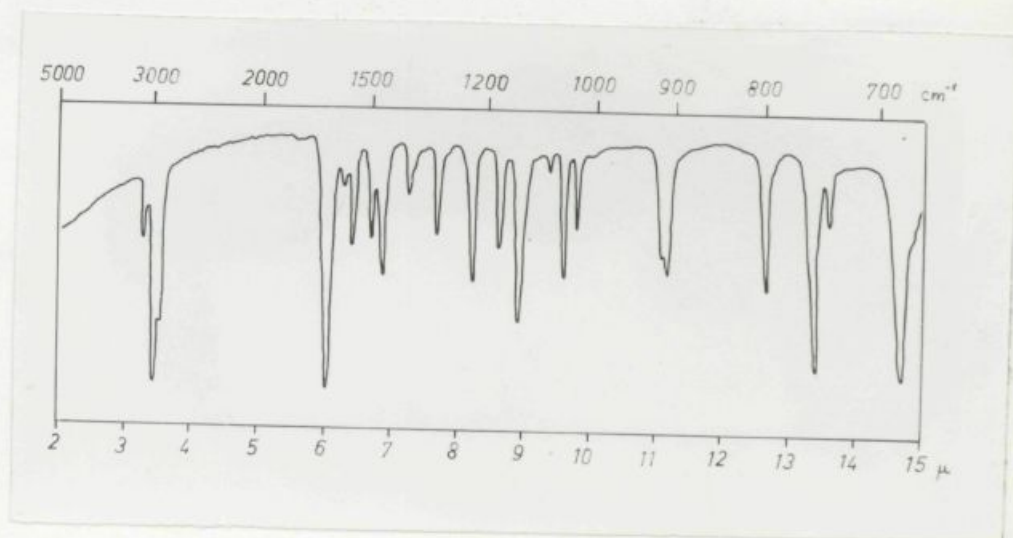
IR spekter:

v nujolu; maksima: 3067, 2924, 2865, 1795, 1650, 1621, 1595, 1563, 1490, 1456, 1376, 1359, 1304, 1290, 1217, 1159, 1124, 1070, 1045, 1024, 905, 898, 794, 751, 739, 736 cm<sup>-1</sup>

UV spekter 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona.



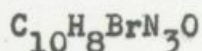
IR spekter 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona.





1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazon.

Zmes 6,60 g (0,02 mol) 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona in 30 ml tekočega amoniaka segrevamo v avtoklavu pri 100°C 4 ure. Po ohlajenju pustimo odpareti prebitni amoniak, trdnemu preostanku dodamo 50 ml vode. Izpadle kristale odnučamo in jih izpiramo z vodo. Izkoristek 3,50 g (65%). Tališče surovega produkta je nestro 200-220°C. Po prekristalizaciji iz etilacetata dobimo brezbarvne kristale s tališčem 225-226°C.



mol.masa = 266,10

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
C = 45,14 %	C = 45,25 %
H = 3,02 %	H = 3,17 %
N = 15,79 %	N = 15,73 %

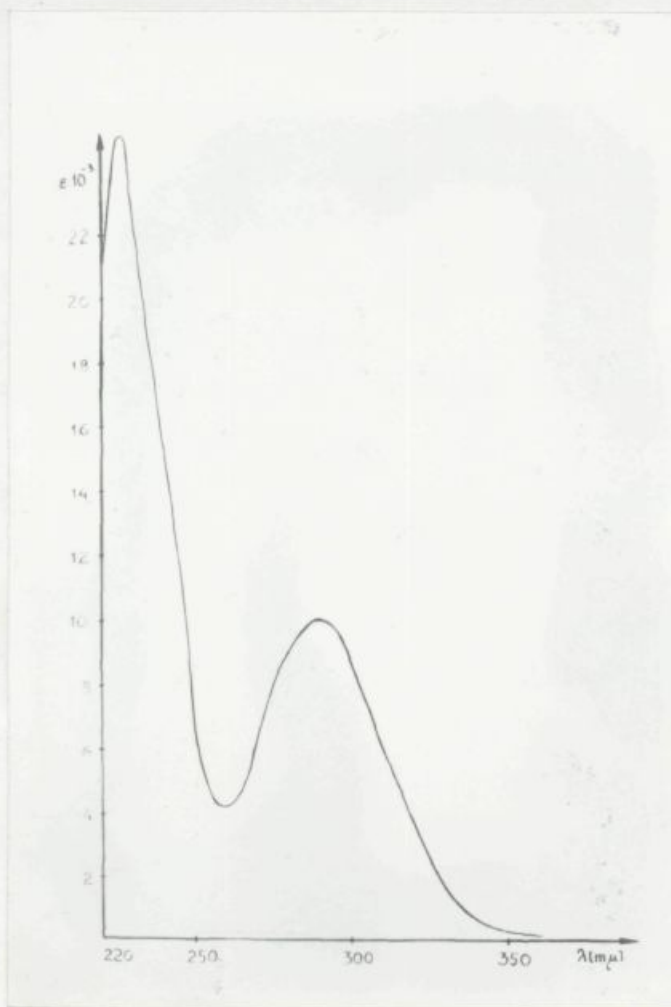
UV spekter:

v $C_2H_5OH$ :	$\lambda_{maks.} = 227 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 25.100$
	$\lambda_{maks.} = 310 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 10.050$

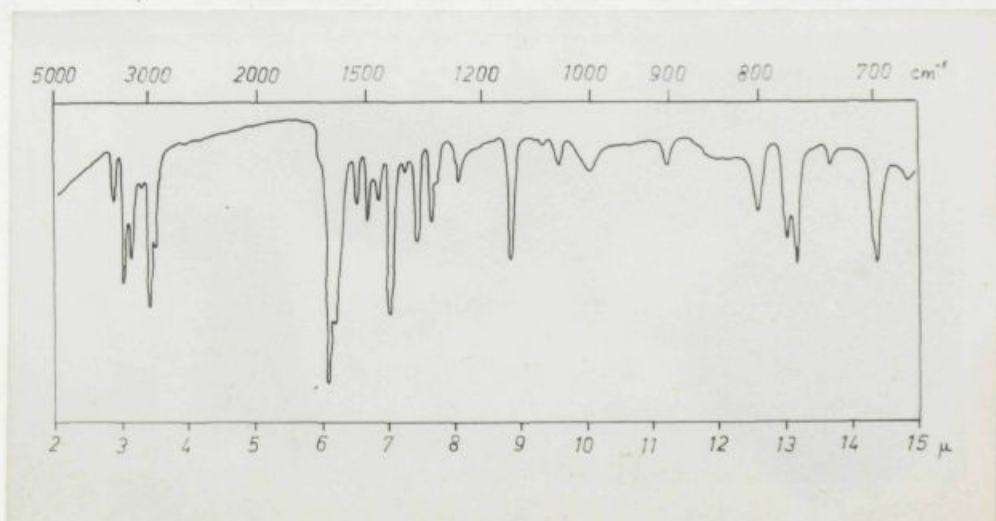
IR spekter:

v nujolu; maksima:	3484, 3300, 3205, 3058, 2949, 2865, 1634, 1603, 1531, 1493, 1466, 1418, 1379, 1346, 1307, 1294, 1242, 1134, 1075, 1045, 1000, 896, 800, 772, 765, 734, 711, 675 $cm^{-1}$
v HKB; maksima:	3484, 3000, 3205 $cm^{-1}$

UV spekter 1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazona.

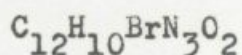


IR spekter 1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazona.



1-fenil-4-acetamino-5-brom-6-(1H)-piridazon.

K 1,30 g (0,005 mol) 1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazonu dodamo 10 ml acetanhidrida. Reakcijsko zmes refluktiramo 4 ure, nato prebitni acetanhidrid odparimo v vakuumu. Oljnate=mu preostanku dodamo 25 ml vode in pustimo stati 24 ur. Nato izpadle kristale odnučamo in jih izpiramo z vodo. Izkoristek 1,20 g (92%). Tališče surovega produkta je neostro 180-200°C. Po pre-kristalizaciji iz etilacetata z dodatkom aktivnega oglja dobimo brezbarvne iglice s tališčem 204-205°C.



mol.masa = 308,13

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
N = 13,63 %	N = 13,70

UV spekter:

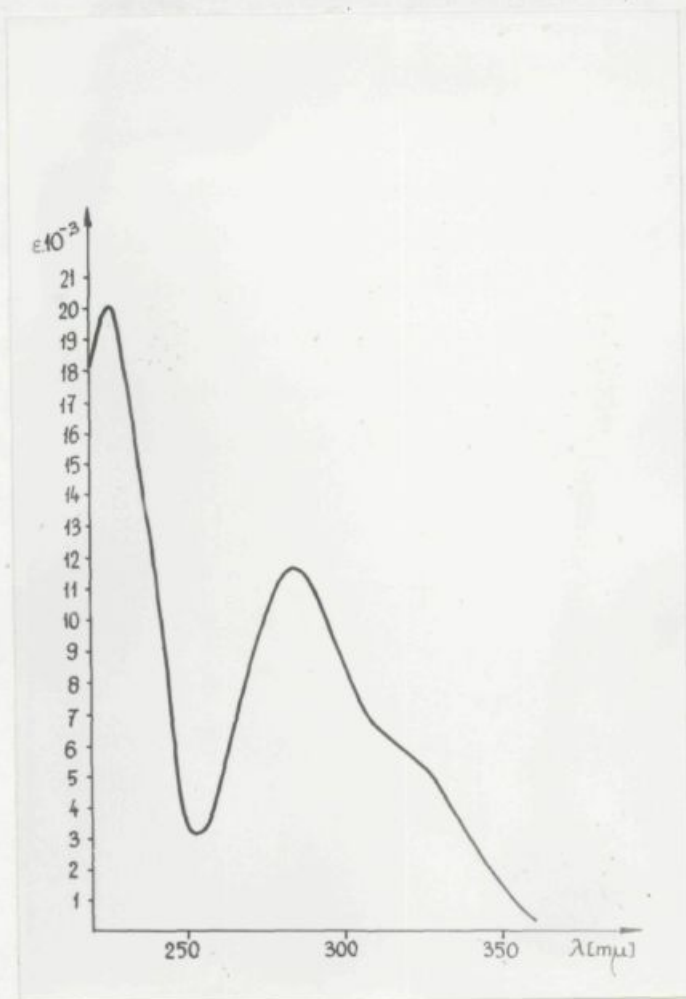
v C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH:	$\lambda_{maks.} = 226 \text{ m}\mu$	$\xi = 20.100$
	$\lambda_{maks.} = 284 \text{ m}\mu$	$\xi = 11.600$

IR spekter:

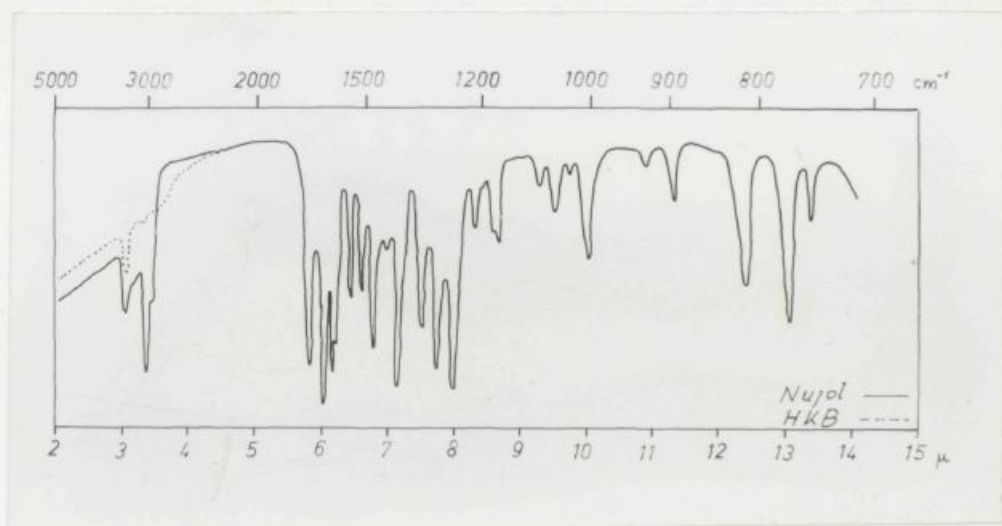
v nujolu; maksima: 3268, 3226, 3115, 2924, 2865, 1704, 1645, 1605, 1592, 1534, 1493, 1464, 1420, 1391, 1321, 1285, 1247, 1193, 1157, 1149, 1070, 1049, 1021, 996, 914, 881, 806, 768, 746, 704, 694, 681 cm<sup>-1</sup>

v HKB; maksima: 3268, 3226, 2924 cm<sup>-1</sup>

UV spekter 1-fenil-4-acetamino-5-brom-6-(1H)-piridazona

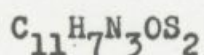


IR spekter 1-fenil-4-acetamino-5-brom-6-(1H)-piridazona.



2-merkanto-6-fenil-tiazolo-(4,5-d)-piridazin-7-on.

0,80 g (0,02 mol) kalija raztopimo v 30 ml dietilenglikolmonometil etra (Carbitol) in dodamo 2,66 g (0,01 mol) 1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazona in 1,20 g (0,015 mol) CS<sub>2</sub>. Reakcijsko zmes refluktiramo 3 ure pri 160°C. Po ohladitvi zmes razredčimo s 100 ml vode, nakisamo s HCl 1:1 do pH = 1; izpadlo rjavo obrojno odnučamo in dobro izpiramo z vodo. Izkoristek je 1,30 g (65%). Tališče surovega produkta je neostro 300-308°C. Po prekristalizaciji iz N,N-dimetil-formamida z dodatkom aktivnega oglja dobimo rahlo rdečkasto obarvane kristale s tališčem 315-317°C.



mol.masa = 261,20

Analiza:

	teoretično	ugotovljeno
C	= 50,58 %	= 50,90 %
H	= 2,70 %	= 2,90 %
S	= 24,50 %	= 24,49 %

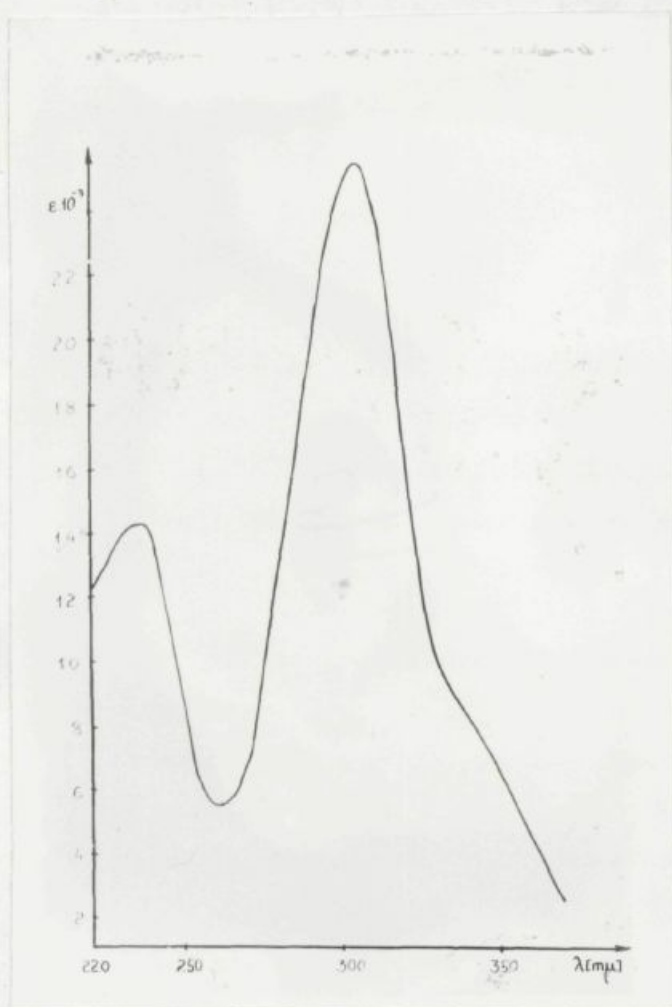
UV spekter:

v C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH :	$\lambda_{maks.} = 236 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 14.300$
	$\lambda_{maks.} = 302 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 25.400$

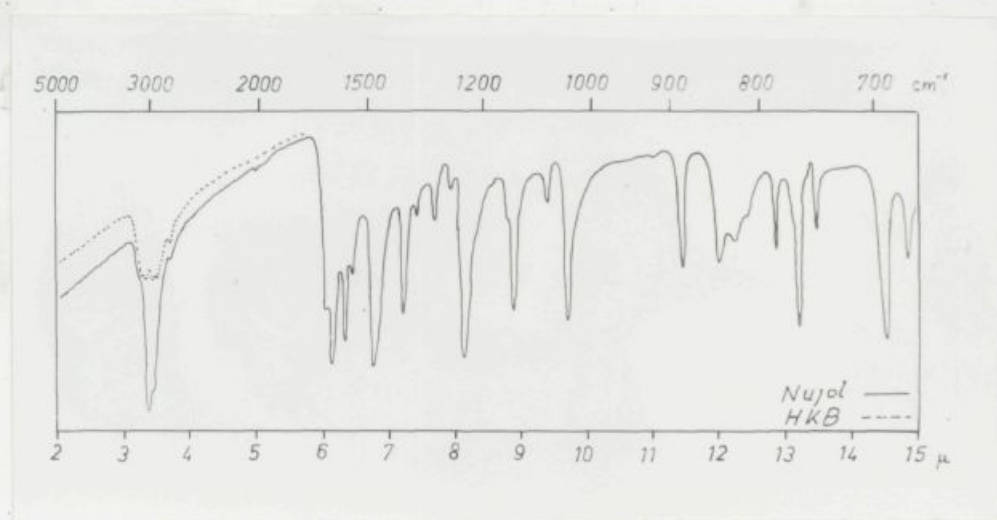
IR spekter:

v nujolu; maksima:	2915, 2674, 1618, 1575, 1538, 1475, 1383, 1342, 1294, 1259, 1227, 1136, 1124, 1062, 1031, 877, 836, 817, 779, 760, 743, 693, 675 cm <sup>-1</sup>
v HKB; maksima:	3030, 2967, 2933, 2674 cm <sup>-1</sup>

UV spekter 2-merkapto-6-fenil-tiazolo-(4,5-d)-piridazin-7-ona.

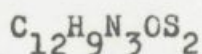


IR spekter 2-merkapto-6-fenil-tiazolo-(4,5-d)-piridazin-7-ona.



2-metilmerkpto-6-fenil-tiazolo-(4,5-d)-piridazin-7-on.

V 20 ml vode raztopimo 0,56 g (0,01 mol) KOH in dodamo 2,60 g (0,01 mol) 2-merkpto-6-fenil-tiazolo-(4,5-d)-piridazin-7-ona. Motno raztopino filtriramo in ji dodamo 1,50 g (0,01 mol) metiljodida v 10 ml etanola. Reakcijsko zmes močno stresamo in hladiamo. Po nekaj minutah pričnejo izpadati rjavkasti kristali. Stresamo še pol ure, oborino odnučamo in jo izpiramo z vodo. Izkoristek je 2,6 g (95%). Tališče surovega produkta je neostro 120 do 130°C. Po prekristalizaciji iz etilacetata dobimo brezbarvne iglice s tališčem 133-134°C.



mol.masa = 275,20

Analiza:

teoretično

ugotovljeno

C = 52,37%

C = 52,57 %

H = 3,30 %

H = 3,60 %

S = 23,26 %

S = 23,35%

UV spekter:

v  $C_2H_5OH$ :

$\lambda_{maks.} = 268 \text{ m}\mu$

$\epsilon = 17.100$

$\lambda_{maks.} = 305 \text{ m}\mu$

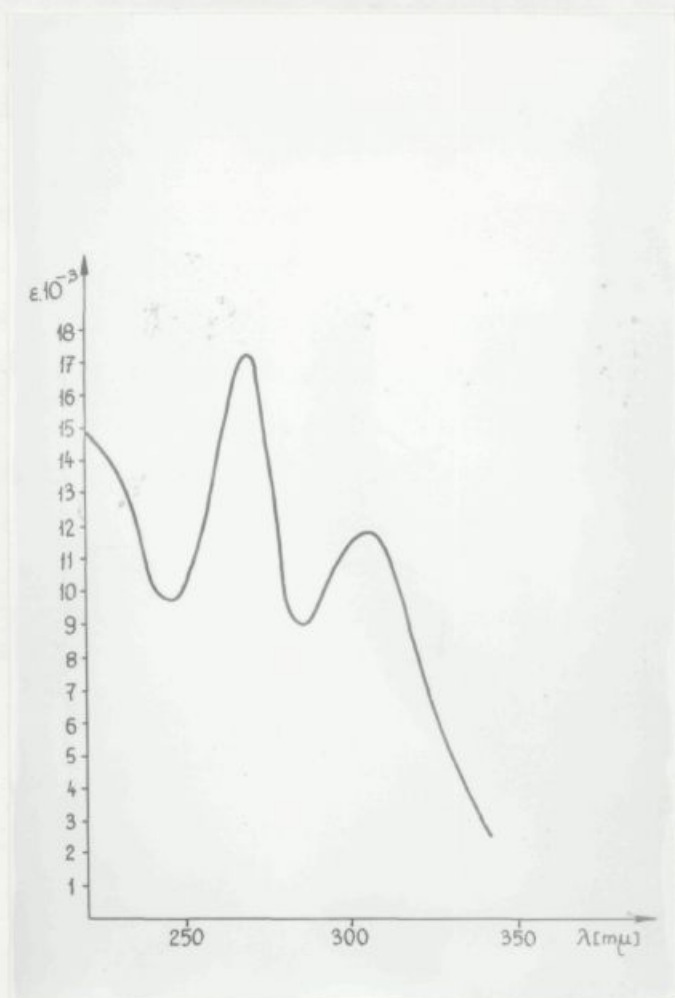
$\epsilon = 11.700$

IR spekter:

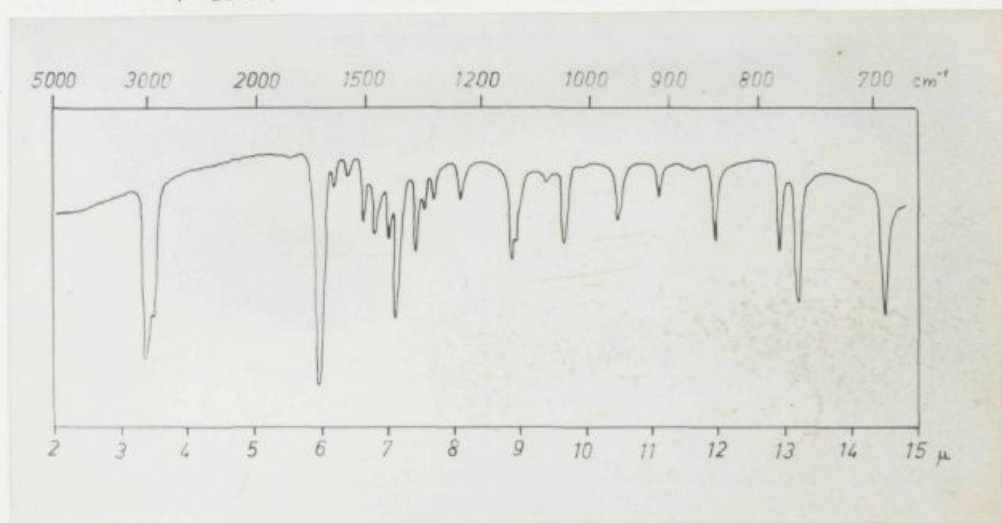
v nujolu; maksima: 2924, 2874, 1661, 1595, 1546, 1493, 1458,  
1412, 1395, 1335, 1316, 1287, 1227, 1121,  
1115, 1059, 1031, 951, 899, 836, 772, 758,  
690  $\text{cm}^{-1}$

v HKB; maksima: 3058, 2924  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 2-metilmerkпто-6-фенил-тиазоло-(4,5-d)-пиридазин-7-она.



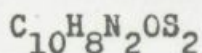
IR spekter 2-metilmerkпто-6-фенил-тиазоло-(4,5-d)-пиридазин-7-она.





1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazon.

3,30 g (0,01 mol) 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazona suspendiramo v etanolni raztopini KHS, katero pripravimo iz 2,25 g (0,04 mol) KOH v 50 ml etanola z uvajanjem H<sub>2</sub>S do pH 7. Reakcijsko zmes segrevamo v avtoklavu 4 ure pri 150°C. Po ohlajenju razredčimo s 100 ml vode in nakisamo s HCl 1:1 do Ph 1. Izpadlo oborino odnučamo in jo izpiramo na filtru. Se mokro oborino raztopimo v 10% raztopini Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in raztopino filtriramo. Filtrat nakisamo s HCl 1:1 do pH 1, oborino odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek je 1,2 g (453%). Tališče je neostro 120-124°C. Po prekrystalizaciji iz zmesi n-hoksan-etilacetat 1:1 dobimo lahno rumenkaste kockaste kristale s tališčem 125,5-126,5°C.



mol.masa = 236,31

Analiza:

	teoretično	ugotovljeno
C	= 50,85 %	C = 51,04 %
H	= 3,41 %	H = 3,66 %
N	= 11,89 %	N = 12,30 %
S	= 27,09 %	S = 27,05 %

UV spekter:

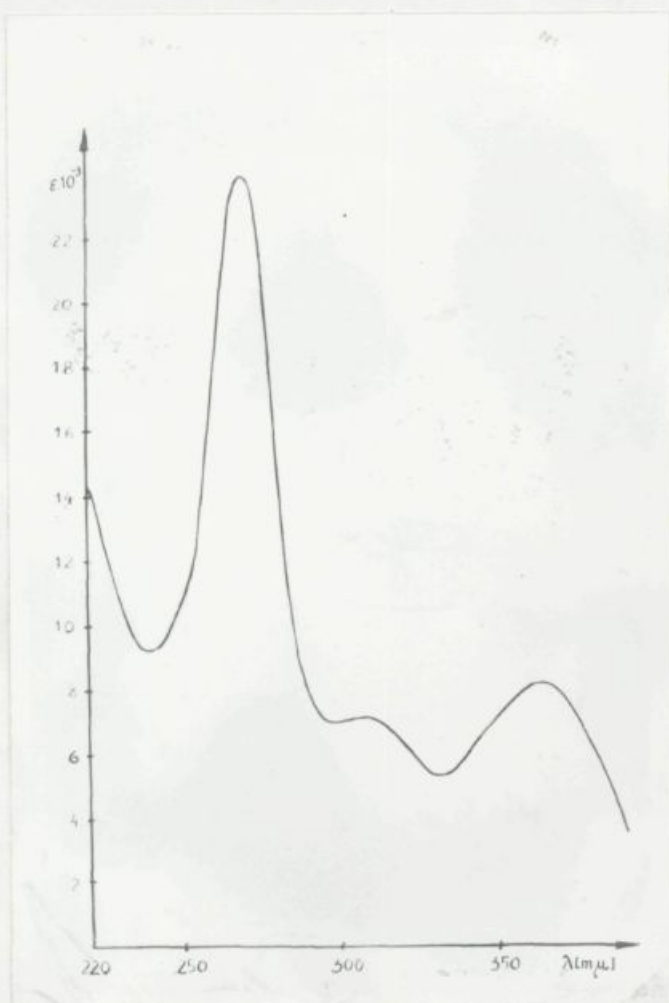
v etanolu:	$\lambda_{maks.} = 268 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 23.950$
	$\lambda_{maks.} = 306 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 7.260$
	$\lambda_{maks.} = 362 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 8.250$

IR spekter:

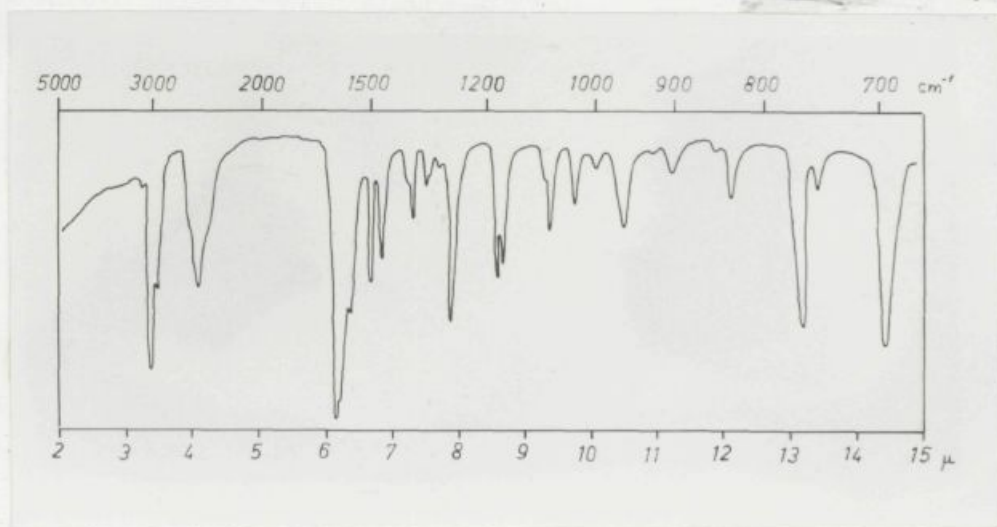
v nujolu; maksima: 3067, 2924, 2857, 2427, 1603, 1590, 1563, 1493, 1456, 1362, 1321, 1311, 1290, 1266, 1161, 1153, 1064, 1022, 990, 955, 889, 825, 761, 744, 695 cm<sup>-1</sup>

v HKB ; maksima: 3067, 2439 cm<sup>-1</sup>

UV spekter 1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazona.

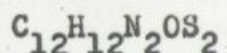


IR spekter 1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazona.



1-fenil-4,5-bis(metilmerkpto)-6-(1H)-piridazon.

1,18 g (0,005 mol) 1-fenil-4,5-dimerkpto-6-(1H)-piridazona raztopimo v 20 ml 0,5 N KOH (0,01 mol) in dodamo 1,50 g (0,01 mol) metiljodida v 10 ml etanola. Močno stresamo; po nekaj minutah izpade oborina. Stresamo še pol ure, oborino odnučamo in jo izpiramo z vodo. Izkoristek je 1,00 g (65%). Tališče je neostro in je 115-120°C. Po prekristalizaciji iz zmesi etilacetat-n-heksan 1:1 dobimo brezbarvne iglice s tališčem 123,5-124,5°C.



mol. masa = 264,17

Analiza:

teoretično

ugotovljeno

C = 54,54 %

C = 54,55 %

H = 4,58 %

H = 4,76 %

S = 24,21 %

S = 23,80 %

UV spekter:

v etanolu:

$\lambda_{maks.} = 387 \mu$

$\epsilon = 12.050$

$\lambda_{maks.} = 318 \mu$

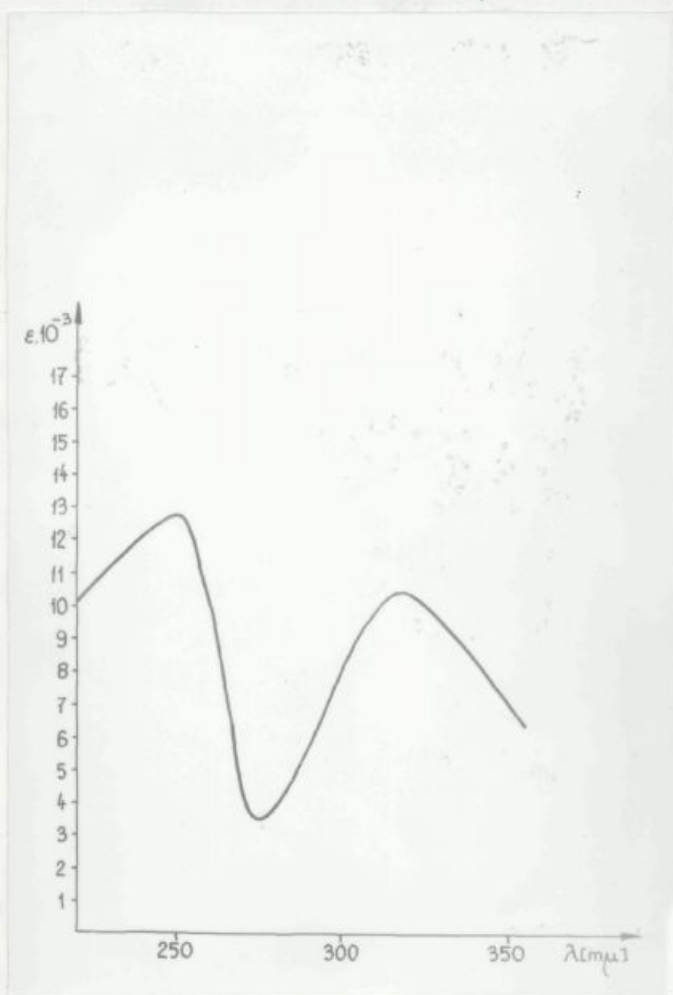
$\epsilon = 10.030$

IR spekter:

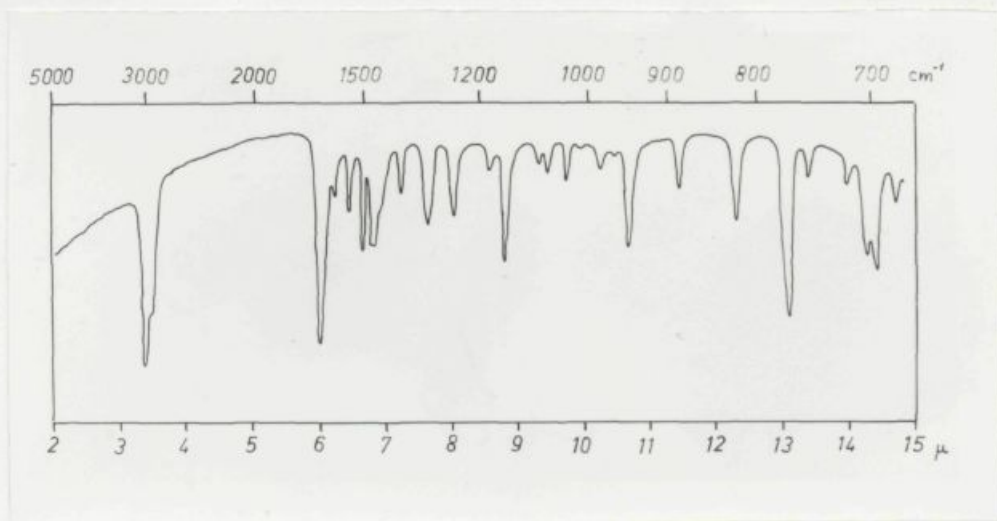
v nujolu; maksima: 2924, 2874, 1656, 1597, 1543, 1493, 1471, 1451, 1377, 1312, 1304, 1242, 1164, 1136, 1073, 1058, 1027, 974, 939, 875, 815, 767, 747, 715, 702, 696, 681  $cm^{-1}$

v HKB ; maksima: 2933  $cm^{-1}$

UV spekter 1-fenil-4,5-bis(metilmerkapto)-6-(1H)-piridazona.

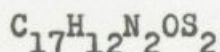


IR spekter 1-fenil-4,5-bis(metilmerkapto)-6-(1H)-piridazona.



Ciklični merkaptal z benzaldehidom

1,18 g (0,005 mol) 1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazo=na raztopimo v 20 ml absolutnega etanola in dodamo 0,60 g (0,005 mol) sveže predestiliranega benzaldehida. V reakcijsko zmes uvajamo nad konc.  $H_2SO_4$  sušen klorvodik do nasičenja. Nato zmes refluk= tiramo 1 uro. Etanol odparimo v vakuumu in preostanek razredčimo s 25 ml vode. Izpadlo oborino odnučamo in jo izpiramo z vodo. Iz= koristek 1,1 g (35 %). Tališčessurovega produkta je neostro 180 do 190°C. Po prekrystalizaciji iz zmesi etilacetat-tetrahidrofufuran 1:1 dobimo brezbarvne kockaste kristale s tališčem 194-195°C.



mol.masa = 324,34

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
C = 62,96 %	C = 62,66 %
H = 3,73 %	H = 3,79 %
S = 19,73 %	S = 19,72 %

UV spekter:

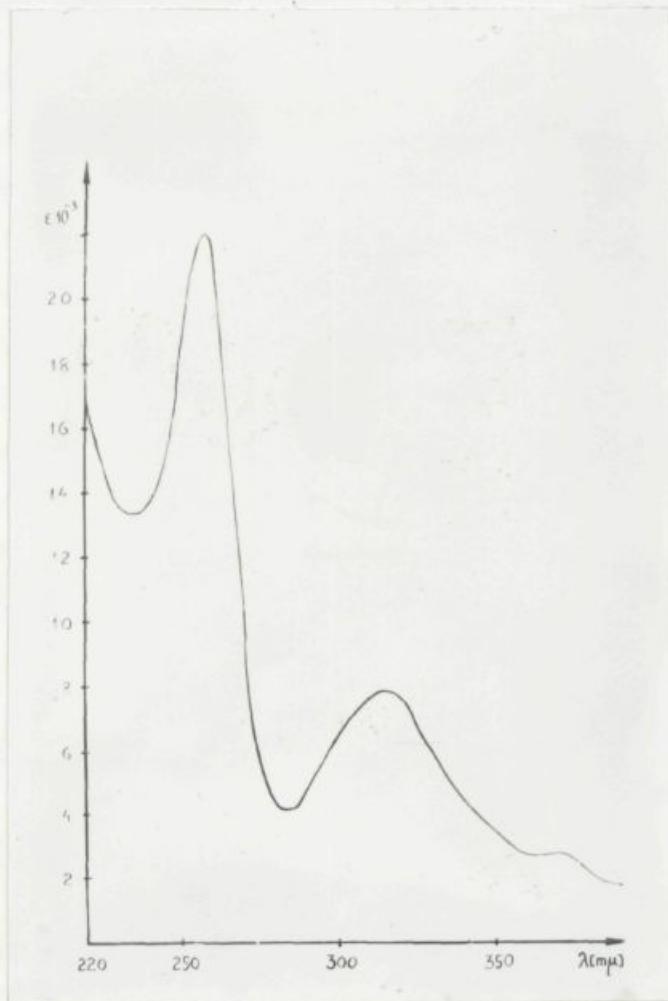
v etanolu:	$\lambda_{maks.} = 258 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 21.950$
	$\lambda_{maks.} = 314 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 7.860$
	$\lambda_{maks.} = 372 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 3.780$

IR spekter:

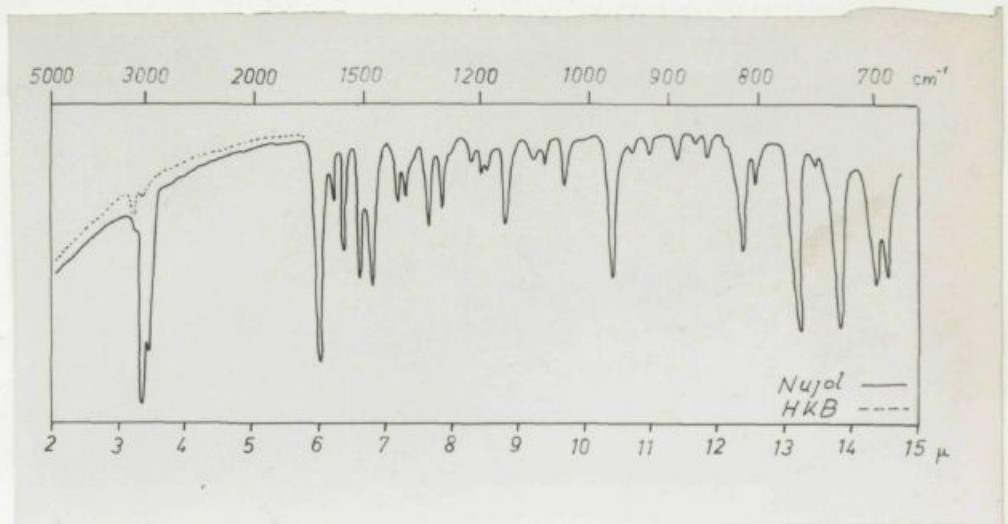
v nujolu; maksima: 3077, 2914, 2857, 1647, 1595, 1555, 1493, 1460, 1379, 1300, 1266, 1176, 1130, 1075, 1059, 1026, 959, 907, 877, 844, 809, 796, 760, 725, 696, 687  $cm^{-1}$

v HKB ; maksima : 3077, 2914  $cm^{-1}$

UV spekter cikličnega merkaptala z benzaldehidom.

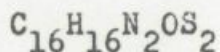


IR spekter cikličnega merkaptala z benzaldehidom.



Ciklični merkaptol s cikloheksanonom.

1,18 g (0,005 mol) 1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazo-  
na raztopimo v 20 ml absolutnega etanola in dodamo 0,5 g (0,005  
mol) cikloheksanona. V reakcijsko zmes uvajamo nad konc.  $H_2SO_4$   
sušen klorvodik do nasičenja. Nato refluktiramo 1 uro in etanol  
odparimo v vakuumu. Oljnatemu preostanku dodamo 25 ml vode. Po  
24 urah oljnati preostanek kristalizira. Kristale odnučamo in  
jih izpiramo z vodo. Izkoristek 1,3 g (41 %). Tališče surovega  
produkta je neostro 141-148°C. Po prekristalizaciji iz zmesi e-  
tilacetat-tetrahidrofuran 1:1 dobimo brezbarvne kockaste krista-  
le s tališčem 150,5-151,5°C.



mol.masa = 318,45

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
C = 60,76 %	C = 60,95 %
H = 5,10 %	H = 5,07 %
S = 20,24 %	S = 20,20 %

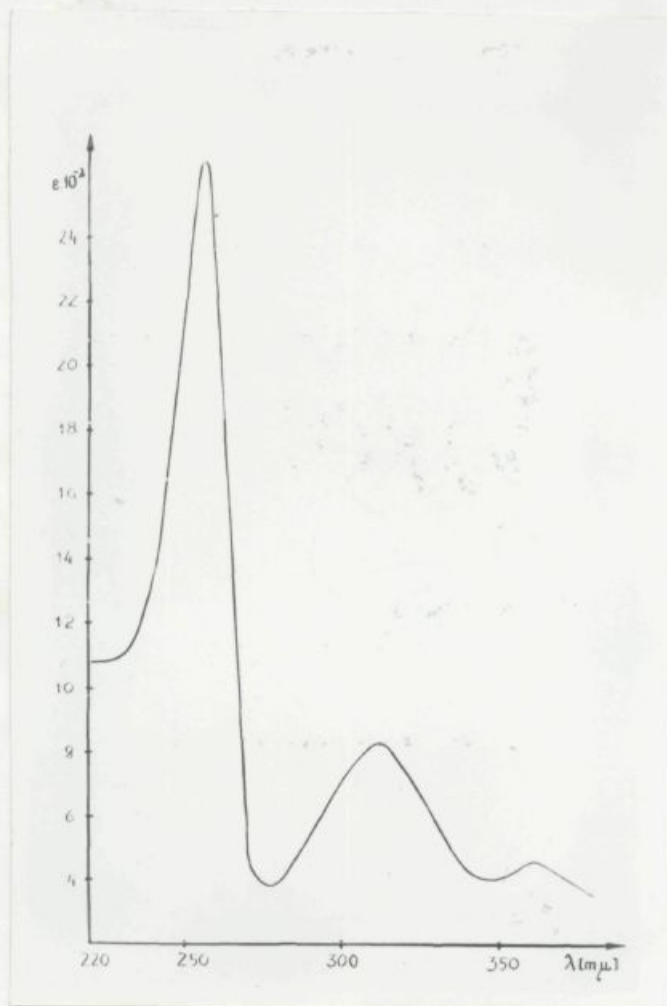
UV spekter:

v etanolu:	$\lambda_{maks.} = 256 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 26.400$
	$\lambda_{maks.} = 312 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 8.330$
	$\lambda_{maks.} = 361 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 4.630$

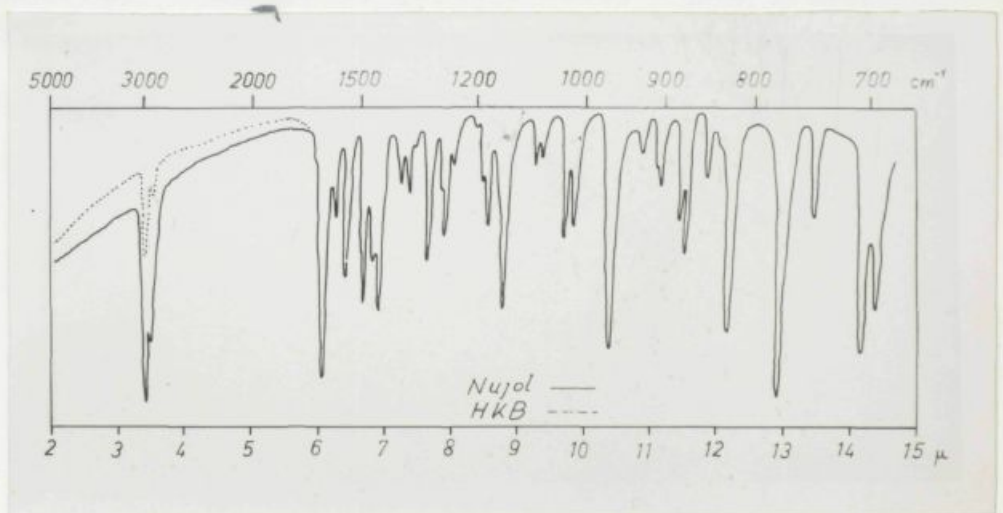
IR spekter:

v nujolu; maksima:	2933, 2874, 1647, 1596, 1550, 1493, 1456, 1441, 1377, 1353, 1304, 1263, 1242, 1176, 1164, 1136, 1076, 1064, 1027, 1013, 958, 919, 899, 893, 870, 864, 840, 817, 769, 741, 702, 692 $cm^{-1}$
v HKB ; maksima :	2941, 2874 $cm^{-1}$

UV cikličnega merkaptola s cikloheksanonom.



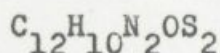
IR spekter cikličnega merkaptola s cikloheksanonom.





2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-5-(6H)-on.

V 50 ml absolutnega etanola pustimo zreagirati 0,50 g (0,021 mol) natrija in dodamo 2,35 g (0,01 mol) 1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazona ter 2,20 (0,01 mol) 1,2-dibrometana. Reakcijsko zmes segrevamo 3 ure v avtoklavu pri 100°C. Po ohlajenju odparimo etanol v vakuumu, preostanek razredčimo s 50 ml vode; izpadlo oborino odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 1,9 g (73 %). Tališče surovega produkta je neostro 100-116°C. Po prekrystalizaciji iz zmesi cikloheksan-benzen z dodatkom aktivnega oglja dobimo brezbarvne iglice s tališčem 121-122°C.



mol.masa = 262,20

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
C = 54,96 %	C = 55,18 %
H = 3,84 %	H = 4,10 %
S = 24,41 %	S = 24,25 %

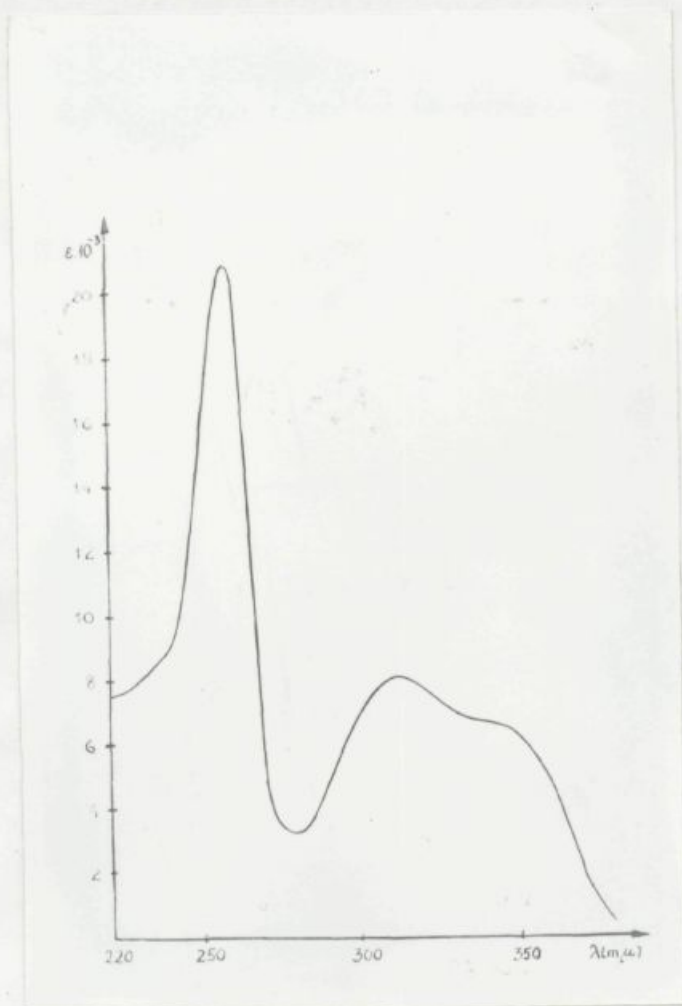
UV spekter:

v etanolu:	$\lambda_{maks.} = 256 \text{ m}\mu$	$\xi = 20.900$
	$\lambda_{maks.} = 312 \text{ m}\mu$	$\xi = 8.050$

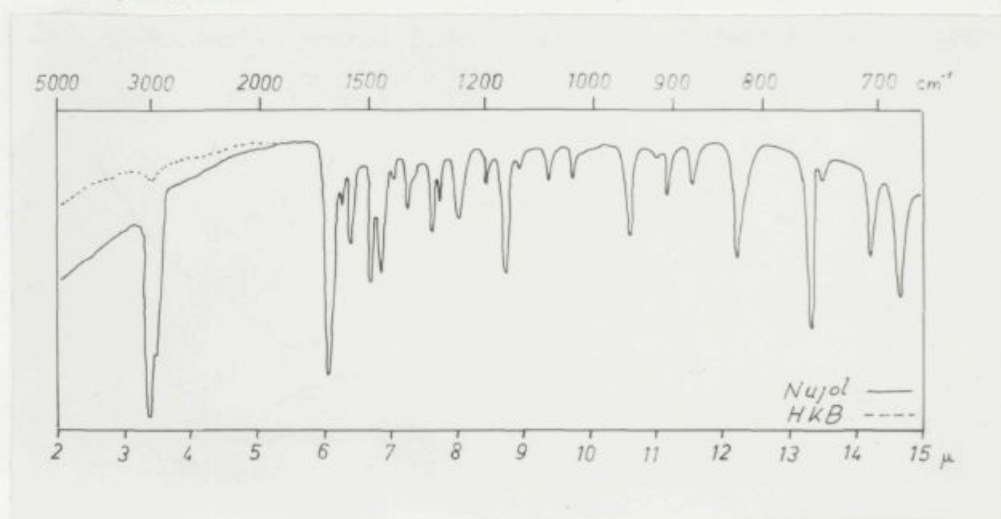
IR spekter:

v nujolu; maksima:	2924, 2857, 1642, 1595, 1493, 1453, 1379, 1302, 1290, 1247, 1183, 1145, 1121, 1067, 1029, 950, 897, 869, 823, 756, 706, 687 $\text{cm}^{-1}$
v HKB ; maksima:	2941 $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-  
-5-(6H)-ona.

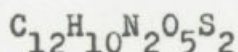


IR spekter 2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-  
-5-(6H)-ona.



2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-  
-5-(6H)-on-1,1',4,4'-tetroksid.

K 20 ml acetanhidrida damo kapljico konc.  $H_2SO_4$  in ga ohladimo z ledom na  $5^{\circ}C$ . Med mešanjem in hlajenjem dokapavamo 5 ml 30%  $H_2O_2$ . K tej raztopini peroksiocetne kisline dodamo 1,0 g (0,004 mol) 2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-5-(6H)-ona, ki se takoj raztopi. Nekoliko kalno reakcijsko zmes filtriramo in jo pustimo stati pri sobni temperaturi. Po 24 urah pričnejo iz raztopine kristalizirati rumeni prozorni kristali. Po 3 dneh stanja rumene kristale odnučamo in jih izpiramo z ledoctom. Izkoristek 0,4 g (28 %). Tališče  $293-294^{\circ}C$ . Po prekristalizaciji iz ledocta je tališče  $294-295^{\circ}C$ .



mol.masa = 326,35

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
C = 44,18 %	C = 44,41 %
H = 3,09 %	H = 3,24 %
S = 19,61 %	S = 19,80 %

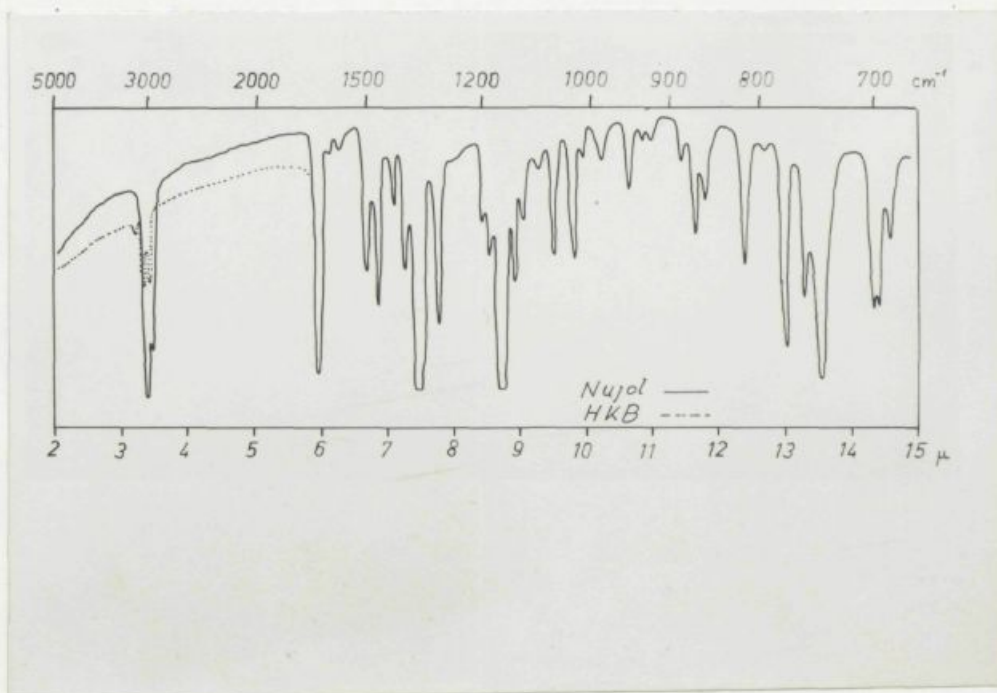
IR spekter:

v nujolu; maksima: 2924, 2857, 1669, 1595, 1497, 1453, 1418,  
1399, 1370, 1342, 1285, 1181, 1171, 1160,  
1147, 1124, 1105, 1075, 1053, 1022, 1005,  
939, 874, 863, 853, 811, 777, 757, 747,  
702, 698, 689  $cm^{-1}$

v HKB ; maksima: 3077, 2967, 2890  $cm^{-1}$

- 96a -

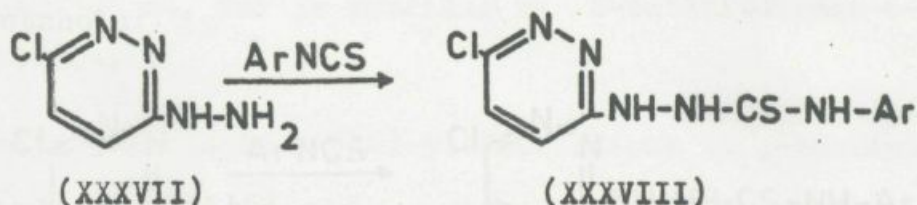
IR spekter 2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-  
-5- (6H)-on-1',1,4',4-tetroksida.



## VII. NEKATERE SINTEZE V VRSTI PIRIDAZINOV.

### 1. 1-(piridazinil-3')-4-aril-tiosemikarbazidi.

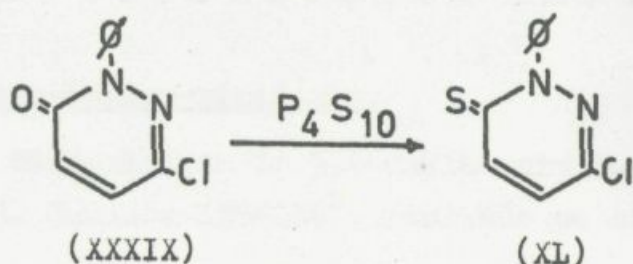
1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-aril-tiosemikarbazide (XXXVIII) sem dobil pri reakciji med 3-hidrazino-6-klor-piridazinom (XXXVII) ter ekvimolekularno količino aril-izotiocianatov pri refluktiranju v etanolu:



Nastali, slabo topni substituirani tiosemikarbazidi, dajo pozitivno jodazidno reakcijo (40), IR spektri pa kažejo močne NH-ti kove v območju 3100 do 3300  $\text{cm}^{-1}$ . Reakcija s p-dimetilaminobenaldehidom na prosto  $-\text{NH}_2$  skupino je negativna, kar izključuje možnost, da bi pri zgornji reakciji nastali izomerni 2-amino-2-(6-klor-piridazinil-3')-4-aril-tiosemikarbazidi, ki imajo prosto  $-\text{NH}_2$  skupino.

### 2. 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazin-tion.

Pri refluktiranju 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazona (XXXIX), ki ga dobimo pri reakciji 1-fenil-3-hidroksi-6-(1H)-piridazona s  $\text{POCl}_3$  (71) s prebitnim fosforpentasulfidom v toluenu, sem izoliral 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazin-tion (XL):

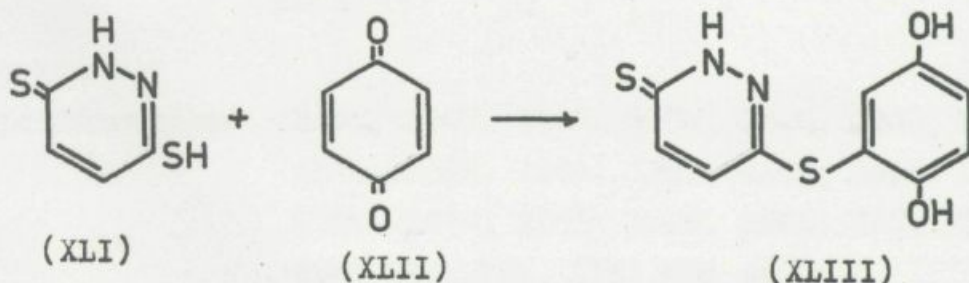


Spojina da pozitivno jodazidno reakcijo, IR spekter ne kaže absorpcije  $-CO$ -skupine v območju  $1670\text{ cm}^{-1}$  kot jo kaže IR spekter izhodnega 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazona, UV spekter pa ima maksimum pri  $303\text{ m}\mu$ , kar je značilno za N-substituirane-6-(1H)-piridazintione.

### 3. Adicija 3-merkpto-6-(1H)-piridazintiona na p-benzokinon.

Alifatske in aromatske merkpto spojine se adirajo zelo hitro na p-benzokinon, pri čemer nastanejo 2-alkil- oziroma 2-aril-merkpto-hidrokinoni.

Ker podobna reakcija ni bila izvršena pri piridazintionih, sem poizkusil adicijo 3-merkpto-6-(1H)-piridazintiona (XLI) na p-benzokinon (XLII). Adicija 1 mola 3-merkpto-6-(1H)-piridazintiona na 1 mol p-benzokinona poteče v metanolu že pri sobni temperaturi in iz reakcijske zmesi sem izoliral 3-(1',4'-dihidroksi-2')-merkpto-6-(1H)-piridazintion (XLIII):



Strukturo (XLIII) potrjuje IR spekter, ki ne kaže absorpcije pri  $2350\text{ cm}^{-1}$ , ki je značilna za pravo  $-SH$  skupino pri 3-merkpto-6-(1H)-piridazintionu, pač pa sta v IR spektru dva maksimuma pri  $3170\text{ cm}^{-1}$  in  $3380\text{ cm}^{-1}$ , ki sta v območju za fenolne  $-OH$  skupine (21).

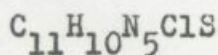
E K S P E R I M E N T A L N O D E L O

3-hidrazino-6-klor-piridazin.

Sintetiziram iz 3,6-diklor-piridazina s hidrazin hidratom (272). Tališče 135-136°. /tališče po lit.(272) 135°C/.

1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-fenil-tiosemikarbazid.

1,45 g (0,01 mol) 3-hidrazino-6-klor-piridazina raztopimo v 30 ml etanola in dodamo 1,35 g (0,01 mol) fenilizotiocianata. Reakcijsko zmes vremo pod povratnim hladilnikom; po nekaj minutah izpadejo brezbarvni kristali. Refluktiramo še 10 minut, ohladimo, kristale odnučamo in jih izpiramo z metanolom. Izkoristek 2,15 g (77 %). Tališče surovega produkta je 166-169°C. Po prekristalizaciji iz etanola z dodatkom aktivnega oglja dobimo brezbarvne kristale s tališčem 169-170°C.



mol.masa = 279,75

Analiza:

teoretično

ugotovljeno

N = 25,03 %

N = 25,38 %

S = 11,46 %

S = 11,28 %

UV spekter:

v etanolu:

$\lambda_{maks.} = 246 \text{ m}\mu$

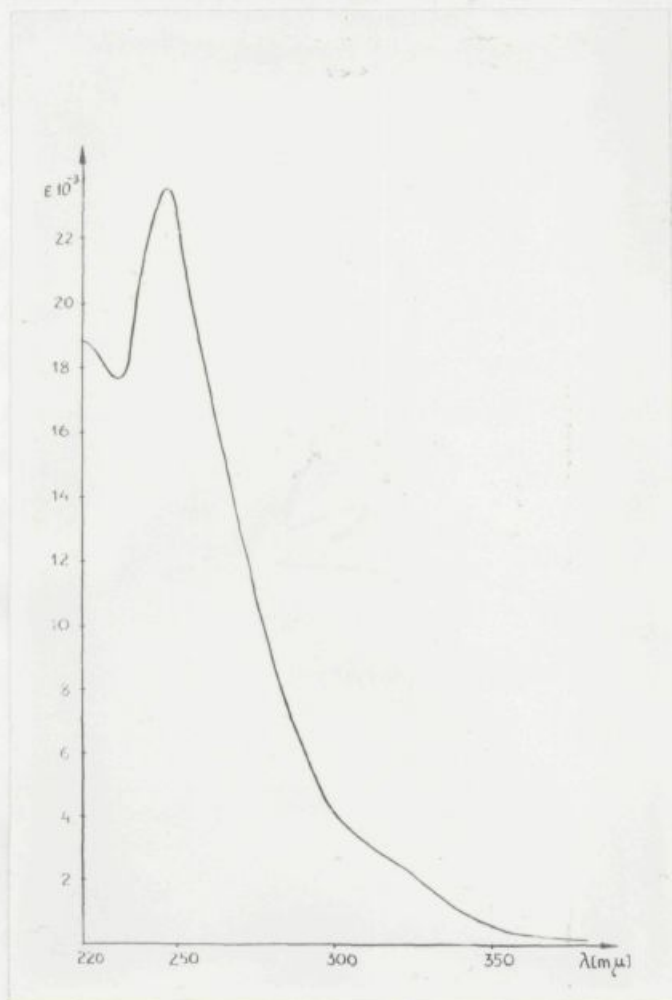
$\epsilon = 23.500$

IR spekter:

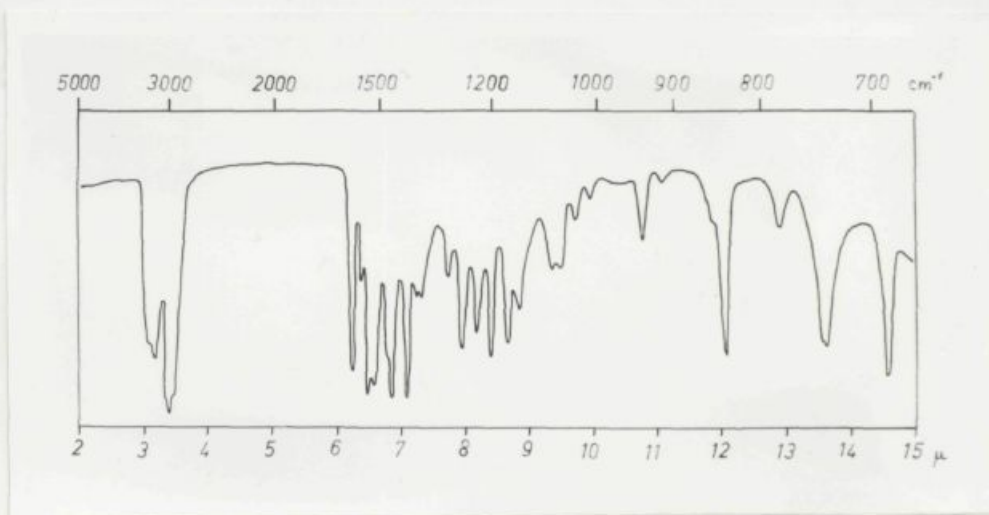
v nujolu; maksima: 3125, 2907, 1587, 1531, 1508, 1449, 1403,  
1374, 1359, 1284, 1253, 1220, 1186, 1149,  
1127, 1070, 1055, 1026, 1000, 967, 930,  
900, 835, 776, 739, 691  $\text{cm}^{-1}$

v HKB ; maksima: 3125  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-fenil-tiosemikarbazida.



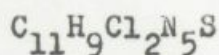
IR spekter 1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-fenil-tiosemikarbazida.





1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-(m-klorfenil)-tiosemikarbažid.

1,45 g (0,01 mol) 3-hidrazino-6-klor-piridazina raztopimo v 50 ml etanola in dodamo 1,70 m-klorfenil-izotiocianata. Reakcijsko zmes vremo pod povratnim hladilnikom. Po nekaj minutah izpadejo brezbarvni kristali. Refluktiramo še 10 minut, ohladimo, kristale odnučamo in jih izpiramo z metanolom. Izkoristek 2,60 g (83 %). Tališče surovega produkta je 170-173°C. Po prekristalizaciji iz etanola z dodatkom aktivnega oglja dobimo brezbarvne kristale s tališčem 177-178°C.



mol.masa = 314,21

Analiza:

teoretično

ugotovljeno

S = 10,20 %

S = 9,98 %

UV spekter:

v etanolu:

$\lambda_{maks.} = 244 \text{ m}\mu$

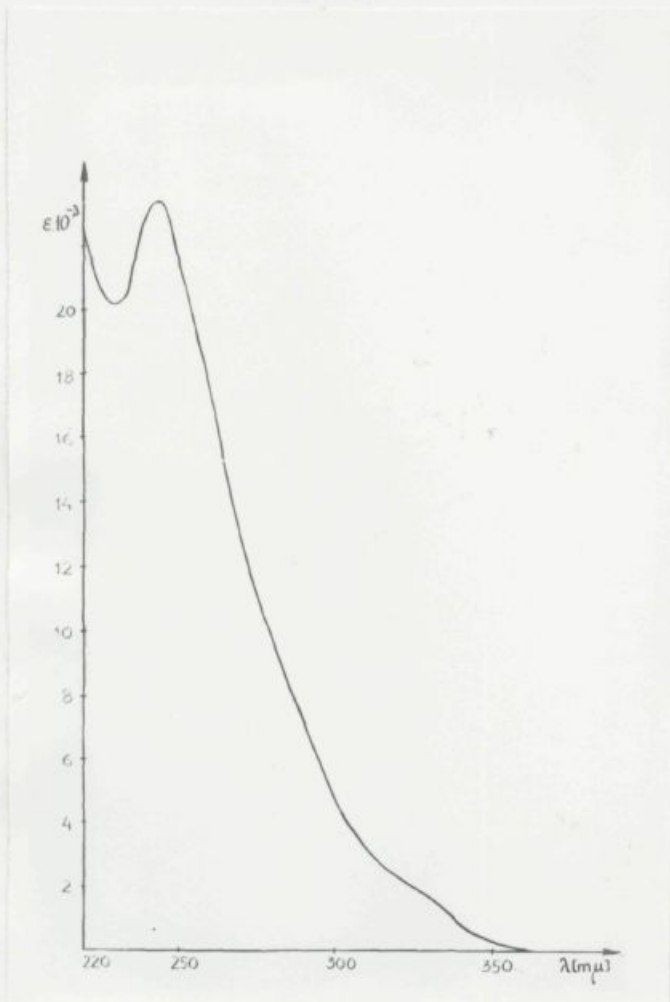
$\epsilon = 23.300$

IR spekter:

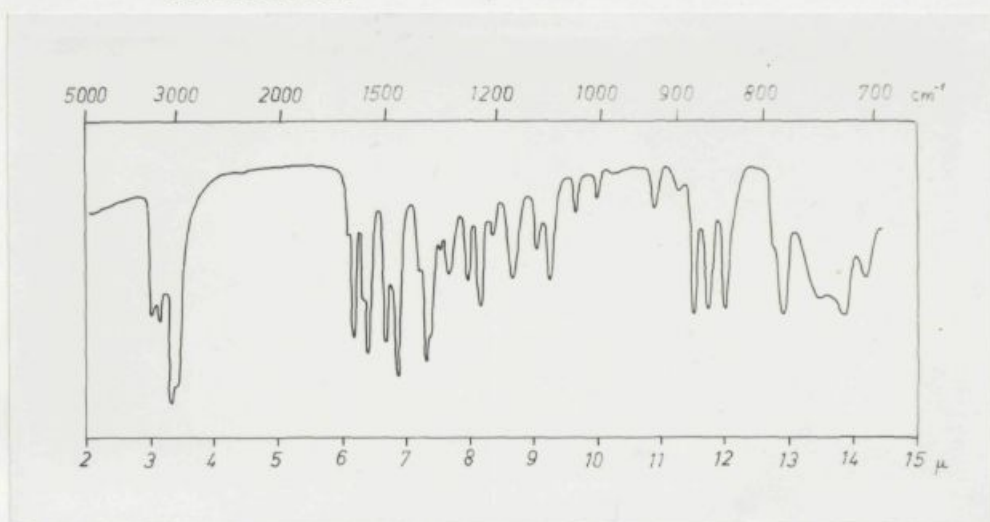
v nujolu; maksima: 3247, 3125, 2924, 1621, 1600, 1550, 1481, 1443, 1351, 1294, 1245, 1217, 1188, 1147, 1101, 1079, 1031, 997, 917, 888, 869, 852, 835, 782, 776, 746, 726, 707, 678  $\text{cm}^{-1}$

v HKB ; maksima: 3247, 3205, 3125, 2941, 2882  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-(m-klorfenil)-tiosemi-  
karbazida.

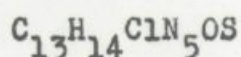


IR spekter 1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-(m-klorfenil)-tiosemi-  
karbazida.



1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-(p-etoksi-fenil)-tiosemikarbazid.

1,45 g (0,01 mol) 3-hidrazino-6-klor-piridazina raztopimo v 50 ml etanola in dodamo 1,78 g (0,01 mol) p-etoksi-fenil-izotiocianata. Reakcijsko zmes vremo pod povratnim hladilnikom. Po nekaj minutah vrenja izpadejo brezbarvni kristali. Refluktiramo še 10 minut, ohladimo, kristale odnučamo in jih izpiramo z metanolom. Izkoristek 2,50 g ( 78 % ). Tališče surovega produkta je 173 do 176°C. Po prekrystalizaciji iz etanola z dodatkom aktivnega ogljaja dobimo brezbarvne kristale s tališčem 182-183°C.



mol.masa = 323,80

Analiza:

teoretično

ugotovljeno

S = 9,90 %

S = 10,12 %

N = 21,62 %

N = 21,30 %

UV spekter:

v etanolu:

$\lambda_{maks.} = 246 \text{ m}\mu$

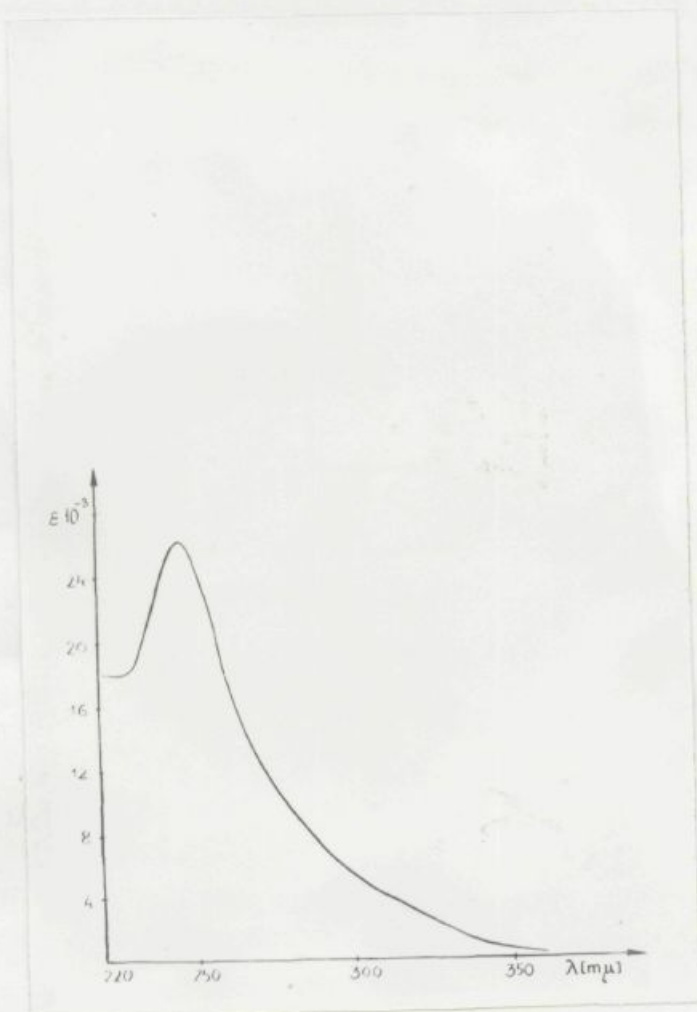
$\epsilon = 26.100$

IR spekter:

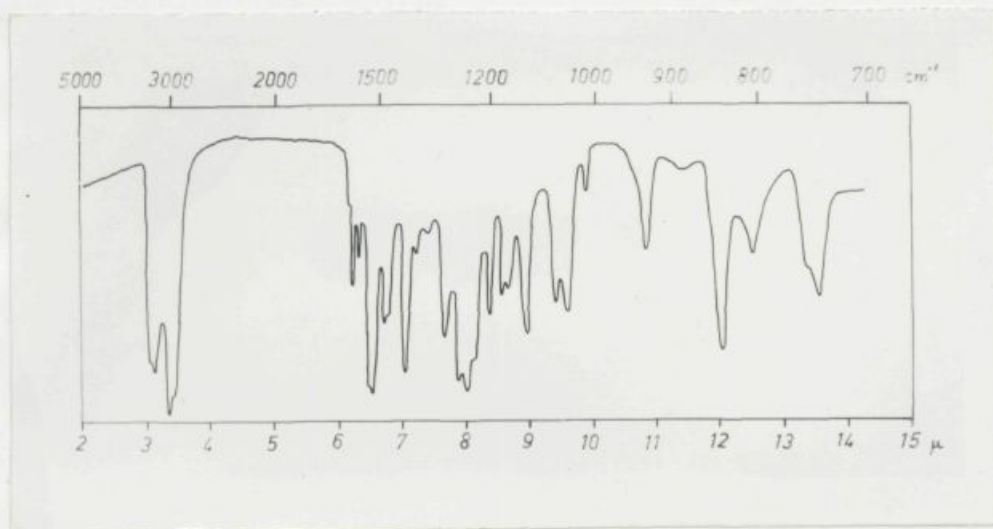
v nujolu; maksima: 3145, 2924, 1610, 1592, 1570, 1527, 1508,  
1475, 1460, 1377, 1295, 1259, 1242, 1220,  
1189, 1163, 1152, 1112, 1060, 1042, 1010,  
924, 877, 835, 802, 742  $\text{cm}^{-1}$

v HKB ; maksima: 3226, 3145, 2941  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-(p-etoksi-fenil)-tiose=  
mikarbazida.



IR spekter 1-(6'-klor-piridazinil-3')-4-(p-etoksi-fenil)-tiose=  
mikarbazida.



1-fenil-3-hidroksi-6-(1H)-piridazon,

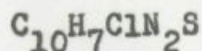
sintetiziramo po postopku Drueya in sodelavcev (71). Tališče produkta 255-256°C./literatura navaja tališče 255-256°/.

1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazon,

sintetiziramo po postopku Drueya in sodelavcev (71). Tališče produkta 112-113°C./literatura navaja tališče 112-113°C/.

1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazin-tion,

4,12 g (0,02 mol) 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazona suspendiramo v 50 ml brezvodnega toluena in dodamo 6,0 g  $P_4S_{10}$ . Pod povratnim hladilnikom segrevamo do vrenja 3 ure in še vročo reakcijsko zmes filtriramo. Rumeni filtrat uparimo v vakuumu do suhega, preostanek suspendiramo v 50 ml 10% raztopine  $NaHCO_3$ . Ko preneha razvijanje  $CO_2$  rumeno oborino, ki se ne raztopi v bikarbonatu, odnučamo in izpiramo z vodo. Izkoristek 2,8 g (60 %). Tališče surovega produkta je neostro, 120-125°C. Po prekristalizaciji iz zmesi cikloheksan-etilacetat 2:1 dobimo rumene iglice s tališčem 128-129°C.



mol.masa = 222,69

Analiza:

teoretično	ugotovljeno
N = 12,59 %	N = 12,31 %
S = 14,39 %	S = 14,30 %

UV spekter:

v etanolu:	$\lambda_{maks.} = 242 \mu$	$\epsilon = 10.000$
	$\lambda_{maks.} = 303 \mu$	$\epsilon = 13.430$

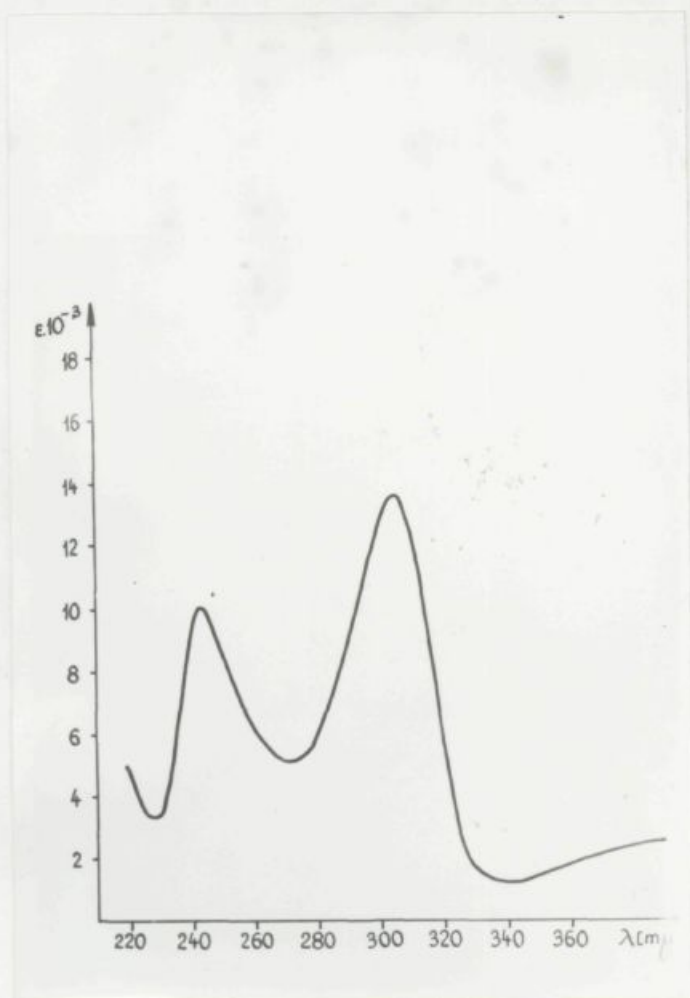
v kloroformu:  $\lambda_{\text{maks.}} = 238 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 10.720$   
 $\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 13.000$

IR spekter:

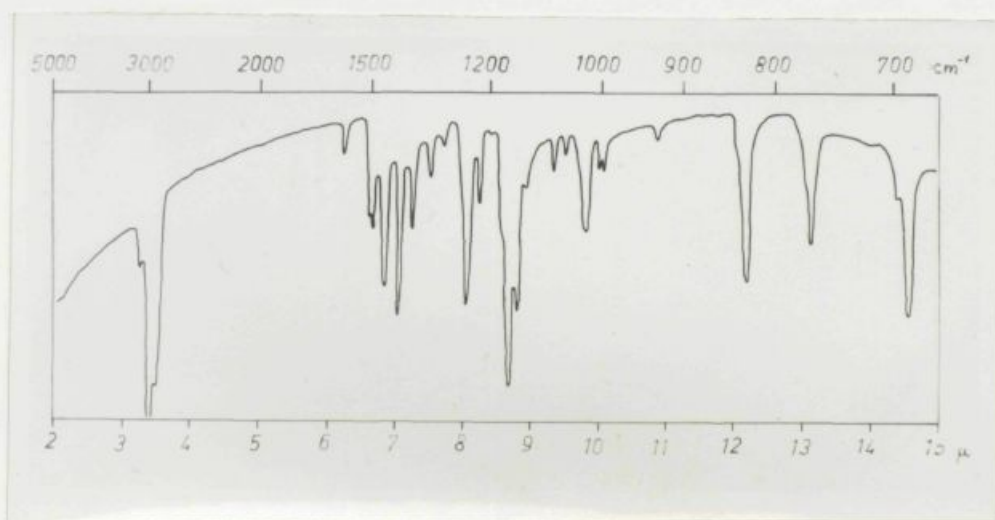
v nujolu; maksima: 3058, 2933, 2865, 1592, 1499, 1490, 1456,  
1418, 1377, 1323, 1244, 1211, 1155, 1143,  
1072, 1053, 1020, 1000, 993, 900, 826,  
766, 711  $\text{cm}^{-1}$

v HKB ; maksima: 3067, 2985  $\text{cm}^{-1}$

UV spekter 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona.



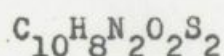
IR spekter 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona.



UV spekter 3-(1',4'-dihidroksi-fenil-2')-merkpto-6-(1H)-piridazin-tiona.

3-(1',4'-dihidroksi-fenil-2')-merkpto-6-(1H)-piridazin-tion.

1,50 g (0,01 mol) 3-merkpto-6-(1H)-piridazin-tiona suspen=diramo v 20 ml metanola in dodamo 1,10 g (0,01 mol) p-benzokino=na. Reakcijska zmes se lahko segreje in obe reakcijski komponen=ti se raztopita. Po 24 urnem stanju pri sobni temperaturi meta=nol uparimo v vakuumu na 5 ml, pri čemer izkristalizira reakcij=ski produkt v obliki rumenih kristalov, ki jih odnučamo in izpi=ramo z etrom. Izkoristek 1,60 g (64 %). Tališče surovega produk=ta je neostro 210-220°C. Po prekrystalizaciji iz etilacetata do=bimo rumene kristale s tališčem 225-226°C.



mol. masa = 252,18

Analiza:

teoretično

ugotovljeno

N = 11,11 %

S = 25,36 %

S = 25,39 %

UV spekter:

v etanolu:

$\lambda_{maks.} = 306 \text{ m}\mu$

$\epsilon = 22.600$

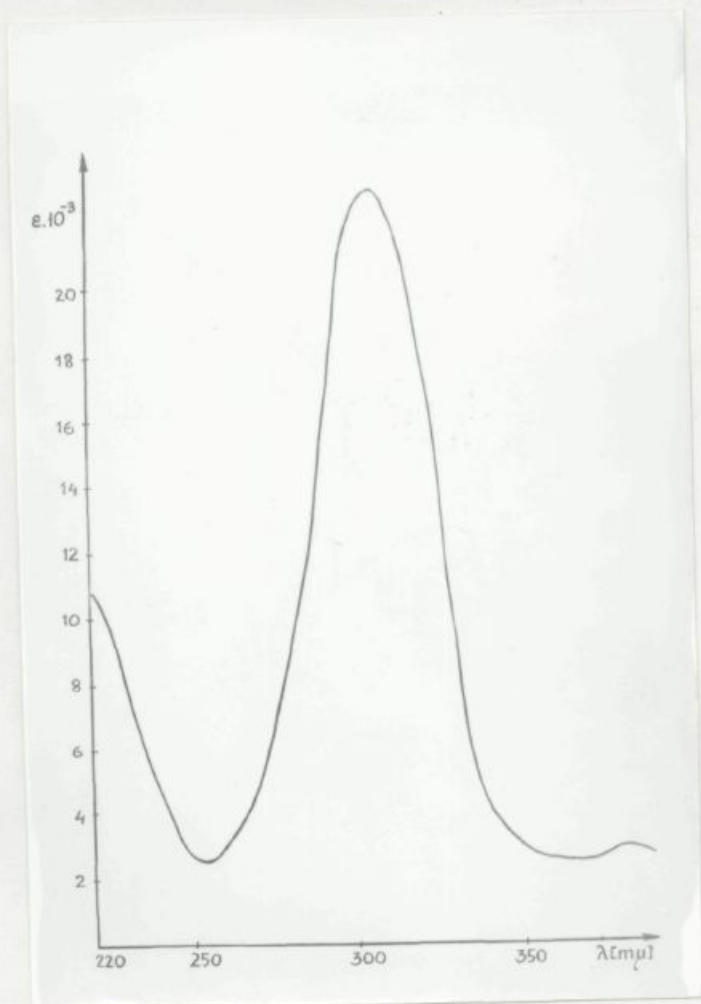
IR spekter:

v nujolu; maksima: 3378, 3185, 2899, 1580, 1538, 1499, 1429,  
1374, 1328, 1263, 1245, 1227, 1196, 1170,  
1156, 1130, 1055, 1014, 904, 859, 831, 816,  
777  $\text{cm}^{-1}$

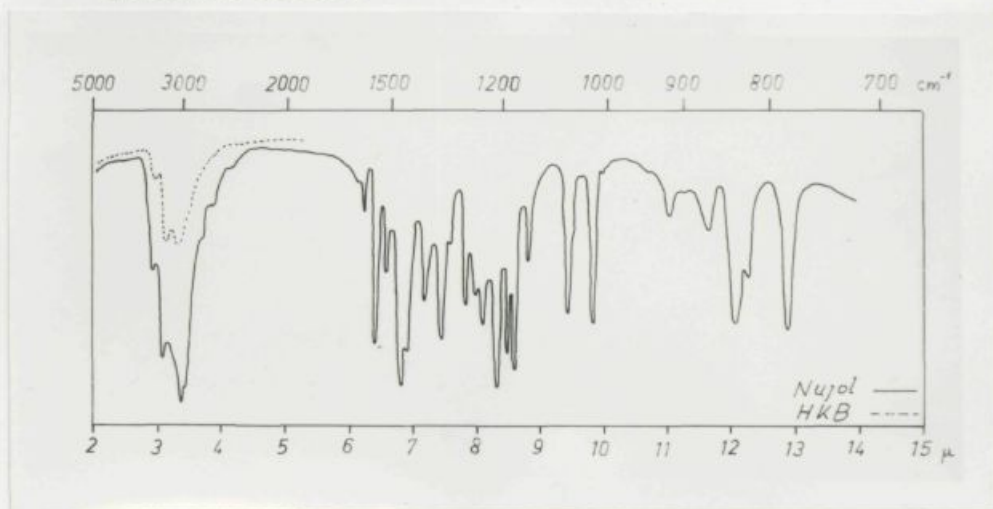
v HKB ; maksima: 3378, 3195, 2959  $\text{cm}^{-1}$



UV spekter 3-(1',4'-dihidroksi-fenil-2')-merkaptto-6-(1H)-pi-  
ridazin-tiona.



IR spekter 3-(1',4'-dihidroksi-fenil-2')-merkaptto-6-(1H)-pi-  
ridazin-tiona.



### VIII. NEUSPELE REAKCIJE

1. Ciklizacija diacetila s karboksimetil estrom ditiofenilacetne kisline do 4,5-dimetil-6-fenil-3-(2H)-piridazintiona ni uspela. Iz reakcijske zmesi sem izoliral neizpremenjen benzilmonohidrazon in rjavo olje iz katerega mi ni uspelo izolirati zgoraj navedeno spojino.

2. Poizkus priprave 1-klormetil-3-klormetil-merkaptio-6-(1H)-piridazintiona iz 1-hidroksimetil-3-hidroksimetil-merkaptio-6-(1H)-piridazintiona pri reakciji s tionilkloridom ni uspel. 1-hidroksimetil-3-hidroksimetil-merkaptio-6-(1H)-piridazintion reagira s tionilkloridom že pri temperaturi  $-30^{\circ}\text{C}$ , vendar se reakcijska zmes zelo hitro spremeni v temno rjavo olje, ki v kratkem času strdne v črno netopno substanco. Tudi pri odparevanju prebitnega tionilklorida v visokem vakuumu pri temperaturi  $-30^{\circ}\text{C}$  je reakcijska zmes počrnela in se strdila v zgoraj navedeno netopno substanco.

3. Ker 1-klormetil-3-klormetilmerkaptio-6-(1H)-piridazintion ni obstojen pri sobni temperaturi sem ga skušal reducirati do 1-metil-3-metilmerkaptio-6-(1H)-piridazintiona. Kljub temu, da je bil 1-klormetil-3-klormetil-merkaptio-6-(1H)-piridazintion pripravljen pri temperaturi  $-30^{\circ}\text{C}$  in je bil v zelo kratkem času pri isti temperaturi odparjen tudi prebitni tionilklorid redukcija z litijevim aluminijevim hidridom oziroma kalijevim borhidridom v etru ni uspela. V obeh primerih sem iz reakcijske zmesi izoliral samo majhno količino rumenega olja, iz katerega nisem mogel izolirati zaželjene spojine.

4. Poizkus amino-metiliranja 3-merkaptio-6-(1H)-piridazin-tiona z 2 moli formaldehida in 2 moli sekundarnega amina (na primer: piperidin, morfolin), pri katerem naj bi nastali S-, N-bisaminometil derivati ni uspel. Iz reakcijske zmesi sem dobil po odparebanju topila samo rumena olja, ki niso kristalizirala tudi po daljšem času.

5. Hidroksimetiliranje 3-klor-6-(1H)-piridazin-tiona tudi ni uspelo. Reakcija hidroksimetiliranja sicer poteče, vendar ni nastali hidroksimetil derivat dovolj čist; ni mi ga uspelo dovolj očistiti, da bi vrednosti analize ustrezale. Izgleda, da je spojina zelo neobstojna in razpada že tekom kristalizacije v izhodni 3-klor-6-(1H)-piridazin-tion in formaldehid.

6. Izmenjava obeh bromov z amino skupino pri 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H).piridazonu ni uspela. Tudi z dodatkom bakra kot katalizatorja in pri reakcijski temperaturi 200°C sem izoliral samo 1-fenil-4-amino-5-brom-6-(1H)-piridazon s slabim izkoristkom ob večji količini karbonizirane substance.

7. Oksidacija 2,3-dihidro-6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-7-(6H)-ona do 6-fenil-1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin-7-(6H)-ona s tetraklorokinonom z refluktiranjem v ksilenu ni uspela. Iz reakcijske zmesi sem izoliral samo izhodne substance.

8. Poizkus uvedbe -CN skupine potom reakcije 3,6-diklorpiridazina s kalijevim cianidom v etanolu oziroma v acetonu pri temperaturi do 130°C ni uspel. Iz reakcijske zmesi sem lahko izoliral samo izhodne snovi. Reakcija ni potekla tudi pri



uporabi bakrovega cianida, reagenta za uvajanje -CN skupine.

9. Poizkus ciklizacije 3-hidrazino-6-klor-piridazina z maleinanhidridom do 3-(3'-hidroksi-6'-(1'H)-hidroksi-piridazinil-1')-6-klor-piridazina pri refluktiranju v ledoctu ni uspel.

Iz reakcijske zmesi sem izoliral rumene igličaste kristale; reakcija obstane na stopnji 2-(6'-klor-piridazinil-3')-monohidrazida maleinove kisline.

10. Uvedba hidrazino skupin na mesto 4- in 5- pri reakciji 1-fenil-4,5-dimerkapto-6-(1H)-piridazona s hidrazin hidratom ni uspel.

Iz reakcijske zmesi sem lahko izoliral samo izhodno snov.

11. Priprava 3-jod-6-(1H)-piridazin-tiona iz 3,6-dijod-piridazina ni uspela.

Izoliral sem sicer rumeno substanco, ki daje pozitivno jodazidno reakcijo, vendar kljub večkratni prekrystalizaciji substanca ni ustrezala analitskim vrednostim za 3-jod-6-(1H)-piridazin-tion.

12. Adicija 2 molov p-benzokinona na 1 mol 3-merkaptio-6-(1H)-piridazin-tion, ki naj bi dala 3,6-bis-(1',4'-dihidroksi-fenil-2')-piridazin ni uspela.

Iz reakcijske zmesi sem lahko izoliral samo svetlo rumeno olje, ki ni kristaliziralo tudi po daljšem času.

13. Poizkus priprave 1-fenil-3-merkpto-6-(1H)-piridazo=na iz 1-fenil-3-klor-6-(1H)-piridazona pri reakciji s prebitnim kalijevim sulfhidratom v etanolu ni uspel. Tudi pri reakcijski temperaturi 140°C sem iz reakcijske zmesi izoliral samo precej neizreagirane izhodne substance.

## Z A K L J U Č E K

Opisana sta dva načina sinteze 4,5,6-trifenil-3-(2H)-piridazin-iona in njegovo reduktivno odžveplanje pri katerem je nastal ob skrčitvi piridazinovega obroča 3,4,5-trifenil-pirol.

Nadalje je bila študirana reakcija hidroksi- in aminometiliranja pri merkpto-piridazinih. Na osnovi neodvisnih sintez in primerjave UV- in IR-spektrov je bila ugotovljena struktura pri reakciji dobljenih hidroksimetil- in aminometilnih derivatov.

Z nukleofilnimi zmenjavami bromov pri 1-fenil-4,5-dibrom-6-(1H)-piridazonu so bili sintetizirani amino- in merkpto derivati, ki so bili ciklizirani do doslej neznanih bicikličnih sistemov kot so: tiazolo-(4,5-d)-piridazin in 1,4-ditiino-(2,3-d)-piridazin.

Opisane so tudi sinteze 3-piridazinil-tiosemikarbazidov in sinteze nekaterih drugih piridazinovih derivatov.

L I T E R A T U R A

1. ACH F.: Ann. 253, 44, (1889)
2. AJJELLO T., MIRAGLIA A., TORCETTO R.: Gazz.Chim.ital. 89, 2232, (1959)
3. AJJELLO T., SPRIO V., VACARO G.C.: Gazz. Chim. ital. 77, 525, (1947)
4. AKASHI H.: Kogyo Kagaku Zasshi 66, 124, (1963)
5. ALBERT A., GOLDACRE R.J., PHILLIPS J.: J.Chem.Soc. 1948, 2240
6. ALDER K., NIKLAS N., AUMÜLLER R., OLSEN B.: Ann. 585, 81, (1954)
7. ALDER K., NIKLAS H., AUMÜLLER B., OLSEN B.: Ann. 585, 83, (1954)
8. ALDER K., SCHMIDT C.H.: Ber. 76, 183, (1943)
9. ALMSTRÖM G.K.: Ann. 400, 131, (1913)
10. AMOS A.T., HALL G.G.: Mol.Phys. 4, 25, (1961)
11. ANDERSON F.A., BAK B., BRADERSON S., RASTRUP-ANDERSON J.: J.Chem.Phys. 23, 1047, (1955)
12. ANDERSON G.W., FAITH H.E., MARSON W.H., WINNEK P.S., ROBLIN R.O.Jr.: J. Am. Chem. Soc. 64, 2902, (1942)
13. ARBUZOW A., KHRUTZCKI N.: J. Russ. Phys. Chem. Soc. 45, 699, (1913)
14. ARNDT F.: Angew. Chem. 61, 397, (1949)
15. ARNDT F.: Rev. fakulte sci. univ. Istambul 9A, 19, (1944)
16. ARNDT F., LOEVES L., ERGENER L.: Rev. Fac. Sci.Univ. Istambul 13A, 103, (1948)

17. BACHHETTI T.: Gazz.Chim. ital. 80, 783, (1950)
18. BARANGER P., LEVISALLES P.: Bull. Soc. Chim. France  
1957, 704
19. BARANGER P., LEVISSALLES J., VUIDART M.: Compt.Rend.  
236, 1365, (1953)
20. BARNES R. B-, GORE R.C-, LIDDEL V., WILLIAMS V.Z.: Infra=  
red Spectroscopy, Reinhold, New York (1944), str. 97
21. BELLAMY L.J.: The Infrared Spectra of Complex Molecules  
London (1960), str. 99
22. BELLAMY L.J.: The Infrared Spectra of Complex Molecules  
London (1960), str. 251, 285
23. BELLAMY L.J.: The Infrared Spectra of Complex Molecules  
London (1960), str. 351, 352
24. BEVISSP B.: Microchim. Acta 1960, 898
25. BEYER H., VOELKER C.E.: Z. Chem. 1, 224, (1961)
26. BEYER H., VOELKER C.E.: Ber. 97, 390, (1964)
27. BIENICKI S., HAASE A., IZDEBSKI J., RYLSKI L.: Bull.Acad.  
pol. sci., ser. sci. Chim.,geolog. et geograph., 6, 227 ,  
(1958)
28. BIQUARD D., GRAMMATICATIS P.: Bull. Soc. Chim. France 7,  
776, (1940)
29. BIQUARD D., GRAMMATICATIS P.: Bull. Soc. Chim. France 9,  
675, (1942)
30. BISTRZYCKI A., SIMONIS H.: Ber. 32, 534, (1899)
31. BLAISE E.E.: Compt. rend. 171, 34, (1920)
32. BLOOD A.E., NALLER C.R. :J. Org. Chem. 22, 844, (1957)
33. BORSCHKE W., KLEIN A. : Ann. 548, 74, (1941)
34. BRESLAU R., BOIKERS R., BATTISTI M. : Tetrahedron Letters  
1960, 42
35. BREUIL S. : J. Org. Chem. 26, 3382, (1961)



36. BROWN R.D.; COLLER B. : Personal Comm. 1960,
37. BROWN R.D., HEFFERNAN M.L. : Aust. J. Chem. 12, 554, (1959)
38. BUECHI J., VETSCH W., FABIANI P. : Helv. Chim. Acta 45,  
37, (1962)
39. BUTTE W.A., CASE F.H. : J. Org. Chem. 26, 4690, (1961)
40. BUELLOW C. : Ber. 35, 4311, (1902)
41. BUELLOW C. : Ber. 37, 2424, (1904)
42. BUELLOW C. : Ber. 38, 2366, (1905)
43. BUELLOW C. : Ber. 42, 3311, (1909)
44. BUELLOW C., ENGLER R. : Ber. 52, 632, (1919)
45. BUELLOW C., UNSS R. : Ber. 51, 24, (1918)
46. BUELLOW C., KLEMMANN E. : Ber. 40, 4749, (1907)
47. BUELLOW C., SAUTERMEISTER C. : Ber. 39, 647, (1906)
48. BUELLOW C., WEIDLICH R. : Ber. 39, 3372, (1906)
49. BUELLOW C., WEIDLICH R. : Ber. 40, 4326, (1907)
50. CAMPBELL N., KHANNA N.M. : J. Chem. Soc. 1949, 33
51. CARBONI R.A., LINDSEY R.V. : J. Am. Chem. Soc. 81, 4342,  
(1959)
52. CASTLE R.N., KOJI K. : Tetrahedron Letters 1962, 393
53. CASTLE R.N., SEESE Wm.S. : J. Org. Chem. 19, 1534, (1954)
54. CAVVA S., PALEZZO S., SIMONETTA M. : Atti acad. nac. Lincei  
Rend. classe sci. fiz. mat. e nat. 23, 428, (1957)
55. CHALVET O., SANDFORY C. : Compt. Rend. 228, 566, (1949)
56. CHANG C.K., CHANG P. : Yao Hsueh T'ung Pao 7, 460 (1959)
57. CHRISTENSEN A., CROSSLAND I. : Acta Chem. scand. 17, 1276,  
(1963)
58. CLAUSON-KAAS N., LI S., ELMING N. : Acta Chem. scand. 4,  
1233, (1950)
59. CLAUSON-KAAS N., LIMBORG F. : Acta Chem. scand. 1, 619,  
(1947)

60. CLAUSON-KAAS N., LIMBORG F., GLENS K., ELMING N. : Acta Chem. scand. 6, 531, (1952)
61. CLEMENT R.A. : J. Org. Chem. 27, 1115, (1962)
62. COAD P., COAD P.A., CLOUGH S., HYEPOCK J., SALISBURY R., WILLKINS C. : J. Org. Chem. 28, 218, (1963)
63. COOKSON R.C., ISAACS N.S. : Tetrahedron 19, 1237, (1963)
64. CROSSLAND I. : Acta Chem. scand. 16, 1877, (1962)
65. CURTIUS T. : J. prakt. Chem. 50, 508, (1894)
66. DIELS O., BLOM J.H., KOLL W. : Ann. 443, 142, (1925)
67. DIELS O., ALDER K. : Ann. 450, 237, (1926)
68. DIXON S., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc. 1950, 3236
69. DODD J.W., HOPTON F.J., HUSH N.S- : Proc. Chem. Soc. 1962, 61
70. DRUEY J. : Angew. Chemie 70, 5, (1958)
71. DRUEY J., HUNI A., RINIGIER D.H., STAEHELIN A. : Helv. Chim. Acta 37, 510, (1954)
72. DRUEY J., HUNI A., RINIGIER D.H., STAEHELIN A.: Helv. Chim. Acta 37, 523, (1954)
73. DRUEY J., MEIER K., EICHENBERGER K. : Helv. Chim. Acta 37, 121, (1954)
74. DRUEY J., MEIER K., STAEHELIN A. : Pharm. Acta Helv. 38, 498, (1963)
75. DRUEY J., MEIER K., STAEHELIN A. : Helv. Chim. Acta 45, 1485, (1962)
76. DRUEY J., RINGIER D.H. : Helv. Chim. Acta 34, 195, (1951)
77. DUFFIN G.T., KENDALL J.D. : J. Chem. Soc. 1959, 3789
78. EDWARDS W.R., MITCHELL M.J. : J. Am. Chem. Soc. 76, 5160, (1954)
79. EICHENBERGER K., ROMETSCH R., DRUEY J. : Helv. Chim. Acta 37, 1298, (1954)

80. EICHENBERGER K., STAEHELIN A., DRUEY J. : *Helv. Chim. Acta* 37, 837, (1954)
81. EICHENBERGER K., ROMETSCH R., DRUEY J. : *Helv. Chim. Acta* 39, 1755, (1956)
82. ELDVIDGE J.A., REDMAN A.P. : *J. Chem. Soc.* 1960, 1710
83. ELMING N. : *Acta Chem. scand.* 6, 572, (1952)
84. ERICKSON J.L.E., DECKLARY J.M., KESLING M.R. : *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5301, (1951)
85. EULER H., HASSELQUIST H., NAMURA D., ERRET H. : *Arkiv Kemi* 15, 525, (1960)
86. EVANS R.C., WISSELOGLE F.Y. : *J. Am. Chem. Soc.* 67, 60, (1945)
87. FARKSTORP J., RALEIGH D., SCHNIEPP L.E. : *J. Am. Chem. Soc.* 72, 869, (1950)
88. FATUTTA S. : *Ann. Chim.* 51, 252, (1961)
89. FEIGEL F. : *Spot Test*, Vol. II, Amsterdam (1954), str. 198
90. FEIGEL F. : *Spot Test*, Vol. II, Amsterdam (1954), str. 212
91. FEUER H., RUBINSTEIN H. : *J. Am. Chem. Soc.* 80, 5873, (1958)
92. FEUER H., RUBINSTEIN H. : *J. Org. Chem.* 24, 811, (1959)
93. FISCHER E. : *Ann.* 236, 147, (1886)
94. FRANCOIS H. : *Bull. Soc. chim. France* 1962, 515
95. FREURE B.T., JOHNSON J.R. : *J. Am. Chem. Soc.* 53, 1142, (1931)
96. FUJISE S., NAKAMURA Y., NISHIZAWA Y. : *J. Chem. Soc. Japan* 75, 348, (1954)
97. GABRIEL S. : *Ber.* 36, 3373, (1903)
98. GABRIEL S., COLMAN J. : *Ber.* 32, 395, (1899)
99. GILLIS B.T., BECK P.E. : *J. Org. Chem.* 27, 1947, (1962)
100. GOODMAN L. : *J. Mol. Spectroscopy* 6, 109, (1961)

101. GORTINSKAJA T.V., SHUKINA M.N. : Žur. obšč. Khim. 30,  
1518, (1960)
102. GREGORY H., HILLS J., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc. 1949,  
1248
103. GREGORY H., HILLS J., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc. 1949,  
2139
104. GREGORY H., OVEREND W.G., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc.  
1948, 2199
105. GREGORY H., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc. 1949, 2546
106. GRUNDMANN C. : Ber. 81, 1, (1948)
107. HALE W.J. : J. Am. Chem. Soc. 38, 2535, (1916)
108. HALVERSON F., HIRT R. : J. Chem. Phys. 19, 711, (1951)
109. HALVERSON F., HIRT R. : J. Chem. Phys. 17, 1165, (1949)
110. HAMER J., BERNARD R.E. : J. Org. Chem. 28, 1405, (1963)
111. HARRIES C. : Ber. 34, 1488, (1901)
112. HARRIES C., BERGEMANN M. : Ber. 42, 439, (1909)
113. HAUPTMAN H., WALTER W.F. : Chem. Revs. 62, 727, (1962)
114. HELLMANN H., LOESCHMAN I. : Ber. 89, 594, (1956)
115. HELLMANN H., OPITZ G. :  $\alpha$ -Aminoalkilierung, Verlag Chemie  
GmbH., Weinheim (1960), str. 72
116. HENNEKA H.F., LIQUORI A.M. : Mol. Phys. 1, 9, (1958)
117. HOMER R.F., GREGORY H., OVEREND W.G., WIGGINS L.F. : J.  
Chem. Soc. 1948, 2195
118. HOMER R.F., GREGORY H., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc.  
1948, 2191
119. HORIE T., KINJO K., UEDA T. : Chem. Pharm. Bull. 10,  
591, (1962)
120. HORIE T., KINJO K., UEDA T. : Chem. Pharm. Bull. 10,  
595, (1962)
121. HORIE T., KINJO K., UEDA T. : Chem. Pharm. Bull. 10,  
580, (1963)

122. HUECKEL W., JAHNETZ W. : Ber. 75, 1438, (1942)
123. HUFFORD D.L., TARBELL D.S., KOSCALKA T.R. : J. Am. Chem. Soc. 74, 3014, (1952)
124. IGETA H. : Chem. Pharm. Bull. Japan 8, 368, (1960)
125. IGETA H. : Chem. Pharm. Bull. Japan 8, 550, (1960)
126. INNES K.K., MERRIT J.A., TINCHER W.C., TILFORD S.G. : Nature 187, 560, (1960)
127. ITAI T., IGETA H. : J. Pharm. Soc. Japan 74, 1195, (1954)
128. ITAI T., IGETA H. : J. Pharm. Soc. Japan 75, 966, (1955)
129. IZZO P.T., KENDE A.S. : Chem. Ind. 1964, 839
130. ITAI T., KAMIYA S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 348, (1963)
131. ITAI T., NAKASHIMA T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 10, 936, (1962)
132. ITAI T., NATSUME S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 10, 643, (1962)
133. ITAI T., NATSUME S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 83, (1963)
134. ITAI T., NATSUME S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 3427, (1963)
135. ITAI T., SAKO S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 10, 933, (1962)
136. ITAI T., SAKO S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 9, 140, (1961)
137. ITO M., SHIMADA R., KURAIISHI T., MIZUSHIMA W. : J. Chem. Phys. 25, 597, (1956)
138. IWAIZUMI N. : Nippon Kagaku Zasshi 82, 306, (1961)
139. JANAI M., KURAIISHI T., KINOSHITA T. : Yakugaku Zasshi. 81, 708, (1961)
140. JOHNS I.B., Mc ELHILL E.A., SMITH J.O. : J. Chem. Eng. Data 7, 2776, (1962)
141. JONES R.G. : J. Org. Chem. 25, 956, (1960)
142. JONES R.G., KORNFELD E.G., Mc LAUGHLIN K.C. : J. Am. Chem. Soc. 72, 3539, (1950)
143. JUCKER E. : Angew. Chem. 71, 321, (1959)

144. KABAČNIK M.I., JOFFE S.T., SCHEINKER Yu.N. : Žur.Obšč.  
Khim. 26, 2025, (1956)
145. KANO H., OGETA M., WATANABE H., ISHIZUKA I. : Chem. Pharm.  
Bull. Japan 9, 1017, (1961)
146. KAST A.N., SLUMAKOVA A.A., KOZLOVA E.I., GRAUNDBERG I.I. :  
Vestn. Moskov. Univ. ser. Mat. Mekh. Astron. Fiz. i Khim.  
3, 205, (1959)
147. KATRITZKY A.R., WARNING A.J. : J. Chem. Soc. 1964, 61
148. KATZENELLENBOGEN A. : Ber. 34, 3828, (1901)
149. KAWAI S., TANAKA S. : Bull. Soc. Chem. Japan 33, 674, (1960)
150. KEALY T.J. : J. Am. Chem. Soc. 84, 996, (1962)
151. KELLER H., PASTERNAK R., HALBAN H. : Helv. Chim. Acta 29,  
512, (1946)
152. KESSLIN G. : Univ. Microfilms 61, 1448, 94
153. KING J.A., Mc MILLAN F.H.; J. Am. Chem. Soc. 74, 3222, (1952)
154. KINUGAWA J., OCHIAI M., YAMAMOTO H. : Yakugaku Zasshi 83,  
767, (1963)
155. KINUGAWA J., OCHIAI M., YAMAMOTO H. : Yakugaku Zasshi 80,  
1559, (1960)
156. KJAER A. : Acta Chem. scand. 6, 327, (1952)
157. KLOIMSTEIN E., SCHOENBECK R., STORMANN H. : Arzneimittelforsch. 14, 261, (1964)
158. KNORR L. : Ber. 22, 168, (1889)
159. KNORR L., SCHMIDT J. : Ann. 293, 107, (1896)
160. KOESCH C.F., GUMPRECHT W.H. : J. Org. Chem. 23, 1603, (1958)
161. KORSCHUN G. : Ber. 37, 2183, (1904)
162. KORSCHUN G., ROLL K. : Bull. Soc. chim. France 33, 55, (1923)
163. KORSCHUN G., ROLL K. : Bull. Soc. chim. France 39, 1223,  
(1926)
164. KORSCHUN G., ROLL K. : Gazz. chim. ital. 41, 186, (1911)

165. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 81, 350, (1960)
166. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 81, 1148, (1960)
167. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 81, 1886, (1960)
168. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 81, 489, (1960)
169. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 81, 1149, (1960)
170. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 82, 227, (1961)
171. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 81, 1604, (1960)
172. KUMAGAI M., BANDO M. : Nippon Kagaku Zasshi 84, 995, (1963)
173. KUMAGAI M. : Nippon Kagaku Zasshi 81, 490, (1960)
174. KUKOLJA S., GRNIČ Z., KOLBAH D. : Tetrahedron 19, 1153,  
(1963)
175. KUMASHIRO I. : Nippon Kagaku Zasshi 82, 928, (1961)
176. KURAIISHI T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 4, 497, (1956)
177. KURAIISHI T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 5, 376, (1957)
178. KURAIISHI T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 6, 331, (1958)
179. KURAIISHI T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 6, 641, (1958)
180. KURAIISHI T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 4, 137, (1956)
181. KURAIISHI T., CASTLE R.N. : J. Heterocyclic Chem. 1,  
42, (1964)
182. KUTCHEROV V.F. : Zhur. Obšč. Khim. 20, 1658, (1950)
183. LAUDON J.D., YOUNG L.B. : J. Chem. Soc. 1963, 5496
184. LEANZA W.J., BECHER H.J., ROGERS E.F. : J. Am. Chem. Soc.  
75, 4086, (1953)
185. LEMAL D.M., RAWE T.W. : Tetrahedron 19, 1119, (1963)
186. LESPAIGNOL A., DEPREY J. : Bull. Soc. Chim. France 1962,  
1117
187. LESPAIGNOL A., DEPREY J. : Bull. Soc. Chim. France 1961,  
606
188. LETSINGER R.L., LASCO R. : J. Org. Chem. 21, 812, (1956)
189. LEVINA R.Ya., SHABAROV S.Yu., Kuz'min M.G., Vasil'ev N.I.,  
TRESCHOVA E.G. : Doklady Akad. Nauk SSSR 121, 303 (1958)

190. LEVINA R.YA., SHABAROV S.Yu., KUZ'MIN M.G., VASIL'EV N.I.,  
POKRAKA S.I., TRESCHOVA E.G. : Žur. Obšč. Khim. 29, 3541,  
(1959)
191. LEVISALLES J. : Bull. Soc. Chim. France 1957, 997
192. LEVISALLES J. : Bull. Soc. Chim. France 1957, 1009
193. LEVISALLES J. : Bull. Soc. Chim. France 1957, 1004
194. LEVISALLES J., BARANGER P. : Compt. Rend. 238, 592, (1954)
195. LEVISALLES J., BARANGER P. : Compt. Rend. 240, 444, (1955)
196. LEVISALLES J., BARANGER P. : Compt. Rend. 242, 1336, (1956)
197. LIBERMANN D., GAUTHIER B., ROUAIX A., MAILLARD J., HIM-  
BERT J., CALS S. : Bull. Soc. Chim. France 1954, 1430
198. LIBERMANN D., ROUAIX A. : Bull. Soc. Chim. France 1959, 1793
199. LIBERMANN D., JAQUIER R. : Bull. Soc. Chim. France 1962, 355
200. LINHOLTER S., KRISTENSEN A.B., ROSENBERN R., NIELSEN S.E.,  
KAABER M. : Acta Chem. scand. 15, 1660, (1961)
201. LINHOLTER S., ROSENBERN R., VINCENTS L. : Acta Chem. scand.  
17, 960, (1963)
202. LINELL R.H. : J. Chem. Phys. 34, 698, (1961)
203. LOFTHUS A. : Mol. Phys. 2, 367, (1959)
204. LORD R.C., MARSTON A.L., MILLER F.A. : Spectrochim. Acta  
9, 113, (1957)
205. LOEWDIN P.O. : J. Chem. Phys. 14, 1323, (1951)
206. LUTZ R.E., KING S.M. : J. Org. Chem. 17, 1519, (1952)
207. MACCOLL A. : J. Chem. Soc. 1946, 670
208. MAC KENZIE J.C.J., RODGMAN A., WRIGHT G.F. : J. Org. Chem.  
17, 1666, (1952)
209. MAKI Y., KIZU H., OBATA K. : Yakugaku Zasshi 83, 819,  
(1963)
210. MAKI Y., OBATA K. : Yakugaku Zasshi 83, 819, (1963)
211. MARQUIS R. : Compt. Rend. 136, 396, (1903)



212. MARQUIS R. : Ann. Chim. 8, 196, (1905)
213. Mc MILLAN F.H., KING J.A., KUN K., SCHAASE B., Mc MILLAN C. :  
J. Am. Chem. Soc. 78, 407, (1956)
214. MEIER K., RINGIER B.H., DRUEY J. : Helv. Chim. Acta 37,  
523, (1954)
215. MILLER F.A. : J. Chem. Phys. 24, 996, (1956)
216. MILLER D. : Can. J. Chem. 33, 1806, (1955)
217. MIZZONI R.M., SPOERRI P.E. : J. Am. Chem. Soc. 73, 1873,  
(1951)
218. MIZZONI R.M., SPOERRI P.E. : J. Am. Chem. Soc. 76, 2201,  
(1954)
219. MOSBY W.L. : J. Chem. Soc. 1957, 3997
220. NAGAKOME T. : Yakugaku Zasshi 82, 249, (1962)
221. NAGAKOME T. : Yakugaku Zasshi 82, 251, (1962)
222. NAGAKOME T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 726, (1963)
223. NAGAKOME T. : Yakugaku Zasshi 82, 244, (1962)
224. NAGAKOME T. : Yakugaku Zasshi 82, 253, (1962)
225. NAGAKOME T. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 721, (1963)
226. NAGAKOME T. : Yakugaku Zasshi 82, 1206, (1962)
227. NAGAKOME T. : Yakugaku Zasshi 81, 554, (1961)
228. NAGAKOME T., HAYAMA T., KAMATSU J., EDA Y. : Yakugaku  
Zasshi 82, 1103, (1962)
229. NAKOJIMA T., PULLMAN A. : J. Chim. Phys. 55, 793, (1958)
230. NITTA Y., TOMII R., YONEDA F. : Chem. Pharm. Bull. Japan  
11, 747, (1963)
231. NITTA Y., YONEDA F., OHTAKA T., KATO T. : Chem. Pharm.  
Bull. Japan 12, 69, (1964)
232. OGATA M., KANO H. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 29, (1963)
233. OGATA M., KANO H. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 35, (1963)
234. OHTA M., KISHIMOTO K. : Bull. Chem. Soc. Japan 34,  
1402, (1961)

235. OPPENHEIM A. : Ber. 34, 4227, (1901)
236. ORGANIC REACTIONS, Vol. I, New York (1942), str. 91
237. ORGANIC SYNTHESSES, Coll. Vol. III, New York (1955), str. 244
238. ORGANIC SYNTHESSES, Coll. Vol. III, New York (1955), str. 176
239. ORGEL L.E., COTTRELL T.L., DICK W., SUTTON L.E. : Trans.  
Faradays Soc. 47, 113, (1951)
240. OSNER W.M., CASTLE R.N., ALDOUS D.L. : J. Pharm. Sci. 52,  
539, (1963)
241. OVERBERGER C.G., GIBB T.B., CHILNIK S., PAO-TUNG HUANG,  
MANAGLE J.J. : J. Am. Chem. Soc. 74, 3290, (1952)
242. OVEREND W.G., TURTON L.M., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc.  
1950, 3505
243. OVEREND W.G., TURTON L.M., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc.  
1950, 3500
244. OVEREND W.G., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc. 1947, 239
245. OVEREND W.G., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc. 1950, 3505
246. OVEREND W.G., WIGGINS L.F. : J. Chem. Soc. 1950, 3508
247. PAAL C., DENCKS E. : Ber. 36, 491, (1903)
248. PAAL C., KOCH C. : Ber. 36, 2538, (1903)
249. PAAL C., KOCH C. : Ber. 37, 4382, (1904)
250. PAAL C., KUEHN G. : Ber. 40, 4598, (1907)
251. PAAL C., SCHULZE H. : Ber. 33, 3784, (1900)
252. PAAL C., SCHULZE H. : Ber. 35, 168, (1902)
253. PAAL C., UBBER J. : Ber. 36, 497, (1903)
254. POPPENBERG O. : Ber. 34, 3257, (1901)
255. POSNER T. : Ber. 34, 3973, (1901)

P a t e n t i :

256. Austr. 217.467 (C.A. 56, 5981)
257. Austr. 205.036 (C.A. 54, 1570)
258. Austr. 206.444 (C.A. 54, 2380)

259. Belg. 574.204 (C.A. 54, 5714)  
260. Belg. 574.205 (C.A. 54, 4635)  
261. Belg. 577.515 (C.A. 54, 5715)  
262. Belg. 579.219 (C.A. 54, 9968)  
263. Belg. 628.525 (C.A. 61, 1876)  
264. Belg. 630.438 (C.A. 60, 13260)  
265. Belg. 633,464 (C.A. 61, 1876)  
266. Brit. 563.629 (C.A. 40, 3144)  
267. Brit. 600.532 (C. A. 42, 8216)  
268. Brit. 615.328 (C.A. 43, 7517)  
269. Brit. 629.177 (C.A. 44, 4516)  
270. Brit. 631.755 (C.A. 44, 4046)  
271. Brit. 656.228 (C.A. 46, 7593)  
272. Brit. 711.756 (C.A. 49, 11724)  
273. Brit. 730.949 (C.A. 50, 7153)  
274. Brit. 762.141 (C.A. 51, 18013)  
275. Brit. 769.181 (C.A. 51, 14835)  
276. Brit. 775.368 (C.A. 51, 16162)  
277. Brit. 776.730 (C.A. 51, 12988)  
278. Brit. 788.502 (C.A. 52, 11967)  
279. Brit. 839.020 (C.A. 55, 2323)  
280. Brit. 840.522 (C.A. 55, 3627)  
281. Brit. 856.409 (C.A. 55, 13459)  
282. Brit. 858.036 (C.A. 55, 15521)  
283. Brit. 866.785 (C.A. 59, 3937)  
284. Brit. 866.838 (C.A. 56, 3490)  
285. Brit. 868.462 (C.A. 56, 1464)  
286. Brit. 878.099 (C.A. 57, 2460 )  
287. Brit. 884.827 (C.A. 56, 15521)  
288. Brit. 885.520 (C.A. 57, 7429)  
289. Brit. 889.317 (C.A. 58, 12581)

290. Brit. 917.948 (C.A. 59, 1663)  
291. Cesh. 95.897 (C.A. 55, 15520)  
292. Cesh. 96.167 (C.A. 55, 17665)  
293. Fr. 1.284.409 (C.A. 56, 10160)  
294. Fr. 1.288.703 (C.A. 59, 535)  
295. Fr. 1.355.220 (C.A. 61, 1876)  
296. Ger. 579.391 (C.A. 27, 4631)  
297. Ger. 859.621 (C.A. 53, 2261)  
298. Ger. 881.616 (C.A. 56, 6844)  
299. Ger. 946.806 (C.A. 53, 4313)  
300. Ger. 1.014.998 (C.A. 53, 18071)  
301. Ger. 1.028.127 (C.A. 54, 18564)  
302. Ger. 1.086.238 (C.A. 56, 5982)  
303. Ger. 1.098.000 (C.A. 56, 8728)  
304. Ger. 1.099.544 (C.A. 56, 11600)  
305. Ger. 1.102.162 (C.A. 56, 481)  
306. Ger. 1.107.232 (C.A. 56, 5982)  
307. Ger. 1.107.998 (C.A. 56, 3846)  
308. Ger. 1.129.496 (C.A. 57, 12512)  
309. Ger.east 19.629 (C.A. 54, 22346)  
310. Jap. 5.279 ('60) (C.A. 55, 1688)  
311. Jap. 6.985 ('60) (C.A. 55, 6505)  
312. Jap. 9.782 ('60) (C.A. 55, 8445)  
313. Jap. 12.386 ('60) (C.A. 55, 11447)  
314. Jap. 13.145 ('60) (C.A. 55, 893)  
315. Jap. 13.825 ('61) (C.A. 56, 10170)  
316. Jap. 19.567 ('61) (C.A. 57, 13776)  
317. Jap. 21.590 ('61) (C.A. 57, 13781)  
318. Jap. 21.737 ('61) (C.A. 57, 13737)  
319. Norw. 78.673 (C.A. 46, 1047)

320.	Span.	246.128	(C.A. <u>54</u> , 24826)
321.	Span.	246.746	(C.A. <u>55</u> , 1668)
322.	Swiss	266.287	(C.A. <u>45</u> , 7605)
323.	Swiss	325.291	(C.A. <u>53</u> , 9258)
324.	Swiss	331.321	(C.A. <u>52</u> , 14712)
325.	Swiss	333.366	(C.A. <u>53</u> , 16168)
326.	USSR	134.269	(C.A. <u>55</u> , 14490)
327.	USSR	146.313	(C.A. <u>57</u> , 15125)
328.	USSR	158.886	(C.A. <u>60</u> , 12025)
329.	USSR	159.852	(C.A. <u>60</u> , 12025)
330.	U.S.	2.371.115	(C.A. <u>40</u> , 604)
331.	U.S.	2.484.029	(C.A. <u>44</u> , 4046)
332.	U.S.	2.506.351	(C.A. <u>44</u> , 6883)
333.	U.S.	2.524.802	(C.A. <u>45</u> , 2021)
334.	U.S.	2.614.917	(C.A. <u>47</u> , 1889)
335.	U.S.	2.671.086	(C.A. <u>49</u> , 1824)
336.	U.S.	2.712.011	(C.A. <u>50</u> , 5777)
337.	U.S.	2.724.710	(C.A. <u>50</u> , 12120)
338.	U.S.	2.728.768	(C.A. <u>50</u> , 10800)
339.	U.S.	2.759.937	(C.A. <u>51</u> , 2885)
340.	U.S.	2.764.584	(C. A. <u>51</u> , 3673)
341.	U.S.	2.785.161	(C.A. <u>51</u> , 15611)
342.	U.S.	2.786.840	(C.A. <u>51</u> , 16611)
343.	U.S.	2.833.766	(C.A. <u>52</u> , 20212)
344.	U.S.	2.838.513	(C.A. <u>52</u> , 13807)
345.	U.S.	2.846.433	(C.A. <u>53</u> , 3552)
346.	U.S.	2.857.384	(C.A. <u>53</u> , 6272)
347.	U.S.	2.858.311	(C.A. <u>53</u> , 6269)
348.	U.S.	2.921.068	(C.A. <u>54</u> , 8867)
349.	U.S.	2.916.491	(C.A. <u>54</u> , 5716)

350. U.S. 2.927.112 (C.A. 54, 12168)  
351. U.S. 2.938.902 (C.A. 54, 21146)  
352. U.S. 2.946.790 (C.A. 55, 3628)  
353. U.S. 2.954.292 (C.A. 55, 14141)  
354. U.S. 2.965.485 (C.A. 55, 8135)  
355. U.S. 2.974.137 (C.A. 55, 17665)  
356. U.S. 2.985.657 (C.A. 57, 11209)  
357. U.S. 3.004.027 (C.A. 57, 9863)  
358. U.S. 3.004.972 (C.A. 56, 12909)  
359. U.S. 3.030.365 (C.A. 57, 13777)  
360. U.S. 3.051.702 (C.A. 58, 1477)  
361. U.S. 3.089.809 (C.A. 60, 1774)  
362. U.S. 3.096.329 (C.A. 59, 14004)  
363. U.S. 3.105.833 (C.A. 60, 2972)  
364. U.S. 3.127.400 (C.A. 60, 15888)  
365. RELYEA D.I., RIDDEL J.A., TAWNEY P.O. : J. Med. Chem. 6,  
807, (1963)  
366. RICCIERI M., STEIN M.L., : Ann. Chim. 51, 575, (1961)  
367. RINK M., MEHTA S. : Arch. pharm. 292, 225, (1959)  
368. RINKES I.J., : Rec. Trav.Chim. 49, 1169, (1930)  
369. ROBBA M. : Ann. Chim. 5, 351, (1960)  
370. RUGGLI P., HARTMANN C. : Helv. Chim. Acta 3, 439, (1961)  
371. SADO T., MIYAMOTO F., JANO K., SAKO I., WATANABE J. : Agr.  
Biol. Chem. 25, 77, (1961)  
372. SAKO S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 337, (1963)  
373. SAKO S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 261, (1963)  
374. SAKO S. : Chem. Pharm. Bull. Japan 10, 956, (1962)  
375. SATO S. : Yakugaku Zasshi 82, 1085, (1962)  
376. SATODA I., FUKUI T., MORI K. : Yakugaku Zasshi 82, 302,  
( 1962)

377. SATODA I., YOSHIDA N., MORI K. : Yakugaku Kenkyu 28, 609, (1956)
378. SCHAVEL J., LEONARD F., Mc MILLAN F.H., KING J.A.: J. Am. Pharm. Assoc. 42, 402, (1953)
379. SCHENCK G.O. : Ber. 77, 741, (1944)
380. SCHOENE D.L., HOFF O.L. : Science 109, 583, (1949)
381. SCHOENBECK R. : Monatshefte 90, 284, (1959)
382. SCHMIDT P., DRUEY J. : Helv. Chim. Acta 40, 1749, (1957)
383. SCHMIDT P., DRUEY J. : Helv. Chim. Acta 37, 1467, (1954)
384. SCHMIDT P., DRUEY J. : Helv. Chim. Acta 37, 134, (1954)
385. SHABAROV S.Yu., KUZ'MIN M.G., LEVINA R.Ya. : Žurn. Obšč. Khim. 30, 2476, (1960)
386. SHABAROV S.Yu., VASILEV N.I., MAMAEVA N.K., LEVINA R.Ya. : Žur. Obšč. Khim. 33, 1206, (1963)
387. SHABAROV S.Yu., VASILEV N.I., LEVINA P.Ya. : Doklady Akad. Nauk SSSR 124, 600, (1959)
388. SHABAROV S.Yu., VASILEV N.I., LEVINA I.S., LEVINA P.Ya. : Žur. Obšč. Khim. 32, 2806, (1962)
389. SHABAROV S.Yu., LEVINA R.Ya., KUZ'MIN M.G., VASILEV N.I., DAMIR N.A. : Žur. Obšč. Khim. 30,32,10 (1960)
390. SHABAROV S.Yu., VASILEV N.I., MAMAEVA N.K., LEVINA R.Ya. : Žur. Obšč. Khim. 33, 1206, (1963)
391. SCHEINKER N.Yu., GORTINSKAJA T.V., SYCHEVA T.B. : Žur. Phys. Khim. 31, 599, (1957)
392. SCHEINKER N.Yu., GORTINSKAJA T.V., SYCHEVA T.P. : J. Chim. Phys. 55, 217 (1958)
393. SCHEINKER N.Yu., POMERANTZEV N.Yu. : Žur. Phys. Khim. 30, 79, (1956)
394. SCHEINKER N.Yu., POMERANTZEV N.Yu. : Žur. Phys. Khim. 30, 81, (1956)

395. SCHNEIDER C.Wm. : J. Am. Chem. Soc. 70, 627, (1948)
396. SIMONIS H. : Ber. 32, 2085, (1899)
397. SMITH A. : J. Chem. Soc. 57, 643, (1890)
398. SMITH A. : Ann. 289, 310, (1896)
399. SMITH A., Mc COY H.N. : Ber. 35, 2169, (1902)
400. SONN A.,: Ann. 518, 290, (1935)
401. SPRIO V., FABRE I. : Ann. Chim. 51, 135, (1961)
402. SPRIO V., MADONIA P. : Gazz. Chim. ital. 85, 965, (1955)
403. SPRIO V., MADONIA P. : Gazz. Chim. ital. 86, 101, (1956)
404. SPRIO V., MADONIA P. : Ann. Chim. 48, 1316, (1958)
405. STAEBELIN A., EICHENBERGERGER K., DRUEY J.: Helv. Chim. Acta 39, 1741, (1956)
406. STANOVNIK B., TISLER M. : Croat. chem. Acta 36, 81, (1964)
407. STECK E., BRUNDAGE R., FLETCHER L.T. : J. Am. Chem. Soc. 76, 3225, (1954)
408. STECK E., BRUNDAGE P., FLETCHER L.T. : J. Am. Chem. Soc. 76, 4454, (1954)
409. STECK E., BRUNDAGE P. :J. Am. Chem. Soc. 81, 6511, (1959)
410. STEFANYE D., HOWARD L.Wn. : J. Org. Chem. 19, 115, (1954)
411. STOERMER R., FINCKE H. : Ber. 42, 3115, (1909)
412. STOERMER R., GAUS O. : Ber. 45, 3104, (1912)
413. SUZUKI S., UKENO K., MORI K. : Yakugaku Kenkyu 34, 224, (1962)
414. TAKAHAYASHI N. : J. Pharm. Soc. Japan 75, 1245, (1955)
415. TAKAHAYASHI N. : J. Pharm. Soc. Japan 76, 1293, (1956)
416. TAKAHAYASHI N., UOEDA R. : Chem.Pharm. Bull. Japan 6, 722, (1958)
417. TAKAHAYASHI N. : J. Pharm. Soc. Japan 75, 778, (1955)
418. TAKAHAYASHI N. : J. Pharm. Soc. Japan 76, 1296, (1956)
419. TAKEUCHI T., YAKOUCHI M. : Bunschi Kagaku 5, 399, (1956)



420. TAMURA S., HOJIMA T. : Agr. Biol. Chem. (Tokio) 27, 653,  
(1963)
421. TAUBER E. : Ber. 28, 451, (1895)
422. TEOTINO V.M., CIGNARELLA G. : Gazz. Chim. ital. 89, 1200,  
(1959)
423. THOMAS A.F., MARXER A. : Helv. Chim. Acta 41, 1898, (1958)
424. TJEBBES J. : Acta Chem. scand. 16, 916, (1962)
425. TORI K., OGATA M., KANO H. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11,  
235, (1963)
426. YANAI M., KINOSHITA T. : Yakugaku Zasshi 82, 857, (1962)
427. YANAI M., KURAIISHI T., KINOSHITA T. : Yakugaku Zasshi 81,  
708, (1961)
428. YONEDA F., NITTA Y. : Chem. Pharm. Bull. Japan 11, 669,  
(1963)
429. YONEDA F., OHTAKA T., NITTA Y. : Chem. Pharm. Bull. Japan  
11, 740, (1963)
430. WAGNER G., HELLER D. : Z. Chem. 4, 28, (1964)
431. WARD R.L. : J. Am. Chem. Soc. 84, 332, (1962)
432. WEYGAND C., LANZENDORF W. : J. pract. Chem. 151, 221, (1938)
433. WIBERG K.B., BARTLEY W.J. : J. Am. Chem. Soc. 82, 6375, (1960)
434. WILLEY R., JARBEL C. : J. Org. Chem. 21, 256, (1956)
435. WOHL A., BERNREUTHER E. : Ann. 481, 1, (1930)
436. ZUGRAVESCU I., PETROVANU M., RUCINSCHI E. : Rev. chim. Rou=maine 7, 1405, (1962).

# K A Z A L O

Uvod	1
Sinteze piridazinov	2
Fizikalne lastnosti piridazinov	10
Kemijske lastnosti in reakcije piridazinov	14
Trifenil-piridazini	38
eksperimentalno delo	41
Hidroksi- in amino-metiliranje piridazinov	51
eksperimentalno delo	54
Nukleofilne izmenjave pri l-fenil- 4,5-dibrom-6-(1H)-piridazonu	72
eksperimentalno delo	76
Nekatere sinteze v vrsti piridazinov	97
eksperimentalno delo	99
Neuspele reakcije	110
Zaključek	114
Literatura	115



008155 3042308

NARODNA IN UNIVERZITETNA  
KNJIŽNICA



00000437888

K A Z A L O

1  
2  
10  
14  
38  
41  
51  
54  
72  
76  
97  
99  
110  
114  
115

Sinteze piridazinov  
Izomorfne fizikalne lastnosti piridazinov  
Kemijske lastnosti in reakcije  
Tritenil-piridazini  
eksperimentalno delo  
eksperimentalno delo  
eksperimentalno delo  
Nukleofilne izmenjave pri 1-fenil-  
4,5-diprom-6-(H)-piridazonu  
eksperimentalno delo  
nekaj sintez v vrsti piridazinov  
eksperimentalno delo  
neuporabne reakcije  
Zaključek  
Literatura

