

[1]Benzothiéo[2,3-*d*]pyridazines V. Etude des Réactions de Substitution des [1]Benzothiéo[2,3-*d*]pyridazinethiones.

M. Robba, C. Dore, et M. Bonhomme

Laboratoire de Pharmacie Chimique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, 1, rue Vaubénard
14032 - Caen - Cedex, France

Reçu 2 Janvier, 1973

Les réactions de substitution et d'addition de la 2*H*-[1]benzothiéo[2,3-*d*]pyridazinethione-1 et de la 3*H*-[1]benzothiéo[2,3-*d*]pyridazinethione-4 conduisent à des dérivés *S*- ou *N*-substitués ainsi qu'à des mélanges. Les structures sont établies à l'aide des spectres IR et de RMN.

L'attaque des monochloro-1 et -4[1]benzothiéo[2,3-*d*]pyridazines par la thiourée (1) conduit à la 2*H*-[1]benzothiéo[2,3-*d*]pyridazinethione-1 (1) et à la 3*H*-[1]benzothiéo[2,3-*d*]pyridazinethione-4 (2) (2) qui présentent la tautomérie thiolactame-thio lactime.

L'examen des spectres IR dans le bromure de potassium montre, qu'à l'état solide, les formes thiolactames sont prépondérantes. En effet, on ne trouve pas de bande caractéristique du groupement thiol vers 2550-2600 cm^{-1} mais des bandes NH vers 3100-3200 cm^{-1} . La présence de bandes intenses vers 1200-1250 cm^{-1} , attribuables au groupement thione est une preuve moins déterminante par suite de la contribution possible d'autres vibrations dans cette région.

En solution dans le diméthylsulfoxyde, l'étude des spectres de RMN permet de mettre en évidence certains éléments qui nous ont amenés à envisager l'existence d'un équilibre tautomère.

Un blindage du proton 4 est observé dans la thione 1 par rapport au proton analogue de la [1]benzothiéo[2,3-*d*]pyridazine (3) ($\Delta\delta = -0,65$ ppm). De même, dans la thione 2, on note un blindage du proton 1 par rapport au proton analogue de la [1]benzothiéo[2,3-*d*]pyridazine ($\Delta\delta = -0,63$ ppm). (Tableau II). Ces blindages peuvent être expliqués par une augmentation de densité électronique au niveau des sommets 1 ou 4, celle-ci étant due à l'effet électrodonneur du soufre des formes bisoniques des benzothiénoypyridazinethiones (formes mésomères 3 et 4 par exemple).

Il est remarquable, cependant, que le déplacement chimique du proton 4 de la thione 1 ($\delta = 9,41$ ppm) ait une valeur intermédiaire entre celles des protons 4 analogues de la méthylthio-1 benzothiénoypyridazine (5) ($\delta = 9,76$ ppm) et de la méthyl-2 benzothiénoypyridazinethione (8) ($\delta = 9,12$ ppm).

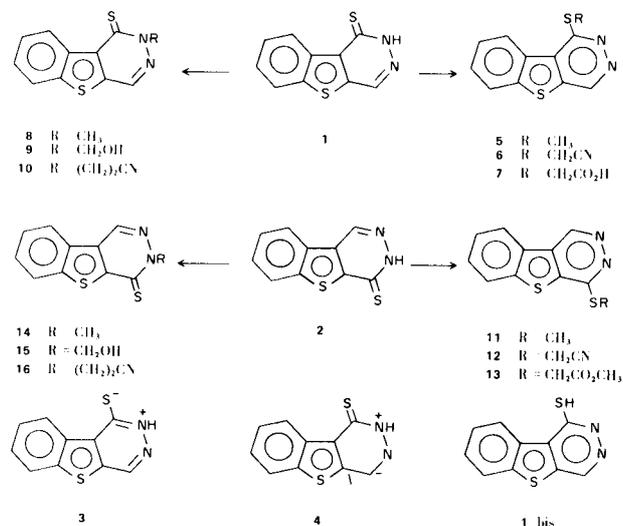
On sait que, selon Katritsky (4), l'étude des équilibres tautomères potentiels peut être facilitée grâce à la comparaison avec des structures "figées" prises comme modèle. Selon Jackman et Sternhell (5), les modèles les plus couramment choisis sont des dérivés *C*-, *O*- ou *N*-méthylés, le remplacement du proton par un groupement méthyle ne provoquant que des modifications légères des spectres (6). C'est ce qui a été souvent réalisé pour l'étude de la tautomérie en série hétérocyclique, par exemple dans les isoxazolones, (7), (8), les pyrazoles (9), (10), les tétrazoles (11), les pyridazines (6), (12) ou les pyrimidines (13), (14) (15) (16) (17).

Nous pouvons donc admettre que le déplacement chimique du proton 4 représente une valeur moyennée des déplacements chimiques de la structure thiolactame 1 et de la structure thiolactime 1 bis, ces deux formes ayant une très grande vitesse d'échange. En prenant comme modèles les dérivés 5 et 8 nous pouvons avoir une estimation approximative du mélange qui est constitué de 45% de forme thiolactime 1 bis et de 55% de forme thiolactame 1.

De même dans le cas de la benzothiénoypyridazinethione (2), le déplacement chimique du proton 1 ($\delta = 9,55$ ppm) a une valeur intermédiaire entre celles des protons 1 de la méthylthio-4 benzothiénoypyridazine (11) ($\delta = 9,89$ ppm) et de la méthyl-3 benzothiénoypyridazinethione (14) ($\delta = 9,24$ ppm). En prenant comme modèles les structures fixées 11 et 14, on peut évaluer la composition du mélange en équilibre à 55% de forme thiolactime et à 45% de forme thiolactame.

Par ailleurs, on observe, dans le cas de la thione 1 un déblindage important ($\Delta\delta = + 1,46$ ppm) du proton 9 par rapport au proton analogue de la benzothiénoypyridazine, alors que le proton 9 est peu modifié dans la thione 2. Cet effet peut s'expliquer par l'anisotropie du groupement

TABLEAU I



C=S, le proton concerné devant se situer dans le cône de déblindage.

Les benzothiényridazinethiones **1** et **2** se prêtent à des réactions de substitution ou d'addition conduisant, selon les cas, à des structures *N*-substituées, *S*-substituées ou à des mélanges.

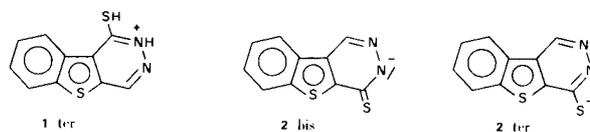
Ainsi l'action de l'acrylonitrile et du formaldéhyde conduit aux dérivés *N*-substitués **9**, **10**, **15**, et **16**. Par contre, les acides et les nitriles obtenus par l'action de l'acide monochloracétique et du monochloracétonitrile ont des structures *S*-substituées **6**, **7**, **12**, et **13**.

Dans le cas de la substitution avec le sulfate diméthylrique, les thiones **1** et **2** donnent des mélanges de dérivés *S*-méthylés **5** et **11** et *N*-méthylés **8** et **14** dont les proportions sont évaluables par RMN. A l'issue de la réaction avec le diazométhane, on observe également la formation de mélanges de structures *S*-méthylées et *N*-méthylées.

La structure de ces dérivés a été établie à l'aide des spectres de RMN. Les spectres des dérivés *N*-substitués **8**, **9**, et **10** présentent un blindage du proton H4 par rapport au proton analogue de la benzothiényridazine. De même les dérivés *N*-substitués **14**, **15**, et **16**, montrent un blindage du proton H1 par rapport au proton analogue de la benzothiényridazine. De plus, les dérivés *N*-substitués **8**, **9**, et **10** obtenus à partir de la thione **1** présentent comme celle-ci un déblindage important du proton H9 par rapport au proton analogue de la benzothiényridazine (Tableau II).

L'obtention de ces différentes structure *S*- ou *N*-substituées peut être expliquée par les modifications subies par les thiones **1** et **2** par suite des variations du pH du milieu réactionnel. En milieu neutre, deux formes tautomères telles que **1** et **1 bis** coexistent. En milieu

acide peut intervenir une forme cationique telle que **1 ter** avec protonation du soufre.



En milieu alcalin des formes mésomères telles que **2 bis** et **2 ter** peuvent être prises en considération.

Ces différentes structures possibles des thiones **1** et **2** en fonction du pH permettent d'interpréter l'orientation des réactions. La méthylation par le diazométhane qui s'effectue en milieu neutre par l'intermédiaire d'un carbène donne un mélange de dérivés *S*- et *N*-substitués. Avec le formaldéhyde, la réaction s'effectue en milieu acide et on peut supposer que la structure **1 ter** est importante. En milieu alcalin où le monochloracétonitrile et l'acide monochloracétique conduisent à des *S*-substitutions ce sont des structures telles que **2 ter** qui peuvent devenir prépondérantes.

Cependant, d'autres facteurs sont à faire intervenir, tels que la nature du substituant ou du solvant et la température de réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne. Les spectres IR sont faits en KBr ou dans le Nujol sur Perkin Elmer 337. Les spectres de RMN ont été effectués sur un appareil Varian A 60.

2H[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-1 (**1**).

On chauffe au reflux 2h une solution de 1 g de chloro-1 benzothiényridazine et de 0,38 g de thiourée dans 30 cm³ d'éthanol. Après refroidissement, on essore et recristallise dans l'éthanol, F 290°, sublimable à 260° sous 0,05 NM, soluble dans l'acide acétique, p = 0,79 g Rdt = 80%.

Anal. Calc. pour C₁₀H₆N₂S₂: C, 55,05; H, 2,77; N, 12,84; S, 29,34. *Tr.* C, 55,25; H, 2,87; N, 12,67; S, 29,11.

Spectre IR (KBr): bandes à 3120 (NH), 3090, 3040 (CH), 1520, 1440, 1325, 1200, (C=S), 875, 760 et 735 cm⁻¹.

3H[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-4 (**2**).

Elle est obtenue comme **1** à partir de la chloro-4 benzothiényridazine, F 310° (Diméthylformamide) sublimable à 220° sous 0,05 NM Rdt = 80%.

Anal. tr. C, 55,16; H, 2,81; N, 13,08; S, 29,12.

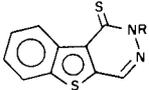
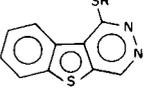
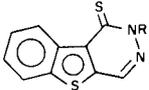
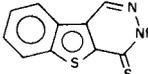
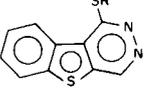
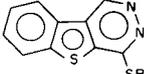
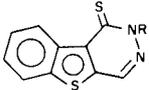
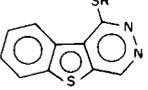
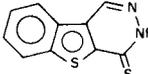
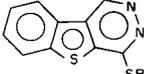
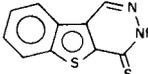
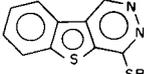
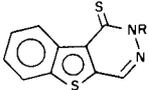
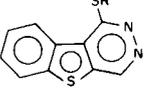
Spectre IR (KBr): bandes à 3280 (NH), 1650, 1535, 1480, 1330, 1235 (C=S), 1155 et 740 cm⁻¹.

Action du Diazométhane sur la 2H[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-1.

A une solution de 1,5 g de dérivé **1** dans 11 de méthanol, on ajoute à 0° et sous agitation une solution de 1,6 g de diazométhane dans 150 cm³ d'éther. On agite 1h 30 à 0° et évapore à sec sous vide. Le spectre de RMN du résidu indique qu'il s'agit d'un mélange de méthyl-2 benzothiényridazinethione-1 (**8**) et de méthylthio-1 benzothiényridazine (**5**) p = 1 g, F 145°.

TABLEAU II

Paramètres RMN Relatifs Aux Benzothiéno[2,3-d]pyridazines et Aux Mercaptobenzothiéno[2,3-d]pyridazines

No.	R	Structure	δ H1	δ H4	δ H6	δ H7, H8	δ H9	Autres δ Protons
1	H			9,41	8,45	7,90	10,09	NH 15,10
2	H		9,55		8,45	7,89	8,71	NH 15,20
8	CH ₃			9,12	8,20	7,68	9,85	CH ₃ 4,29
5	CH ₃			9,76	8,20	7,67	8,59	CH ₃ 2,90
14	CH ₃		9,24		8,23	7,70	8,49	CH ₃ 4,25
11	CH ₃		9,89		8,19	7,70	8,53	CH ₃ 2,89
9	CH ₂ OH			9,15	8,24	7,73	9,90	CH ₂ 6,14
15	CH ₂ OH		9,28		8,15	7,65	8,46	CH ₂ 6,01 OH 7,08
6	CH ₂ CN			9,83	8,30	7,71	8,30	CH ₂ 4,76
12	CH ₂ CN		10,00		8,25	7,72	8,58	CH ₂ 4,71
7	CH ₂ CO ₂ H			9,92	8,37	8,13	9,06	CH ₂ 4,55
13	CH ₂ CO ₂ CH ₃		9,94		8,23	7,71	8,58	CH ₃ 3,63 CH ₂ 4,39
10	CH ₂ CH ₂ CN			9,14	8,22	7,72	9,83	3,26 et CH ₂ 5,08
16	CH ₂ CH ₂ CN		9,32		8,16	7,68	8,45	3,28 et CH ₂ 5,02

Les δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres sont mesurés dans le diméthylsulfoxyde sauf dans le cas du dérivé 7 qui est mesuré dans l'acide trifluoroacétique. Paramètres de la [1]benzothiéo[2,3-d]pyridazine: H1 = 10,18 ppm (d); H4 = 10,06 ppm (d); H6 = 8,25 ppm (m); H7 et H8 = 7,75 ppm (m) et H9 = 8,63 ppm (m) (diméthylsulfoxyde).

On sépare par chromatographie sur 20 g d'alumine; le dérivé *N*-méthylé 8 est élué par un mélange benzène (3)-hexane (1). On le recrystallise dans le benzène, F 170° p = 0,32 g, Rdt = 20%.

Anal. Calc. pour C₁₁H₈N₂S₂: C, 56,90; H, 3,47; N, 12,07; S, 27,56. Tr: C, 56,96; H, 3,50; N, 12,08; S, 27,55.

Spectre IR (KBr): bandes à 3060, 2920 (CH), 1480, 1210, 1190, 1160, 955, 775 et 735 cm⁻¹.

Action du Sulfate Diméthylique sur la 2H[1]Benzothiéo[2,3-d]pyridazinethione-1.

A une solution de 1,09 g de dérivé 1 dans 15 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide on ajoute une solution de 0,125 g de sodium dans 10 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide et on chauffe à 100° sous agitation pendant 1 h. On ajoute 1 g de sulfate diméthylique dans 10 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide et chauffe à 100° 17 h. Après refroidissement, on verse dans 200 cm³ d'eau, essore et recrystallise dans l'éther éthylique, p = 1,04 g, F 200°. Le spectre de RMN indique un mélange de 60% de méthyl-2 benzothiéno[2,3-d]pyridazinethione-1 (8) et de 40% de méthylthio-1 benzothiéno[2,3-d]pyridazine (5).

Méthyl-3 3H[1]Benzothiéo[2,3-d]pyridazinethione-4 (14).

Une solution de 1 g de benzothiéno[2,3-d]pyridazinethione (2) et de 0,125 g de sodium dans 25 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide

est chauffée 1 h à 100° sous agitation puis additionnée d'une solution de 1 g de sulfate diméthylique dans 10 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide. On chauffe 17 h à 150°. Après refroidissement, on verse dans 150 cm³ d'eau, essore et recrystallise dans l'éther, F 227°, soluble dans l'éthanol; p = 0,3 g, Rdt = 30%.

Anal. Calc. pour C₁₁H₈N₂S₂: C, 56,90; H, 3,47; N, 12,07; S, 27,56. Tr: C, 56,70; H, 3,36; N, 12,02; S, 27,36.

Action du Diazométhane sur la 3H[1]Benzothiéo[2,3-d]pyridazinethione-4 (2).

A une solution de 1 g de diazométhane dans 100 cm³ d'éther, on ajoute à 10° 1 g de dérivé 2 et on agite pendant 1 h. On essore l'insoluble qui est constitué de matière première et on évapore le filtrat à sec. Le spectre de RMN montre que le résidu est constitué d'un mélange de 30% de méthyl-3 benzothiéno[2,3-d]pyridazinethione-4 (14) et de 70% de méthylthio-4 benzothiéno[2,3-d]pyridazine (11).

Hydroxyméthyl-2 2H[1]Benzothiéo[2,3-d]pyridazinethione-1 (9).

Une solution de 1 g de thione 1 et de 1 g de trioxyméthylène dans 10 cm³ d'une solution aqueuse d'HCl de pH 1 est chauffée 2 h 30 au reflux. Après refroidissement, on essore et cristallise dans l'acétone, F 200° dec. soluble dans l'éthanol p = 1,1 g, Rdt = 95%.

Anal. Calc. pour $C_{11}H_8N_2OS_2$: C, 53,23; H, 3,25; N, 11,29; S, 25,98. Tr: C, 53,13; H, 3,25; N, 11,55; S, 26,09.

Spectre IR (KBr): bandes à 3420 (OH), 1490, 1450, 1305, 1155, 1055, 1035, 890, 770 et 730 cm^{-1} .

Hydroxyméthyl-3 *3H*[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-4 (15).

Elle est obtenue comme le dérivé 9 à partir de la thione 2, F 230° dec (acétone) soluble dans l'éthanol; Rdt = 95%.

Anal. Tr. C, 53,08; H, 3,19; N, 11,16; S, 25,69.

Cyanométhylthio-1[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazine (6).

A une solution de 0,125 g de sodium dans 10 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide, on ajoute une solution de 1,09 g de thione 1 dans 15 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide et on chauffe 1 h à 100° . On ajoute une solution de 0,415 g de chloracetonitrile dans 10 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide et on chauffe 2 h à 100° . Après refroidissement, on verse dans 200 cm^3 d'eau, essore et recristallise dans l'acétone, F 209° , soluble dans l'éthanol, p = 1,1 g, Rdt = 95%.

Anal. Calc. pour $C_{12}H_7N_3S$: C, 56,03; H, 2,74; N, 16,34; S, 24,88. Tr: C, 56,28; H, 2,78; N, 16,11; S, 24,96.

Spectre IR (KBr): bandes à 1490, 1300, 1210, 1160, 1035, 840, 770 et 730 cm^{-1} .

Cyanométhylthio-4[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazine (12).

Elle est obtenue comme le dérivé 6 à partir de la thione 2; F 188° (chloroforme) sublimable à 210° sous, 0,05 NM, Rdt = 70%.

Anal. tr. C, 56,05; H, 2,81; N, 16,31; S, 24,63.

Spectre IR (KBr): bandes à 2240 (C≡N), 1590, 1500, 1380, 1275, 1235, 1040, 760, et 730 cm^{-1} .

Carbométhoxylthio-1[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazine (7).

On chauffe 1 h à 100° une solution de 0,125 g de sodium et de 1,09 g de thione 1 dans 25 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide. On ajoute 0,59 g d'acide monochloracétique dissous dans 10 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide et on chauffe 17 h à 100° . Après refroidissement, on verse dans 200 cm^3 d'eau essore et cristallise dans l'acide acétique, F = 240° , p = 1 g Rdt = 70%.

Anal. Calc. pour $C_{12}H_8N_2O_2S$: C, 52,18; H, 2,92; N, 10,14; S, 23,16. Tr: C, 52,34; H, 2,93; N, 10,00; S, 22,85.

Spectre IR (KBr): bandes à 1690 (C=O), 1495, 1310, 1280, 1190, 1050 et 730 cm^{-1} .

Carbométhoxyméthylthio-4[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazine (13).

On chauffe 1 h à 100° une solution de 1,09 g de thione 2 dans 25 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide et 5 cm^3 de solution aqueuse de NaOH 2*N*. On ajoute une solution de 0,59 g d'acide monochloracétique dans 10 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide et on chauffe pendant 17 h à 150° . On verse dans 200 cm^3 d'eau, essore et cristallise dans l'acide acétique. Le produit est mis en suspension dans l'éther, on ajoute une solution de 1 g de diazométhane dans 100 cm^3 d'éther et on agite pendant 4 h à 20° . On essore et cristallise dans le méthanol, F 211° , p = 0,7 g, Rdt = 50%.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{10}N_2O_2S_2$: C, 53,80; H, 3,47; N, 9,65; S, 22,04. Tr: C, 53,62; H, 3,34; N, 9,45; S, 21,74.

Spectre IR (KBr): bandes à 1730 (C=O), 1505, 1300, 1160, 1040, 985, 765, et 735 cm^{-1} .

Cyano-2' éthyl-2 *2H*[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-1 (10).

A une solution de 1,09 g de thione 1 dans 50 cm^3 d'acrylonitrile, on ajoute en agitant V gouttes de solution méthanolique a

40% de triton B puis on chauffe au reflux 1 h. On essore et cristallise dans l'éthanol, F 236° , soluble dans l'éthanol, p = 1,18 g, Rdt = 95%.

Anal. Calc. pour $C_{13}H_9N_3S_2$: C, 57,56; H, 3,34; N, 15,49; S, 23,60. Tr: C, 57,59; H, 3,34; N, 15,24; S, 23,78.

Spectre IR (KBr): bandes à 2240 (CN), 1490, 1445, 1375, 1310, 1150, 980, 890, et 725 cm^{-1} .

Cyano-2' éthyl-3 *3H*[1]Benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-4 (16).

Elle est obtenue comme le dérivé 10 à partir de la thione 2, F 215° (acétone), soluble dans l'éthanol. Rdt = 95%.

Anal. tr. C, 57,70; H, 3,31; N, 15,51; S, 23,55.

Spectre IR (KBr): bandes à 2240 (CN), 1595, 1500, 1380, 1295, 1170, 1070, 830, 765, et 735 cm^{-1} .

BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. Polonowski et H. Schmitt, *Bull. Soc. Chim. France*, 616 (1950).
- (2) G. Dore, M. Bonhomme, et M. Robba, *ibid.*, (1973) à paraître.
- (3) G. Dore, M. Bonhomme, et M. Robba, *Tetrahedron*, 28, 2553 (1972).
- (4) A. R. Katritzky et A. J. Waring, *Chem. Ind. (London)*, 695 (1962).
- (5) L. M. Jackman et S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry," Second Edition, Pergamon Press, 1969, p. 381.
- (6) A. R. Katritzky et A. J. Waring, *J. Chem. Soc.*, 1523 (1964).
- (7) A. R. Katritzky, S. Oksne, et A. J. Boulton, *Tetrahedron*, 18, 777 (1962).
- (8) A. J. Boulton, A. R. Katritzky, A. M. Ilamid, et S. Oksne, *ibid.*, 20, 2835 (1964).
- (9) J. A. Moore et C. L. Habraken, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1456 (1964).
- (10) C. L. Habraken et J. A. Moore, *J. Org. Chem.*, 30, 1892 (1965).
- (11) D. W. Moore et A. G. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5007 (1960).
- (12) O. Ohashi, M. Mashima, et M. Kubo, *Can. J. Chem.*, 42, 970 (1964).
- (13) C. Temple et J. A. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 2946 (1964).
- (14) C. Temple, W. C. Coburn, M. C. Thorpe, et J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, 30, 2395 (1965).
- (15) L. Bauer, G. E. Wright, B. A. Mikrut, et C. L. Bell, *J. Heterocyclic Chem.*, 2, 447 (1965).
- (16) A. R. Katritzky, F. D. Popp, et A. J. Waring, *J. Chem. Soc. (B)*, 565 (1966).
- (17) Y. Inoue, N. Furutachi, et K. Nakanishi, *J. Org. Chem.*, 31, 175 (1966).

English Summary.

The substitution and addition reactions of the *2H*[1]benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-1 and the *3H*[1]benzothiéno[2,3-*d*]pyridazinethione-4 gave *N*- or *S*-substituted derivatives whose structures were identified by IR and NMR spectroscopy.