

[1]Benzofuro[2,3-*d*]pyridazine III.
Etude de la dichloro-1,4 benzofuopyridazine

Michel Cugnon de Sevicourt et Max Robba

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

Reçu le 27 decembre 1977

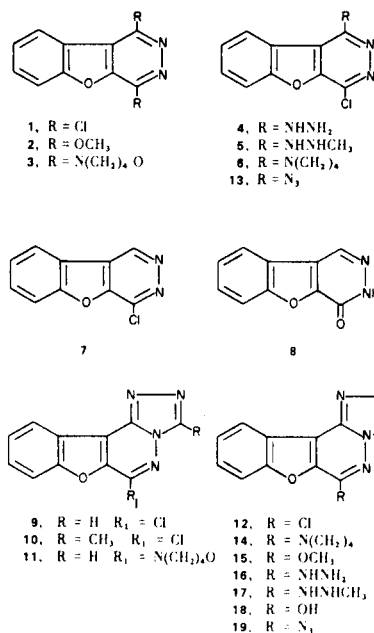
Les réactions de substitution régiosélectives de la dichloro-1,4 benzofuopyridazine concernent la position 1. La chloro-4 hydrazino-1 benzofuopyridazine se prête à des cyclisations menant à des chloro-6 *s*-triazolo[1,2-*b*]benzofuopyridazines et à la chloro-6 tétrazolo[1,5-*b*]benzofuopyridazine dont les substitutions nucléophiles sont étudiées.

J. Heterocyclic Chem., 15, 977 (1978)

La dichloro-1,4 benzofuopyridazine **1** se prête à des réactions de substitution nucléophile qui sont régiosélectives dans quelques cas. Alors qu'avec le méthylate de sodium (**1**) ou la morpholine une disubstitution sur les sommets 1 et 4 est réalisable (dérivés **2** et **3**), avec d'autres réactifs nucléophiles la différence de réactivité des sommets diaziniques ainsi que l'effet désactivant du premier groupement introduit autorisent des monosubstitutions. Ainsi l'hydrazine, la méthylhydrazine et la pyrrolidine conduisent aux dérivés monosubstitués en **4**, **5** et **6**. Le lieu d'attaque de ces réactifs a été identifié en déterminant la structure de la chloro-4 hydrazino-1 benzofuopyridazine **4** prise comme modèle. L'élimination du groupement hydraziné au moyen de l'oxygène en milieu alcalin (**2**) (**3**) donne la chloro-4 benzofuopyridazine **7** synthétisée de façon univoque par chlorodéshydroxylation de la benzofuopyridazine **8**. L'introduction d'un groupement fortement électrodonneur tel que le groupement hydraziné défavorise donc une deuxième substitution nucléophile.

Comme l'hydrazino-4 benzofuopyridazine (**4**) la chloro-4 hydrazino-1 benzofuopyridazine **4** se prête à des réactions de cyclisation menant à des structures tétracycliques sur lesquelles les substitutions nucléophiles sont possibles. Par chauffage dans l'acide formique et dans l'anhydride acétique l'hydrazine **4** donne, non pas les dérivés acylés attendus, mais les chlorotriazolobenzofuopyridazines **9** et **10**. Le nitrite de sodium en solution dans l'acide acétique conduit à la chlorotétrazolobenzofuopyridazine **12**. Cette réaction peut conduire à une azidoazométhine isomère **13** (5-11). L'absence de bande azide vers 2100-2200 cm^{-1} sur le spectre ir du dérivé **12** confirme la structure tétrazolique à l'état solide.

L'adjonction du cycle triazolique ou tétrazolique autorise une substitution nucléophile au niveau du sommet diazinique chloré. Ainsi la morpholine conduit aux amines **11** et **14**, l'hydrazine, la méthylhydrazine et le méthylate de sodium aux dérivés **15** à **17** tandis que la soude 2 *N* provoque une hydrolyse en lactime **18**. Celle-ci présente une forme tautomère lactame et en règle générale dans les benzofuopyridazines (1-14) les tautomères lactamiques tels que **8** sont prépondérants à l'état solide. L'examen du spectre ir dans le bromure de potassium permet de conclure en faveur du tautomère lactime. Il ne



présente pas de bande carbonyle dans la région de 1650-1700 cm^{-1} qui est constante dans les tautomères lactamiques alors qu'on relève une bande OH à 3430 cm^{-1} . La bonne solubilité du dérivé **18** dans les solvants usuels tels que l'acétone ou le chloroforme est aussi en faveur de cette assignation.

La réalisation de ces substitutions nucléophiles sur le dérivé **12** confirme la structure tétrazolique puisque le cycle du tétrazole exerce un effet électroattracteur alors que le groupement azide est électrodonneur (**12**) (**13**).

Quand elle est engagée avec le nitrite de sodium dans l'acide acétique, l'hydrazine **16** conduit à l'azidotétrazole **19** qui est thermodynamiquement plus stable que le ditétrazole tautomère et dont l'assignation est faite par l'étude du spectre ir qui présente une forte bande N₃ vers 2140 cm^{-1} . On peut donc souligner l'effet stabilisant exercé par le cycle tétrazolique sur le groupement azide et la possibilité de n'accoler qu'un cycle tétrazolique sur une diazine ce qui recoupe les observations faites antérieurement sur les pyridazines (**9**) (**15**) (**18**) (**19**) ou les pyrimidines (**16**) (**17**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Chloro-4 hydrazino-1 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (4).

On chauffe au reflux pendant 6 heures avec agitation une suspension de 2,4 g de dichloro-1,4 benzofuopyridazine (1) et de 2,4 g d'hydrazine hydratée dans 80 cm³ d'éthanol absolu. Le solide est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile, *p* = 1,5 g; rendement = 65%; *F* = 278°; ir (bromure de potassium): bandes à 3280, 3250 (=NH), 1575, 1560, 1410, 1385, 1325, 1170, 1135, 1085, 875, 770 et 740 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₇ClN₄O: C, 51,18; H, 3,00; Cl, 15,11; N, 23,87. Trouvé: C, 51,10; H, 3,13; Cl, 15,10; N, 23,82.

Chloro-4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (7).

On agite pendant 10 minutes une solution de 0,27 g d'éthylate de sodium et de 0,85 g de chloro-4 hydrazino-1 benzofuopyridazine (4) dans 125 cm³ d'éthanol absolu. La solution est refroidie à -20° et on fait passer pendant 30 sec. un courant d'oxygène. La solution est agitée 30 mn à -20° et prend une coloration lie de vin. On évapore à sec sous vide et lave le précipité à l'eau. Le solide est essoré, séché et recristallisé dans l'acétone, *p* = 0,44 g; rendement = 60%; ir (nujol); bandes à 1630, 1580, 1535, 1200, 1070, 890, 875, 750 et 735 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₅ClN₂O: C, 58,59; H, 2,46; Cl, 17,32; N, 13,69. Trouvé: C, 58,59; H, 2,59; Cl, 17,36; N, 13,74.

Chloro-4 méthylhydrazino-1 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (5).

On chauffe au reflux 4 heures une solution de 1 g de dichloro-1,4 benzofuopyridazine (1) et de 1 g de méthylhydrazine dans 50 cm³ d'éthanol absolu. On évapore à sec sous vide, lave à l'eau le résidu, essore, sèche et recristallise dans l'éthanol absolu, *p* = 0,57 g; rendement = 55%; *F* = 282°; ir (nujol): bandes à 3295 et 1625 cm⁻¹ (NH).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉ClN₄O: C, 53,12; H, 3,64; Cl, 14,25; N, 22,53. Trouvé: C, 53,31; H, 3,80; Cl, 14,17; N, 22,42.

Chloro-4 *N*-pyrrolidino-1 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (6).

On chauffe au reflux 1 heure une solution de 0,6 g de dichloro-1,4 benzofuopyridazine (1) dans 10 cm³ de pyrrolidine. On évapore à sec sous vide, lave à l'eau le résidu, essore, sèche et recristallise dans le méthanol, *p* = 0,42 g; rendement = 55%, sublimable à 150° sous 0,05 mm; *F* = 140°.

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₀N₄O: C, 61,43; H, 4,42; Cl, 12,95; N, 15,35. Trouvé: C, 61,37; H, 4,44; Cl, 12,68; N, 15,48.

N,N-Dimorpholino-1,4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (3).

On chauffe au reflux 1 heure une solution de 3,5 g de dichloro-1,4 benzofuopyridazine (1) dans 40 cm³ de morpholine. On concentre à sec sous vide et lave le résidu avec 25 cm³ de soude 2 *N*. On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'acétone, *p* = 3,8 g; rendement = 76% sublimable à 220° sous 0,5 mm; *F* = 211°.

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₀N₄O₃: C, 63,51; H, 5,92; N, 16,46. Trouvé: C, 63,73; H, 5,90; N, 16,48.

Chloro-6 tétrazolo[1,5-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (12).

On agite 1 heure une suspension de 2,4 g de nitrite de sodium et de 4,7 g de chloro-4 hydrazino-1 benzofuopyridazine (4) dans 80 cm³ d'acide acétique 2 *N*. On essore le solide, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'acétone, *p* = 2,9 g; rendement = 60%; *F* = 275°; ir (nujol): bandes à 1320, 1200, 1155, 1120, 975; 955, 885, 880, 775 et 765 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₄ClN₅O: C, 48,89; H, 1,64; Cl, 14,43; N, 28,51. Trouvé: C, 49,22; H, 1,73; Cl, 14,43; N, 28,49.

Chloro-6 *s*-triazolo[1,2-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (9).

On chauffe au reflux 10 mn une solution de 0,8 g de chloro-4 hydrazino-1 benzofuopyridazine (4) dans 10 cm³ d'acide formique. On concentre à sec sous vide, lave avec 10 cm³ d'eau le résidu, essore, sèche et recristallise dans le chloroforme, *p* = 0,41 g; rendement = 50%; sublimable à 220° sous 0,05 mm; *F* = 248°; ir (nujol): bandes à 1195, 1160, 1120, 980, 955, 890, 770, 760, 750, 735 et 650 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₁H₅ClN₄O: C, 54,00; H, 2,06; Cl, 14,49; N, 22,90. Trouvé: C, 54,22; H, 2,25; Cl, 14,23; N, 22,61.

Chloro-6 méthyl-3 *s*-triazolo[1,2-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (10).

On chauffe au reflux 10 mn une solution de 0,5 g de chloro-4 hydrazino-1 benzofuopyridazine (4) dans 10 cm³ d'anhydride acétique. Après refroidissement, on essore les cristaux, lave à l'eau, sèche et recristallise dans le méthanol, *p* = 0,35 g; rendement = 65%; sublimable à 250° sous 0,05 mm; *F* = 225°.

Anal. Calculé pour C₁₂H₇ClN₄O: C, 56,10; H, 2,68; Cl, 13,70; N, 21,66. Trouvé: C, 56,14; H, 2,76; Cl, 13,54; N, 22,00.

N-Morpholino-6 tétrazolo[1,5-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (14).

On chauffe au reflux 1 heure une solution de 1 g de chloro-6 tétrazolobenzofuopyridazine (12) dans 20 cm³ de morpholine. On évapore à sec sous vide et lave le résidu avec 10 cm³ de soude 2*N*. On essore, sèche et recristallise dans l'acétonitrile, *p* = 0,6 g; rendement = 50%; *F* = 301°.

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₂N₆O₂: C, 56,75; H, 4,08; N, 28,37. Trouvé: C, 56,40; H, 3,98; N, 28,56.

N-Morpholino-1 *s*-triazolo[1,2-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (11).

On chauffe au reflux 30 mn une solution de 0,2 g de chloro-4 *s*-triazolobenzofuopyridazine (12) dans 4 cm³ de morpholine. On extrait comme pour le dérivé (14), *p* = 0,13 g; rendement = 55%; *F* = 308° (sublimable à 250° sous 0,05 mm).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₃N₅O₂: C, 61,01; H, 4,44; N, 23,72. Trouvé: C, 61,22; H, 4,66; N, 23,62.

Hydrazino-6 tétrazolo[1,5-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (16).

On chauffe au reflux 5 heures avec agitation une suspension de 1,3 g de chloro-6 tétrazolobenzofuopyridazine (12) et de 2 g d'hydrazine hydratée dans 150 cm³ d'éthanol absolu. Le solide est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol, *p* = 0,76 g; rendement = 60%; *F* = 306°; ir (nujol): bandes NH à 3330 et 1620 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₇N₇O: C, 49,79; H, 2,92; N, 40,65. Trouvé: C, 49,91; H, 3,01; N, 40,21.

Méthylhydrazino-6 tétrazolo[1,5-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (17).

On agite 4 heures au reflux une suspension de 0,7 g de chloro-6 tétrazolobenzofuopyridazine (12) et de 3 g de méthylhydrazine dans 50 cm³ d'éthanol absolu. On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le solide dans l'acétonitrile, *p* = 0,39 g; rendement = 55%; *F* = 293°.

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₇O: C, 51,76; H, 3,55; N, 38,41. Trouvé: C, 51,92; H, 3,76; N, 38,01.

Méthoxy-6 tétrazolo[1,5-*b*][1]benzofuro[3,2-*d*]pyridazine (15).

On agite 8 heures au reflux une suspension de 0,43 g de méthylate de sodium et de 0,7 g de chloro-6 tétrazolobenzofuro-pyridazine (**12**) dans 60 cm³ de méthanol absolu. On essore l'insoluble, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'acétonitrile, p = 0,43 g; rendement = 65%; F = 244°; ir (nujol): bandes à 1170 (C-O), 1575, 1030, 960, 910, 780, 760 et 720 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₁H₇O₂N₅: C, 54,77; H, 2,93; N, 29,04. Trouvé: C, 54,88; H, 2,97; N, 28,95.

Azido-6 tétrazolo[1,5-b]benzofuro[3,2-d]pyridazine (**19**).

On agite 2 heures une suspension de 0,85 g d'hydrazino-6 tétrazolobenzofuro-pyridazine (**16**) et de 0,45 g de nitrite de sodium dans 40 cm³ d'acide acétique à 12%. On essore l'insoluble, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'éthanol, p = 0,53 g; rendement = 60%; F = 220°; ir (nujol): bande azide à 2140 avec épaulement à 2170 cm⁻¹, bandes à 1560, 1330, 1240, 1185, 1104, 975, 870, 775 et 760 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₄N₈O: C, 47,62; H, 1,59; N, 44,43; O, 6,34. Trouvé: C, 47,31; H, 1,65; N, 44,90; O, 6,78.

Hydroxy-6 tétrazolo[1,5-b][1]benzofuro[3,2-d]pyridazine (**18**).

On chauffe au reflux 5 mn une solution de 0,7 g de chloro-6 tétrazolobenzofuro-pyridazine (**12**) dans 20 cm³ de soude 2 N. La solution est filtrée et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 10 N. Le précipité est essore, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétone, p = 0,31 g; rendement = 50%; F = 311°; ir (bromure de potassium): bande OH à 3430 cm⁻¹, bandes à 1610, 1580, 1440, 1350, 1315, 1275, 1175, 845, 755 et 535 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₅N₅O₂: C, 52,87; H, 2,22; N, 30,83. Trouvé: C, 52,63; H, 2,30; N, 30,82.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) M. Robba, M. Cugnon de Sevrécourt et A. M. Godard, *Bull. Soc. Chim. France*, 125 (1977).
- (2) A. Albert et G. Catteral, *J. Chem. Soc. (C)*, 1533 (1967).
- (3) M. Robba et M. Cugnon de Sevrécourt, *Bull. Soc. Chim. France*, 761 (1976).
- (4) M. Robba, M. Cugnon de Sevrécourt et A. M. Godard, *J. Heterocyclic Chem.*, 15, 000 (1978).
- (5) J. H. Boyer et E. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4671 (1959).
- (6) G. A. Reynolds, J. A. Van Allan et J. F. Tinker, *J. Org. Chem.*, 24, 1205 (1959).
- (7) C. Temple et J. A. Montgomery, *ibid.*, 30, 826 (1965).
- (8) C. Temple, M. C. Thorpe, W. C. Coburn et J. W. Montgomery, *ibid.*, 31, 935 (1966).
- (9) B. Stanovnik et M. Tisler, *Tetrahedron*, 25, 3313 (1969).
- (10) H. Reimlinger, *Chem. Ber.*, 103, 1900 (1970).
- (11) C. Wentrup, *Tetrahedron*, 26, 4969 (1970).
- (12) P. A. S. Smith, J. H. Hall et R. O. Kan, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 485 (1962).
- (13) E. Lieber, J. S. Curtice et C. N. R. Rao, *Chem. Ind. (London)*, 586 (1966).
- (14) M. Robba et M. Cugnon de Sevrécourt, *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 777 (1977).
- (15) J. H. Boyer et F. C. Canter, *Chem. Rev.*, 54, 22 (1954).
- (16) I. Ya Postovskii et I. N. Goncharova, *J. Gen. Chem. USSR*, 33, 2334 (1963).
- (17) N. Goncharova et I. Ya Postovskii, *ibid.*, 33, 2475 (1963).
- (18) A. Kovacic, B. Stanovnik et M. Tisler, *J. Heterocyclic Chem.*, 5, 351 (1968).
- (19) T. Itai et S. Kamiya, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 348 (1963).

English Summary.

The regioselective substitution reactions of 1,4-dichlorobenzofuro-pyridazine which are reported take place at position 1. The cyclization of 4-chloro-1-hydrazinobenzofuro-pyridazine gives 6-chloro-*s*-triazolo[1,2-*b*]benzofuro-pyridazines and 6-chloro-*s*-triazolo[1,5-*b*]benzofuro-pyridazine whose nucleophilic substitutions were studied.