

## Etude de l'oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4[1]benzofuro[2,3-d]pyridazine

Michel Cugnon de Sévricourt, Anne-Marie Godard et Max Robba

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

Reçu le 12 Janvier 1979

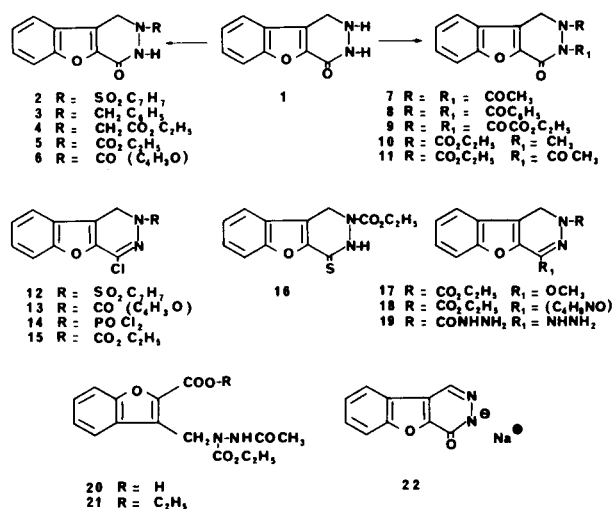
Engagée dans des réactions de substitution électrophile, l'oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4[1]benzofuro[2,3-d]pyridazine (1) conduit à des tétrahydrobenzofuropyridazones monosubstituées (sur N2) ou disubstituées (sur N2 et N3). Les structures des dérivés obtenus sont déterminées par l'étude des spectres ir et de rmn ainsi qu'au moyen de synthèses univoques.

*J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 745 (1979).

L'oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4[1]benzofuro[2,3-d]pyridazine (1) dont la synthèse a été décrite antérieurement (1,3) présente une structure hydrazide cyclique avec deux groupements NH de nature différente dont il était intéressant d'étudier le comportement vis-à-vis des agents alcoylants et acylants. Par ailleurs les dérivés obtenus sont destinés à servir de modèles à une étude de la scission du cycle diazinique des tétrahydrobenzofuropyridazones qui fera l'objet d'une publication ultérieure (2).

Lorsqu'elle est engagée avec le chlorure de benzyle et le chloracétate d'éthyle, la tétrahydrobenzofuropyridazine (1) conduit aux dérivés 3 et 4. Si elle est mise en oeuvre avec les chlorures de tosyloyle ou de furoyloyle et le chloroformiate d'éthyle, on obtient les dérivés 2, 5 et 6. Les substitutions sont effectuées dans les réactifs en excès en l'absence de solvant, seule la synthèse de 6 pouvant être conduite aussi avec le chlorure d'acide en solution benzénique. L'interprétation des spectres ir et de rmn des dérivés obtenus n'apportant pas d'éléments complètement décisifs pour la détermination des structures des dérivés 2 à 6, celles-ci ont été établies par voie chimique. En effet, l'examen des spectres ir permet d'observer des bandes NH situées dans une zone assez large (de 3180 à 3330  $\text{cm}^{-1}$ ) et comme dans la tétrahydrobenzofuropyridazine (1) on ne relève qu'une seule bande commune (3215  $\text{cm}^{-1}$ ) aux deux groupements NH-3 lactamique et NH-2 aminé aucune conclusion ne peut être tirée sur la structure. L'examen des bandes carbonyles et la distinction possible entre les CO lactamiques (vers 1680  $\text{cm}^{-1}$  en général) et les CO des groupements acylés, ou carbéthoxylés permet simplement d'exclure la présence de formes *O*-substituées. L'examen des spectres de rmn permet d'observer dans le cas des dérivés 2, 5 et 6 un déblindage très important (voisin de 1 ppm) des protons méthyléniques en 1 qui n'est explicable par un effet électroattracteur ou par l'anisotropie du groupement carbonyle que si la fixation du groupement s'est effectuée en N2. L'effet est moins important ( $\Delta\delta = +0,20$  à  $+0,30$  ppm) dans le cas des dérivés 3 et 4 où la jonction des groupements perturbateurs sur N2 se fait par l'intermédiaire d'un groupement méthylénique. Ces éléments peuvent cependant

Tableau 1



représenter des arguments en faveur d'une N-2 substitution.

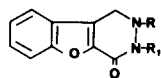
Les substitutions électrophiles de l'azote lactamique des benzofuropyridazones telles que la benzofuropyridazine-4 (1) n'aboutissent que si on engage un intermédiaire anionique 22 préalablement constitué par action du méthylate de sodium par exemple. Donc, compte tenu de la faible réactivité du groupement lactamique N-3, la substitution sur le groupement aminé N-2 était plus probable au cours des réactions d'alcoylation ou d'acylation précédentes.

Les structures des tétrahydrobenzofuropyridazones monosubstituées 2 à 6 ont donc été établies en prenant comme modèles les dérivés 2, 5 et 6 et en les soumettant à des réactions de chlorodéshydroxylation avec l'oxychlorure de phosphore qui ont abouti aux chloro-4 benzofuropyridazines N-2 substituées 12, 13 et 15. Notons que la chlorodéshydroxylation du dérivé 1 est accompagnée d'une chlorophosphorylation du groupement aminé N-2 aboutissant au dérivé chlorophosphonique 14.

Les réactions de disubstitution de la tétrahydrobenzofuropyridazine (1) sont possibles avec divers réactifs tels

TABLEAU 2

Paramètres rmn relatifs aux protons des tetrahydrobenzofuopyridazones



No	R	R <sub>1</sub>	δ CH <sub>2-1</sub>	δ H6-9	δ autres protons	Solvants
1	H	H	4,21	7,60	NH = 5,76 et 9,03	DMSO-d <sub>6</sub>
2	SO <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H	5,23	7,88 et 7,50	CH <sub>3</sub> = 2,10 (S) H2', 6' = 7,50 H3', 5' = 6,86 et 7,00	DMSO-d <sub>6</sub>
3	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	4,40	8,26 et 7,60	CH <sub>2</sub> = 4,03 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> = 7,33	DMSO-d <sub>6</sub>
4	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4,50	7,73 et 7,50	CH <sub>2</sub> = 3,74 (S). CH <sub>2</sub> = 4,21 (Q) CH <sub>3</sub> = 1,25 (T)	Deuteriochloroforme
5	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	5,12	7,95 et 7,58	CH <sub>2</sub> = 4,18 (Q) CH <sub>3</sub> = 1,21 (T). NH = 10,5	DMSO-d <sub>6</sub>
6	CO(C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	H	5,37	7,93 et 7,68	H2' = 6,75 (Q) H3', 4' = 7,68. NH = 10,8	DMSO-d <sub>6</sub>
7	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	4,41 (D) et 5,91 (D)	7,91 et 7,50	CH <sub>3</sub> = 1,90 et 2,50	DMSO-d <sub>6</sub>
8	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,46	7,90	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> = 7,66	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D
9(a)	COCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5,41 (D) et 6,03 (D)	8,00 et 7,66	CH <sub>2</sub> = 4,43 (Q) et 4,45 (Q) CH <sub>3</sub> = 1,25 (T) et 1,33 (T)	DMSO-d <sub>6</sub>
10	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5,03	7,48	CH <sub>3</sub> = 3,41 CH <sub>2</sub> = 4,24 (Q). CH <sub>3</sub> = 1,26 (T)	Deuteriochloroforme
11	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	4,70 (D) et 5,60 (D)	7,93 et 7,56	CH <sub>3</sub> = 2,43 (S) CH <sub>2</sub> = 4,10 (Q). CH <sub>3</sub> = 1,13 (T)	DMSO-d <sub>6</sub>

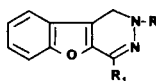
Les déplacements chimiques δ sont donnés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane. Structure des signaux: S = singulet. D = doublet. T = triplet. Q = quadruplet. (a) J<sub>H<sub>1</sub>H<sub>1</sub>'</sub> = 17,5 Hz.

que les chlorures d'acétyle, de benzoyle et d'éthoxalyle qui sont engagés en excès sans solvant (Dérivés 7, 8 et 9). Même dans des conditions plus douces (reflux de 1 par exemple dans le benzène avec deux équivalents de chlorure d'acétyle ou bref chauffage dans l'anhydride acétique, l'acétylation est double. Les disubstitutions du dérivé 1 sur N-2 et N-3 par deux groupements différents sont possibles ce qui a été vérifié en prenant le dérivé 5 comme modèle et en excluant l'hypothèse d'une O-substitution. L'iode de méthyle en présence de soude conduit au dérivé N-3 méthylé 10 dont la structure est

établie par comparaison (ir et rmn) avec le dérivé O-méthylé 17 synthétisé par voie univoque à partir de la chlorobenzofuopyridazone (15). Notons que celle-ci se prête à d'autres substitutions nucléophiles, par exemple avec la thiourée, la morpholine ou l'hydrazine. Avec cette dernière le groupement ester de 15 est transformé simultanément en hydrazide (dérivés 16, 18 et 19). Par ailleurs l'acétylation de 5 est positive et conduit au dérivé 11, dont la structure est établie par voie chimique. La scission ménagée du cycle diazinique au moyen de solutions éthanoliques d'éthylate de sodium et de soude qui s'effectue en effet entre N-3 et C-4 aboutit à l'acide

TABLEAU 3

Paramètres rmn relatifs aux protons des dérivés de la dihydrobenzofuopyridazine



No	R	R1	$\delta$ CH <sub>2</sub>	$\delta$ H6-9	$\delta$ autres protons	solvant
13	CO(C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	Cl	5,48	7,80	H <sub>4</sub> ' = 6,78 (Q) H <sub>3</sub> ', <sub>5</sub> ' = 7,80 (M)	DMSO-d <sub>6</sub>
12	SO <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	Cl	5,18	7,60	H <sub>2</sub> ', <sub>3</sub> ', <sub>5</sub> ', <sub>6</sub> ' = 7,60 CH <sub>3</sub> = 2,44	DMSO-d <sub>6</sub>
15	CO <sub>2</sub> Et	Cl	5,25	7,60	CH <sub>2</sub> = 4,29 (Q) CH <sub>3</sub> = 1,30 (T)	DMSO-d <sub>6</sub>
18	CO <sub>2</sub> Et	N (C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O)	5,07	7,70	CH <sub>3</sub> = 1,24 (T) CH <sub>2</sub> = 4,18 (Q) CH <sub>2</sub> = 3,43 et 3,76	DMSO-d <sub>6</sub>
14(a)	POCl <sub>2</sub>	Cl	5,26 (D)	7,52		Deuteriochloroforme

Les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés en parties par million par rapport au TMS. Structure des signaux: D (doublet), T (triplet), Q (quadruplet), M (multiplet). (a)  $J P^{31} CH_2 = 2$  Hz.

hydrazine *N,N'*-disubstitué **20** et à son ester éthylique **21**. L'examen des spectres ir et de rmn des tétrahydrobenzofuopyridazines disubstituées a été effectué (Tableau 2). Dans les dérivés **7**, **8** et **10** la bande CO lactamique vers 1660-1680 cm<sup>-1</sup> se distingue nettement des bandes CO acylées ou carbéthoxylées vers 1725-1750 cm<sup>-1</sup>. Par contre chez les dérivés **9** et **11** on ne relève que des bandes CO au delà de 1700 cm<sup>-1</sup>. Dans le cas des dérivés **8** et **10** les protons de groupement CH<sub>2</sub>-1 se présentent sous la forme de singulets comme dans la matière première **1** mais avec un déblindage très important voisin de 1 ppm. Les protons méthyléniques des dérivés **7**, **9** et **11** perdent leur équivalence et on relève une constante de couplage géminée ( $J = 17,5$  Hz).

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au banc Kofler. Les spectres ir sont faits dans le nujol sur Perkin Elmer 357 et en bromure de potassium sur Unicam SP 100. Les spectres de rmn sont faits sur Varian A 60 et EM 360. Les déplacements chimiques sont exprimés en  $\delta$  par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 tosyl-2 [1]benzofuro[2,3-d]pyridazine (**2**).

On chauffe à 100° pendant 20 minutes une solution de 1,5 g de tétrahydrobenzofuopyridazone (**1**) dans 25 g de chlorure de tosylo. Le solide est repris dans 80 cm<sup>3</sup> de benzène bouillant,

essoré, lavé au benzène puis à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétone,  $F = 270^\circ$ ;  $p = 1,2$  g; rendement = 45%; ir  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3180 (=NH), 1685 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59,65; H, 4,12; N, 8,18; S, 9,35. Trouvé: C, 59,62; H, 4,19; N, 8,02; S, 9,15.

Benzyl-2 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-d]pyridazine (**3**).

On chauffe à 160° pendant 30 minutes une solution de 1,5 g de tétrahydrobenzofuopyridazone (**1**) dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzyle. On abandonne pendant 2 jours et essore les cristaux. On lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'acétone; sublimable à 190° sous 0,05 mm;  $F = 184^\circ$ ;  $p = 1,1$  g; rendement = 50%; ir  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3180 (=NH) et 1690 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 73,90; H, 4,38; N, 10,14. Trouvé: C, 73,68; H, 4,57; N, 10,19.

Carbéthoxyméthyl-2 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-d]pyridazine (**4**).

Une solution de 1 g de tétrahydrobenzofuopyridazone (**1**) dans 25 cm<sup>3</sup> de chloracétate d'éthyle est chauffée au reflux 30 minutes. On sépare le précipité par filtration et le filtrat est évaporé à sec sous vide. Après hydrolyse, la pâte est essorée, lavée à l'eau, séchée et recristallisée dans l'eau,  $F = 140^\circ$ ;  $p = 0,73$  g; rendement = 55%; ir  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3330 (=NH), 1745 et 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 61,31; H, 5,15; N, 10,21. Trouvé: C, 61,08; H, 4,99; N, 10,31.

Carbéthoxy-2 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-d]pyridazine (**5**).

On chauffe au reflux pendant 1 heure une solution de 4 g de tétrahydrobenzofuopyridazone (**1**) dans 80 cm<sup>3</sup> de chloro-

formiate d'éthyle en présence de 4 g d'acétate de sodium. Après une nuit, on essore, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'éthanol,  $F = 211^\circ$ ;  $p = 3,55$  g; rendement = 65%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 3200 (=NH), 1715 et 1680 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 59,99; H, 4,65; N, 10,77. Trouvé: C, 59,89; H, 4,74; N, 11,00.

(Furoyl-2)-2 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (6).

Une suspension de 4 g de tétrahydrobenzofuropyridazone (1) dans 100  $\text{cm}^3$  de benzène est chauffée au reflux 1 heure en présence de 4  $\text{cm}^3$  de chlorure de furoyle. L'insoluble est essoré, lavé à l'éther puis à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétone,  $F = 232^\circ$ ;  $p = 2,8$  g; rendement = 50%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 3240 (=NH), 1690 et 1620 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 63,83; H, 3,57; N, 9,93; O, 22,67. Trouvé: C, 63,73; H, 3,61; N, 10,17; O, 22,86.

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

On chauffe au reflux pendant 1 heure une solution de 6 g de dérivé 1 et de 6 g d'acétate de sodium dans 150  $\text{cm}^3$  de chlorure d'acétyle. La solution est évaporée à sec sous vide et reprise dans 60  $\text{cm}^3$  d'eau. Après quelques heures on essore, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'acétone,  $F = 220^\circ$ ; sublimable à  $180^\circ$  sous 0,05 mm;  $p = 6,1$  g; rendement = 70%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1725 et 1680 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 61,76; H, 4,44; N, 10,29. Trouvé: C, 61,78; H, 4,50; N, 9,98.

Dibenzoyl-2,3 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (8).

On chauffe au reflux pendant 30 minutes une suspension de 1,5 g de tétrahydrobenzofuropyridazone (1) dans 60  $\text{cm}^3$  de benzène en présence de 1,5  $\text{cm}^3$  de chlorure de benzoyle. On évapore à sec sous vide et reprend le solide résiduel dans 25  $\text{cm}^3$  d'eau. On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'acétone,  $F = 245^\circ$ ; sublimable à  $250^\circ$  sous 0,05 mm;  $p = 1,9$  g; rendement = 60%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1750 et 1660 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 72,72; H, 4,07; N, 7,07. Trouvé: C, 72,87; H, 4,10; N, 7,28.

Dicarbéthoxalyl-2,3 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (9).

On chauffe au reflux pendant 10 minutes une solution de 0,5 g de dérivé 1 dans 8  $\text{cm}^3$  de chlorure d'éthoxalyle. L'huile obtenue après évaporation sous vide du réactif est reprise dans 20  $\text{cm}^3$  d'eau. On essore le solide, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'éther,  $F = 140^\circ$ ;  $p = 0,44$  g; rendement = 50%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1730 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$ : C, 55,67; H, 4,15; N, 7,21. Trouvé: C, 55,51; H, 4,17; N, 7,39.

Carbéthoxy-2 méthyl-3 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (10).

On chauffe au reflux pendant 1 heure 1 g de carbéthoxy-2 benzofuropyridazone (5) dans 40  $\text{cm}^3$  d'éthanol en présence de 0,16 g d'hydroxyde de sodium. On ajoute 10 g d'iode de méthyle et chauffe à  $50^\circ$  pendant 8 heures. La solution est évaporée à sec sous vide et le résidu est repris dans 30  $\text{cm}^3$  d'eau.

On essore l'insoluble, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'acétone,  $F = 152^\circ$ ; sublimable à  $180^\circ$  sous 0,05 mm;  $p = 0,36$  g; rendement = 35%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1735 et 1680 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 61,31; H, 5,15; N, 10,21. Trouvé: C, 61,30; H, 5,28; N, 10,10.

Acétyl-3 carbéthoxy-2 oxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (11).

On évapore à sec sous vide une solution de 2 g de carbéthoxy-2 benzofuropyridazone (5) dans 50  $\text{cm}^3$  d'éthanol préalablement chauffée 1 heure au reflux en présence de 0,52 g d'éthylate de sodium. Après addition de 20  $\text{cm}^3$  de chlorure d'acétyle, la suspension est de nouveau chauffée au reflux 1 heure 30. On évapore sous vide et le solide résiduel est repris dans 30  $\text{cm}^3$  d'eau. L'insoluble est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétone,  $F = 157^\circ$ ; sublimable à  $160^\circ$  sous 0,05 mm;  $p = 1,6$  g; rendement = 70%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1740 et 1710 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 59,60; H, 4,67; N, 9,27. Trouvé: C, 59,40; H, 4,59; N, 9,02.

Chloro-4 dihydro-1,2 tosyl-2 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (12).

On opère comme dans le cas du dérivé 15 à partir de 1 g de tosyl-2 benzofuropyridazone (2),  $F = 194^\circ$  (acétone);  $p = 0,68$  g; rendement = 65%.

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 56,58; H, 3,63; Cl, 9,82; S, 8,88. Trouvé: C, 56,38; H, 3,60; Cl, 10,12; S, 8,89.

Chloro-4 dihydro-1,2(furoyl-2)-2 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (13).

On opère comme dans le cas du dérivé 15 à partir de 1 g de furoyl-2 benzofuropyridazone (6),  $F = 230^\circ$  (chlorure de méthylène); sublimable à  $220^\circ$  sous 0,05 mm;  $p = 0,68$  g; rendement = 65%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1650 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$ : C, 59,91; H, 3,01; Cl, 11,79; N, 9,31. Trouvé: C, 59,75; H, 3,05; Cl, 11,49; N, 9,52.

Chloro-4 dichlorophosphono-2 dihydro-1,2 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (14).

On opère comme dans le cas du dérivé 15 à partir de 1,5 g de tétrahydrobenzofuropyridazone (1),  $F = 180^\circ$  (chlorure de méthylène);  $p = 1,66$  g; rendement = 65%.

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ : C, 37,12; H, 1,86; Cl, 32,88; N, 8,65; P, 9,57. Trouvé: C, 36,91; H, 1,77; Cl, 32,68; N, 8,74; P, 9,80.

Carbéthoxy-2 chloro-4 dihydro-1,2 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (15).

On chauffe au reflux pendant 30 minutes une solution de 1,5 g de carbéthoxy-2 benzofuropyridazone (5) dans un mélange de 50  $\text{cm}^3$  d'oxychlorure de phosphore et de 1  $\text{cm}^3$  de pyridine. On concentre à sec sous vide, hydrolyse avec 30 g de glace et neutralise avec l'ammoniaque. On essore et sèche,  $F = 134^\circ$  (acétone); sublimable à  $150^\circ$  sous 0,05 mm;  $p = 1,05$  g; rendement = 65%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1700 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : C, 56,02; H, 3,97; Cl, 12,72. Trouvé: C, 56,13; H, 3,99; Cl, 12,90.

Carbéthoxy-2 dihydro-1,2 méthoxy-4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (17).

Une solution de 0,5 g de dérivé chloré 15 et de 0,13 g d'éthylate de sodium dans 40  $\text{cm}^3$  de méthanol absolu est chauffée au reflux pendant 4 heures. On évapore à sec sous vide et reprend le résidu dans 20  $\text{cm}^3$  d'eau. L'insoluble est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétone,  $F = 142^\circ$ ; sublimable à  $150^\circ$  sous 0,05 mm;  $p = 0,08$  g; rendement = 15%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 1700 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 61,31; H, 5,15; N, 10,21. Trouvé: C, 61,53; H, 5,35; N, 10,03.

Carbéthoxy-2 dihydro-1,2 morpholino-4 [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (18).

Une solution de 3,1 g de dérivé chloré **15** dans 60 cm<sup>3</sup> de morpholine est chauffée au reflux pendant 1 heure. On évapore à sec sous vide et reprend dans l'eau le résidu. L'insoluble est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétone; F = 152°; sublimable à 160° sous 0,05 mm; p = 2,2 g; rendement = 60%;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1695 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 61,99; H, 5,82; N, 12,76. Trouvé: C, 62,24; H, 5,86; N, 12,91.

Carbéthoxy-2 tétrahydro-1,2,3,4 thioxo-4 [1]benzofuro[2,3-d]-pyridazine (**16**).

Une solution de 1 g de dérivé chloré **15** et de 0,32 g de thiourée dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu est chauffée au reflux 3 heures. On évapore à sec sous vide le solvant et le résidu est repris dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau, essoré, lavé à l'eau et séché, F = 210° (méthanol); p = 0,25 g; rendement = 25%;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1705 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56,52; H, 4,38; N, 10,14; S, 11,58. Trouvé: C, 56,23; H, 4,34; N, 10,16; S, 11,67.

Carbohydrazido-2 dihydro-1,2 hydrazino-4 [1]benzofuro[2,3-d]-pyridazine (**19**).

Une solution de 0,5 g de dérivé chloré **15** dans 15 cm<sup>3</sup> d'hydrazine hydratée est chauffée à 80° pendant 20 minutes. On laisse en contact pendant une nuit, essore les cristaux formés, lave à l'eau puis à l'alcool éthylique et sèche, F = 230°; p = 0,28 g; rendement = 60%;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3270 (=NH), 1645 et 1625 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 50,76; H, 4,65; N, 32,30. Trouvé: C, 50,40; H, 4,69; N, 32,01.

N-Carbéthoxy (carboxy-2 benzofuryl-3) méthyl N'-acétylhydrazine (**20**).

On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution de 1,5 g d'acétyl-3 carbéthoxy-2 tétrahydrobenzofuropyridazine (**11**) dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol en présence de 0,34 g d'éthylate de sodium. Le solvant est évaporé à sec sous vide et le résidu repris dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau. Après acidification par l'acide chlorhydrique 10 N, on essore, lave à l'eau et sèche. La partie soluble dans le bicarbonate est filtrée et le filtrat acidifié par de l'acide chlorhydrique 10

N. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché, F = 215°; p = 0,48 g rendement = 30%;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3250 (=NH), 1725 et 1695 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 56,25; H, 5,04; N, 8,75; O, 29,97. Trouvé: C, 56,47; H, 5,03; N, 8,84; O, 30,08.

N-Carbéthoxy (carbéthoxy-2 benzofuryl-3) méthyl N'-acétylhydrazine (**21**).

Une solution de 0,5 g de dérivé **11** dans 80 cm<sup>3</sup> d'éthanol a 95° est chauffée au reflux pendant 2 heures en présence de 0,5 cm<sup>3</sup> de soude aqueuse 0,01 N. On évapore à sec sous vide, lave à l'eau et sèche, F = 185°; p = 0,54 g; rendement = 95%;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3200 (=NH), 1710 et 1685 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 58,61; H, 5,79; N, 8,04. Trouvé: C, 58,84; H, 5,60; N, 8,35.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1a) M. Robba, M. Cugnon de Sévricourt et A. M. Godard, *Bull. Soc. Chim. France*, 125 (1977); (b) M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 777 (1977); (c) M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *ibid.*, 15, 977 (1978); (d) M. Robba, M. Cugnon de Sévricourt et A. M. Godard, *ibid.*, 15, 1387 (1978).

(2) M. Robba, M. Cugnon de Sévricourt et A. M. Godard, *ibid.*, 16, (1979), à paraître.

(3) E. Bellasio et E. Testa, *Ann. Chim. (Rome)*, 59, 443 (1969).

English Summary.

The electrophilic substitution reactions of the 1,2,3,4-tetrahydro-1-benzofuro[2,3-d]pyridazin-4-one (**1**) yield monosubstituted (on N-2) or disubstituted (on N-2 and N-3) tetrahydrobenzofuropyridazines. The structures of the tetrahydrobenzofuropyridazines obtained were established using ir and nmr spectra and unequivocal synthesis.