

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

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

Reçu le 8 Février 1979

Les réactions de scission du cycle pyridazinique des acyltetrahydrobenzofuropyridazones sont réalisables par hydrolyse, alcoolise ou aminolyse et elles concernent la liaison lactamique-3,4. Elles conduisent à des dérivés benzofuranniques portant sur le sommet 2 des groupements acide, ester, amide ou hydrazide et sur le sommet 3 des groupements méthylhydrazine éventuellement acylés. Les réactions de cyclisation effectuées sur l'acide hydrazinométhyl-3 benzofuranne-carboxylique-2 ou sur ses dérivés ainsi que sur le bromométhyl-3 benzofuranne-carboxylique-2 ou sur ses dérivés ainsi que sur le bromométhyl-3 benzofuranne-carboxylique-2 d'éthyle-2 représentent une nouvelle synthèse des tétrahydrobenzofuropyridazones.

J. Heterocyclic Chem., 16, 1175 (1979).

Dans le cadre d'une étude générale des [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazines (1) nous avons mis en évidence l'ouverture du cycle pyridazinique des acyltetrahydrobenzofuropyridazones. Au cours des réactions ménagées d'hydrolyse, d'alcoolise ou d'aminolyse la scission du cycle diazinique qui s'effectue au niveau de la liaison-3,4 conduit à des acides, des esters, des amides et des hydrazides dérivés du benzofuranne en 2 portant sur le sommet 3 des groupements méthylhydrazines acylés. Dans des conditions d'hydrolyse drastiques les réactions aboutissent à l'acide hydrazino méthyl-3 benzofuranne carboxylique-2 (13).

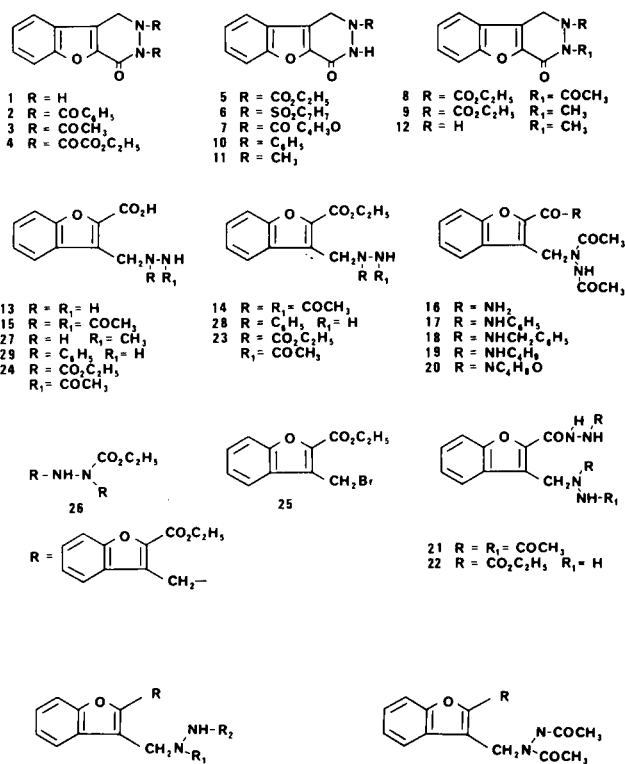
Par chauffage au reflux dans la soude 2 *N*, la diacétyltetrahydrobenzofuropyridazone (3) est hydrolysée en acide *N,N'*-diacetylhydrazinométhylbenzofuranne-carboxylique-2 (15) alors que dans les mêmes conditions opératoires la carbéthoxy-2 méthyl-3 tétrahydrobenzofuropyridazone (9) est scindée en acide 27.

Le dérivé diacétylé 3 est alcoolisé en benzofuranne carboxylate d'éthyle 14 quand il est chauffé au reflux dans l'éthanol à 95°. La réaction de scission ayant été suivie par chromatographie en phase gazeuse il a été montré que la présence d'eau était indispensable et qu'avec l'éthanol anhydre le dérivé 3 n'est pas transformé. Il a été vérifié que le chauffage au cours de la chromatographie ne provoquait pas la réaction inverse de cyclisation de l'ester 14 en 3. Avec l'éthanol aqueux la coupure du dérivé 3 reste incomplète, même si on augmente le temps de réaction et la proportion d'eau. Pour la rendre totale, il est nécessaire d'opérer en milieu alcalin en ajoutant une petite quantité de soude aqueuse 0,01 *N*. Notons que la réaction inverse de cyclisation de l'ester 14 en dérivé diacétylé 3 est réalisable par chauffage dans l'acétone et qu'elle s'effectue avec un rendement quantitatif. La même étude réalisée sur le dérivé carbéthoxylé 8 a montré que l'éthanol à 95° ne provoquait aucune coupure et que la présence de soude aqueuse est indispensable à l'obtention

de l'ester 23. Par contre, les essais d'alcoolise du dérivé 9 sont restés négatifs.

Le comportement du dérivé diacétylé 3 au cours des réactions d'aminolyse effectuées avec l'ammoniac, les amines ou l'hydrazine est similaire et on observe encore une coupure du cycle entre N3 et C4. L'ammoniac en solution dans l'éthanol agit dès la température ordinaire pour conduire au benzofuranne carboxamide 16. Avec des amines telles que l'aniline, la benzylamine, la *n*-butylamine ou la morpholine un chauffage est indispensable à la scission qui donne les amides *N*-substitués 17, 18, 19 et 20.

TABLEAU 1



L'hydrazinolyse du dérivé **3** qui s'effectue par chauffage dans une solution d'hydrazine dans l'éthanol aboutit à l'hydrazide **21** alors que celle du dérivé carbéthoxylé **5** exige un chauffage dans l'hydrazine seule pour conduire à l'hydrazide **22**.

Lorsque les conditions d'hydrolyse sont plus drastiques, la coupure des tétrahydrobenzofuopyridazones N2 mono-substituées ou N2 et N3 disubstituées est accompagnée de l'élimination des groupements acyles fixés sur les azotes. Le produit de dégradation le plus constamment obtenu est alors l'acide hydrazinométhyl-3 benzofurannecarboxylique-2 (**13**). C'est également cet acide qui est retrouvé après l'hydrolyse des dérivés benzofuranniques résultant des scissions précédentes.

Par hydrolyse dans la soude aqueuse, les diacyltétrahydrobenzofuopyridazones (**2**) et (**5**) ainsi que les dérivés monoacylés **6**, **7** et le dérivé carbéthoxylé **5** conduisent à l'acide **13**. Il en est de même pour les dérivés disubstitués dissymétriques **8** et **9**. Dans le cas du dérivé diacétylé **3** le choix de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol comme agent d'hydrolyse permet de réaliser sélectivement la désacétylation en tétrahydrobenzofuopyridazone (**1**); celle-ci n'est ensuite scindée en acide **13** que par chauffage dans la soude. L'acide diacétylhydrazinométhylbenzofuranne carboxylique-2 **15** obtenu par hydrolyse alcaline des dérivés **3** et **14** est désacétylable

en **13** par chauffage dans une solution chlorhydrique d'éthanol alors qu'avec la monoacétylhydrazine **23** l'acide **13** est obtenu après hydrolyse par la soude.

Les réactions de cyclisation effectuées dans différentes conditions sur les dérivés de l'acide hydrazinométhyl-3 benzofuranne-carboxylique-2 (**13**) permettent de reconstituer les tétrahydrobenzofuopyridazones mono- et disubstituées. Celles-ci sont par ailleurs accessibles par une autre méthode mettant en oeuvre la cyclisation du bromométhyl-3 benzofuranne carboxylate d'éthyle-2 (**25**) avec les hydrazines substituées.

Ainsi, la cyclisation avec la phénylhydrazine qui fournit la phényl-2 tétrahydrobenzofuopyridazone (**10**) éventuellement par l'intermédiaire du phénylhydrazinobenzofuranne (**28**). Il est à noter que, dans le cas de la *N*-carbéthoxyhydrazine le dérivé **25** constitue un dérivé de double condensation **26** ne se prêtant pas à une cyclisation ultérieure.

Par chauffage dans la méthylhydrazine à 100°, le dérivé bromométhylé **25** est cyclisé en méthyl-2 tétrahydrobenzofuopyridazone (**11**). La position du groupement méthyle qui n'est pas univoque a pu être attribuée par comparaison du spectre ir du dérivé (**11**) avec son isomère N3 substitué synthétisé de façon univoque par chauffage à 100° de l'hydrazine **27** dont la structure a été prouvée antérieurement (1e). La cyclisation de **25** en **10**

TABLEAU 2

Paramètres rmn relatifs aux dérivés de l'hydrazinométhyl-3 benzofuranne

N°	R	R ₁	R ₂	δ CH ₂	δ H4,5,6,7	δ autres protons
13	COOH	H	H	4,60	7,60	NH ₂ = 7,60
27	COOH	H	CH ₃	4,62	7,75	CH ₃ = 2,70 NH = 8,7
24	COOH	CO ₂ C ₂ H ₅	COCH ₃	5,14	7,66	CH ₃ (T) = 1,21 CH ₃ (S) = 1,76 CH ₂ (Q) = 4,18 NH = 10
29	COOH	C ₆ H ₅	H	5,46	7,93	C ₆ H ₅ = 7,63 2 NH = 5,0
28	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	5,04	7,57	C ₆ H ₅ = 7,16 NH ₂ = 4,30 CH ₂ (Q) = 4,41 CH ₃ (T) = 1,36
22	CONHNH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅	H	5,01	7,50	CH ₂ (Q) = 4,14 CH ₃ (T) = 1,22 NH ₂ = 4,6

Les déplacements chimiques δ sont donnés en parties par million par rapport au TMS. Les spectres sont effectués dans le DMSO-d₆. Nature des signaux: S = singulet, T = triplet, Q = quadruplet.

TABLEAU 3

Paramètres rmn relatifs aux dérivés du *N,N'*-diacétyl hydrazinométhyl-3 benzofuranne

N°	R	δ CH ₂	δ H4,5,6,7	δ 2COCH ₃	δ autres protons	solvant
15	COOH	5,10	7,65	1,82 1,95	NH = 7,5 OH = 10,1	DMSO
14	CO ₂ Et	5,20	7,90	1,91 2,01	CH ₃ (S) = 1,42 CH ₂ (Q) = 4,47	CDCl ₃
17	CONHC ₆ H ₅	5,20	7,60	1,78 1,92	C ₆ H ₅ = 7,60 NH = 10,5 et 10,2	DMSO
19	CONHC ₄ H ₉	5,25	7,60	1,80 1,93	CH ₂ = 1,50 CH ₃ = 0,90 NH = 10,2	DMSO
18	CONHCH ₂ C ₆ H ₅	5,16	7,56	1,71 1,91	C ₆ H ₅ = 7,36 CH ₂ = 4,50 NH = 9,2 et 10	DMSO
21	CONHNH ₂	5,15	7,60	1,82 1,93	NH ₂ = 4,70 NH = 3,30 et 10,10	DMSO

Les déplacements chimiques δ sont donnés en parties par million par rapport au TMS.

étant effectuée dans les mêmes conditions par chauffage dans la phénylhydrazine nous attribuons cette structure par analogie et en tenant compte de deux autres éléments. Les essais d'oxydation du dérivé **10** en dihydrobenzofuro-pyridazone avec divers agents s'avèrent négatifs contrairement à ce qui se produirait en cas de N-3 substitution compte tenu de ce qui se passe pour la tétrahydrobenzofuro-pyridazone (**1**) dont l'oxydation est très facile. Par ailleurs, l'examen du spectre de rmn de **10** montre un déblindage très important ($\Delta\delta = + 0,9$ ppm) des protons méthyléniques qui est interprétable par l'effet d'anisotropie du noyau benzénique voisin.

Lorsque la réaction de **25** avec la phénylhydrazine est effectuée dans un solvant (isopropanol) l'intermédiaire **28** est isolé. La structure est établie par cyclisation en dérivé **10** ainsi que par hydrolyse en acide **29** également obtenu par scission alcaline de **10**.

Les réactions de cyclisation de l'acide **13** et de ses dérivés peuvent être réalisées par chauffage avec ou sans solvant. Par simple chauffage à 200°, les acides **13** et **27** sont cyclisés en tétrahydrobenzofuro-pyridazines (**1**) et **12**. Dans le cas de la diacétylhydrazine **14** c'est le chauffage au reflux dans l'acétone qui est indispensable pour assurer la cyclisation en dérivé **3** alors qu'avec l'hydrazide **22** la cyclisation en dérivé *N*-carbéthoxylé **5** est conduite par action de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à température ambiante.

On peut souligner en conclusion que dans les tétrahydrobenzofuro-pyridazines N2 et N3 substituées, la

perte de l'aromaticité du cycle pyridazinique a comme conséquence de permettre des réactions de scission au niveau du groupement lactamique.

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 (δ) sont exprimés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

N-(Carboxy-2 benzofuryl-3) méthyl hydrazine (chlorhydrate) (**13**).
Méthode 1.

Une solution de 5 g de tétrahydrobenzofuro-pyridazone (**1**) dans 100 cm³ de soude aqueuse 2 N est chauffée au reflux 2 heures. On acidifie et essore immédiatement. Le produit obtenu, p = 1,5 g, rendement = 30%, F > 320° (éthanol) est la dihydro-3,4 oxo-4 [1]benzofuro[2,3-d]pyridazine. Après 24 heures, on ajoute aux eaux-mères 10 cm³ d'acide chlorhydrique 10 N et on essore un deuxième jet constitué par l'acide **13**, F = 275° (diméthylformamide), p = 1,28 g, rendement = 20%; ir ν cm⁻¹: 3220 et 1600 (NH), 1695 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₁ClN₂O₃: C, 49,49; H, 4,57; Cl, 14,61; N, 11,54. Trouvé: C, 49,39; H, 4,58; Cl, 14,31; N, 11,34.

Méthode 2.

Une solution de 1 g de dérivé **5** dans 20 cm³ de soude 2 N est chauffée au reflux pendant 5 mn. Après refroidissement, la solution est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 10 N. On essore le précipité, lave à l'eau et sèche, p = 0,46 g,

rendement = 50%.

Méthode 3.

L'acide **13** est obtenu par chauffage au reflux dans la soude *N* des tétrahydrobenzofuroypyridazones (**2**, **4**, **6**, **7**, **8**) ou de l'ester **23**. Les conditions expérimentales sont indiquées ci-après (No. du dérivé, temps de réaction et rendements).

2	30 mn dans la soude 5 <i>N</i>	35%
4	20 mn dans la soude 2 <i>N</i>	30%
6	2 heures dans la soude 2 <i>N</i>	40%
7	1 heure dans la soude 5 <i>N</i>	45%
8	30 mn dans la soude 2 <i>N</i>	30%
23	20 mn dans la soude 2 <i>N</i>	45%

Méthode 4.

On chauffe au reflux pendant 15 mn une solution de 0,5 g de dérivé **15** dans 30 cm³ d'éthanol et 10 cm³ d'acide chlorhydrique 10 *N*. On évapore sous vide et reprend dans 20 cm³ d'eau. Les cristaux sont essorés après 24 heures, *p* = 0,2 g; rendement = 55%.

N,N'-Diacétyl-*N*-carbéthoxy-2 benzofuryl-3 méthyl hydrazine (**14**).

Une solution de 1,5 g de dérivé **3** dans 200 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 2 heures en présence de 1 cm³ de soude 0,01 *N*. On évapore à sec sous vide, lave à l'eau et sèche, *F* = 160°, *p* = 1,48 g, rendement = 85%; *ir* ν cm⁻¹: 3250 et 3210 (NH), 1730 et 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₈N₂O₅: C, 60,37; H, 5,70; N, 8,80. Trouvé: C, 60,51; H, 5,83; N, 8,82.

N,N'-Diacétyl-*N*-(carboxy-2 benzofuryl-3) méthyl hydrazine (**15**).

Méthode 1.

Une solution de 1,5 g de dérivé **3** dans 30 cm³ de soude 2 *N* est chauffée au reflux pendant 30 mn. Après refroidissement, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 10 *N*. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétone, *F* = 260°, *p* = 1,12 g, rendement = 70%; *ir* ν cm⁻¹: 3220 (NH), 1725 et 1650 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₄N₂O₅: C, 57,93; H, 4,86; N, 9,65. Trouvé: C, 58,08; H, 5,01; N, 9,64.

Méthode 2.

On opère suivant la méthode 1 à partir de 0,5 g de dérivé **14**, *p* = 0,3 g, rendement = 65%.

N,N'-Diacétylhydrazinométhyl-3 benzofuranne carboxamide-2 (**16**).

Une solution de 1 g de dérivé **3** dans 100 cm³ d'éthanol saturé d'ammoniac est abandonnée 24 heures à la température ordinaire. On concentre et essore, *F* = 248° (éther (1), hexane (1)), *p* = 0,10 g, rendement = 10%; *ir* ν cm⁻¹: 3480, 3340 et 3280 (NH), 1710 et 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₅N₃O₄: C, 58,12; H, 5,23; N, 14,53. Trouvé: C, 58,26; H, 5,39; N, 14,65.

N,N'-Diacétylhydrazinométhyl-3 *N*-phényl benzofuranne carboxamide-2 (**17**).

Une solution de 0,5 g de dérivé **3** dans 5 cm³ d'aniline est chauffée au reflux pendant 20 mn. On concentre sous vide, ajoute 30 cm³ d'éther et essore, *F* = 265° (sublimable à 220° sous 0,05 mm), *p* = 0,20 g, rendement = 30%; *ir* ν cm⁻¹: 3330 (NH), 1710 et 1650 (C=O).

Anal. Calculé pour C₂₀H₁₉N₃O₄: C, 65,74; H, 5,24; N, 11,50. Trouvé: C, 65,70; H, 5,23; N, 11,62.

N,N'-Diacétylhydrazinométhyl-3 *N*-benzyl benzofuranne carboxamide-2 (**18**).

Une solution de 0,5 g de dérivé **3** dans 10 cm³ de benzylamine est chauffée au reflux 20 mn. On concentre sous vide et essore, *F* = 275° (sublimable à 300° sous 0,05 mm), *p* = 0,40 g, rendement = 60%; *ir* ν cm⁻¹: 3280, 3240 (NH), 1710 et 1640 (C=O).

Anal. Calculé pour C₂₁H₂₁N₃O₄: C, 66,48; H, 5,58; N, 11,08. Trouvé: C, 66,44; H, 5,70; N, 11,17.

N,N'-Diacétylhydrazinométhyl-3 *N-n* butyl benzofuranne carboxamide-2 (**19**).

Une solution de 0,5 g de dérivé **3** dans 10 cm³ de *n*-butylamine est chauffée au reflux pendant 20 mn. On essore après refroidissement, *F* = 261° (sublimable à 230° sous 0,05 mm), *p* = 0,3 g, rendement = 45%; *ir* ν cm⁻¹: 3285, 3250 (NH), 1710 et 1645 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₃N₃O₄: C, 62,59; H, 6,71; N, 12,17. Trouvé: C, 62,76; H, 6,77; N, 12,38.

N,N'-Diacétylhydrazinométhyl-3 *N*-(morpholino-1) benzofuranne carboxamide-2 (**20**).

Une solution de 0,5 g de dérivé **3** dans 10 cm³ de morpholine est chauffée au reflux 20 mn. On concentre sous vide et essore, *F* = 157° (sublimable à 210° sous 0,05 mm), *p* = 0,20 g, rendement = 30%; *ir* ν cm⁻¹: 3320 (NH), 1640 et 1620 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₁N₃O₅: C, 60,16; H, 5,89; N, 11,69. Trouvé: C, 60,01; H, 5,92; N, 11,90.

N,N'-Diacétylhydrazinométhyl-3 benzofuranne carbohydrazide-2 (**21**).

Un mélange de 0,5 g de dérivé **3** et de 1 cm³ d'hydrazine hydratée dans 10 cm³ d'éthanol est chauffé au reflux 15 mn. On essore après refroidissement, *F* = 220° (éthanol), *p* = 0,30 g, rendement = 45%; *ir* ν cm⁻¹: 3340, 3250 (NH), 1700 et 1640 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₆N₄O₄: C, 55,25; H, 5,30; N, 18,41. Trouvé: C, 55,31; H, 5,34; N, 18,61.

N-Carbéthoxy-*N*-(carbohydrazido-2 benzofuryl-3) méthyl hydrazine (**22**).

On chauffe au reflux pendant 10 mn une solution de 0,8 g de dérivé **5** dans 6 cm³ d'hydrazine hydratée. Après refroidissement, on essore, lave à l'eau et sèche, *F* = 195° (acétonitrile), *p* = 0,54 g, rendement = 60%; *ir* ν cm⁻¹: 3320, 3200, 1640 (NH), 1685 et 1665 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₆N₄O₄: C, 53,42; H, 5,52; N, 19,17. Trouvé: C, 53,22; H, 5,57; N, 19,46.

N-Carbéthoxy-*N*-(carbéthoxy-2 benzofuryl-3) méthyl *N'*-acétylhydrazine (**23**).

Une solution de 0,5 g de dérivé **8** dans 80 cm³ d'éthanol à 95° est chauffée au reflux pendant 2 heures en présence de 0,5 cm³ 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%; *ir* ν cm⁻¹: 3200 (NH), 1710 et 1685 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₇H₂₀N₂O₆: C, 58,61; H, 5,79; N, 8,04. Trouvé: C, 58,84; H, 5,60; N, 8,35.

N-Carbéthoxy-*N*-(carboxy-2 benzofuryl-3) méthyl *N'*-acétylhydrazine (**24**).

On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution de 1,5 g de dérivé **8** dans 100 cm³ d'éthanol en présence de 0,34 g d'éthylate de sodium. On évapore à sec sous vide et le résidu est

repris dans 40 cm³ d'eau. Après acidification par l'acide chlorhydrique 10 N, on essore le solide qui est lavé à l'eau et séché. 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%; ν cm⁻¹: 3250 (NH), 1725 et 1695 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₆N₂O₆: 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-(Carboxy-2 benzofuryl-3) méthyl *N'*-phénylhydrazine (chlorhydrate) (**29**).

Méthode 1.

On chauffe au reflux pendant 1 heure une solution de 1 g de *N*-(carbéthoxy-2 benzofuryl-3) méthyl *N'*-phénylhydrazine (**28**) dans 70 cm³ d'éthanol à 95° en présence de 0,4 g d'hydroxyde de potassium. On évapore sous vide et reprend dans 30 cm³ de bicarbonate la solution résultante. Après acidification par l'acide chlorhydrique 10 N, on essore et sèche le précipité, F = 258° (diméthylformamide), p = 0,5 g, rendement = 50%; ν cm⁻¹: 1720 (C=O), 1605 (NH).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₅ClN₂O₃: C, 62,25; H, 5,83; Cl, 11,48. Trouvé: C, 61,99; H, 5,63; Cl, 11,20.

Méthode 2.

On chauffe au reflux pendant 30 mn une solution de 0,4 g de dérivé **10** dans 25 cm³ de soude 2 N et 20 cm³ d'éthanol. Le solvant est évaporé et la solution acidifiée par de l'acide chlorhydrique 10 N. On essore et lave à l'eau le précipité obtenu, F = 258°, p = 0,23 g, rendement = 45%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode 1.

N-(Carboxy-2 benzofuryl-3) méthyl *N'*-methyl hydrazine (chlorhydrate) (**27**).

On chauffe au reflux pendant 5 mn une solution de 0,5 g de dérivé **9** dans 10 cm³ de soude 2 N. Après refroidissement, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique 10 N. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché, F = 270°, p = 0,23 g, rendement = 50%; ν cm⁻¹: 3210 (NH), 1690 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃ClN₂O₃: C, 51,47; H, 5,10; Cl, 13,81; N 10,91. Trouvé: C, 51,66; H, 5,03; Cl, 13,51; N, 10,84.

N-(Carbéthoxy-2 benzofuryl-3) méthyl *N*-phénylhydrazine (**28**).

On ajoute 2 g de phénylhydrazine à une solution de 2 g de bromométhyl-3 carbéthoxy-2 benzofuranne (**25**) dans 40 cm³ d'isopropanol. Le précipité est essoré, lavé à l'isopropanol et recristallisé dans ce solvant, F = 115°, p = 1,4 g, rendement = 65%; ν cm⁻¹: 3350 (NH), 1695 (C=O), 1600 (NH).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₈N₂O₃: C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03. Trouvé: C, 69,42; H, 5,70; N, 9,15.

N-Carbéthoxy bis *N,N'*-(carbéthoxy-2 benzofuryl-3) méthyl hydrazine (**26**).

On chauffe au reflux pendant 10 mn une solution de 0,5 g de bromométhyl-3 carbéthoxy-2 benzofuranne (**25**) et de 0,5 g de carbéthoxyhydrazine dans 10 cm³ d'alcool éthylique absolu. On évapore à sec sous vide et triture l'huile résiduelle dans 5 cm³ de soude 0,1 N. Le solide est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'isopropanol, F = 130°, p = 0,3 g, rendement = 35%; ν cm⁻¹: 3300 (NH), 1710 (C=O) et 1600 (NH); τ (DMSO-d₆) ppm: 7,6 (multiplet) H aromatiques; 4,50 (singulet) 2 CH₂; 4,30 (quadruplet) 2 CH₂; 3,83 (quadruplet) CH₂; 3,26 (singulet) NH; 1,35 (triplet) 2 CH₃; 0,96 (triplet) CH₃.

Anal. Calculé pour C₂₇H₂₈N₂O₈: C, 63,77; H, 5,55; N, 5,51. Trouvé: C, 64,08; H, 5,57; N, 5,54.

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

Méthode 1.

On chauffe au reflux pendant 15 mn une solution de 0,5 g de dérivé **3** dans 200 cm³ d'éthanol à 95° en présence de 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. Le solvant est évaporé sous vide, le précipité est essoré et lavé à l'eau, F = 296°, p = 0,27 g, rendement = 80%; ν cm⁻¹: 3220 (NH), 1700 et 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂O₂: C, 63,82; H, 4,29; N, 14,89. Trouvé: C, 64,06; H, 4,36; N, 14,77.

Méthode 2.

On chauffe à 200° pendant 10 mn 0,2 g de chlorhydrate **13** et on sublime à 220° sous 0,05 mm le solide résiduel, p = 0,07 g, rendement = 45%.

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

On laisse cristalliser une solution de 0,5 g de dérivé **14** dans 50 cm³ d'acétone préalablement chauffée 5 mn au reflux. Les cristaux sont essorés et séchés, F = 220° (acétone), p = 0,5 g, rendement = 70%; ν cm⁻¹: 1725 et 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₂N₂O₄: C, 61,76; H, 4,44; N, 10,29. Trouvé: C, 61,78; H, 4,50; N, 9,98.

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

Une solution de 0,2 g de dérivé **22** dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N est abandonnée 4 jours à température ambiante. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché, F = 211° (éthanol), p = 0,1 g, rendement = 60%; ν cm⁻¹: 3200 (NH), 1715 et 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂N₂O₄: C, 59,99; H, 4,65; N, 10,77. Trouvé: C, 59,89; H, 4,74; N, 11,00.

Oxo-4 phényl-2 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzofuro[2,3-d]pyridazine (**10**).

Une solution de 0,8 g de bromométhyl-3 carbéthoxy-2 benzofuranne (**25**) dans 5 cm³ de phénylhydrazine est portée au reflux pendant 30 mn. On concentre à sec sous vide et reprend l'huile résiduelle dans 50 cm³ d'alcool isopropylique. Le solide est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'alcool isopropylique, F = 270°, p = 0,4 g, rendement = 55%; ν cm⁻¹: 3180 (NH), 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₂N₂O₂: C, 72,71; H, 4,58. Trouvé: C, 72,79; H, 4,50.

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

On chauffe à 100° pendant 5 mn une solution de 0,8 g de bromométhyl-3 carbéthoxy-2 benzofuranne (**25**) dans 5 cm³ de méthylhydrazine. On évapore sous vide l'excès du reactif et ajoute 50 cm³ d'ether éthylique. Le solide est essoré, lavé à l'ether et recristallisé dans l'acétone, F = 190°, p = 0,3 g, rendement = 50%; ν cm⁻¹: 3200 (NH), 1690 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₀N₂O₂: C, 65,33; H, 4,98; N, 13,86. Trouvé: C, 65,05; H, 4,70; N, 13,58.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

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

(d) M. Robba, M. Cugnon de Sevicourt et A. M. Godard, *ibid.*, 15, 1387 (1978); (e) M. Robba, M. Cugnon de Sevicourt et A. M. Godard, *ibid.*, 16, 1979 à paraître.

English Summary.

The cleavage of the pyridazine ring of the acyltetrahydro-

[1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazones was carried out by hydrolysis, alcoholysis or aminolysis reactions and they affect the lactam 3,4-bond. They lead chiefly to benzofuran derivatives with acid, ester, amide or hydrazide groups in the 2-position and eventually an acylated methylhydrazine group in the 3-position. The cyclization reactions of 3-hydrazinomethylbenzofuran-2-carboxylic acid and its derivatives or ethyl 3-bromomethylbenzofuran-2-carboxylate affords tetrahydrobenzofuopyridazones. The nmr spectra were studied.