

Jean Bourguignon, Christian Bécue et Guy Quéguiner*

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen et Institut Scientifique de Haute-Normandie, BP 08, 76130 Mont-Saint-Aignan, France

Reçu le 7 Mars 1980

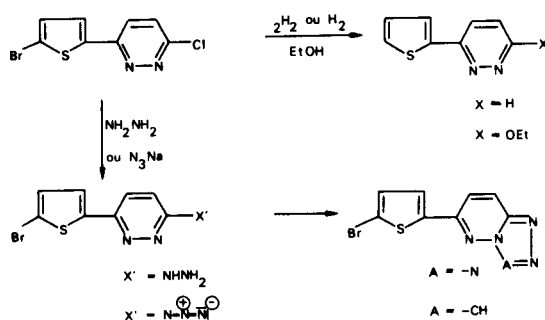
Nous décrivons la synthèse de la (thiényl-2)-3 pyridazine et de quelques-uns de ses dérivés substituée en 6 (éthoxy, hydrazino et azido). Certains de ces composés nous ont permis d'accéder à des systèmes à noyaux condensés (triazolo et tétrazolo pyridazines).

J. Heterocyclic Chem., **18**, 425 (1981).

Les dérivés arylés de la pyridazine ont fait l'objet de plusieurs publications ces dernières années en raison principalement de leurs applications pharmaceutiques (1). C'est ainsi par exemple que des dérivés de la (thiényl-2)-3 pyridazine ont été préparés à cause de leurs effets sur les systèmes biologiques (2). Pour notre part, nous avons utilisé la chloro-3 (bromo-5 thiényl-2)-6 pyridazine à partir de laquelle nous avons développé deux séries de synthèses (schéma 1).

- celles de la (thiényl-2)-3 pyridazine et de l'éthoxy-3 (thiényl-2)-6 pyridazine. Nous avons ainsi pu accéder au premier représentant de la série des quatre thiényl pyridazines possibles. Cette synthèse permettra l'étude de la réactivité de ces systèmes bihétérocycliques constitués d'un cycle π excédent, le thiophène assemblé à un cycle π déficient, la pyridazine. Cette étude sera décrite ultérieurement.

- celles d'hydrazino et d'azido pyridazines et de systèmes à noyaux condensés dérivés: les triazolo et tétrazolo pyridazines. Ces nouveaux composés sont obtenus à la suite d'une attaque nucléophile sur le sommet portant le chlore du cycle pyridazinique. Tous les produits ainsi préparés sont susceptibles de posséder une activité pharmaceutique intéressante dans le domaine antibactérien (3).



SCHEMA 1

(Thiényl-2)-3 pyridazine.

Le système assemblé constitué d'un cycle thiophénique et d'un cycle pyridazinique est obtenu par création du

cycle pyridazinique à partir d'un dérivé γ dicarbonylé du thiophène. Ainsi par action de l'hydrazine sur l'acide (thiényl-2)-4 oxo-4 butanoïque on isole la dihydro pyridazinone correspondante (2a). Son dérivé bromé subit, in situ, une réaction d'élimination conduisant à un mélange de pyridazinones bromées et non bromées sur le cycle thiophénique (2a). La séparation de ces deux produits présente certaines difficultés et nous avons préféré réaliser l'attaque par deux moles de brome pour obtenir exclusivement le dérivé bromé sur le cycle thiophénique. L'action de l'oxychlorure de phosphore sur ce type de produit est bien connue et permet d'accéder à la chloro-3 (bromo-5 thiényl-2)-6 pyridazine (1).

L'hydrogénolyse des dérivés halogénés s'effectue par l'hydrogène en présence de charbon palladié comme catalyseur et de la quantité stœchiométrique de soude en solution dans l'éthanol absolu. Nous avons ainsi obtenu la (thiényl-2)-3 pyridazine (2) avec un rendement de 77%.

La même réaction effectuée en l'arrêtant après consommation d'une seule mole d'hydrogène nous a conduit à l'éthoxy-3 (thiényl-2)-6 pyridazine (3). L'hydrogénolyse affecte d'abord la liaison C-Br plus fragile que la liaison C-Cl. L'obtention du dérivé éthoxylé sur la pyridazine résulte de l'attaque nucléophile de l'éthanol ou plus probablement de l'éthylate de sodium qui se produit lors de l'évaporation du solvant (en effet, le dérivé chloré 1 peut être recristallisé dans l'éthanol sans être modifié). Synthèses de dérivés substitués sur le cycle pyridazinique.

Les dérivés chlorés des azines ou des diazines peuvent subir des attaques nucléophiles et permettre ainsi l'accès à des dérivés substitués de ces hétérocycles (4). Nous avons pour notre part soumis le chloro-3 (bromo-5 thiényl-2)-6 pyridazine à l'action de l'hydrazine et de l'azoture de sodium.

L'hydrazine 4 a été obtenue en traitant le composé chloré 1 par un important excès d'hydrazine anhydre dans l'éthanol absolu ou en utilisant l'hydrazine hydratée comme solvant. L'azide 5 résultant de l'attaque de l'azoture de sodium dans le diméthylformamide à 100° pendant douze heures n'est pas isolé. Il se cyclise en effet,

in situ, en tétrazolo pyridazine (5') comme l'indique l'absence dans le spectra ir (bromure de potassium) de bande caractéristique du groupement azido vers 2150 cm^{-1} . Il faut noter que les conditions opératoires mises en jeu pour obtenir les produits 4 et 5' sont plus énergiques que celles utilisées pour préparer les dérivés du même type au départ de la chloro-4 (thiényl-2)-5 pyrimidine (5). Ce comportement confirme la réactivité moindre des dérivés chlorés de la pyridazine par rapport aux dérivés chlorés de la pyrimidine (4).

Le traitement de l'hydrazine 4 par le nitrite de sodium conduit lui aussi au composé cyclisé 5': la (bromo-5 thiényl-2) tétrazolo[1,5-*b*]pyridazine. Par ailleurs le dérivé hydrazinique 4 soumis à l'action de l'orthoformiate de méthyle conduit facilement à la (bromo-5 thiényl-2)-6 s-triazolo[4,3-*b*]pyridazine (6).

PARTIE EXPERIMENTALE

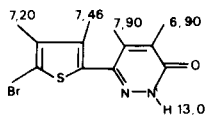
Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 ou T-60 du laboratoire de mesures physiques de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen ou sur un appareil Bruker WH 90 du centre de mesures physiques de l'Université de Rouen; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne.

Les analyses ont été réalisées par le laboratoire de microanalyse de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen. Intermédiaires.

L'acide (thiényl-2)-4 oxo-4 butanoïque est préparé par réaction de Friedel et Crafts entre le thiophène et l'anhydride succinique (6). L'action de l'hydrazine sur cet acide conduit à la (thiényl-2)-6 tétrahydro-1,3,4,5 pyridazinone-3 (2a).

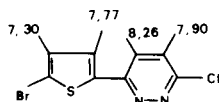
(Bromo-5 thiényl-2)-6 dihydro-2,3 pyridazinone-3.

On dissout 26,7 g (0,148 mole) de (thiényl-2)-6 tétrahydro-1,3,4,5 pyridazinone-3 dans 200 ml d'acide acétique maintenu à 70°. On ajoute à cette solution 52,1 g (0,326 mole) de brome goutte à goutte et sous agitation efficace. On maintient la température et l'agitation jusqu'à cessation du dégagement de bromure d'hydrogène (trois heures environ). Par refroidissement le produit cristallise. On filtre, lave le précipité par l'éther. On le réempâte alors en ajoutant une solution d'ammoniaque jusqu'à atteindre la neutralité. On filtre à nouveau et sèche. On récupère 34 g de (bromo-5 thiényl-2)-6 dihydro-2,3 pyridazinone-3 avec un rendement de 87%. Ce composé présente les caractéristiques suivantes, $F = 248^\circ$ [littérature $F = 249^\circ$ (2)]; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1700 (C=O), 1650 (C=N); rmn (DMSO- d_6):



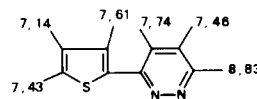
(Bromo-5 thiényl-2)-6 chloro-3 pyridazine (1).

Ce produit a été obtenu par action de l'oxychlorure de phosphore sur le composé précédent. Il présente les caractéristiques suivantes, $F = 210^\circ$ [littérature $F = 209,5-210^\circ$ (2)]; rmn (DMSO- d_6):



(Thiényl-2)-3 pyridazine (2).

On met en suspension 5,5 g (0,02 mole) de chloro-2 (bromo-5 thiényl-2)-6 pyridazine (1) dans 1000 ml d'éthanol absolu dans lesquels on a dissous 1,6 g (0,04 mole) de soude. On ajoute 2 g de charbon palladié à 10% de palladium et on effectue l'hydrogénation à pression normale. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée on filtre le catalyseur puis on évapore le solvant à sec. Le résidu est repris par le chloroforme. Après évaporation de ce dernier, on récupère un produit brut que l'on purifie par recristallisation dans l'hexane. On obtient ainsi 2,6 g de (thiényl-2)-3 pyridazine sous forme d'aiguilles blanches. Le rendement est de 77% et le produit obtenu présente les caractéristiques suivantes, $F = 102^\circ$; rmn (deutériorchloroforme):

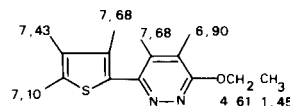


Remarque: en raison de la proximité des valeurs des déplacements chimiques de certains protons l'interprétation du spectre de rmn n'a été possible qu'après étalement sur un appareil de 90 MHz.

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$: C, 59,23; H, 3,73; N, 17,27. Trouvé: C, 59,3; H, 3,7; N, 17,4.

(Thiényl-2 éthoxy-6 pyridazine (3).

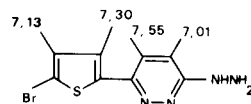
On reproduit les conditions opératoires décrites dans la synthèse précédente mais on arrête l'absorption de l'hydrogène après consommation de la moitié du volume utilisé dans la synthèse de la (thiényl-2)-3 pyridazine (2). Le produit brut obtenu est recristallisé dans le cyclohexane et on récupère ainsi 1,9 g de (thiényl-2)-3 éthoxy-6 pyridazine sous forme d'aiguilles blanches avec un rendement de 58%. Ce composé présente les caractéristiques suivantes, $F = 80^\circ$; rmn (deutériorchloroforme):



Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C, 58,23; H, 4,89; N, 13,58. Trouvé: C, 58,0; H, 4,7; N, 13,4.

(Bromo-5 thiényl-2)-6 hydrazino-3 pyridazine (4).

On met en suspension 1 g de (bromo-5 thiényl-2)-6 chloro-3 pyridazine (0,0036 mole) dans 30 ml d'une solution à 50% d'hydrazine dans l'éthanol absolu. On porte à reflux une heure à l'abri de l'humidité. On élimine ensuite les produits volatils puis on reprend le résidu par l'eau glacée. On agite, on filtre, sèche et recristallise dans l'éthanol. On obtient 0,85 g de (bromo-5 thiényl-2)-6 hydrazino-3 pyridazine sous forme d'une poudre jaune. Ce composé est obtenu avec un rendement de 86% et présente les caractéristiques suivantes, $F = 201^\circ$; rmn (DMSO- d_6):

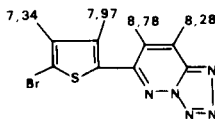


Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_4\text{S}$: C, 35,44; H, 2,60; N, 20,66. Trouvé: C, 35,6; H, 2,5; N, 20,5.

(Bromo-5 thiényl-2)-6 tétrazolo[1,5-*b*]pyridazine (5'). 1ère méthode.

On met en suspension 1 g (0,0036 mole) de (bromo-5 thiényl-2)-6 chloro-3 pyridazine (1) dans 30 ml de diméthylformamide. On ajoute 5 g d'azote de sodium puis on chauffe au bain-marie sous agitation pendant douze heures. Le milieu réactionnel refroidit est alors additionné d'eau froide. On filtre et sèche le précipité que l'on recristallise dans l'éthanol. On obtient ainsi 0,65 g de (bromo-5 thiényl-2)-6 tétrazolo[1,5-*b*]-

pyridazine avec un rendement de 63%. Le produit présente les caractéristiques suivantes, $F = 241^\circ$; rnm (DMSO- d_6):



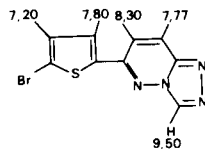
Anal. Calculé pour $C_8H_4BrN_5S$: C, 34,06; H, 1,43; N, 28,32. Trouvé: C, 34,2; H, 1,5; N, 28,2.

2ème méthode.

On dissout 0,45 g (0,0016 mole) de (bromo-5 thiényl-2)-6 hydrazino-3 pyridazine dans l'acide acétique. On dilue ensuite avec 300 ml d'eau additionnée de 1 ml d'acide chlorhydrique. On ajoute alors lentement 20 ml d'une solution 0,1 M de nitrite de sodium. Le précipité obtenu est filtré, séché puis recristallisé dans l'éthanol. On récupère ainsi 0,25 g de (bromo-5 thiényl-2)-6 tétrazolo[1,5-b]pyridazine dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu selon la première méthode avec un rendement de 53%.

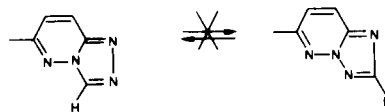
(Bromo-5 thiényl-2)-6 *s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazine (6).

Une suspension de 0,380 (0,02 mole) de (bromo-5 thiényl-2)-6 hydrazino-3 pyridazine (4) dans 20 ml d'orthoformiate de méthyle fraîchement distillé est portée au reflux sous agitation pendant une heure. On refroidit, filtre et sèche les cristaux beiges clairs obtenus. On obtient ainsi, 0,254 g de (bromo-5 thiényl-2)-6 *s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazine avec un rendement de 64%. Ce composé présente les caractéristiques suivantes, $F = 218^\circ$, rnm (DMSO- d_6):



Anal. Calculé pour $C_8H_5BrN_4S$: C, 38,45; H, 1,79; N, 19,93. Trouvé: C, 38,2; H, 1,8; N, 19,70.

Remarque: la présence d'un pic à 9,50 ppm correspondant au proton H_2 du cycle *s*-triazolique[4,3-*b*] permet d'affirmer que ce dernier n'a pas subi de réarrangement de Dimroth conduisant à une structure de type *s*-triazolique[2,3-*b*]-6' (7).



En effet, le proton H_2 du composé 6' posséderait une absorption vers 8,5 ppm.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York, 1ère éd. vol. 24, 1979, p. 363.
- (2a) E. A. Steck, R. P. Brundage et L. T. Fletcher, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 755 (1974); (b) E. A. Steck, R. P. Brundage et L. T. Fletcher, *ibid.*, **12**, 1009 (1975).
- (3) T. Naito, J. Okumura, H. Kamachi, H. Hoshi et H. Kawaguchi, *J. Antibiot.*, **30**, 705 (1977).
- (4) "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York, 1ère éd. vol. 4, 1965, p. 146.
- (5) J. Bourguignon, J. M. Boucly, J. C. Clinet et G. Quéguiner, *C. R. Acad. Sci. C*, **281**, 1019 (1975).
- (6) L. F. Fieser et R. G. Kennelly, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 1615 (1935).
- (7) P. Guerret, R. Jacquier et G. Maury, *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 643 (1971).

English Summary.

We describe the synthesis of 3-(2-thienyl)pyridazine and of some of its derivatives substituted on the 6 position *eg.*, ethoxy, hydrazino and azido. Some of these compounds have lead to condensed rings systems, namely, triazolo- and tetrazolopyridazines.