

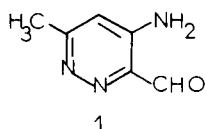
Alain Turck, Jean-François Brument et Guy Quéguiner*

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen
 Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen, BP 08, 76130
 Mont-Saint-Aignan, France
 Reçu le 15 decembre 1980

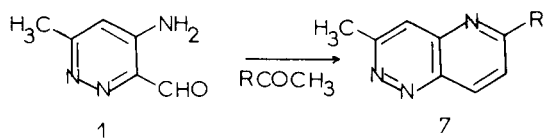
Nous avons préparé par deux méthodes différentes un nouveau réactif de synthèse dans la série de la pyridazine: l' amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridazine. Ceci nous a conduit à synthétiser plusieurs composés orthodifonctionnels nouveaux de la pyridazine.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 1465 (1981).

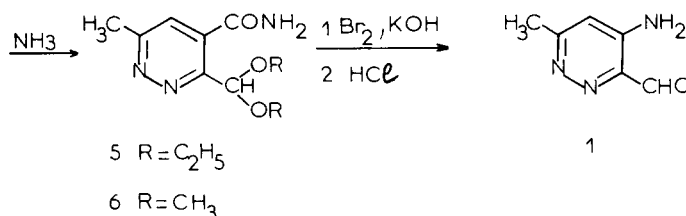
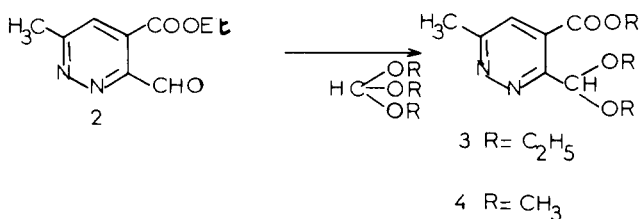
Les *ortho*-amino aldéhydes aromatiques sont des réactifs de synthèse extrêmement précieux comme cela a été rappelé dans une monographie récente par P. Caluwe (1). Dans la série des diazines, l'*ortho*-amino aldéhyde de la pyrazine et un seul *ortho*-amino aldéhyde de la pyrimidine sont connus; par contre il n'existe, à notre connaissance, aucune publication concernant des *ortho*-amino aldéhydes de la pyridazine. Nous avons cherché des voies d'accès à l'un de ces *ortho*-amino aldéhydes: l' amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridazine (1) ce qui nous a conduits à synthétiser plusieurs composés *ortho*-difonctionnels nouveaux de la pyridazine.



Nous avons choisi ce composé car la voie de synthèse envisagée fait appel à la formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 (2), (2) qui est d'un accès relativement aisé à partir de l'acide lévulinique. De plus la réaction de Friedlander (3) appliquée à cet *ortho*-amino aldéhyde permettrait d'accéder aisément à des pyrido[3,2-*c*]pyridazines (7) très difficilement accessibles jusqu'ici à partir de la pyridine (4) (5).

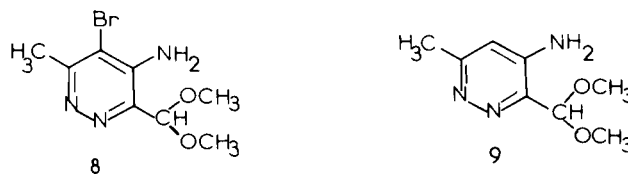


Nous décrivons ci-dessous la première voie de synthèse:



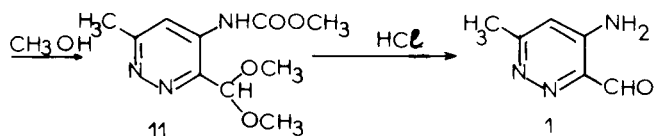
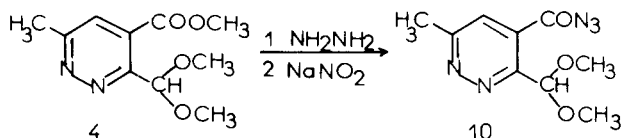
L'action de l'ammoniac gazeux sur la diéthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 (3) nous a conduits à l'amide correspondant 5 avec un rendement moyen (37%); supposant que l'encombrement stérique au niveau du carbonyle de l'ester jouait un rôle défavorable nous avons préparé l'acétal ester méthylique (4) et obtenu la carbamoyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine (6) avec un excellent rendement (78%). La mise au point de la dégradation d'Hofmann a permis de tirer les conclusions suivantes: à des températures inférieures à 70°, la dégradation ne se produit pas et on récupère le réactif initial quelque soit le temps de contact; à des températures supérieures ou égales à 85°, le rendement global de la réaction chute considérablement; dans tous les cas où la dégradation d'Hofmann se produit on constate la présence d'un produit bromé, l' amino-4 bromo-5 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine (8).

Cette bromation parasite pendant une dégradation d'Hofmann avait déjà été constatée par Wallis, Lane et Camps en série pyridinique (6) (7). Nous avons d'ailleurs vérifié la facilité de bromation de l' amino-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine (9) en la soumettant à l'action du brome dans le tétrachlorure de carbone, nous obtenons avec un excellent rendement le composé bromé 8.



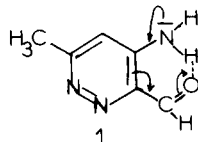
Les conditions optimales de la dégradation d'Hoffmann ont été déterminées et seront données dans la partie expérimentale. Le rendement est correct: 50% et le composé bromé **8** n'est présent qu'à l'état de traces.

L'hydrolyse acide de l'amino acétal (**9**) nous a conduits à l'amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridazine (**1**) attendue. Devant les difficultés de mise au point de la dégradation d'Hoffmann, nous avons entrepris parallèlement une deuxième voie de synthèse en nous inspirant des travaux de Gorbunov en série indolique (**8**):



Cette voie de synthèse conduit également au produit attendu **1** avec un rendement correct. Cependant elle est plus délicate à mettre en oeuvre étant donné la nature physique des intermédiaires (gels) et l'instabilité potentielle de l'azide **10**. Pour ces raisons nous avons préféré utiliser la première voie de synthèse après avoir maîtrisé les conditions de la dégradation d'Hoffmann.

L'analyse du spectre ir de **1** montre que la vibration d'élongation du C=O (1680 cm⁻¹) est considérablement abaissée par rapport à celle du C=O de la formyl-3 pyridazine qui se situe à 1710 cm⁻¹ (**10**). Ceci indique une conjugaison importante des fonctions amine et aldéhyde. De plus, la position ortho de ces deux fonctions implique comme cela a été montré par ailleurs (**9**) l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire.



PARTIE EXPERIMENTALE

Formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 (**2**).

A 600 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé sur de l'hydrure d'aluminium et de lithium, on ajoute 11 g (0,026 mole) de méthyl-6 pyridazine dicarboxylate d'éthyle-3,4. Le milieu réactionnel est refroidi à -70°. On ajoute alors lentement et par petites portions 14 ml d'hydrure de diisobutyl aluminium. La réaction est suivie en chromatographie en phase gazeuse après hydrolyse des petits échantillons prélevés.

Quant tout le diester a été consommé, on hydrolyse la solution à -70°

avec un mélange de 130 ml d'éther, 40 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau. On laisse revenir à la température ambiante en 1 heure et on filtre l'alumine qui a précipité. Le précipité est traité par deux fois 200 ml de toluène à 20°, puis par deux fois 200 ml de toluène à 70° pour parfaire l'extraction. Le filtrat et les solutions sont rassemblés et séchés sur sulfate de magnésium. On évapore sous vide le toluène et on obtient 10 g d'une huile brune qui cristallise lentement. Il n'est pas nécessaire de purifier l'aldéhyde ester pour les étapes suivantes, on vérifie seulement l'absence de diester de départ par chromatographie en phase gazeuse. On obtient le composé avec un rendement de (66%); rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 1,4 [triplet, H (CH₃ ester)], 2,88 [singulet, H (CH₃ en 6)], 4,45 [quadruplet, H (CH₂ ester)], 7,5 (singulet, H₅), 10,35 [singulet, H (CHO en 3)]; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 3000, 2860 (CH), 1740, 1725 (CO), 1590 (C=C, C=N).

Anal. Calculé pour C₉H₁₀N₂O₃: C, 55,67; H, 5,15; N, 14,43. Trouvé: C, 55,74; H, 5,22; N, 14,80.

Diéthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 (**3**).

On introduit 20 g (0,1 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4, 30 ml d'orthoformiate d'éthyle, 100 ml d'éthanol absolu et 10 ml d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique (5,5*N*) dans un ballon de 250 ml. On porte à reflux pendant 8 heures en ajoutant 20 ml d'orthoformiate d'éthyle toutes les 2 heures. On refroidit et amène à pH 8 avec du carbonate dissodique. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide.

On obtient 20 g d'une huile brune qui est le diéthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 que l'on utilise brut pour l'étape suivante. Ce produit est obtenu avec un rendement de 74,5%; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 1,24 [triplet, H (CH₃ acétal)], 3,75 [multiplet, H (CH₂ acétal)], 6,0 [H (CH acétal)], 1,4 [triplet, H (CH₃ ester)], 4,3 [quadruplet, H (CH₂ ester)], 2,75 [H (CH₃)], 7,43 (H₅); ir (film): ν 2995, 2940, 2900 (CH), 1735 (C=O), 1590 (C=C, C=N).

Diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate de méthyle-4 (**4**).

On introduit 20 g (0,103 mole) de formyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4, 20 ml d'orthoformiate de méthyle séché sur tamis moléculaire, 100 ml de méthanol absolu et 10 ml d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique (5,5*N*) dans un ballon de 250 ml. On porte à reflux pendant 8 heures en ajoutant 15 ml d'orthoformiate de méthyle toutes les 2 heures (l'état d'avancement de la réaction est suivi en chromatographie en phase gazeuse par des prélèvements de 0,1 ml du milieu réactionnel amenés à pH 8 avec du carbonate de sodium). On refroidit et emène à pH 8 avec du carbonate de sodium. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. On obtient une huile brune qui est purifiée par filtration sur alumine activée pour chromatographie neutre avec du toluène sec comme éluant. Après évaporation du toluène sous pression réduite, on obtient 15 g d'une huile orangée qui est le diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate de méthyle-4 qu'on utilise brut pour l'étape suivante. Ce produit est obtenu avec un rendement de 65%. Un petit échantillon de 3 g de ce produit brut est distillé sous pression réduite, on obtient, à 135-137° sous 0,4 mm de mercure, 1,5 g de diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate de méthyle-4 pur; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 3,5 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,95 [singulet, H (CH acétal)], 2,75 [singulet, H (CH₃ cycle)], 3,95 [singulet H (CH₃ ester)], 7,48 (singulet, H₅); ir (film): δ 2990, 2950, 2830 (CH), 1750 (C=O), 1580 (C=C, C=N).

Anal. Calculée pour C₁₀H₁₁N₂O₄: C, 53,09; H, 6,24; N, 12,38. Trouvé: C, 52,72; H, 6,56; N, 12,06.

Diéthoxyméthyl-3 carbamoyl-4 méthyl-6 pyridazine (**5**).

On dissout 3,5 g (0,013 mole) de diéthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate d'éthyle-4 dans 50 ml d'éthanol absolu et on sature en ammoniac sec à 0°. On porte cette solution à 120° pendant 16 heures dans un autoclave. On évapore l'éthanol. Le résidu huileux est aggloméré avec du sable de Fontainebleau. La charge ainsi obtenue est extraite au Soxhlet pendant 36 heures à l'éther de pétrole. On récupère ainsi 1,1 g, de diéthoxyméthyl-3 carbamoyl-4 méthyl-6 pyridazine avec un rendement de 37%. On obtient un solide blanc, F = 112°; rmn (diméthylsulfoxyde

*d*₆/hexaméthylidisiloxane): δ ppm 1,05 [triplet, H (CH₃ acétal)], 3,55 [multiplet, H (CH₂ acétal)], 2,6 [singulet, H (CH₃ cycle)], 5,8 [singulet, H (acétal)], 7,45 (singulet, H₅), 7,68 et 7,85 [multiplet, H (NH₂) H mobiles]; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 1,2 [triplet, H (CH₃ acétal)], 3,75 [multiplet, H (CH₂ acétal)], 2,76 [singulet, H (CH₃ cycle)], 5,8 [singulet, H (acétal)], 7,8 (singulet, H₅), 6,52 et 8,1 [H (NH₂) H mobiles massifs]; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3310 (NH₂), 1675 (C=O), 1610, 1585 (C=C, C=N).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₇N₃O₃: C, 55,22; H, 7,16; N, 17,56. Trouvé: C, 55,57; H, 7,01; N, 17,60.

Carbamoyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine (6).

On dissout 15 g (0,067 mole) de diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate de méthyle-4 dans 200 ml de méthanol absolu et on sature en ammoniac sec à 0°. On porte cette solution à 120° pendant 16 heures dans un autoclave. On évapore le méthanol. Le résidu, qui est une huile rouge cristallise lentement, est repris par 800 ml de chloroforme sec et est filtré sur alumine activée pour chromatographie neutre. Après évaporation du chloroforme sous pression réduite on récupère 11 g d'un solide jaune clair qui est la carbamoyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine brute. Ce composé est obtenu avec un rendement de 78%. Le produit peut être recristallisé dans l'éthanol absolu. On obtient un solide blanc, F = 141°; rmn (diméthylsulfoxyde *d*₆/hexaméthylidisiloxane): δ ppm 3,33 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,72 [singulet, H (CH acétal)], 2,62 [singulet, H (CH₃ cycle)], 7,55 (singulet, H₅), 7,73 et 7,87 [H (NH₂) H mobiles massifs]; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 3,58 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,7 [singulet, H (CH acétal)], 2,76 [singulet, H (CH₃ cycle)], 7,8 (singulet, H₅), 6,68 et 7,88 [H (NH₂) H mobiles massifs]; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3390, 3280 (NH₂) 1670 (C=O), 1610 (C=C, C=N).

Anal. Calculé pour C₉H₁₀N₃O₃: C, 51,18; H, 6,20; N, 19,89. Trouvé: C, 50,88; H, 6,00; N, 20,08.

Amino-4 bromo-5 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine (8).

Dans un ballon de 50 ml équipé d'une ampoule à brome, d'un appareil Dean Stark et d'un réfrigérant, on porte au bain-marie une solution de 150 mg (0,82 mole) d' amino-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine dans le tétrachlorure de carbone. On verse lentement 5 ml de brome et laisse à reflux 30 minutes. La majeure partie du brome n'ayant pas réagi se trouve récupérée dans le Dean Stark. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 30 ml d'eau, amené à pH 8 avec du carbonate de potassium. Après évaporation de l'eau, le résidu est repris par 4 fois 100 ml de chloroforme; les extraits rassemblés sont séchés sur sulfate de magnésium et filtrés. Après évaporation du solvant on récupère 200 mg d' amino-4 bromo-5 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine avec un rendement de 93%. On recristallise un petit échantillon dans l'hexane. On obtient un solide blanc, F = 74-75°; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 3,5 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,45 [singulet, H (acétal)], 2,68 [singulet, H (CH₃ cycle)], 5,66 [H (NH₂) mobiles massifs].

Anal. Calculé pour C₈H₁₂BrN₃O₃: C, 36,66; H, 4,61; N, 16,03. Trouvé: C, 36,62; H, 4,84; N, 15,80.

Amino-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine (9).

A une solution de 19,6 g d'hydroxyde de potassium dans 100 ml d'eau à 0° et 100 g de glace pilée, on ajoute lentement sous agitation 7,83 g de brome (1,25 éq. Br). A la solution jaune clair obtenue maintenue à 0°, on ajoute 8,3 g (0,039 mole) de diméthoxyméthyl-3 carbamoyl-4 méthyl-6 pyridazine par petites fractions, une fois la dissolution effectuée on maintient encore 15 minutes sous agitation toujours à 0°. La solution est alors chauffée au bain-marie de façon à atteindre 80° en 10 minutes. On maintient la solution à 80° pendant 10 minutes. La solution prend alors une coloration jaune orangé.

On refroidit brutalement le milieu réactionnel à 0° au moyen d'un bain acétone/glace carbonique. On amène à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 12*N* (au voisinage de pH 4 on observera une légère effervescence) puis on neutralise à pH 7 avec du carbonate de sodium. On

évapore à sec sous pression réduite et on extrait le résidu en continu avec du chloroforme distillé. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le chloroforme sous pression réduite. On obtient dans ces conditions 3,55 g d' amino-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine qui est une huile jaune qui cristallise lentement à la température ambiante. On obtient ce composé avec un rendement de 50%; il est utilisé brut pour la réaction suivante; rmn (diméthylsulfoxyde *d*₆/hexaméthylidisiloxane): δ ppm 3,46 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,35 [singulet, H (CH acétal)], 2,28 [singulet, H (CH₃ cycle)], 6,6 (singulet, H₅), 6,1 [H (NH₂) H mobiles massifs]; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 3,45 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,4 [singulet, H (CH acétal)], 2,48 [singulet, H (CH₃ cycle)], 6,73 (singulet, H₅), 5,96 [H (NH₂) H mobiles massifs]; ir (film): ν cm⁻¹ 3420, 3310 (NH₂), 1645 (C=C), 1590 (C=N).

Amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridazine (1).

On dissout 3,5 g (0,019 mole) d' amino-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine dans 50 ml d'eau. On porte à ébullition et on ajoute 50 ml d'acide chlorhydrique 12*N* avec précaution. On laisse 15 minutes à reflux, on évapore au demi sous pression réduite et neutralise à l'hydrogencarbonate de sodium. On évapore à sec le résidu est extrait en continu avec du benzène pendant une nuit. On sèche avec du sulfate de magnésium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On récupère ainsi 2,1 g d' amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridazine qui est un solide jaune. Ce composé est obtenu avec un rendement de 80%; rmn (diméthylsulfoxyde *d*₆/hexaméthylidisiloxane): δ 2,5 [singulet, H (CH₃ cycle)], 6,75 (singulet, H₅), 10,18 [singulet, H (aldéhyde)], 7,42 [H (NH₂) H mobiles massifs]; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 2,42 [singulet, H (CH₃ cycle)], 6,65 (singulet, H₅), 10,1 [singulet, H (aldéhyde)], 7,4 [H (NH₂) H mobiles massifs]; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3400, 3280 (NH₂), 1680 (C=O), 1640 (C=C, C=N), 895 m λ (C-H₂); sm: (75 eV) m/e (M⁺), 137 (-CO), 109; (-HCN), 82.

Anal. Calculé pour C₈H₉N₃O: C, 52,55; H, 5,10; N, 30,65. Trouvé: C, 52,75; H, 4,95; N, 30,28.

Carbazoyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine (10).

On porte à reflux pendant 3 heures 5 g (0,022 mole) de diméthoxy méthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate de méthyle-4, 5 g d'hydrate d'hydrazine à 98% et 50 ml de méthanol absolu. La fin de la réaction est vérifiée en chromatographie en phase gazeuse par disparition du pic du diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine carboxylate de méthyle-4. On élimine, le méthanol à l'évaporateur rotatif en ne dépassant par 50° dans le bain chauffant, et l'hydrate d'hydrazine en excès au dessiccateur sous pression réduite (2 mm de mercure) avec de l'acide sulfurique comme desséchant pendant 4 heures. On laisse ensuite une nuit à 40-45° sous pression réduite (2 mm de mercure). On obtient ainsi 4,9 g d'une huile rouge qui cristallise lentement à la température ambiante. C'est la carbazoyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine qui est un produit brut obtenu avec un rendement de 98%; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 2,70 [singulet, H (CH₃ cycle)], 3,46 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,5 [singulet, H (acétal)], 7,8 (singulet, H₅), 3,7 [multiplet, H (NH₂)], 9,0 [multiplet, H (NH)]; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 3350 (NH₂, NH), 1660 (C=O).

Azidocarbonyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine.

A une solution de 4,85 g (0,021 mole) de carbazoyl-3 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine dans 30 ml d'acide acétique glacial maintenue à 10-12° sous agitation on ajoute en 15 minutes une solution de 3,4 g de nitrite de sodium dans 100 ml d'eau. On laisse ensuite 30 minutes sous agitation. On amène à pH 7 par introduction de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est alors amené à la température ambiante puis extrait par 4 fois 300 ml de chloroforme. Les extraits rassemblés sont séchés sur sulfate de magnésium et filtrés.

Le filtrat est évaporé sous pression réduite (12 mm de mercure) sans dépasser 30° car l'azide obtenu est très instable. Les dernières traces de chloroforme sont éliminées à température ambiante sous vide poussée (0,5 mm de mercure). On obtient ainsi 3,7 g d'un solide brun qui est l'azidocarbonyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine que l'on utilise

rapidement pour éviter sa décomposition. Le rendement en produit brut est de 74%; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 2,75 [singulet H (CH₃ cycle)], 3,45 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,9 [singulet, H (acétal)], 7,45 (singulet, H5); ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 2100 (C-C \equiv N), 1700 (C=O).

Diméthoxyméthyl-3 méthoxycarbonylamino-4 méthyl-6 pyridazine (II).

Une solution de 3,6 g (0,015 mole) d'azidocarbonyl-4 diméthoxyméthyl-3 méthyl-6 pyridazine dans 100 ml de méthanol absolu est portée à reflux pendant 4 heures. Le méthanol est ensuite évaporé sous pression réduite. L'huile brune obtenue est extraite à l'éther sulfurique en continu pendant 12 heures. On obtient après évaporation du solvant, 2,6 g de diméthoxyméthyl-3 méthoxycarbonylamino-4 méthyl-6 pyridazine avec un rendement de 72%. On en recristallise un petit échantillon dans l'éther sulfurique pour analyse. Ce composé est un solide blanc, F = 128°; rmn (deutériorchloroforme/tétraméthylsilane): δ ppm 2,6 [singulet, H (CH₃ cycle)], 3,46 [singulet, H (CH₃ acétal)], 5,45 [singulet, H (acétal)], 8,15 (singulet, H5), 8,35 [multiplet, H (N-H)]; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3380 (N-H), 1740 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₅N₃O₄: C, 49,79; H, 6,27; N, 17,42. Trouvé: C, 49,74; H, 6,35; N, 17,60.

Amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridazine (I).

On porte à ébullition pendant 1 heure 2,2 g (0,009 mole) de diméthoxyméthyl-3 méthoxycarbonylamino-4 méthyl-6 pyridazine dans 25 ml d'eau et 25 ml d'acide chlorhydrique 12N. La solution est ensuite refroidie, amenée à pH 7 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium et évaporée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est extrait en continu avec

du toluène distillé. La solution obtenue est séchée avec du sulfate de magnésium et filtrée.

Après évaporation du toluène sous pression réduite, on obtient 0,8 g d' amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridazine identique à celui obtenu précédemment. Ce composé est obtenu avec un rendement de 65%.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) P. Caluwe, *Tetrahedron*, **36**, 2359 (1980).
- (2) A. Turck, G. Quéguiner et P. Pastour, *C. R. Acad. Sciences, Sér. C*, **1**, 33 (1973).
- (3) P. Friedlander et C. F. Gobering, *Ber.*, **14**, 456 (1884).
- (4) G. Jones et P. Rafferty, *Tetrahedron Letters*, **30**, 2731 (1978).
- (5) G. Jones et P. Rafferty, *Tetrahedron*, **35**, 2027 (1979).
- (6) E. S. Wallis et J. F. Lane, "Organic Reactions", John Wiley and Sons, 6ème éd., New York, vol. 3, p. 237 (1946).
- (7) R. Camps, *Chem. Zentralblatt*, **II**, 647 (1902).
- (8) A. N. Kost, R. S. Sagitullin and V. I. Gorbunov, *Dokl. Akad. Nauk, SSSR*, **182** 838 (1968); *Chem. Abstr.*, **70**, 57762z (1962).
- (9) A. Godard, Thèse d'Etat, Rouen, 1978.
- (10) G. Heinisch et A. Mayrhofer, *Monatsh. Chem.*, **108**, 213 (1977).

English Summary.

The 4-amino-3-formyl-6-methylpyridazine, a new reagent in the pyridazine series, has been synthesized by two different routes. For that purpose some new *ortho*-substituted compounds of pyridazine have also been prepared.