

THIAZOLO [4,5-*d*] PYRIDAZINE—III

DÉTERMINATION DE LA POSITION DES RÉACTIONS DE SUBSTITUTION PARTIELLE DANS LES DICHLORO-4,7 THIAZOLO (4,5-*d*) PYRIDAZINES

M. ROBBA et Y. LE GUEN*

Laboratoire de Chimie, Ecole Polytechnique, 17 rue Descartes, 75-Paris Ve et U.E.R. des Sciences
Pharmaceutiques, 1 rue Vaubénard, 14-Caen

(Received in France 19 January 1971: Received in the UK for publication 11 March 1971)

Résumé—Les substitutions nucléophiles et l'hydrolyse acide des dichloro-4,7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazines peuvent rester partielles pour conduire à des dérivés de structure non univoque. La structure des alcoxychlorothiazolopyridazines, des amino-chlorothiazolopyridazines et des oxodihydrochlorothiazolopyridazines ainsi obtenues a été déterminée par comparaison des propriétés physiques de l' α -thiényl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-5 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine obtenue à partir d'un dérivé de substitution partielle avec celles de l' α -thiényl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-6 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine préparée par synthèse univoque.

Abstract—The nucleophilic substitutions and the acid hydrolysis of the 4,7-dichloro thiazolo [4,5-*d*] pyridazines could afford compounds of ambiguous structure. The structure of alcoxychlorothiazolopyridazines, aminochlorothiazolopyridazines and oxodihydrochlorothiazolopyridazines thus obtained was established by comparing the physical properties of the 2- α -thienyl 4,7-dioxo 4,5,6,7 -tetrahydro 5-methyl thiazolo [4,5-*d*] pyridazine obtained from a partially substituted derivative and of the 2- α -thienyl 4,7-dioxo 4,5,6,7-tetrahydro 6-methyl thiazolo [4,5-*d*] pyridazine unequivocally synthesised.

LES RÉACTIONS de substitution nucléophile des dichloro-4,7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazines 1 au moyen d'alcoolates de sodium ou d'amines conduisent à des dérivés monosubstitués de structure non univoque 2 et 3.^{1,2} Il en est de même dans le cas de l'hydrolyse au moyen de solutions aqueuses d'acide chlorhydrique qui produit des oxodihydrochlorothiazolo [4,5-*d*] pyridazines 4. L'étude de la position sur laquelle s'effectuent ces attaques a permis d'établir la structure des alcoxychlorothiazolopyridazines, des amino-chlorothiazolopyridazines et des oxodihydrochlorothiazolopyridazines obtenues.

Détermination de l'unicité de la position d'attaque

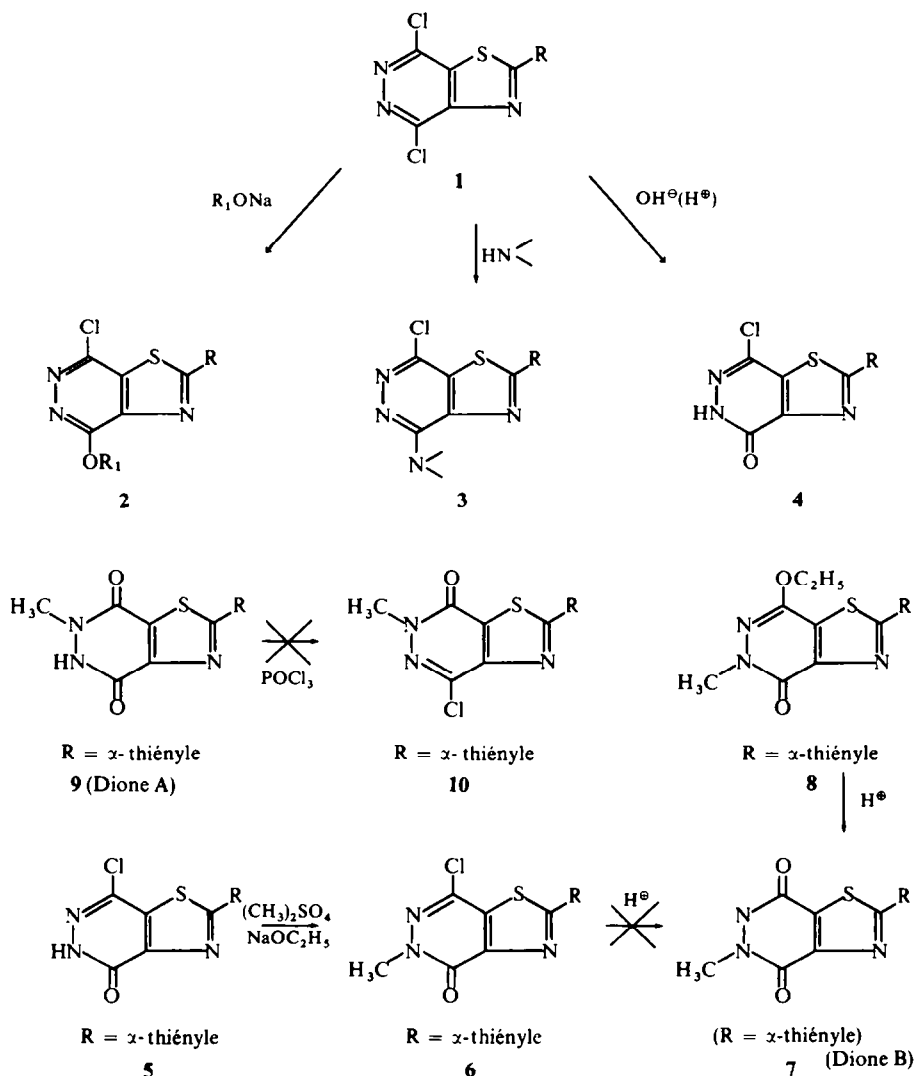
L'étude a été effectuée en choisissant comme modèle l' α -thiényl-2 dichloro-4,7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine 11 et en admettant que dans le cas des dichloro-4,7 thiazolopyridazines substituées en 2 par d'autres radicaux (méthyle, phényle, α -furyle et β -thiényle) les substitutions sont réalisées sur le même sommet.

Il a été établi d'abord que les réactions d'hydrolyse acide et alcaline intéressaient le même sommet. En chauffant à reflux l' α -thiényl-2 dichlorothiazolopyridazine 11 dans des solutions aqueuses d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique on

* Ce mémoire constitue une partie d'un travail de thèse qui a été présenté devant la Faculté des Sciences de Paris par Y. Le Guen pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université (mention Sciences).

aboutit à l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 thiazolo pyridazine **5** (Tableau 2). La vérification de l'unicité de la position d'attaque dans le cas des substitutions nucléophiles a été faite ensuite au moyen des deux transformations suivantes: hydrolyse chlorhydrique de l' α -thiényl-2 méthoxy-4 chloro-7 thiazolopyridazine **12**

TABLEAU I



en thiazolopyridazine **5** et hydrolyse par l'acide bromhydrique de l' α -thiényl-2 N-morpholino-4 chloro-7 thiazolopyridazine **13** qui conduit au même dérivé **5**.

Les points de fusion et les spectres IR des thiazolo pyridazones obtenues à partir de la dichlorothiazolopyridazine **11** par ces différentes méthodes sont identiques ce qui permet d'affirmer que les différentes réactions réalisées sur les dichloro-4,7 thiazolopyridazines **1** intéressent la même position.

L'hypothèse de la formation d'un mélange d'isomères résultant d'attaques simultanées sur les deux carbones pyridaziniques a pu être écartée grâce aux indications fournies par la chromatographie sur colonne et par l'étude des spectres de RMN. La thiazolopyridazine **5** synthétisée par hydrolyse acide de la dichlorothiazolopyridazine **11** a été chromatographiée sur alumine et toutes les fractions éluées se sont montrées identiques.

Par ailleurs l'étude des spectres de RMN des trois thiazolopyridazines **12**, **14** et **19** (Tableau 2) confirme l'unicité des dérivés. L' α -thiényl-2 chloro-4 méthoxy-7 thiazolopyridazine **19** est préparée à partir de l' α -thiényl-2 dichloro 4,7 thiazolopyridazine **11** par l'intermédiaire de l' α -thiényl-2 diméthoxy-4,7 thiazolopyridazine **14**. L'hydrolyse chlorhydrique ménagée de cette dernière conduit à l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthoxy-7 thiazolopyridazine **16** qui est ensuite chlorodeshydroxylée en α -thiényl-2 chloro-4 méthoxy-7 thiazolopyridazine **19** au moyen de l'oxychlorure de phosphore.

Le spectre de RMN de la méthoxy-4 chloro-7 thiazolopyridazine **12** ne présente qu'un singulet à 4.19 ppm correspondant aux protons méthyliques. En cas de mélange avec l'isomère de position théoriquement possible **19**, le spectre révélerait un autre singulet correspondant au groupement méthoxylé en 7. En effet le dérivé **19** présente un singulet à 4.24 ppm et dans la diméthoxy-4,7 thiazolopyridazine **14** les signaux des deux groupements méthoxylés sont nettement distincts ($\delta = 4.16$ et 4.21 ppm).

Détermination de la position des attaques partielles

La détermination du lieu d'attaque a pu être effectuée après comparaison des propriétés physiques (points de fusion, spectres IR et de RMN) des deux dioxotétrahydrothiazolopyridazines suivantes appelées dione A et dione B.

Dione A. L' α -thiényl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-6 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **9** est désignée sous le nom de dione A. Ce dérivé de structure univoque est synthétisé par cyclisation du N'-méthylhydrazide en 4 de l'acide α -thiényl-2 thiazole dicarboxylique-4,5 **18** après chauffage à reflux dans l'acide acétique. Nous avons établi dans une note antérieure³ la structure de ce méthylhydrazide ainsi que celle de sa matière première, l' α -thiényl-2 carbéthoxy-4 carboxy-5 thiazole **15** qui résulte d'une hydrolyse alcaline ménagée de l' α -thiényl-2 dicarbéthoxy-4,5 thiazole.⁴

Dione B. L' α -thiényl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-5 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **7** que nous désignons sous le nom de dione B a été synthétisée par deux méthodes:

1. Synthèse à partir de l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 thiazolopyridazine 5

La méthylation de ce dérivé par le sulfate de diméthyle dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium conduit à l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 chloro-7 thiazolopyridazine **6**. Par chauffage à reflux de cette dernière, dans le méthanol avec le méthylate de sodium, on aboutit à l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 méthoxy-7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **17**. Celle-ci, chauffée à reflux dans une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48% est hydrolysée en dione B 7.

Deux arguments permettent d'affirmer que le dérivé **7** ainsi obtenu est bien l' α -thiényl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-5 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine résultant d'une O-déméthylation et non pas son isomère, l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro 4,5 méthoxy-7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **16**, qui pourrait résulter d'une N-déméthylation.

[4,5-*d*] pyridazine **8** ce qui prouve la déméthylation du groupement méthoxylé en position 7 et exclut celle du groupement N-méthylé en position 5. (Tableau 1).

D'autre part, l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthoxy-7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **16** a été obtenue par hydrolyse ménagée de l' α -thiényl-2 diméthoxy-4,7 thiazolo pyridazine **14**; elle présente un point de fusion et un spectre IR différents de ceux de la dione **B 7**.

Remarquons qu'il aurait été plus simple de réaliser le passage direct de l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 chloro-7 thiazolopyridazine **6** à la dione **B 7** mais la réaction d'hydrolyse a échoué aussi bien avec l'acide chlorhydrique qu'avec l'acide bromhydrique.

De même il a été envisagé de comparer les propriétés physiques de l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 chloro-7 thiazolopyridazine **6** à celles du produit de la chlorodéshydroxylation de la dione **A 9** l' α -thiényl-2 chloro-4 méthyl-6 dihydro-6,7 oxo-7 thiazolopyridazine **10** ce qui aurait suffi à établir la structure de l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 thiazolopyridazine **5**. Cependant tous les essais de chloration de la dione **A** au moyen de l'oxychlorure de phosphore ont échoué (Tableau 1).

2. Synthèse à partir de l' α -thiényl-2 diméthoxy-4,7 thiazolopyridazine **14**

L'hydrolyse acide partielle de cette diméthoxythiazolopyridazine est réalisable par chauffage à reflux dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique ou bromhydrique. L'attaque s'effectue au niveau du sommet 4 pour conduire à l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthoxy-7 thiazolopyridazine **16**. Par méthylation à l'aide du sulfate de diméthyle en présence d'éthylate de sodium, on passe ensuite à l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 méthoxy-7 thiazolopyridazine **17** déjà obtenue dans la première méthode par substitution nucléophile de la thiazolopyridazine **6**. L'hydrolyse acide de la thiazolopyridazine **17** fournit ensuite l' α -thiényl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-5 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **7** ou dione **B**.

Les propriétés physiques (point de fusion, spectre IR et de RMN) des diones **A** et **B** sont différentes. La structure de la dione **A** étant déterminée de façon univoque, cette comparaison autorise l'attribution à la dione **B** de la structure α -thiényl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-5 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **7**. Par conséquent les réactions de substitution partielle des dichloro-4,7 thiazolo pyridazines **1** intéressent le sommet 4 de l'hétérocycle.

CONCLUSION

L'hydrolyse acide ou alcaline de l' α -thiényl-2 dichloro-4,7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **11** conduit à l' α -thiényl-2 oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 thiazolo [4,5-*d*] pyridazine **5** comme le démontre la comparaison des propriétés physiques de la méthyl-6 thiazolo pyridazine-dione **9** et de la méthyl-5 thiazolo pyridazine dione **7**. De même, les réactions partielles de substitution nucléophile de la dichloro-4,7 thiazolopyridazine **11** s'effectuent sur la position 4. On peut admettre que la réactivité du sommet 4 de la thiazolo [4,5-*d*] pyridazine reste supérieure à celle du sommet 7 quand l'hétérocycle porte en 2 des substituants à caractère électronique voisin de celui du groupement thiényle (phényle, furyle). Cependant, avec des substituants à caractère très différent, cette généralisation demanderait une vérification.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne. Les spectres IR sont faits sur Unicam SP 100 et sur Perkin Elmer 337. Les spectres de RMN sont faits avec un spectromètre Varian A 60. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Méthyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 thiazolo [4,5-d] pyridazine 4 (R = CH₃). On chauffe à reflux pendant 4 h 2 g (0.009 mole) de méthyl-2 dichloro-4,7 thiazolo [4,5-d] pyridazine dans 50 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. On essore et recristallise dans l'eau. Cristaux blancs, F = 250°. soluble dans l'acétone, sublimable à 230° sous 0.1 mm. p = 1.2 g (0.006 mole) Rdt = 65%. (Calc. pour C₆H₄ClN₃OS%: C, 35.74; H, 2.00; Cl, 17.58; S, 15.90. Tr.: C, 35.94; H, 2.02; Cl, 17.58; S, 16.11). Spectre IR (nujol): bandes NH à 3225 et 3140 cm⁻¹ (faibles), bande CO à 1680 cm⁻¹ (très forte), bandes à 3060, 1560, 1460, 1325, 1230, 1155, 1025, 980, 880, 780 et 700 cm⁻¹.

 α -Thienyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 thiazolo [4,5-d] pyridazine 5

Méthode A. 2 g (0.0069 mole) d'compound **11** sont chauffés à reflux pendant 7 heures dans 20 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N. On essore et recristallise dans l'acide acétique avec décoloration au noir. Cristaux blancs, F = 310°, p = 1.74 g (0.0064 mole). Rdt = 92%. (Calc. pour C₉H₄ClN₃OS%: C, 40.07; H, 1.49; Cl, 13.14; N, 15.59; S, 23.77. Tr.: C, 40.13; H, 1.72; Cl, 13.07; N, 15.43; S, 23.56%). Spectre IR (KBr): bandes NH à 3225 et 3145 cm⁻¹ (faibles) bande CO. à 1662 cm⁻¹ (très forte), bandes à 3065, 2975, 1537, 1493, 1445, 1415, 1392, 1323, 1292, 1210, 1170, 1058, 1011, 970, 922, 844, 740 et 720 cm⁻¹.

Ce dérivé a été chromatographié sur colonne en vue de vérifier l'absence de son isomère qui pourrait se former aussi dans la réaction d'hydrolyse, l' α -thienyl-2 oxo-7 dihydro-6,7 chloro-4 thiazolo [4,5-d] pyridazine. 1 g de dérivé **5** est dissous dans 100 cm³ d'acide acétique et la solution est chromatographiée sur une colonne contenant 60 g d'alumine imbibée d'éther éthylique anhydre. On élué successivement avec: éther éthylique, éther éthylique + chloroforme, ethanol absolu, acide acétique + chloroforme et acide acétique. Le dérivé est récupéré par évaporation des solvants, addition d'eau et d'acide chlorhydrique puis essorage. Toutes les fractions éluées (91% du produit engagé) présentent le même point de fusion et le même spectre IR.

Méthode B. 2 g (0.0069 mole) d'compound **11** sont chauffés à reflux pendant 3 h dans une solution de 1 g d'hydroxyde de sodium dans 60 cm³ d'eau. Après refroidissement on acidifie. essore et recristallise dans l'acide acétique. F = 310°. Spectre IR identique à celui du dérivé obtenu par la méthode A. p = 1.78 g. Rdt = 95%.

Méthode C. On chauffe à reflux pendant 2 h 2 g (0.007 mole) d' α -thienyl-2-méthoxy-4-chloro-7 thiazolo [4,5-d] pyridazine dans 50 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5 N. On essore et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 308°. p = 1.65 g (0.0061 mole). Rdt = 83%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode A.

Méthode D. On chauffe à reflux pendant 20 hr 1 g (0.003 mole) d' α -thienyl 2N-morpholino-4 chloro-7 thiazolo [4,5-d] pyridazine dans 20 cm³ de solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48%. Après refroidissement, on amène le pH à 5 par addition d'ammoniac en solution aqueuse, essore le précipité et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 308°. p = 1.65 g (0.0061 mole). Rdt = 83%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la Méthode A.

 α -Thienyl-2 méthoxy-4 chloro-7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 12

On chauffe à reflux pendant 1 h une solution de 2 g (0.0069 mole) d'compound **11** et de 0.16 g (0.0069 at.) de sodium dans 100 cm³ de méthanol anhydre. On évapore à sec, ajoute de l'eau et extrait au CHCl₃. Cristaux blancs, F = 146°, cristallisable dans l'éthanol absolu. p = 1.89 g (0.006 mole). Rdt = 96%. (Calc. pour C₁₀H₆ClN₃OS₂%: C, 42.32; H, 2.13; Cl, 12.49; N, 14.81; S, 22.60. Tr.: C, 42.06; H, 2.26; Cl, 12.34; N, 14.73; S, 22.73). Spectre IR (nujol) = bandes à 3080, 1555, 1540, 1515, 1495, 1420, 1320, 1304, 1272, 1255, 1230, 1195, 1173, 1138, 1068, 1058, 1040, 995, 920, 855, 835, 825, 738, 722 et 711 cm⁻¹. Spectre RMN (DMSO): un singulet à 4.19 ppm (3 protons méthyliques); le signal conserve l'aspect d'un singulet après agrandissement sur 100 Hz.

 α -Thienyl-2 N-morpholino-4 chloro-7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 13

On chauffe à reflux pendant 17 h une solution de 1.2 g (0.004 mole) d'compound **11** et de 2 cm³ (0.022 mole) de morpholine dans 200 cm³ d'éthanol. Après évaporation à sec sous vide, on ajoute au résidu 50 cm³ de solution aqueuse saturée de carbonate disodique et essore l'insoluble. On lave à l'éther éthylique, sèche et recristallise dans l'éthanol absolu. Cristaux jaunes, F = 195°. p = 1.41 g (0.003 mole). Rdt = 78%. (Calc. pour C₁₃H₁₁ClN₄OS₂%: C, 46.07; H, 3.27; N, 16.53; S, 18.92; Cl, 10.46. Tr.: C, 46.29; H, 3.32; N, 16.54; S, 18.75; Cl, 10.28%).

α -Thienyl-2 diméthoxy-4,7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 14

On chauffe à reflux pendant 3 h une solution de 2 g (0.007 mole) d'compound 11 et de 0.10 g (0.04 at.) de sodium dans 300 cm³ de méthanol anhydre. Après évaporation à sec sous vide, on ajoute 50 cm³ d'eau au résidu et essore l'insoluble. On sèche et recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 197°. p = 1.94 g (0.0056 mole). Rdt = 80%. (Calc. pour C₁₁H₉N₃O₂S₂: C, 47.29; H, 3.25; N, 15.04; S, 22.96. Tr.: C, 47.18; H, 3.20; N, 14.95; S, 23.05).

 α -Thienyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthoxy-7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 16

Compound 14 2 g (0.007 mole) compound 4 sont chauffés à reflux pendant 1 h dans 50 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10 N. On essore après refroidissement et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux blancs F > 350°. p = 1.67 g (0.006 mole). Rdt = 87%. (Calc. pour C₁₀H₇N₃O₂S₂: C, 45.27; H, 2.66; N, 15.84; S, 24.17. Tr.: C, 45.16; H, 2.66; N, 15.74; S, 24.03%). Spectre IR (Nujol): bande CO très forte à 1660 cm⁻¹, bandes à 3140, 3085, 1585, 1525, 1460, 1410, 1287, 1235, 1200, 1182, 1112, 1040, 930, 842, 780, 727, 700, 652, 630, 600 cm⁻¹.

 α -Thienyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 chloro-7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 6

On chauffe à reflux pendant 1 h 10 g (0.037 mole) d'compound 5 et 0.90 g (0.039 at) de sodium dans 30 cm³ d'éthanol absolu. On ajoute 6 g (0.047 mole) de sulfate de diméthyle et chauffe à reflux pendant 17 h. Après évaporation à sec sous vide, on ajoute 50 cm³ d'eau au résidu, essore l'insoluble et sèche. Cristaux rouge clair, F = 200°, cristallisable dans l'éthanol absolu. p = 6.50 g (0.022 mole). Rdt = 61%. (Calc. pour C₁₀H₆ClN₃O₂S₂: C, 42.32; H, 2.13; Cl, 12.49; N, 14.81. Tr.: C, 42.10; H, 2.26; Cl, 12.33; N, 14.93). Spectre IR (KBr) bande CO très forte à 1670 cm⁻¹.

 α -Thienyl-2 chloro-4 méthoxy-7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 19

Compound 16 1 g (0.0038 mole) d' α -thienyl-2-oxo-4-dily est chauffé à reflux pendant 30 m dans un mélange de 1 cm³ de pyridine anhydre et de 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore. On évapore à sec sous vide, hydrolyse le résidu avec de la glace pilée et extrait au chloroforme. Cristaux jaunes. F = 196°, cristallisable dans l'éthanol à 80°, p = 0.775 g (0.0027 mole). Rdt = 72%. (Calc. pour C₁₀H₆ClN₃O₂S₂: C, 42.32; H, 2.13; Cl, 12.49; N, 14.81. Tr.: C, 42.08; H, 2.06; Cl, 12.25; N, 15.10). Spectre IR (nujol): bandes à 3105, 3085, 1560, 1518, 1495, 1420, 1330, 1320, 1305, 1260, 1245, 1232, 1210, 1175, 1165, 1088, 1065, 995, 915, 855, 825, 752, 730, 720 et 710 cm⁻¹.

Spectre de RMN (DMSO): un singulet à 4.24 ppm (3 protons méthyliques), massifs à 7.32 ppm (proton thiophénique 4') et à 8.19 ppm (protons thiophéniques 3' et 5').

 α -Thienyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 méthoxy-7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 17

Méthode A. Un mélange de 0.72 g (0.002 mole) d'compound 6 et de 0.10 g (0.0043 at.) de sodium dans 30 cm³ de méthanol est chauffé à reflux pendant 17 h. On évapore à sec sous vide, ajoute 20 cm³ d'eau au résidu, essore l'insoluble et recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 200°. p = 0.52 g (0.0019 mole). Rdt = 73%. (Calc. pour C₁₁H₉N₃O₂S₂: C, 47.29; H, 3.25; N, 15.04; S, 22.96. Tr.: C, 47.54; H, 3.32; N, 14.92; S, 22.81). Spectre IR (Nujol): bande CO à 1640 cm⁻¹ (très forte), bandes à 3080, 1565, 1545, 1415, 1305, 1288, 1265, 1240, 1198, 1145, 1075, 1050, 922, 845, 748, 707 et 687 cm⁻¹.

Méthode B. Un mélange de 2 g (0.007 mole) d'compound 16 et de 0.20 g (0.008 at.) de sodium est chauffé à reflux pendant 1 heure dans 20 cm³ d'éthanol anhydre. On ajoute 4 cm³ (0.042 mole) de sulfate de diméthyle et chauffe à reflux pendant 18 h. On évapore à sec sous vide, ajoute 30 cm³ d'eau au résidu, essore le précipité et recristallise dans l'éthanol. F = 200°. p = 1.91 g (0.006 mole). Rdt = 90%. Spectre IR identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode A.

 α -Thienyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 ethoxy-7 thiazolo (4,5-d) pyridazine 8

Un mélange de 2 g (0.007 mole) d'compound 6 et de 1 g (0.043 at.) de sodium est chauffé à reflux pendant 17 h dans 60 cm³ d'éthanol anhydre. Après évaporation à sec sous vide et addition d'eau, on extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 182°, cristallisable dans l'éthanol à 96°. p = 1.63 g (0.0055 mole). Rdt = 79%. (Calc. pour C₁₂H₁₁N₃O₂S₂: C, 49.13; H, 3.78; N, 14.32; S, 21.86. Tr.: C, 49.28; H, 3.94; N, 14.15; S, 21.66). Spectre IR (nujol): bande CO à 1655 cm⁻¹ (très forte).

 α -Thienyl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-5 thiazolo (4,5-d) pyridazine 7 (Dione B)

Compound 17 1 g (0.0035 mole) est chauffé à reflux pendant 15 mn dans 20 cm³ de solution aqueuse

d'acide bromhydrique à 48%. On essore après refroidissement et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaune clair, $F = 328^{\circ}$ soluble dans le méthanol. $p = 0.62$ g (0.0023 mole). Rdt = 65%. (Calc. par $C_{10}H_7N_3O_2S_2$: C, 45.27; H, 2.66; N, 15.84. Tr.: C, 44.98; H, 2.94; N, 15.63). Spectre IR (nujol): bande CO à 1635 cm^{-1} (forte) bandes à 3085, 1557, 1540, 1500, 1420, 1410, 1280, 1257, 1190, 1155, 1092, 1058, 1020, 945, 880, 843, 770, 745, 708, 693, 682, 645, 635, 582 et 525 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO): un singulet à 3.63 ppm (3 protons N-méthyliques); après agrandissement sur 100 Hz on observe encore un singulet. Protons thiophéniques 3' et 5' à 7.67 ppm, proton thiophénique 4' à 7.02 ppm.

Le même dérivé est obtenu avec un rendement de 64% en chauffant à reflux pendant 15 mn 1 g d' α -thienyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-5 ethoxy 7 thiazolo (4,5-d) pyridazine dans 10 cm^3 de solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48%.

α -Thienyl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 méthyl-6 thiazolo (4,5-d) pyridazine 9 (Dione A)

On chauffe à reflux pendant 2 h, 2 g (0.007 mole) de N'-méthyl hydrazide en 4 de l'acide compound 18 dans 20 cm^3 d'acide acétique. On concentre à demi-volume et laisse cristalliser à froid. On essore et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, $F = 365^{\circ}$. $p = 1.62$ g (0.0061 mole). Rdt = 87%. (Calc. pour $C_{10}H_7N_3O_2S_2$: C, 45.27; H, 2.66; N, 15.84; S, 24.17. Tr.: C, 45.00; H, 2.90; N, 15.74; S, 23.94). Spectre IR (nujol): bande CO à 1625 cm^{-1} bandes à 3105, 3085, 1575, 1530, 1440, 1415, 1330, 1300, 1275, 1257, 1230, 1205, 1190, 1092, 1057, 1000, 915, 880, 877, 848, 772, 748, 730, 707 et 630 cm^{-1} . Spectre de RMN (DMSO): un singulet à 3.61 ppm (3 protons N-méthyliques).

BIBLIOGRAPHIE

¹ Y. Le Guen. Thèse de Doctorat d'Université (mention Sciences). Paris 1968

² M. Robba et Y. Le Guen, *Bull. Soc. Chim.* 1971 à paraître

³ *Idem.*, *Ibid.*, 2152 (1969)

⁴ *Idem.*, *Ibid.* 1762 (1969)