

BENZO [1] THIÉNO (2,3-*d*) PYRIDAZINES—I

ETUDE DES CONDITIONS D'ACCÈS AUX BENZOTHIÉNOPYRIDAZINES

G. DORE,* M. BONHOMME et M. ROBBA

Laboratoire de Pharmacie Chimique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, 1, rue Vaubénard—14 Caen

(Received in France 29 October 1971; Received in the UK for publication 5 January 1972)

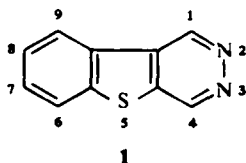
Résumé—La synthèse de dérivés benzothiophéniques dicarboxylés en position 2 et 3 est mise au point par l'intermédiaire d'organolithiens en vue de leur cyclisation ultérieure en benzothienopyridazines: benzothiophène-dialdéhyde-2,3, cétones-aldéhydes, acides-aldéhydes et aldéhydes-cétones-amides. La condensation avec l'hydrazine conduit à la benzothienopyridazine, à son dérivé méthylé en 1 et à ses N,N-diéthylcarboxamides en 1 et 4. L'hétérocycle est également obtenu par des réactions de dégradation ménagée. L'étude du produit d'hydrolyse alcaline de la N,N-diéthylcarboxamido-1 benzothienopyridazine, par RMN et spectrométrie de masse a conduit à proposer une structure cyclique pontée.

Abstract—The synthesis of carbonyled benzothiophenic derivatives at C-2 and C-3 has been developed through intermediate organolithium compounds with a view to subsequent cyclization as in benzothienopyridazines: benzothiophene-dialdehyde-2,3 ketone-aldehydes, acid-aldehydes and aldehyde-ketone-amides. The condensation with hydrazine gave benzothienopyridazine, 1-methyl derivative, and N,N-diethylcarboxamides at C-1 and C-4. The heterocycle was obtained by mild degradation reactions. The study of the alkaline hydrolysis product of the 1-N,N-diethylcarboxamidopyridazine by RMN and mass spectrometry lead to proposed bridged cyclic structure

INTRODUCTION

LA CHIMIE DES STRUCTURES hétérocycliques dérivées du fluorène n'a pas été étudiée de façon extensive et en particulier les benzologues des furo- pyrrolo- et thienopyridazines n'ont fait jusqu'ici que l'objet de fort peu de travaux. La benzo [1] thiéno (2,3-*d*) pyridazine (1) entre dans le cadre d'une étude générale de ces benzologues. Dans le domaine peu exploré des azadibenzothiophènes, on peut citer, en dehors de la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo [1] thiéno (2,3-*d*) pyridazine synthétisée par Huntress et Hearon,¹ quelques dérivés des benzothiényridines²⁻⁵ ainsi que de la benzothiényrimidine.⁶

La représentation et la nomenclature utilisées pour la benzo [1] thiéno (2,3-*d*) pyridazine (1) sont celles adoptées par les Chemical Abstracts et par le Ring Index.



* Ce mémoire constitue une partie d'un travail de thèse qui a été présentée devant l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques de Caen, le 29 Avril 1971 par G. Dore pour l'obtention du grade de Docteur d'Etat en Pharmacie.

Une méthode très générale d'accès aux pyridazines consiste à opposer l'hydrazine à des dérivés dicarbonylés, dialdéhydes, cétones-aldéhydes et acides-aldéhydes. Elle a été souvent utilisée dans la préparation de la phtalazine, des furopyridazines^{7, 8} et des thiényridazines.^{9, 10} Nous l'avons mise en oeuvre avec succès dans la synthèse des benzothiényridazines en employant des dérivés benzothiophéniques orthodicarbonylés. Ceux-ci sont obtenus par action des organolithiens sur les dérivés halogénés du benzothiophène.

Dérivés benzo (b) thiophéniques carbonylés

La préparation des benzothiophènes bromés sur le cycle thiophénique est facilitée par la grande sensibilité de ce dernier vis à vis des attaques électrophiles et le bromo-3 benzothiophène (2) ainsi que le dibromo-2,3 benzothiophène (3) sont accessibles par des méthodes connues.^{11, 12}

La synthèse des dérivés carbonylés du benzothiophène en 2 et 3, à partir de l'hétérocycle lui-même ou de ses dérivés bromés par l'intermédiaire d'organolithiens est une méthode de choix particulièrement efficace conduisant dans la plupart des cas à des dérivés uniques, avec de rendements élevés.¹³ Shirley et Danzig¹⁴ ont montré que le benzothiényl lithium-2 (4) était obtenu par métallation directe sur le sommet α du benzothiophène par le n-butyllithium. Les réactions sur le sommet β se font par l'intermédiaire du bromo-3 benzo (b) thiophène par interconversion halogène-métal. Il faut noter que la préparation des dérivés lithiés du benzothiophène est très sensible à la température et au temps de contact :

La métallation directe sur le sommet α s'effectue en général à -30° avec des temps de contact de l'ordre de 1 h à 2 h.

L'interconversion halogène-métal sur le sommet β s'effectue à des températures encore plus basses (entre -30° et -60°) avec un contact d'environ 1 hr.

Le benzothiényldilithium-2,3 (5) est préparé à partir du bromo-3 benzothiophène en présence de 2 équivalents de n-butyllithium à -30° pendant 15 h.

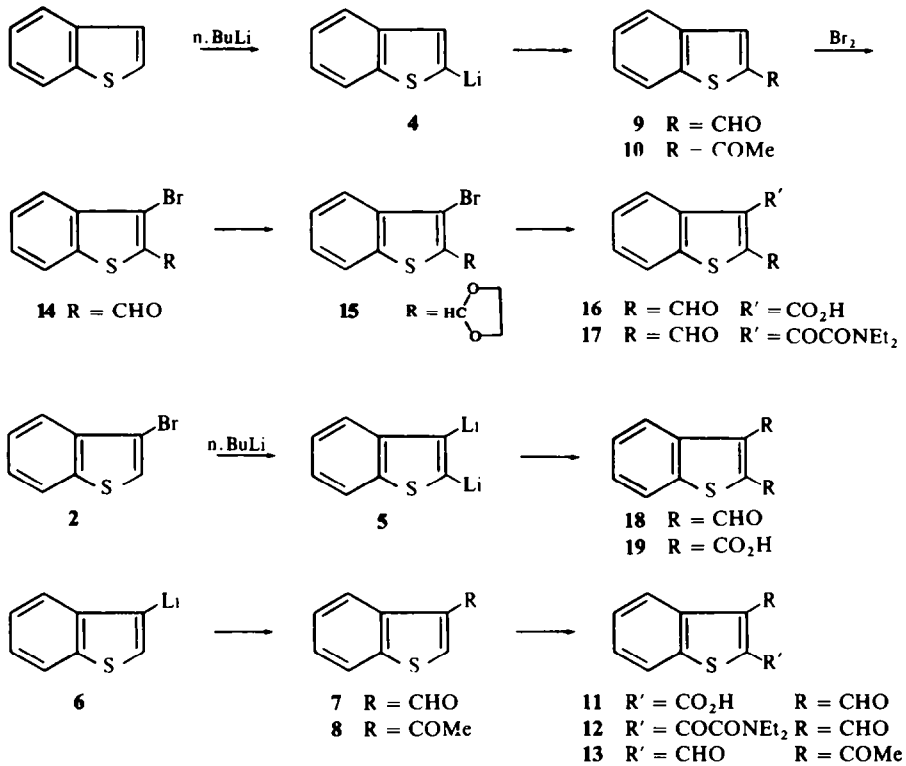
Préparation des dérivés monocarbonylés. A partir du bromo 3-benzothiophène (2) et avec un équivalent de n-butyllithium, l'interconversion halogène-métal s'effectue vers -60° pour donner le benzothiényllithium-3 (6). Celui ci après action du N,N-diméthylformamide ou du N,N-diméthylacétamide conduit au formyl-3 benzo (b) thiophène (7) ou à l'acétyl-3 benzo (b) thiophène (8).¹⁵ Ceux-ci protégés sous forme de dioxolannes, peuvent ensuite subir une métallation conduisant à des dérivés dicarbonylés.

D'autre par, la métallation directe du sommet α du benzothiophène conduit au benzothiényllithium-2 4 qui permet d'obtenir le formyl-2 benzothiophène ⁹¹⁴ ou l'acétyl-2 benzothiophène (10). Le dérivé formylé après bromation en 3 puis protection peut subir une interconversion halogène-métal.

Préparation des dérivés dicarbonylés.

(a) *Dérivés dicarbonylés dissymétriques.* Les dérivés monocarbonylés du benzothiophène se prêtent facilement, soit par métallation directe, soit par interconversion halogène-métal, à la préparation de dérivés lithiés sur le second sommet thiophénique. Le premier groupement carbonylé introduit doit être protégé sous forme de dioxolanne. Cette acétalisation cyclique s'effectue ici avec de bons rendements et d'autre part, après l'introduction du deuxième groupement, l'hydrolyse acide du groupement protecteur est très facile.

TABLEAU I



Par métallation directe de benzothiophènes substitués en 3, il est possible d'introduire un second groupement carbonylé en 2.

Après acétalisation cyclique, le formyl-3 benzothiophène (7) conduit au carboxy-2 formyl-3 benzothiophène (11) et au N,N-diéthylamide de l'acide formyl-3 benzothiényl glyoxylique-2 (12) par action respectivement de l'anhydride carbonique et du N,N-diéthylloxamate d'éthyle. La même méthode nous a servi pour la préparation de l'acétyl-3 formyl-2 benzothiophène (13) à partir de l'acétyl-3 benzothiophène (8) par action du N,N-diéthylformamide. Par contre, l'acétyl-2 formyl-3 benzothiophène n'a pu être synthétisé à partir de l'aldéhyde (7) et du N,N-diméthylacétamide. De multiples essais d'acétylation avec d'autres réactifs: chlorure d'acétyle, acétonitrile et acétate d'éthyle, ont également échoué.

A partir de benzothiophènes substitués en 2 et par interconversion halogène-métal, il est possible d'introduire un second groupement carbonylé en 3.

Ainsi, le bromo-3 formyl-2 benzothiophène (14), une fois transformé en dioxolanne (15), conduit après interconversion halogène-métal, au carboxy-3 formyl-2 benzothiophène (16) par action de l'anhydride carbonique et au N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2 benzothiényl glyoxylique-3 (17) par action du N,N-diéthylloxamate d'éthyle.

Par contre, par action du n-butyllithium et du N,N-diméthylacétamide sur le dioxolanne du bromo-3 formyl-2 benzothiophène (15) il a été impossible d'accéder à l'acétyl-3 formyl-2 benzothiophène (13).

Cet échec est à rapprocher de celui que nous avons observé également au cours de la tentative de synthèse de l'acétyl-2 formyl-3 benzothiophène à partir de l'aldéhyde (7).

De ces deux échecs, on peut tirer la conclusion que les organolithiés intermédiaires se forment avec de très bons rendements en 2 comme en 3 mais que, par contre, l'acétylation ne s'effectue pas. La chose peut sembler étonnante, étant donné la relative facilité avec laquelle nous avons préparé l'acétyl-2 benzothiophène ou l'acétyl-3 benzothiophène par l'intermédiaire d'organolithiens. Il serait possible d'expliquer cette contradiction par un phénomène d'encombrement stérique mais cette hypothèse n'est pas à retenir car les réactions sont positives avec des substituants bien plus encombrants tels que le groupement N,N-diéthyl glyoxylamide.

(b) *Dérivés dicarboxylés symétriques.* Ces dérivés (dialdéhyde et diacide) sont obtenus par l'intermédiaire du benzothiényldilithium-2,3 (5) préparé soit à partir du bromo-3 benzothiophène (2) soit à partir du dibromo-2,3 benzothiophène (3).

(1) *Diformyl-2,3 benzothiophène (18).* Cet aldéhyde peut être préparé avec un rendement de 65% à partir du bromo-3 benzothiophène (2) qui est traité par deux équivalents de n-butyllithium puis par le N,N-diméthylformamide. Il peut être obtenu aussi avec un rendement de 51% quand le dibromo-2,3 benzothiophène (3) est traité par les mêmes réactifs.

(2) *Dicarboxy-2,3 benzothiophène (19).* De même, ce diacide a été synthétisé par lithiation et carbonatation soit à partir du bromo-3 benzothiophène (2)¹⁶ avec un rendement de 31%, soit à partir du dibromo-2,3 benzothiophène (3) avec un rendement de 80%.

On peut remarquer qu'il existe des différences de rendement très notables entre les réactions de carbonatation (80%) et de formylation (51%) effectuées à partir du dibromo-2,3 benzothiophène (3). En outre, alors que la carbonatation conduit à un diacide pur, on observe la présence d'une quantité importante de corps secondaires à l'issue de la formylation.

Afin d'essayer d'expliquer ces variations, nous avons envisagé deux hypothèses qui ont été vérifiées par une étude expérimentale. Cette étude a porté sur les dérivés formylés qui ont l'avantage d'être directement analysable en chromatographie en phase gazeuse alors que les acides auraient dû préalablement être estérifiés. Dans tous les cas, les réactions de formylation ont été effectuées après interconversion halogène-métal entre le dibromo-2,3 benzothiophène (3) et le n-butyllithium, à -30° pendant 1 hr.

Première hypothèse. Le premier atome de lithium introduit en position 2 par interconversion halogène-métal pourrait entraîner une désactivation de la position 3 vis à vis d'une attaque nucléophile par suite de l'effet électrodonneur du métal.

Dans le but de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, nous avons dans une première expérience hydrolysé à 0° le produit de la réaction entre le n-butyllithium et le dibromobenzothiophène. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse montre que c'est un mélange constitué de 71% de benzothiophène et de 29% de bromo-3 benzothiophène.

Ce résultat nous permet d'éliminer cette hypothèse car la présence de 71% de benzothiophène montre de toute évidence que le benzothiényl dilithium-2,3 est formé au moins dans la même proportion.

Deuxième hypothèse. Lorsque la température remonte au dessus de -30° , il pourrait se produire des échanges secondaires entre le dérivé dilithié initialement

formé et le dibromobenzothiophène qui n'a pas réagi au cours de l'interconversion halogène-métal. Une réaction secondaire analogue a déjà été décrite par Gronowitz *et al.* sur des dérivés halogénés du thiophène.¹⁷

Nous avons effectué des réactions de formylation dans différentes conditions de température et de temps: 1 hr au reflux, 5 h à 0°, et 15 h à -30°. La composition en pourcentage des produits bruts de réaction a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats réunis dans le Tableau 2, appellent les remarques suivantes:

La proportion de diformylbenzothiophène (18) varie en fonction inverse de la température.

La proportion de dérivés bromés en 3 (bromo-3 benzothiophène (2) et bromo-3 formyl-2 benzothiophène (14) augmente avec la température.

A ce point de notre étude, il semble donc que le dérivé dilithié se fasse avec un rendement supérieur à 80% ce que nous savions déjà grâce à la carbonatation où le rendement en produit purifié est de 80%. D'autre part, dans les réactions effectuées à 0° ou au reflux de l'éther, la présence de dérivés bromés en 3 dans des proportions importantes nous amène à proposer un mécanisme d'échange secondaire qui intervient lorsque la température est supérieure à -30°.

TABLEAU 2

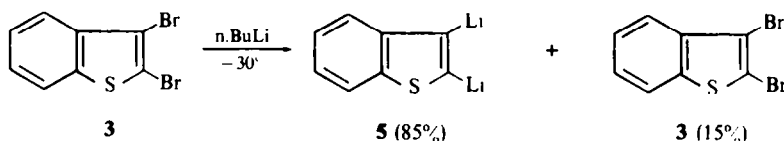
Operation N°	Conditions de réaction	Rendement en diformyl-2,3 benzothiophène	Rendement en formyl-2-bromo-3 benzothiophène	Rendement en bromo-3 benzothiophène
1 ^a	Reflux, 1 hr	51%	25%	14.7%
2 ^b	0°-5 hr	62%	6%	24%
3	-30°, 15 hr	89%	—	11%

Produits de réaction obtenus par formylation du benzothiényl dilithium dans différentes conditions.

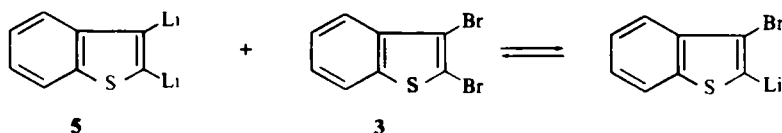
^a Cette opération conduit aussi à deux dérivés benzothiophéniques non identifiés (1% et 9%).

^b Cette opération conduit aussi à un dérivé benzothiophénique non identifié (8%).

A -30° l'échange halogène-métal entre le dibromobenzothiophène (3) et le *n*-butyllithium donne environ 85% de dérivé dilithié (5).



Au cours de la remontée de température précédant l'hydrolyse il se produit un échange secondaire entre le dérivé dilithié et le dibromobenzothiophène non attaqué.



Si l'on admet que cet échange secondaire se fait complètement, la proportion de dérivé bromé en -3 et lithié en -2 ne peut être au maximum que de 30%. De fait, dans l'opération n° 2, nous trouvons du bromo-3 benzothiophène et du bromo-3 formyl-2 benzothiophène dans la proportion globale de 30%. Or ces deux dérivés ne peuvent provenir que du bromo-3 benzothiényl lithium-2 lui-même issu de la réaction secondaire.

Il faut remarquer que dans l'opération n° 3, la présence de bromo-3 benzothiophène pourrait sembler contradictoire puisque le mécanisme que nous proposons implique la présence de dibromo-2,3 benzothiophène. Nous pensons que celui-ci après avoir réagi avec le n-butyllithium non utilisé dans l'interconversion, donne du bromo-3 benzothiényllithium-2 qui est hydrolysé en bromo-3 benzothiophène à la fin de la réaction.

Benzothiénylpyridazines

Synthèse des benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazines.

Pour effectuer la synthèse des benzothiénylpyridazines on pouvait envisager les différentes méthodes décrites pour la préparation des pyridazines et de leurs homologues.

Nous en avons retenu deux qui ont montré leur efficacité dans la préparation des thiéno (2,3-d) et (3,4-d) pyridazines,^{9,18} des thiazolo (4,5-d) pyridazines^{19,20} et des furo (2,3-d) et (3,4-d) pyridazines.^{7,21}

La première méthode est une synthèse bimoléculaire qui consiste à condenser les dérivés dicarbonylés, aldéhydes ou cétones, avec l'hydrazine. La seconde met en jeu des réactions de dégradation ménagée de benzothiénylpyridazines substituées sur le cycle pyridazinique.

Le premier type de réaction permet la préparation du noyau fondamental, la benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (1) à partir du diformyl-2,3 benzo (b) thiophène (18).

La cyclisation du dérivé diformylé en benzothiénylpyridazine s'effectue très facilement avec un rendement de 60% par action de l'hydrazine dans EtOH à reflux.

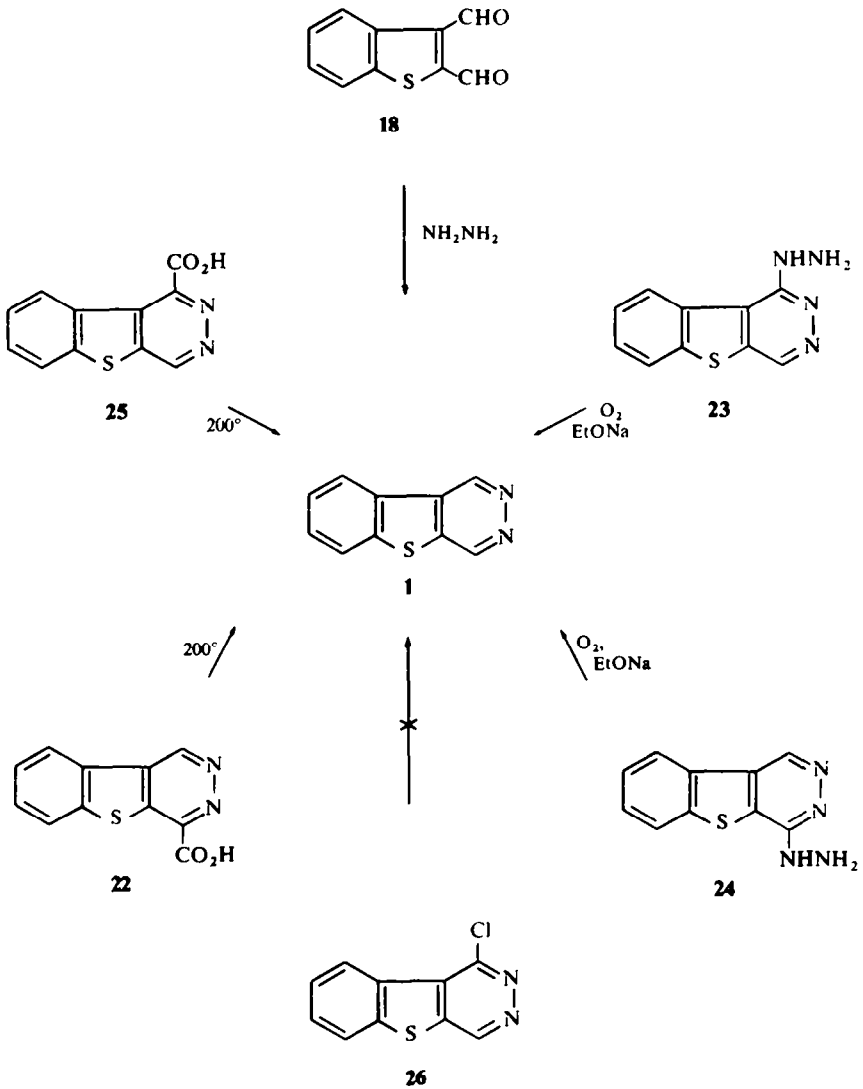
Au moyen de cette méthode, il est également possible de préparer la N,N-diéthylcarboxamido-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (20) à partir du N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2 benzothiényl-glyoxylique-3 (17) et la N,N-diéthylcarboxamido-4 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (21) à partir du N,N-diéthylamide de l'acide formyl-3 benzothiényl glyoxylique-2 (12). L'amide (21), par hydrolyse alcaline, a conduit à la carboxy-4 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (22) (Tableau 4). De même, en condensant l'acétyl-3 formyl-2 benzo (b) thiophène (13) et l'hydrazine, nous avons préparé la méthyl-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine.

La seconde méthode, basée sur des réactions de dégradation ménagée, fait intervenir soit les hydrazino-1 et -4 benzothiénylpyridazines soit la carboxy-4 benzothiénylpyridazine.

L'hydrazino-1 benzothiénylpyridazine (23) dont la préparation sera étudiée ultérieurement conduit par chauffage au reflux en milieu alcalin dans l'éthanol avec un barbotage d'oxygène à la benzothiénylpyridazine (1). Le dérivé hydraziné en position 4 (24) traité dans des conditions identiques conduit au même résultat.

Cette réaction, étudiée de manière extensive par Albert et Catteral²² a été retrouvée

TABLEAU 3



d'une façon constante avec les dérivés hydrazinés des thiéno pyridazines,¹⁸ des furopyridazines²¹ et des thiéno pyrimidines.²³

Le chauffage à 200° sous vide de la carboxy-4 benzo [1] thiéno (2,3-*d*) pyridazine (22) ainsi que celui de son isomère (25) conduit par décarboxylation à la benzo [1] thiéno (2,3-*d*) pyridazine (1).

Par contre, il ne nous a pas été possible d'obtenir la benzothiéno pyridazine à partir des chloro-1 et chloro-4 benzothiéno pyridazines par hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié à 5% même sous 75 Kg d'hydrogène à la température ambiante.

La benzo [1] thiéno (2,3-*d*) pyridazine (1) est un produit très stable qui résiste à l'hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié ou de nickel de Raney

même sous 100 Kg d'hydrogène à 80° ; il résiste également à la désulfuration en présence de nickel de Raney alors que le benzothiophène est très facilement dégradable par ce procédé.

La benzothiényridazine se comporte comme un dérivé monobasique, elle donne un monoiodométhylate, un monochlorhydrate et un monobromhydrate.

Alors que l'étude de la phtalazine, des thiéno- et furopyridazines a montré une désactivation importante du cycle diazinique et du cycle accolé, la benzothiényridazine présente une bonne sensibilité aux attaques électrophiles. Elles ont lieu sur le cycle benzénique: l'hétérocycle réagit avec l'acide de Nordhausen, l'acide nitrique ou le brome pour donner les dérivés sulfonés, nitrés ou bromés correspondants dont la structure sera publiée ultérieurement.

Dans le cas de la phtalazine, des furo- ou thiényridazines l'inertie vis à vis des substitutions électrophiles a été expliquée par la désactivation due aux deux atomes d'azote adjacents du cycle diazinique à fort caractère électronégatif; en outre cet effet se transmet avec beaucoup de facilité au cycle voisin. Dans la benzothiényridazine, la désactivation due aux deux atomes d'azote est très importante sur les carbones 1 et 4 du cycle diazinique, par contre elle est atténuée sur le cycle benzénique.

Cette diminution d'effet peut être expliquée par l'éloignement relatif de l'homocycle. Cependant, les conditions de préparation des dérivés sulfonés, nitrés et bromés qui exigent parfois des températures élevées indiquent que cette désactivation est malgré tout assez sensible: en effet, il nous a été impossible de préparer des dérivés disubstitués sauf dans le cas de l'acide nitrique; de plus des réactions de substitution électrophile douces telles que les réactions d'acétylation par Friedel Crafts ou de formylation par Vilsmeier-Haack n'ont pas été possibles.

En présence de peroxyde d'hydrogène à 30% en solution dans l'acide acétique à température ambiante, la benzothiényridazine conduit à un mono N-oxyde S-dioxyde. La RMN indique qu'il s'agit d'un mélange de deux isomères dans la proportion de 20% et 80%.

Etude de l'hydrolyse de la N,N-diéthylcarboxamido-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine.

La N,N-diéthylcarboxamido-1 benzothiényridazine (**20**) présente comme son isomère en 4 (**21**) une résistance à l'hydrolyse: elle conduit facilement à son chlorhydrate sans être hydrolysée en acide correspondant après chauffage pendant 1 h dans l'acide chlorhydrique à 20%.

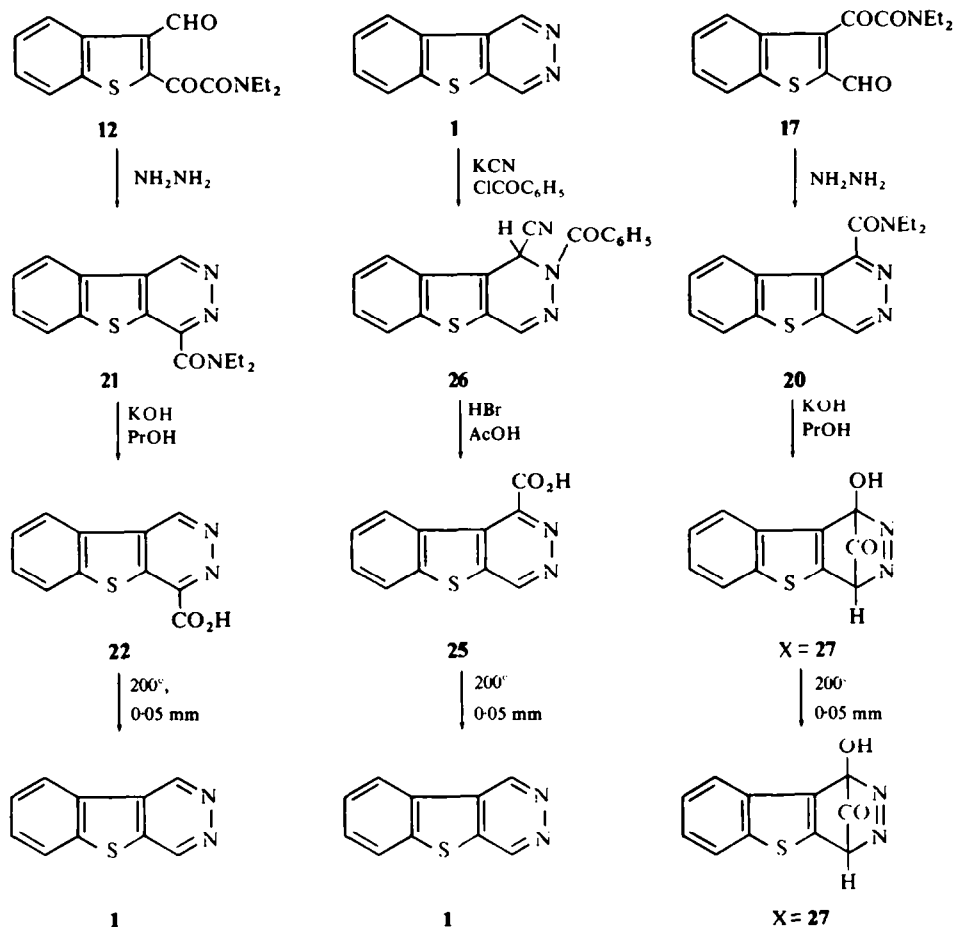
Par chauffage à reflux dans une solution propanolique de potasse, la carboxamido-4 benzothiényridazine (**21**) conduit au sel de potassium de l'acide correspondant puis à l'acide (**22**) (Tableau 4).

Traitée dans des conditions identiques la carboxamido-1 benzothiényridazine (**20**) ou son chlorhydrate conduisent avec de très faibles rendements à un composé semblant être l'acide carboxylique en 1 et que nous appellerons provisoirement le composé X.

Parallèlement, nous avons étudié le comportement de la benzothiényridazine (**1**) dans les conditions de la réaction de Reissert. L'addition nucléophile réalisée avec le cyanure de potassium et le chlorure de benzoyle nous a conduit à l'intermédiaire (**26**) que nous avons hydrolysé en un acide carboxylique pouvant être l'un des deux isomères (**22**) ou (**25**).

A ce point de notre étude nous nous trouvons en présence de trois isomères dont

TABLEAU 4



les analyses centésimales correspondaient toutes à la formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ mais dont les points de fusion, les spectres IR et les spectres de RMN étaient différents.

L'étude de la structure du dérivé obtenu par la réaction de Reissert qui a été effectuée par voie chimique, par RMN et par spectrométrie de masse, nous a amené à remettre en cause la structure du composé X résultant de l'hydrolyse de l'amide (20).

(a) *Etude de la dégradation thermique sous vide.*

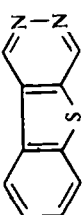
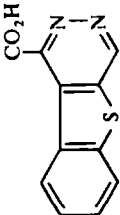
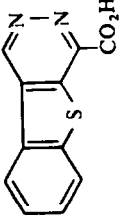
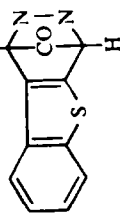
Par chauffage vers 200° sous 0.05 mm, l'acide (22) et le produit de la réaction de Reissert se décarboxylent pour conduire à la benzothiopyridazine. Par contre, le composé X ne subit pas de modification. (Tableau 4).

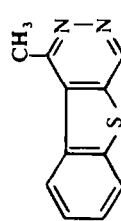
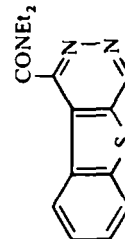
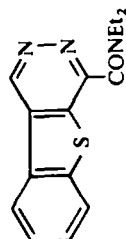
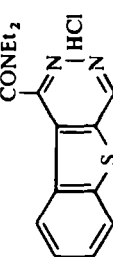
(b) *Etude des spectres de RMN*

Elle nous a permis d'attribuer de façon univoque la structure de l'acide obtenu par la réaction de Reissert. Il s'agit du dérivé (25).

Le spectre de RMN de la carboxy-4 benzo thiéno pyridazine (22) présente 3 massifs

TABLEAU 5. PARAMÈTRES RMN RELATIFS AUX BENZOTHÉNOPYRIDAZINES

Dérivés	Solvant	δ H1	δ H4	δ H6	δ H7 et H8	δ H9	δ Autres protons	J H1H4 (Hz)
	CDCl ₃	9.76 (d)	9.68 (d)	7.90 (m)	7.70 (m)	8.23 (m)	—	1.44
(a)	DMSO-d ₆	10.18 (d)	10.06 (d)	8.25 (m)	7.75 (m)	8.63 (m)	—	1.36
	CF ₃ CO ₂ D	10.28 (d)	10.10 (d)	8.34 (m)	8.06 (m)	8.76 (m)	—	0.96
	DMSO.	—	10.13 (s)	8.42 (m)	7.78 (m)	8.42 (m)	—	—
	DMSO.	10.52 (s)	—	8.55 (m)	7.87 (m)	8.78 (m)	—	—
	DMSO.	—	8.01 (s)	7.53 (m)	7.53 (m)	9.83 (m)	OH : 13.70	—

	DMSO.	—	9.89 (s)	8.38 (m)	7.75 (m)	8.38 (m)	CH ₃ : 3.17 (s)
	DMSO.	—	10.41 (s)	8.47 (m)	7.97 (m)	8.47 (m)	CH ₃ : 0.92 (t) et 1.35 (t) CH ₂ : 3.17 (q) et 3.78 (q)
	DMSO.	10.22 (s)	—	8.26 (m)	7.76 (m)	8.67 (m)	CH ₃ : 1.28 (2t) CH ₂ : 3.66 (q)
	DMSO.	—	10.49 (s)	8.41 (m)	8.03 (m)	8.41 (m)	NH: 5.10 (m)

Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en parties par million par rapport au TMS. Les constantes de couplage sont données en Hertz.

* L'attribution des protons H1 et H4 a été effectuée par étude de l'effet Overhauser entre les protons H1 et H9.³⁰

de protons benzéniques à 7.87 ppm, 8.55 ppm et 8.78 ppm et un singulet attribuable au proton diazinique H_1 à 10.52 ppm. Le déblindage de ce proton ($\Delta\delta = 0.34$ ppm) par rapport à la benzothiénopyridazine s'explique par la présence du groupement acide carboxylique qui possède un fort effet électroattracteur (Tableau 5).

De même, le composé obtenu par la synthèse de Reissert a un spectre de RMN qui montre deux massifs de protons benzéniques à 8.42 et 7.78 ppm et un singulet à 10.13 ppm attribuable au proton diazinique. Par conséquent, il nous est possible d'attribuer la structure d'un acide carboxylique en 1 à ce dérivé (structure 25). On constate, par rapport à la benzothiénopyridazine **1** un léger déblindage du proton H_4 et un blindage ($\Delta\delta = -0.21$ ppm) du proton H_9 ; ce dernier effet est du, par suite de la proximité du groupement COOH, à l'anisotropie du carbonyle.

Nous nous trouvons donc en présence des deux acides carboxyliques isomères en 1 et 4 de la benzothiénopyridazine. Le spectre de RMN du composé *X* montre la présence de deux massifs à 9.83 et 7.53 ppm attribuables aux protons benzéniques et d'un singulet à 8.01 ppm. On relève en outre la présence d'un signal à 13.70 ppm attribuable à un proton de groupement OH. Le singulet à 8.01 ppm ne peut être attribué qu'au proton diazinique. Il faut remarquer le blindage intense qui existe par rapport à l'hétérocycle fondamental ($\Delta\delta \simeq -2$ ppm). Ce déplacement chimique anormal nous a amené à proposer pour le composé *X* une structure cyclique pontée (27).

Il faut remarquer que la formation d'une structure analogue a été observée tout récemment par Yoshina et Maeba²⁴ dans une furo (2,3-*d*) pyridazine.

(c) *Etude des spectres de masse (Tableau 6).*

Nous avons utilisé la spectrométrie de masse pour confirmer cette structure. Les spectres de la benzothiénopyridazine (**1**), de la carboxy-4 benzothiénopyridazine (**22**) et du dérivé (27) nous permettent après un premier examen de distinguer deux types de dégradation de l'ensemble diazinique.

La benzothiénopyridazine présente principalement, outre le pic de l'ion moléculaire à m/e 186, un pic à m/e 158 correspondant à $M-N_2$ et à m/e 157 correspondant à la perte de HCN. On trouve ensuite un pic à m/e 132 qui correspond au cycle benzothiophénique, les pics de masse inférieure sont dûs à des composés de dégradation et de réarrangement du benzothiophène.

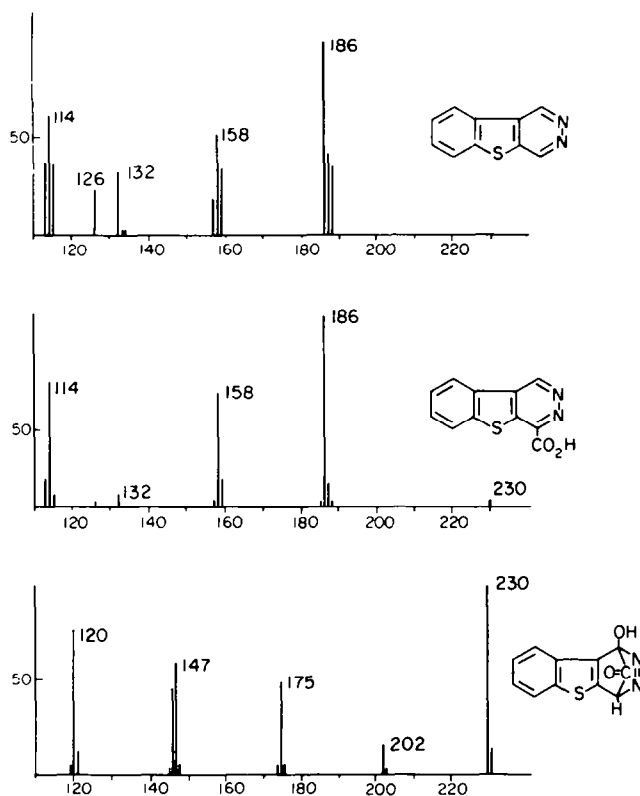
Le spectre de la carboxy-4 benzothiénopyridazine présente en dehors de l'ion moléculaire à m/e 230 (de très faible intensité), un pic à m/e 186 correspondant à $M-CO_2$ (on peut expliquer la perte de CO_2 au lieu de COOH par l'existence d'une forme bis ionique de cet acide.)

Dans ce composé le reste du spectre est exactement identique à celui de la benzothiénopyridazine.

Au contraire le spectre du dérivé (27) montre un ion moléculaire très abondant à m/e 230. Nous voyons ensuite apparaître un pic de faible intensité à m/e 202 correspondant à $M-CO$ puis un pic de forte intensité à m/e 175 qui représente la perte de $CO + HCN$: nous remarquons enfin deux signaux à m/e 147 et m/e 146 correspondant à un benzothiophène portant un groupe méthène ou méthine.

Nous voyons donc que les dégradations des deux dérivés (22) et (27) suivent des processus tout à fait différents. Ceci prouve que l'acide carboxylique en 4 présente une structure aromatique tricyclique qui après décarboxylation subit la même fragmentation que la benzothiénopyridazine.

TABLEAU 6. SPECTRES DE MASSE DE LA BENZOTHIÉNOPYRIDAZINE DE LA CARBOXY-4 BENZOTHIÉNOPYRIDAZINE ET DE L'HYDROXY-1 DIHYDRO-1,4 CARBONYL-1,4 BENZOTHIÉNOPYRIDAZINE



Dans le composé (27) la présence de fragments différents montre que l'on se trouve vraisemblablement en présence d'une substance où la pyridazine a perdu son caractère aromatique; d'autre part, la présence du pic $M-CO$ confirme l'hypothèse que nous avons émise et nous permet de choisir la structure proposée qui est celle d'une dihydro-1,4 carbonyl-1,4 hydroxy-1 benzo [1] thiéno (2,3-*d*) pyridazine.

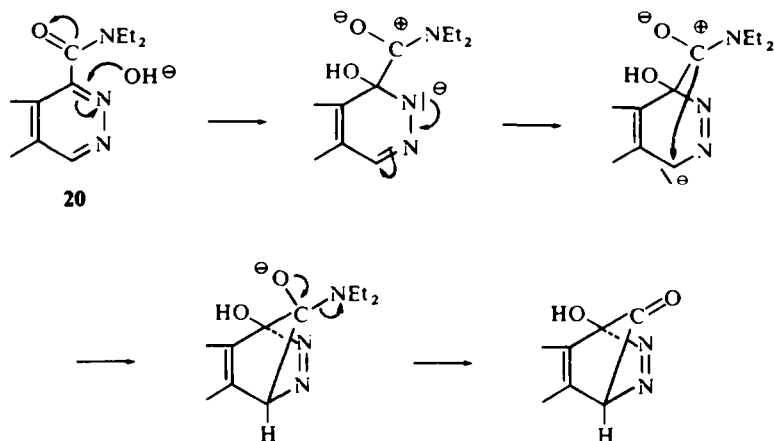
Cette structure nous permet d'envisager le mécanisme de formation suivant :

Il se produit dans un premier temps une attaque nucléophile du carbone 1 du composé (20) par l'ion OH^\ominus (celle-ci est favorisée par les effets électroattracteurs conjugués de l'atome d'azote en 2 et du groupement carbonyle en 1). Il y a ensuite apparition d'une charge négative sur le carbone 4 et attaque du carbanion formé par le carbocation issu de l'ionisation du carbonyle puis départ nucléofuge d'un ion amidure (Tableau 7).

On peut se demander pourquoi cette réaction s'effectue sur l'amide (20) et non sur son isomère en position 4: ceci est dû sans doute à une différence de densité électronique entre les positions 1 et 4, le déficit électronique étant plus important en 1, l'attaque nucléophile initiale est favorisée à ce niveau. L'orientation de la réaction de Reissert qui s'effectue aussi en position 1 confirme cette hypothèse.

D'une manière plus générale cette réaction peut conduire à reconsidérer la nature du cycle diazinique dans la benzothienopyridazine.

TABLEAU 7



Nous avons admis jusqu'à présent que le cycle était de nature aromatique. En examinant cette réaction on peut l'assimiler à une addition 1-4 sur un diène: ceci nous autorise à penser que le cycle diazinique bien qu'ayant un caractère aromatique présente aussi un certain caractère diénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne. Les spectres IR sont faits en KBr ou dans le nujol sur Unicam SP 100, Perkin-Elmer 337 ou Perkin-Elmer 221. Les spectres de RMN ont été mesurés sur Varian A 60; les déplacements chimiques sont exprimés en δ par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont données en Hertz. Les réactions mettant en oeuvre les organolithiens sont faites sous azote dans l'éther anhydre. Les constantes physiques et les paramètres RMN relatifs aux dérivés benzothiophéniques sont relevés dans les Tableaux 8 et 9.

Dicarboxy-2,3 benzothiophène (19). Ce diacide déjà décrit²⁶ est synthétisé par une modification de la méthode de Ried et Bender¹⁶ ou par oxydation du carboxy-3 formyl-2 benzothiophène.

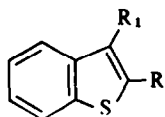
Méthode A. L'interconversion halogène-métal est faite entre une solution de n-butyllithium (4.11 g de Li, 41.1 g n-BuBr, 150 cm³ d'éther) et de 29.2 g de dibromo-2,3 benzothiophène dans 60 cm³ d'éther; température: -25°; temps: 1 h. On verse dans un mélange de 100 g de neige carbonique et de 100 cm³ d'éther. Après 1 h de contact on verse dans 200 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée, extraite à l'éther puis acidifiée par HCl à 10%. Onessore sèche et cristallise dans l'acide acétique. F = 265° - Litt,¹⁶ F = 250°; p = 17.9 g. Rdt = 80% - Spectre IR (nujol) = bande CO à 1685 cm⁻¹.

Méthode B. A une solution d'oxyde d'argent dans 6.5 cm³ d'eau préparée avec 1.53 g de AgNO₃ et 0.72 g de soude on ajoute une solution de sel sodique du carboxy-3 formyl-2 benzothiophène obtenue à partir de 1 g d'acide et de 0.41 g de soude dans 2 cm³ d'eau. Après 5 mm d'agitation violente, on filtre et lave le précipité à l'eau bouillante. Le filtrat est acidifié par HCl à 10%. Le précipité est essoré et séché. On cristallise dans l'acide acétique. F et spectre IR identiques à ceux du diacide obtenu selon la méthode A.

Acétyl-2 benzothiophène (10). Cette cétone déjà décrite^{27,28} est obtenue par une modification de la méthode de Shirley, Gross et Danzig.²⁸ La métallation est faite entre une solution de n-BuLi (7 g de Li, 70 g de n-BuBr, 150 cm³ d'éther) et de 45 g de benzothiophène dans 100 cm³ d'éther. On chauffe au reflux 1 h. Après addition de 30.4 g de N,N-diméthylacétamide dans 50 cm³ d'éther, on porte au reflux 2 h. On hydrolyse acidifie par HCl et extrait à l'éther. Cristaux, F = 88°, sublimable à 90° sous 0.05 mm—p = 25 g Rdt = 60%. Spectre IR (nujol) = bande CO à 1660 cm⁻¹.

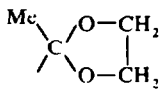
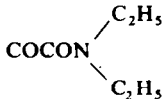
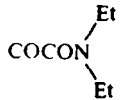
Acétyl-3 benzothiophène (8). La synthèse de cette cétone connue^{15,28,29} a été modifiée. L'interconversion halogène-métal est faite entre une solution de n-BuLi (2.8 g de Li, 28 g n-BuBr, 150 cm³ d'éther) et de 40 g de bromo-3 benzothiophène dans 70 cm³ d'éther; température: -60°, temps: 1 h. On agite 7 h à -60° après addition de 16.6 g de N,N-diméthylacétamide dans 100 cm³ d'éther et hydrolyse en milieu acide. On extrait à l'éther et cristallise dans l'hexane. F = 65°, sublimable à 60° sous 0.5 mm, p = 14.7 g, Rdt = 45%.

TABLEAU 8. PARAMÈTRES RMN RELATIFS AUX DÉRIVÉS BENZOTHIOPHÉNIQUES



R	R ₁	Solvant	δ H4	δ H5 et H6	δ H7	δ Autres protons
CHO	CHO	DMSO-d ₆	8.61 (m)	7.63 (m)	8.12 (m)	CHO: 10.81 (s) et 10.86 (s)
	Br	CDCl ₃	7.66 (m)	7.28 (m)	7.66 (m)	CH: 6.26 (s) CH ₂ : 4.27 (t) et 4.25 (t)
CHO	CO ₂ H	DMSO-d ₆	8.57 (m)	7.63 (m)	8.10 (m)	CHO: 10.73 (s)
CHO	CO ₂ Me	DMSO-d ₆	8.35 (m)	7.37 (m)	7.71 (m)	Me: 3.97 (s)
H ^a		DMSO-d ₆	7.89 (m)	7.39 (m)	7.89 (m)	CH ₂ : 3.93 (m) CH: 6.11 (s)
CO ₂ H	CHO	DMSO-d ₆	8.66 (m)	7.62 (m)	8.13 (m)	CHO: 10.83 (s) COOH: 12.37 (s)
CO ₂ Me	CHO	CDCl ₃	8.60 (m)	7.40 (m)	7.68 (m)	CHO: 10.75 (s) Me: 3.92 (s)

TABLEAU 8—*continué*

R	R ₁	Solvant	δ H4	δ H5 et H6	δ H7	δ Autres protons
CHO		CDCl ₃	8.41 (m)	7.44 (m)	7.82 (m)	CHO: 10.78 (s) Me: 1.89 (s) CH ₂ : 4.03 (m)
CHO	COMe	DMSO-d ₆	8.14 (m)	7.62 (m)	8.14 (m)	CHO: 10.20 (s)
	CHO	DMSO-d ₆	8.54 (m)	7.62 (m)	8.30 (m)	Me: 1.22 (2 t) CH ₂ : 3.48 (2 q)
CHO		CDCl ₃	8.09 (m)	7.75 (m)	8.09 (m)	CHO: 10.65 (s) Me: 1.25 (2 t) CH ₂ : 3.56 (2 q)

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

^a δ H₂ = 7.75 ppm (s).

Dérivés benzo (b) thiophéniques

Diformyl-2,3 benzothiophène (18). Méthode A. (à partir du bromo-3-benzothiophène 2): une solution de n-BuLi est préparée par addition de 47 g (0.341 mole) de n-BuBr dissous dans 100 cm³ d'éther à une suspension de 4.8 g (0.69 at.) de Li, entre 0° et 5°. On ajoute sous agitation une solution de 24.5 g (0.115 mole) de bromo-3 benzothiophène dans 60 cm³ d'éther, en maintenant entre -25° et -30°. On agite pendant 30 mn puis ajoute une solution de 22 g de N,N-diméthylformamide (0.30 mole) dans 100 cm³ d'éther. On agite pendant 15 h à -20°. On hydrolyse en versant dans 400 g de glace pilée puis en acidifiant avec H₂SO₄ à 10% dans l'eau. Le dialdéhyde brut qui précipite est essoré et séché. La phase étherée est décantée et évaporée à sec. Le résidu est dissous dans EtOH à 96° qui est concentré jusqu'à début de cristallisation. On réunit au précipité précédent et recristallise dans EtOH à 96°. Cristaux jaunes, soluble dans le CHCl₃ et le MeOH. p = 15 g (0.079 mole). Spectre IR (KBr): bande CO à 1650 cm⁻¹, bandes principales à 1340, 1185, 1065, 1045, 757 et 725 cm⁻¹.

Méthode B. (à partir du dibromo-2,3 benzothiophène 3). L'interconversion halogène-métal est faite en 1 h à -30° entre une solution de n-BuLi (0.248 mole de n-BuBr, 0.49 at. de Li, 150 cm³ d'éther) et de dibromo-2,3 benzothiophène (0.082 mole dans 60 cm³ d'éther). On ajoute une solution de 0.20 mole de N,N-diméthylformamide dans 100 cm³ d'éther puis chauffe au reflux 1 h. On hydrolyse comme précédemment. Le précipité qui est essoré et séché (p = 19.4 g, F = 110°) est un mélange de diformyl-2,3 benzothiophène et de bromo-3 formyl-2 benzothiophine qui est séparé par recristallisation fractionnée dans l'éther où le bromoaldéhyde est moins soluble. On obtient 3.9 g (0.016 mole) de bromo-3 formyl-2 benzothiophène Rdt = 25%, F = 122° Litt = 123°. Spectre IR (nujol): bande CO à 1670 cm⁻¹, bandes l'éther où le bromoaldéhyde est moins soluble. On obtient 3.9 g (0.016 mole) de bromo-3 formyl-2 benzothiophène, Rdt = 25%, F = 122° Litt²⁵ F = 123°. Spectre IR (nujol): bande CO à 1670 cm⁻¹, bandes

principales à 1305, 1250, 1200, 920, 810, 790 et 765 cm^{-1} . On obtient également 4.5 g (0.024 mole), Rdt = 30% de diformyl-2,3 benzothiophène, dont les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux du dialdéhyde obtenu par la méthode A.

TABLEAU 9. CONSTANTES PHYSIQUES ET RÉSULTATS ANALYTIQUES DES DÉRIVÉS BENZO (b) THIOPHÉNIQUES

R	R ₁	F ^(*)	Formule brute	Rdt %	Conditions de purification	Analyse % (a)		
						C	H	S
CHO	CHO	112	C ₁₀ H ₆ O ₂ S	65	sublimation 170°, 0.05 mm	63.14 63.41	3.18 3.26	
	Br	Huile	C ₁₁ H ₉ BrO ₂ S	90	distillation 175°, 177°, 1 mm	46.32 46.47	3.18 3.08	11.24 11.17
CHO	CO ₂ H	225	C ₁₀ H ₆ O ₃ S	80	recristallisation Acétone	58.26 58.32	2.93 2.87	15.52 15.27
CHO	CO ₂ Me	100	C ₁₁ H ₈ O ₃ S	90	sublimation 80°, 0.01 mm	60.00 60.09	3.66 3.73	14.53 14.54
H		Huile	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S	80	distillation 140°, 142°, 0.7 mm	64.07 64.30	4.89 4.90	15.52 15.45
CO ₂ H	CHO	251	C ₁₀ H ₆ O ₃ S	75	recristallisation Acétone	58.26 58.26	2.93 2.92	15.52 15.67
CO ₂ Me	CHO	Huile	C ₁₁ H ₈ O ₃ S	90	distillation 190°, 0.05 mm	60.00 60.22	3.66 3.88	14.53 14.83
CHO		104	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S	90	recristallisation Hexane	62.90 62.60	4.87 4.92	12.76 12.78
CHO	COMe	112	C ₁₁ H ₈ O ₂ S	95	recristallisation EtOH	64.70 64.76	3.95 4.15	15.65 15.65
	CHO	96	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ S	59	recristallisation Ether	62.28 62.13	5.23 5.19	11.06 11.21
CHO		92	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ S	70	recristallisation Benzène	62.28 62.27	5.23 5.43	11.06 10.98

* Analyse = ligne supérieure, pourcentages théoriques; ligne inférieure, pourcentages trouvés.

^b Br % Calc. 28.02, Tr. 28.34.

^c N% Calc. 4.84, Tr. 4.67.

^d N% Calc. 4.84, Tr. 4.77.

(*Bromo-3' benzothiényl-2'-2-dioxolanne-1,3* (15). Une solution de 55 g (0.228 mole) de bromo-3 formyl-2 benzothiophène et de 13 cm³ (0.23 mole) d'éthylène-glycol dans 300 cm³ de benzène est chauffée au reflux pendant 6 h avec entraînement azéotropique en présence de quelques cristaux d'acide p-TSOH. Après évaporation à sec sous vide, on dissout le résidu dans 100 cm³ de CHCl₃ et lave la phase organique avec 150 cm³ d'eau. On sèche sur sulfate disodique anhydre et évapore sous vide. Le résidu est rectifié sous vide. Huile jaune pâle, soluble dans l'éther, l'acétone et le MeOH. p = 60 g (0.212 mole). Spectre IR (KBr): bandes principales à 2940, 2880, 1700, 1660, 1355, 1190, 1150, 1080, 1055, 935, 745 et 720 cm⁻¹.

Carboxy-3-formyl-2-benzothiophène (16). A une solution de n-BuLi dans 200 cm³ d'éther préparée avec 0.655 at. de Li et 0.33 mole de n-BuBr puis refroidie à -60°, on ajoute sous agitation une solution de 0.212 mole de (bromo-3' benzothiényl-2'-2 dioxolanne-1,3 dans 200 cm³ d'éther et agite pendant 1 h. On verse ensuite dans un mélange de 100 g de neige carbonique et de 100 cm³ d'éther. Après 2 h de contact, on hydrolyse en milieu acide. Le précipité est essoré et chauffé à ébullition pendant 10 mn dans un mélange de 10 cm³ HCl 10N, de 100 cm³ d'eau et de 150 cm³ d'acétone. Après refroidissement, on essore et sèche le précipité. Cristaux jaunes, p = 35 g (0.192 mole). Spectre IR (nujol): bande CO très intense à 1670 cm⁻¹, bandes principales à 1595, 1505, 1335, 1280, 1240, 1200, 1160, 1065, 790 et 750 cm⁻¹.

Carbométhoxy-3-formyl-2-benzothiophène. On ajoute par fractions et sous agitation 1 g (0.0049 mole) de carboxy-3 formyl-2 benzothiophène à une solution de 0.5 g (0.012 mole) de CH₂N₂ dans 20 cm³ d'éther maintenu entre 0° et 5°. Après 1 h, on filtre les impuretés et évapore à sec sous vide. Le résidu est traité par une solution aqueuse de soude 2N. On essore, sèche et recristallise l'insoluble dans l'éther. Cristaux jaunes, p = 1 g (0.0045 mole). Spectre IR (nujol): bandes CO à 1720 et 1670 cm⁻¹.

(*Benzothiényl-3'-2 dioxolanne-1,3*. On opère comme pour le dérivé 15 sur une solution de 31.2 g de formyl-3 benzothiophène et de 11.5 cm³ d'éthylène glycol dans 200 cm³ de benzène. Huile jaune soluble dans l'éther et l'acétone. Spectre IR (KBr): bandes principales à 2935, 2890, 1660, 1450, 1090, 1060, 1040, 1025, 850, 750 et 725 cm⁻¹.

Carboxy-2-formyl-3-benzothiophène (11). On opère comme pour le dérivé (16) avec une solution de 150 cm³ de n-BuLi dans l'éther (Li, 1.5 g et BuBr, 15 g) refroidie à -35° et traitée pendant 1 h 30 avec une solution de 15 g de (benzothiényl-2'-2 dioxolanne-1,3 dans 50 cm³ d'éther. Cristaux jaunes, solubles dans AcOH, sublimable à 200 sous 0.05 mm. Spectre IR (KBr): bande CO à 1660 cm⁻¹, bandes principales à 1500, 1395, 1260, 1240, 1135, 1105, 865 et 750 cm⁻¹. Ester méthylique, huile jaune, spectre IR (KBr): bandes CO à 1710 et 1660 cm⁻¹.

(*Formyl-2'-benzothiényl-3'-2 méthyl-2-dioxolanne-1,3*. La métallation est effectuée aux dépens d'une solution de n-BuLi (0.69 g de Li, 6.9 g de n-BuBr, 100 cm³ d'éther) et de 6 g de (benzothiényl-3'-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 dans 30 cm³ d'éther; température = -35°; temps = 1 h. On ajoute une solution de 13.8 g de N,N-diméthylformamide dans 50 cm³ d'éther, laisse remonter la température à 0° et porte au reflux 1 h. On hydrolyse en milieu acide et extrait au CHCl₃. Cristaux solubles dans l'acétone et le MeOH, sublimable à 110° sous 0.05 mm. Spectre IR = bande CO à 1655 cm⁻¹, bandes principales à 2970, 2900, 1505, 1370, 1180, 1110, 1030, 1015, 940, 765 et 730 cm⁻¹.

Acétyl-3 formyl-2-benzothiophène (13). A une solution de 1 g du dérivé précédent dans 15 cm³ d'acétone portée à ébullition, on ajoute 2 cm³ d'une solution HCl 2N. On concentre à demi-volume et laisse refroidir. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché. Cristaux incolores, sublimables à 100° sous 0.05 mm. Spectre IR (nujol) = bande CO à 1670 cm⁻¹, bandes principales à 1190, 1155, 1030, 1020, 950, 890, 770 et 735 cm⁻¹.

N,N-diéthylamide de l'acide formyl-3-benzothiényl glyoxylique-2 (12). La métallation est faite aux dépens d'une solution de n-BuLi (0.5 g de Li, 5 g de n-BuBr, 40 cm³ d'éther) et de 5.1 g de (benzothiényl-3'-2 dioxolanne-1,3 dans 30 cm³ d'éther; température = -30°, temps = 15 mn. On ajoute ensuite une solution de 5 g de N,N-diéthylxamate d'éthyle dans 50 cm³ d'éther et agite 1 h à -30° puis 2 h à 0°. On hydrolyse en milieu acide et extrait à l'éther. Critaux jaunes, sublimables à 180° sous 0.05 mm. p = 4.1 g. Spectre IR (KBr) = bandes CO à 1665 et 1635 cm⁻¹, bandes principales à 2970, 2930, 1770, 1495, 1375, 1195, 1140, 1065, 750 et 725 cm⁻¹.

N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2-benzothiényl glyoxylique-3 (17). On opère la réaction d'interconversion entre le BuLi et le (bromo-3' benzothiényl-2'- dioxolanne comme dans le cas de la métallation précédente. Après addition de la solution étherée de N,N-diéthylxamate d'éthyle, on agite 2 h à -50° puis 2 h à -30°. On hydrolyse en milieu acide et extrait à l'éther. On concentre à sec sous vide, ajoute au résidu 30 cm³ d'acétone puis 100 cm³ HCl à 10% dans l'eau et chauffe au reflux 10 mn. On extrait à l'éther. Cristaux jaunes, sublimables à 150° sous 0.05 mm. Spectre IR (KBr) = bandes CO à 1665 et 1625 cm⁻¹, bandes principales à 2970, 2930, 1770, 1500, 1450, 1360, 1260, 1195, 1095, 740 et 720 cm⁻¹.

Benzothienopyridazines

Benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (1). *Méthode A.* A une solution de 9 g (0.047 mole) de diformyl-2,3 benzothiophène dans 160 cm³ EtOH à 96°, on ajoute 3.75 cm³ (0.075 mole) d'hydrazine hydratée et on porte au reflux sous agitation. La solution est évaporée à sec sous vide, le résidu est lavé à l'eau; essoré et recristallisé dans EtOH. Cristaux incolores, F = 126°, soluble dans le MeOH et l'acétone, sublimable à 115° sous 0.05 mm. p. = 5.3 g (0.028 mole). Rdt = 60%; (Calc. C₁₀H₆N₂S: C, 64.51; H, 3.25; N, 15.05; S, 17.19. Tr: C, 64.30; H, 3.43; N, 15.01; S, 17.08%). Spectre IR (KBr): Bandes à 1590, 1505, 1420, 1340, 1310, 1220, 1025, 955, 765, 740, 725 et 625 cm⁻¹.

Méthode B. On chauffe au reflux pendant 2 h en faisant barboter un courant d'oxygène 1 g (0.0042 mole) d'hydrazino-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine dans une solution de NaOEt préparée à partir de 0.2 g (0.0088 at) de Na et de 50 cm³ EtOH. Après refroidissement on concentre à sec sous vide, lave le résidu à l'eau et recristallise dans EtOH. Cristaux incolores, F = 126°, p = 0.6 g (0.0032 mole), Rdt = 70%. Le spectre IR est identique à celui du produit obtenu par la méthode A.

Méthode C. On opère comme dans la méthode B sur 1 g d'hydrazino-4 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine. F = 126°, p = 0.5 g, Rdt = 65%. Le spectre IR est identique à celui du produit obtenu par la méthode A. Monoiodométhylate: cristaux jaunes, F = 282° (MeOH); (Calc. C₁₁H₉IN₂S: C, 40.25; H, 2.76; I, 38.67. Tr: C, 40.34; H, 2.51; I, 38.99%). Spectre IR (nujol): Bandes à 1600, 1585, 1305, 1240, 1100, 1000, 990, 955, 890, 875 et 775 cm⁻¹.

Monochlorhydrate: cristaux incolores, F = 190° (EtOH). (Calc. C₁₀H₇ClN₂S: C, 53.93; H, 3.16; Cl, 15.92. Tr: C, 53.68; H, 3.30; Cl, 15.85%). Spectre IR (nujol): bande NH à 3430 cm⁻¹, bandes à 1620, 1590, 1340, 1305, 1125, 1035, 800, 770 et 750 cm⁻¹. Monobromhydrate: cristaux incolores, F = 255° (MeOH). (Calc. C₁₀H₇BrN₂S: C, 44.95; H, 2.64; Br, 29.91. Tr: C, 45.20; H, 2.67; Br, 29.92%).

Méthyl-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine. Une solution de 0.6 g (0.019 mole) d'hydrazine hydratée dans 5 cm³ EtOH à 96° est ajoutée à une solution de 2 g (0.0098 mole) de formyl-2 acétyl-3 benzo (b) thiophène dans 50 cm³ EtOH à 96° et portée au reflux pendant 2 h. On évapore à sec sous vide et le résidu est cristallisé dans le benzène. Cristaux incolores, F = 184°, soluble dans le MeOH, sublimable à 185° sous 0.05 mm. p. = 1.86 g (0.0093 mole). Rdt = 95%. (Calc. C₁₁H₈N₂S: C, 65.99; H, 4.03; N, 13.99; S, 15.98. Tr: C, 65.85; H, 4.12; N, 13.88; S, 16.25%). Spectre IR (KBr): Bandes à 1580, 1505, 1425, 1360, 1235, 1190, 1050, 900, 775 et 745 cm⁻¹. Monoiodométhylate: cristaux jaunes, F = 300° (MeOH). (Calc. C₁₂H₁₁IN₂S: C, 42.11; H, 3.24; I, 37.08. Tr: C, 41.89; H, 3.21; I, 36.93%). Spectre IR (KBr): Bandes à 1580, 1510, 1320, 1230, 775 et 740 cm⁻¹.

Monochlorhydrate: cristaux incolores, F = 230° (EtOH). (Calc. C₁₁H₈ClN₂S: C, 55.81; H, 3.83; Cl, 14.97. Tr: C, 55.84; H, 3.63; Cl, 14.83%). Spectre IR (KBr): Bande C = NH⁺ à 2580, et 2375 cm⁻¹; bandes à 1495, 1380, 1305, 1200, 1015, 775 et 740 cm⁻¹.

N-Oxyde du benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine-dioxyde-5,5. A une solution de 1 g (0.0054 mole) de benzo [b] thiéno (2,3-d) pyridazine dans 50 cm³ AcOH on ajoute 30 cm³ d'une solution aqueuse de H₂O₂ à 30%. On concentre à demi volume et on essore les cristaux formés. On recristallise dans AcOH. Cristaux jaunes, F = 307°, p = 0.9 g (0.0038 mole). Rdt = 72%. (Calc. C₁₀H₆N₂O₃S: C, 51.29; H, 2.58; N, 11.96; S, 13.66. Tr: C, 51.12; H, 2.57; N, 11.80; S, 13.56%). Spectre IR (nujol): Bandes à 1600, 1325, 1260, 1160, 1000, 785, et 720 cm⁻¹. Spectre de RMN (CF₃ COOD): H₇, H₈ et H₆ massif à 8.22 ppm et 7.93 ppm; H₉ = 8.60 ppm (m); H₄ = 9.54 ppm (s); H₁ = 9.85 ppm (s).

N,N-Diéthyl carboxamido-4 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (21). On chauffe au reflux pendant 5 h une solution de 1 g (0.0046 mole) du dérivé (12) et de 1 g (0.037 mole) d'hydrazine hydratée dans 20 cm³ de propanol. Après refroidissement, on concentre à sec sous vide, le résidu est cristallisé dans l'éther. Cristaux jaunes, F = 140°, sublimable à 200° sous 0.1 mm, p = 0.6 g (0.0021 mole). Rdt = 45%. (Calc. C₁₅H₁₅N₃OS: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73; S, 11.21. Tr: C, 63.23; H, 5.38; N, 14.71; S, 11.39%). Spectre IR (KBr): Bande CO à 1600 cm⁻¹, bandes à 2970, 2930, 1510, 1475, 1425, 1200, 1110, 1045, 805, 765 et 735 cm⁻¹.

Carboxy-4 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (22). On chauffe au reflux pendant 3 h 1 g (0.0032 mole) du dérivé (21) dans 30 cm³ d'une solution propanolique de KOH à 10°... Après refroidissement, on essore le précipité et acidifie. On purifie par transformation de l'acide obtenu en son sel de Na puis par acidification. Cristaux incolores, F = 220°, p = 0.6 g. Rdt = 55%. (Calc. C₁₁H₆N₂O₃S: C, 57.40; H, 2.63; N, 12.17; S, 13.90. Tr: C, 57.13; H, 2.77; N, 12.06; S, 13.88%). Spectre IR (KBr): Bande CH à 3040 cm⁻¹; bande CO à 1630 cm⁻¹; bandes à 1590, 1500, 1315, 1230, 1050, 765 et 730 cm⁻¹.

N,N-Diéthyl carboxamido-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (20). On chauffe au reflux pendant 3 h une solution de 1 g (0.0046 mole) du dérivé (17) et de 1 g (0.037 mole) d'hydrazine hydratée dans 20 cm³ de propanol. Après refroidissement, on concentre à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans un mélange

MeOH-éther (1-1). Cristaux incolores, $F = 148^\circ$, sublimable à 160° sous 0-05 mm, $p = 0.3$ g (0-00105 mole). Rdt = 25%. (Calc. $C_{15}H_{15}N_3OS$: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73; S, 11.21. Tr: C, 63.02; H, 5.29; N, 14.52; S, 11.42%). Spectre IR (KBr): Bandes CH à 3070, 2970, et 2930 cm^{-1} ; bande CO à 1625 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1470, 1425, 1265, 1120, 1060, 900, 815, 790, et 750 cm^{-1} .

Chlorhydrate de la N,N-diéthyl carboxamido-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine. On chauffe au reflux pendant 1 h une solution de 1 g (0-0035 mole) du dérivé (20) dans 50 cm^3 HCl à 20% et 30 cm^3 de propanol. Après refroidissement on essore, sèche et recristallise le précipité dans EtOH. Cristaux incolores, $F = 197^\circ$, $p = 0.86$ g (0-0027 mole). Rdt = 75%. (Calc. $C_{15}H_{16}ClN_3OS$: C, 55.97; H, 5.01; Cl, 11.01. Tr: C, 55.90; H, 4.97; Cl, 10.88%). Spectre IR (KBr): Bande CH à 2965 cm^{-1} ; bandes NH à 2045 et 1940 cm^{-1} ; bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes à 1550, 1450, 1320, 1250, 1150, 780 et 740 cm^{-1} .

Hydroxy-1 dihydro-1,4 carbonyl-1,4 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (27). On chauffe au reflux pendant 5 h 0.8 g (0-0025 mole) du dérivé (20) dans 20 cm^3 d'une solution propanolique de KOH à 10%. On concentre à sec sous vide, le résidu est acidifié par une solution aqueuse HCl à 10%, essore, sèche et recristallise dans EtOH. Cristaux incolores, $F = 220^\circ$, $p = 0.2$ g (0-00087 mole). Rdt = 35%. (Calc. $C_{11}H_8N_2O_2S$: C, 57.40; H, 2.63; N, 12.17; S, 13.90. Tr: C, 57.23; H, 2.57; N, 12.14; S, 13.97%). Spectre IR (KBr): Bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes à 1575, 1550, 1365, 1135, 975, 895, 780 et 745 cm^{-1} .

Cyano-1-dihydro-1,2-benzoyl-2-benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (26). A une suspension de 1.8 g (0-01 mole) de benzothiénopyridazine dans 15 cm^3 de CH_2Cl_2 , on ajoute une solution de 2.6 g (0-04 mole) de KCN dans 4 cm^3 d'eau puis on ajoute sous agitation 3.8 g (0-025 mole) de chlorure de benzoyle et on laisse agiter 12 h à température ambiante. On extrait la solution au $CHCl_3$, la solution chloroformique est lavée à l'eau, puis par une solution diluée d'HCl et par une solution aqueuse de NaOH. On évapore à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans l'acétone. Cristaux blancs, $F = 240^\circ$, $p = 0.65$ g (0-0020 mole). Rdt = 21%. (Calc. $C_{18}H_{11}N_3OS$: C, 68.14; H, 3.49; N, 13.24; S, 10.08. Tr: C, 67.93; H, 3.59; N, 13.04; S, 10.23%). Spectre IR (nujol): Bande CO à 1650 cm^{-1} ; bandes à 1140, 980, 890, 790 et 725 cm^{-1} .

Carboxy-1 benzo [1] thiéno (2,3-d) pyridazine (25). A une solution de 0.7 g (0-0022 mole) du dérivé (26) dans 2 cm^3 AcOH on ajoute 2 cm^3 HBr concentré ($d = 1.7$) puis on porte au reflux pendant 15 mm. Après refroidissement, on essore le précipité formé et le remet en suspension dans l'eau. On alcalinise par de l'ammoniaque diluée et chauffe jusqu'à début de reflux. On sépare l'insoluble et acidifie les eaux-mères. Le produit cristallise par refroidissement. Cristaux incolores, $F = 190^\circ$, $p = 0.05$ g (0-00022 mole). Rdt = 10%. (Calc. $C_{11}H_6O_2N_2S$: C, 57.40; H, 2.63; N, 12.17; S, 13.90. Tr: C, 57.63; H, 2.61; N, 12.43; S, 14.21%).

Remerciements—Ces recherches ont été réalisées dans le cadre de la convention N° 68-34-460-00-480-75-01 passée avec la DRME à laquelle nous exprimons nos plus vifs remerciements.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ E. H. Huntress et W. M. Hearon, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2762 (1941)
- ² K. Gewald et G. Neumann, *Chem. Ber.* **101**, 1933 (1968)
- ³ F. Eloy et A. Deryckere, *Helv. Chim. Acta* **53**, 645 (1970)
- ⁴ K. Clarke, C. G. Hugues, A. J. Humphries et R. M. Scrowston, *J. Chem. Soc. (C)*, 1013 (1970)
- ⁵ W. Herz et L. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5122 (1953)
- ⁶ F. Sauter et W. Deinhammer, *Monatsh. Chem.* **101**, 544 (1970)
- ⁷ M. Robba et M. C. Zaluski, *Bull. Soc. Chim.* 4959 (1968)
- ⁸ M. Robba, M. C. Zaluski, B. Roques et M. Bonhomme, *Ibid.* 4004 (1969)
- ⁹ M. Robba, B. Roques et M. Bonhomme, *Bull. Soc. Chim.* 2495 (1967)
- ¹⁰ M. Robba, B. Roques et Y. Le Guen, *Bull. Soc. Chim.* 4220 (1967)
- ¹¹ J. Szmuszkovicz et E. J. Modest, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 571 (1950)
- ¹² W. Ried et H. Bender, *Chem. Ber.* **88**, 34 (1955)
- ¹³ B. Iddon et R. M. Scrowston, *Adv. Het. Chem.* **11**, 370 (1970)
- ¹⁴ D. A. Shirley et M. J. Danzig, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2935 (1952)
- ¹⁵ R. P. Dickinson et B. Iddon, *J. Chem. Soc. (C)*, 2733 (1968)
- ¹⁶ W. Ried et H. Bender, *Chem. Ber.* **89**, 1574 (1956)
- ¹⁷ S. Gronowitz et B. Holm, *Acta. Chem. Scand.* **23**, 2207 (1969)
- ¹⁸ B. Roques, *Thèse de Doctorat d'Etat es Sciences*, Paris (1968)
- ¹⁹ M. Robba et Y. Le Guen, *Bull. Soc. Chim.* 1491 (1971)

- ²⁰ Y. Le Guen, *Thèse de Doctorat d'Université*, Mention Sciences, Paris (1968)
- ²¹ M. C. Zaluski, *Thèse de Doctorat es Sciences*, Paris (1970)
- ²² A. Albert et G. Catteral, *J. Chem. Soc.* 1533 (1967)
- ²³ M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sevicourt, *Bull. Soc. Chim.* 3630 (1970)
- ²⁴ S. Yoshina et Y. Maeba, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 79 (1970)
- ²⁵ V. V. Ghaisas, B. J. Kane et F. F. Nord, *J. Org. Chem.* **23**, 560 (1958)
- ²⁶ R. Gaertner, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 766 (1952)
- ²⁷ M. W. Farrar et R. Levine, *Ibid.* **72**, 4433 (1950)
- ²⁸ D. A. Shirley, B. H. Gross et M. J. Danzig, *J. Org. Chem.* **23**, 1024 (1958)
- ²⁹ M. Martynoff, *C.R. Acad. Sci.* **236**, 385 (1953)
- ³⁰ G. Dore, M. Bonhomme et M. Robba, *Tétrahedron* à paraître (1972)