

BENZO (1) THIENO[2,3-d]PYRIDAZINES—II

ETUDE DES REACTIONS DE SUBSTITUTION ELECTROPHILE

G. DORÉ, M. BONHOMME et M. ROBBA

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

(Received in France 20 December 1971; Received in the UK for publication 14 February 1972)

Résumé—La benzothiényopyridazine et les benzothiényopyridazones-1 et -4 sont susceptibles de se prêter à des réactions de substitution électrophile permettant l'introduction d'un ou de plusieurs substituants sur l'homocycle. Les réactions de bromation, de nitration et de sulfonation aboutissent soit à des monosubstitutions en position 8 soit à des disubstitutions en positions 6 et 8 ou à des disubstitutions en 7 et en 9 dans le cas de la nitration si le sommet 8 est déjà bloqué. La structure des dérivés issus de ces différentes réactions a été déterminée grâce à plusieurs méthodes: par l'étude de l'effet Overhauser, par raisonnement analogique sur les déplacements chimiques ainsi que par synthèse univoque.

Abstract—Electrophilic substitution reactions on the benzothienopyridazine and the benzothienopyridazones-1 and -4 allow the introduction of one or more substituents. Bromation, nitration, and sulphonation gave monosubstitutions on carbon 8, disubstitutions on carbons 6 and 8 or on 7 and 9 in the case of the nitration if position 8 was blocked. The structure of the products was determined by nuclear Overhauser/spectra chemical shift values and unequivocal synthesis.

INTRODUCTION

COMME nous l'avons indiqué dans une publication antérieure,¹ la benzo (1) thiéno [2,3-d] pyridazine et les benzothiényopyridazones-1 et-4 sont susceptibles de se prêter à des réactions de substitution électrophile permettant l'introduction de substituants divers sur l'homocycle. Il est possible d'aboutir, par cette méthode à des monosubstitutions en position 8 ainsi qu'à des disubstitutions en 6 et en 8. La détermination de la structure des composés obtenus a été effectuée par des méthodes chimiques et à l'aide de l'étude des spectres de RMN.

Synthèse de benzothiényopyridazines monosubstituées sur l'homocycle

Les réactions de bromation, de nitration et de sulfonation ont donné des résultats positifs.

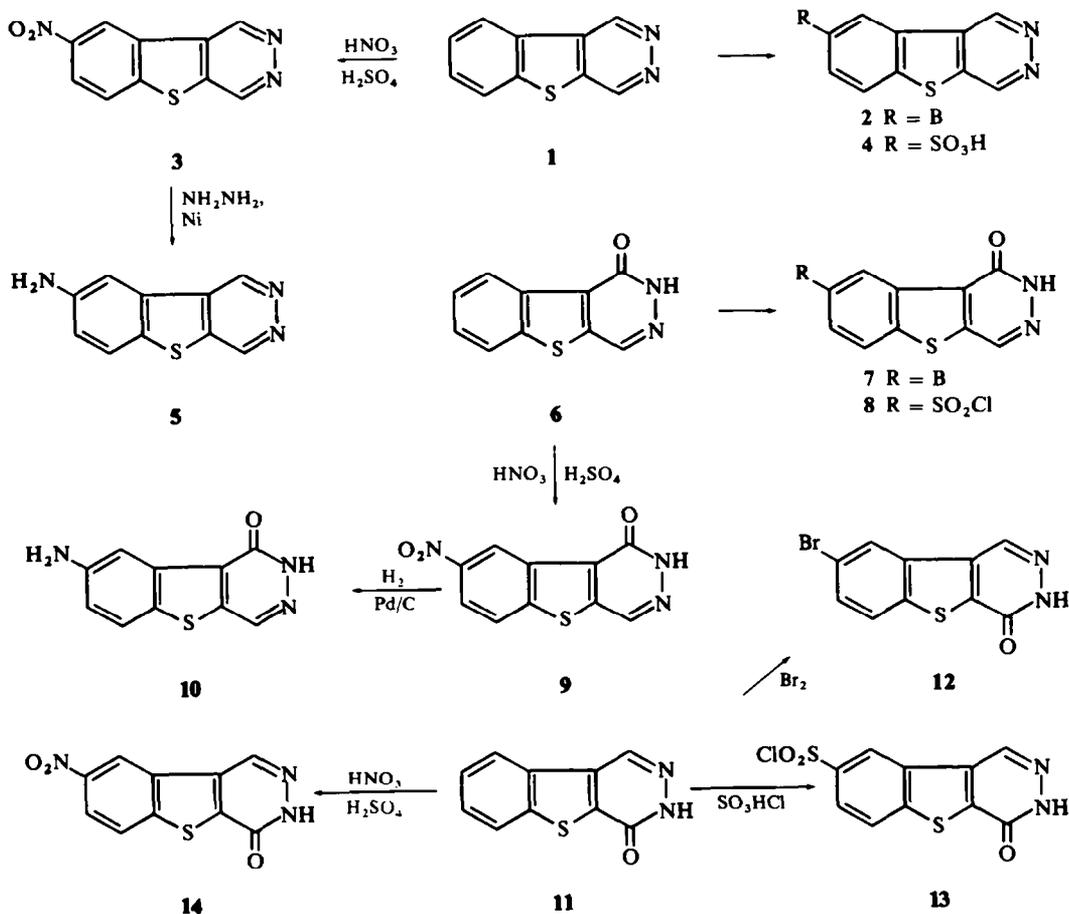
La bromation des oxo-1 et-4 dihydrobenzothiényopyridazines 6 et 11 par le brome sans solvant à la température ordinaire conduit aux bromobenzothiényopyridazones 7 et 12. Par contre, la benzothiényopyridazine 1 est moins réactive et la bromobenzothiényopyridazine 2 n'est obtenue qu'après 2 hr de chauffage à 70°.

La nitration s'effectue de manière identique dans le cas de la benzothiényopyridazine et des benzothiényopyridazones: l'action de l'acide nitrique fumant à 0° conduit à la mononitrobenzothiényopyridazine 3 et aux mononitrobenzothiényopyridazones 9 et 14.

Dans le cas de la sulfonation, les différences de réactivité sont plus marquées: la benzothiényopyridazine 1 conduit à la sulfonyl-8 benzothiényopyridazine 4 par action de l'acide de Nordhausen à 80°. Par contre, les tentatives effectuées avec ce réactif

sur les benzothiényopyridazones ont échoué. Dans ce cas il est nécessaire de chauffer à 60° avec la chlorhydrique sulfurique pour aboutir aux chlorosulfonyl-benzothiényopyridazones **8** et **13**. Il faut noter que ces chlorures d'acides sulfoniques sont très stables et ne s'hydrolysent pas en dérivés sulfonés, même après chauffage au reflux dans des solutions aqueuses de soude concentrées.

TABLEAU I

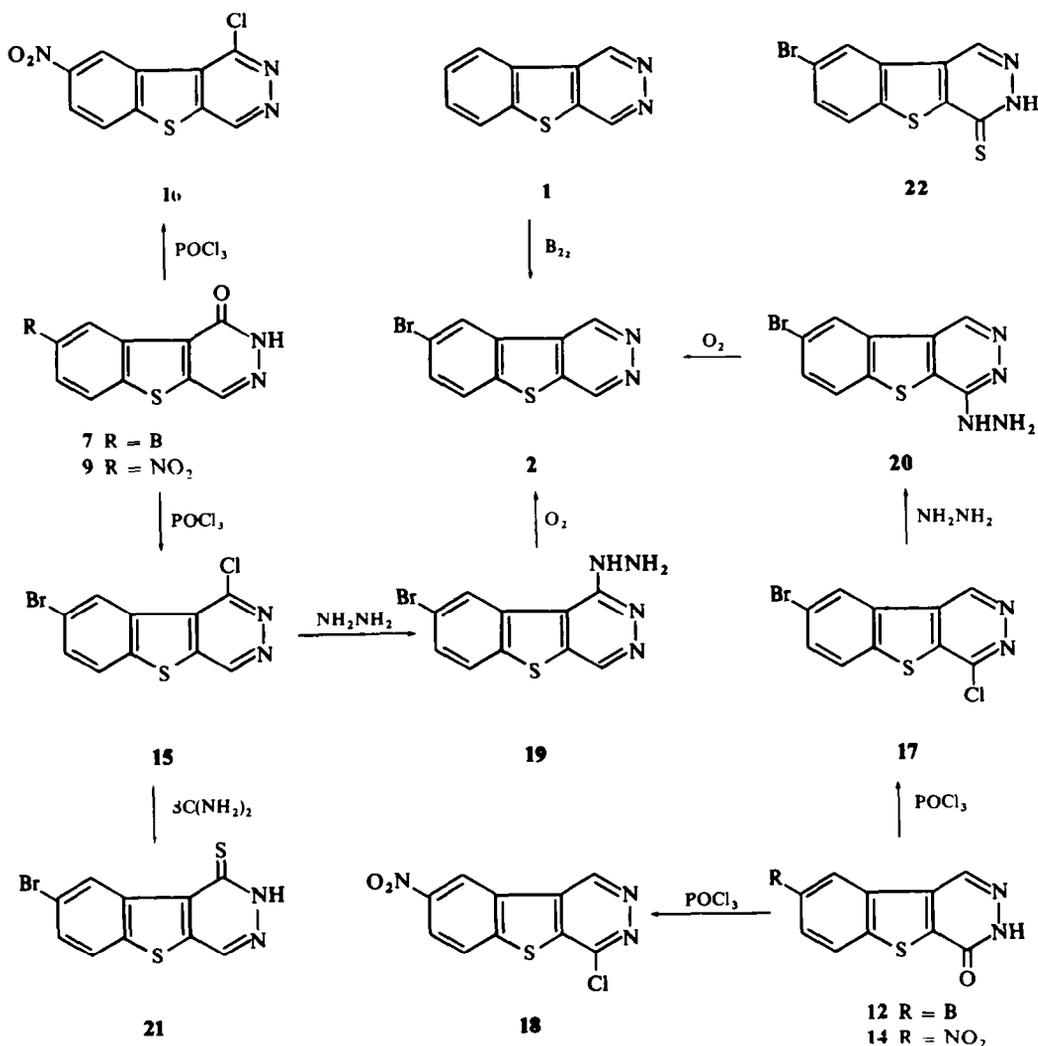


En vue d'établir des éléments d'information sur leur structure nous avons appliqué aux benzothiényopyridazones bromées et nitrées la réaction de chlorodéshydroxylation au moyen de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. Les chlorations s'effectuent plus lentement que dans le cas des benzothiényopyridazones non substituées en raison de la faible solubilité des dérivés à transformer. Ainsi les bromobenzothiényopyridazones **7** et **12** conduisent aux bromo-8 chloro-1 et -4 benzothiényopyridazines **15** et **17** tandis que les nitro-8 benzothiényopyridazones **9** et **14** permettent d'obtenir des chloro-1 et -4 nitro-8 benzothiényopyridazines **16** et **18**.

Dans les bromochlorobenzothiényopyridazines **15** et **17**, les deux atomes d'halogène

présentent une différence de réactivité vis à vis des attaques nucléophiles: l'atome de chlore pyridazinique est plus mobile que l'atome de brome homocyclique et cette sélectivité a pu être mise à profit dans la détermination des structures. La bromo-8 hydrazino-4 benzothiénopyridazine **20** est préparée facilement par chauffage au reflux du dérivé **17** dans EtOH en présence d'un excès d'hydrazine. La bromo-8 hydrazino-1 benzothiénopyridazine **19** qui se décompose très rapidement n'a pu être isolée à l'état pur; elle a été cependant obtenue de façon analogue et engagée

TABLEAU 2



immédiatement dans une réaction de déshydratation pour conduire à la bromo-benzothiénopyridazine **2**. Nous avons également synthétisé la bromo-8 dihydro-1,2 thioxo-1 benzothiénopyridazine **21** et la bromo-8 dihydro-3,4 thioxo-4 benzo-

thiénopyridazine **22** par action de la thiourée sur les bromochloro-1 et -4 benzothiénopyridazines dans EtOH au reflux.

La faible solubilité des nitrobenzothiénopyridazines constituant un handicap pour l'étude des spectres de RMN, nous avons tenté de les réduire en dérivés aminés dans le but d'améliorer la solubilité. Par action de l'hydrazine et du nickel de Raney dans EtOH à 60°, la nitro-8 benzothiénopyridazine **3** est réduite facilement en aminobenzothiénopyridazine **5**. La réduction de la nitro-8 benzothiénopyridazine-1 **9** par l'hydrogène sous pression ordinaire en présence de 10% Pd/C conduit à l'amino-8 benzothiénopyridazine **10**.

Dans le but de simplifier l'étude de la structure de ces dérivés de monosubstitution, nous avons été amenés à prendre comme modèle la réaction de bromation et à démontrer que les attaques électrophiles intéressaient le même sommet dans la benzothiénopyridazine **1** comme dans les deux benzothiénopyridazines **6** et **11**.

Les bromochlorobenzothiénopyridazines **15** et **17** obtenues par chlorodéshydroxylation des benzothiénopyridazines **7** et **12** sont transformées en bromohydrazinobenzothiénopyridazines **19** et **20**.

Celles-ci subissent une déshydrazination au moyen de l'oxygène en milieu alcalin et conduisent toutes deux à un même composé dont le point de fusion et le spectre IR sont identiques à celui de la bromobenzothiénopyridazine **2** résultant de la bromation directe de la benzothiénopyridazine **1**.

Cette analogie des lieux d'attaque au cours des réactions de monosubstitution électrophile nous permet déjà de constater que le maximum de densité électronique se trouve situé sur la même position dans la benzothiénopyridazine et dans les benzothiénopyridazines.

Détermination des structures

La détermination de la structure de ces composés par voie chimique et à l'aide des spectres de RMN a été effectuée sur les dérivés bromés et nitrés de la benzothiénopyridazine et des oxobenzothiénopyridazines.

Nous avons tout d'abord choisi d'étudier les dérivés bromés en raison de leur plus grande solubilité qui a facilité l'étude de leurs spectres de RMN. D'autre part, il est à noter que la faible influence électronique du brome perturbe peu ces spectres.

Les dérivés nitrés ont pu être plus facilement étudiés grâce à leurs composés aminés obtenus par réduction. Avec ces deux types de substituants on note de profondes modifications des spectres de RMN dues à l'effet électroattracteur des groupements nitrés ou à l'effet électrodonneur des groupements aminés.

La détermination de la structure des dérivés chlorosulfonés et sulfonés a été effectuée par analogie et en prenant comme modèle les bromobenzothiénopyridazines et les nitrobenzothiénopyridazines. Il faut remarquer que ces dérivés sulfonés présentent l'inconvénient d'être très peu solubles et que le très fort caractère électro attracteur du groupement introduit entraîne des simplifications décevantes des spectres de RMN: il est impossible alors de tirer des renseignements utiles sur les structures.

On peut remarquer que Cagniant *et al.*² ont également observé, à propos d'acétyl benzothiophènes, des systèmes ABX à caractère de simplicité anormale.

Structure des bromobenzothiénopyridazines.

(a) *Etude des déplacements chimiques et des couplages.* L'étude comparée des

spectres de RMN de la benzothiényopyridazine 1, de la bromobenzothiényopyridazine 2 et des bromobenzothiényopyridazones 7 et 12 permet d'obtenir deux éléments d'information :

La persistance des deux protons pyridaziniques 1 et 4 dans la bromobenzothiényopyridazine et du proton pyridazinique 1 ou 4 dans les bromobenzothiényopyridazones permet de conclure à une substitution sur l'homocycle.

Le spectre de RMN de la bromobenzothiényopyridazine 2 présente les caractéristiques suivantes, en ce qui concerne les protons benzéniques : ceux-ci se présentent sous la forme de 3 quadruplets à 8.97 ppm, 8.29 ppm et 7.90 ppm révélant un système ABX. Les constantes de couplage qui sont de 0.6 Hz, 2.2 Hz et 8.8 Hz sont proches des constantes de couplage *ortho*, *mé*ta et *para* dans le benzène. On peut donc, d'ores et déjà, éliminer l'hypothèse d'une substitution sur les sommets 6 ou 9 car dans ce cas le spectre présenterait deux constantes de couplage *ortho* et une constante *mé*ta. (Fig. 1).

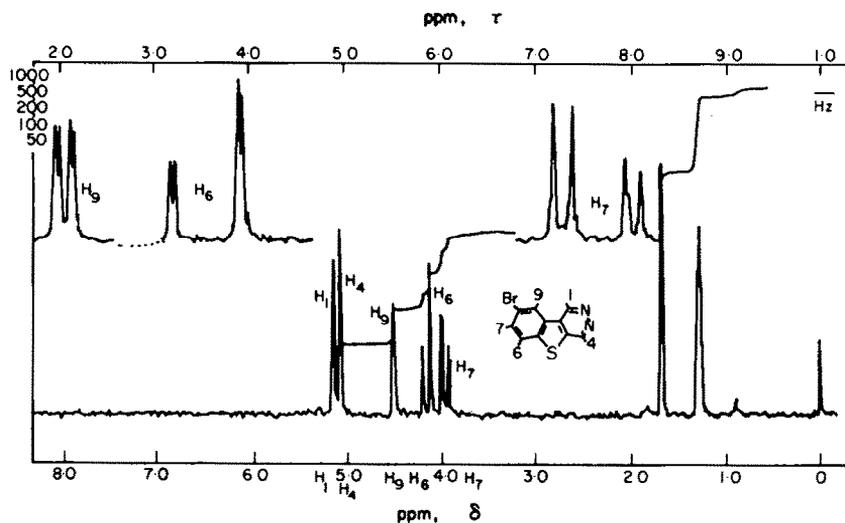


FIG 1. Spectre de RMN de la bromo-8 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans le DMSO- d_6 .

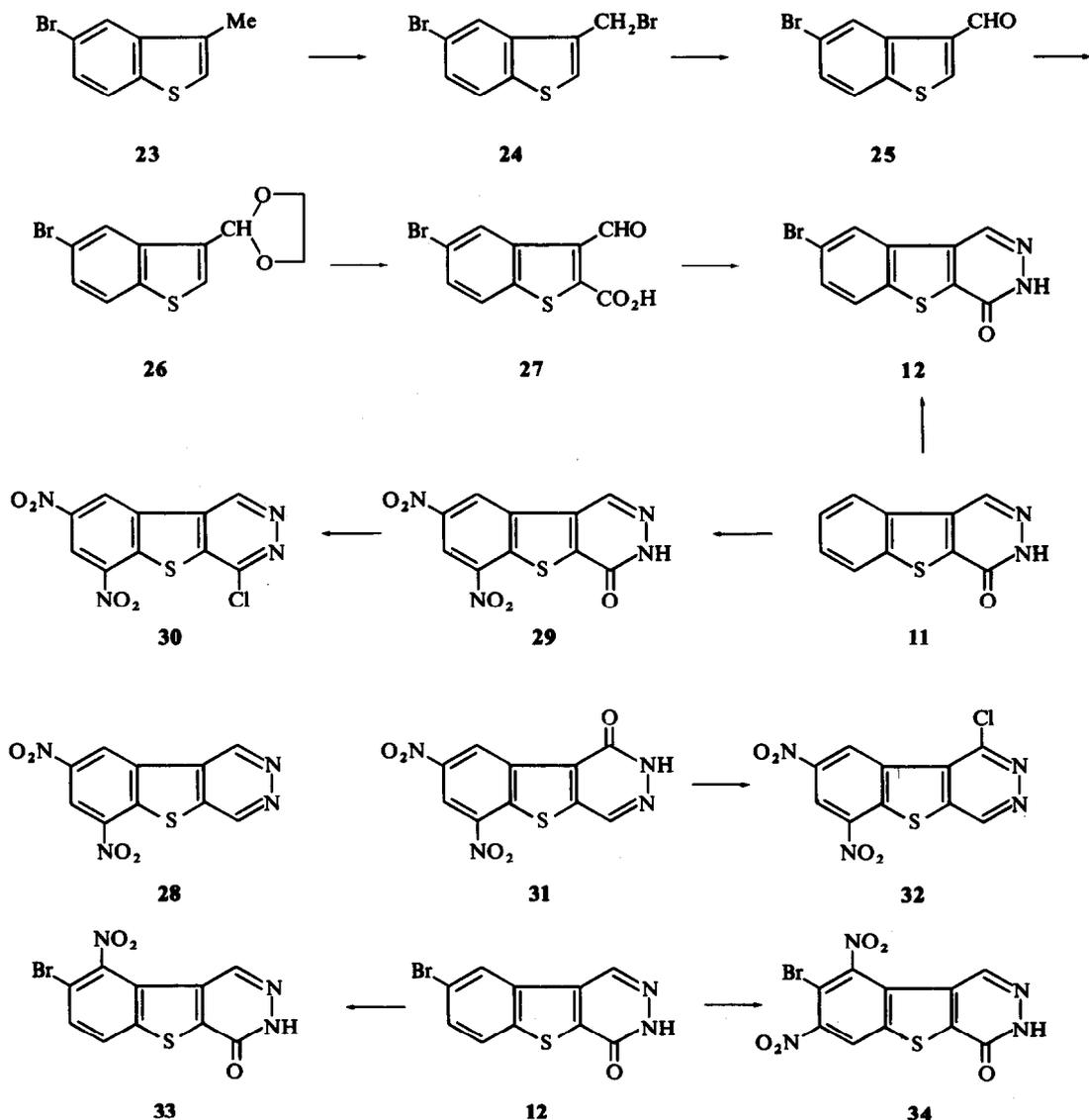
Ce résultat était en partie prévisible: en effet, l'étude du spectre de RMN de la benzothiényopyridazine révèle que les protons les plus blindés sont les protons H₇ et H₈ ce qui signifie que les sommets correspondants présentent le maximum de densité électronique.

(b) *Utilisation de l'effet Overhauser (N.O.E.)** La construction géométrique de la molécule de benzothiényopyridazine montre un rapprochement spatial entre les protons 1 et 9 situés à environ 2.5 Å l'un de l'autre. La faible distance séparant ces deux protons laisse espérer l'existence d'un effet Overhauser observable entre ces deux sites permettant de déterminer la position de la monosubstitution sur la benzothiényopyridazine. Par contre les positions 4 et 6 sont spatialement trop éloignées pour qu'il existe une relaxation dipolaire entre les protons de ces sites.

* La détermination de la structure des dérivés de monosubstitution par RMN a été effectuée grâce à l'aide de Mr. Roques et Mme Combrisson à qui nous adressons nos vifs remerciements.

Rappelons que l'effet Overhauser (NOE) repose sur les phénomènes de relaxation dipolaire de spins nucléaires et fournit des informations sur leur voisinage. Depuis son observation en 1965 par Anet et Bourn³ l'effet Overhauser a été utilisé pour

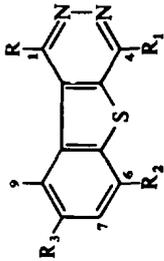
TABLEAU 3



résoudre de nombreux problèmes structuraux en chimie organique⁴ et a été très récemment appliqué aux phénomènes d'échange par. Combrisson *et al.*⁵

En pratique l'effet Overhauser se traduit par une augmentation de l'intensité du signal appartenant au site spatialement proche du site irradié par un champ de faible

TABLEAU 4. PARAMÈTRES RMN RELATIFS AUX PROTONS DES BENZOTHÉNOPYRIDAZINES



N°	R	R1	R2	R3	Solvant	δ H	δ H4	δ H6	δ H7	δ H9	J	δ autres protons
3	H	H	H	NO ₂	CF ₃ CO ₂ D	10.58 (d)	10.28 (d)	8.64 (d)	8.94 (q)	9.79 (d)	H ₈ H ₉ = 9.2 H ₆ H ₈ = 2	
28	H	H	NO ₂	NO ₂	CF ₃ CO ₂ H	10.24 (d)	9.85 (d)	—	9.27 (d)	9.60 (d)	H ₁ H ₄ = 1 H ₇ H ₉ = 1.96	
5	H	H	H	NH ₂	DMSO-d ₆	9.96 (s)	9.96 (s)	7.93 (d)	7.18 (q)	7.75 (d)		NH ₂ : 5.58 (s)
2	H	H	H	Br	DMSO-d ₆	10.25 (d)	10.09 (d)	8.29 (q)	7.90 (q)	8.97 (q)	H ₁ H ₄ = 1.5 H ₆ H ₇ = 8.97 H ₇ H ₉ = 2.2 H ₆ H ₉ = 0.6	
16	Cl	H	H	NO ₂	CF ₃ CO ₂ H	—	9.95 (s)	8.23 (d)	8.47 (q)	9.74 (q)		
15	Cl	H	H	Br	CF ₃ CO ₂ D	—	10.19 (s)	8.22 (m)	8.22 (m)	9.43 (m)		
18	H	Cl	H	NO ₂	CF ₃ CO ₂ H	10.09 (s)	—	8.21 (d)	8.41 (q)	9.27 (d)	H ₇ H ₉ = 2.2 H ₆ H ₇ = 9.1	
30	H	Cl	NO ₂	NO ₂	CF ₃ CO ₂ D	10.73 (s)	—	—	9.71 (d)	10.06 (d)	H ₇ H ₉ = 1.89	
17	H	Cl	H	Br	DMSO	10.11 (s)	—	8.25 (q)	7.93 (q)	8.90 (q)	H ₆ H ₉ = 0.68 H ₆ H ₇ = 8.6 H ₇ H ₉ = 1.93	
20	H	NHNH ₂	H	Br	CF ₃ CO ₂ D	9.90 (s)	—	8.20 (s)	8.20 (s)	8.82 (s)		

Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en parties par million par rapport au TMS. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz. Structure des signaux : s = singulet, d = doublet, q = quadruplet, m = multiplet.

intensité. En première approximation l'augmentation du signal est proportionnelle à la distance séparant les deux sites étudiés.

A cause de la faible solubilité de la bromobenzothiénopyridazine **2** nous avons effectué les premières expériences d'effet Overhauser sur des solutions dégazées dans le DMSO- d_6 de la benzothiénopyridazine et de la bromobenzothiénopyridazine.

(i) *Benzothiénopyridazine*. Le spectre de cette molécule à 100 MHz peut se décomposer en deux systèmes.

Un système AB composé de deux doublets situés à 10.18 ppm et 10.03 ppm avec $J_{AB} = 1.5$ Hz. La position de ces protons et le couplage observé conduisent à attribuer ces signaux aux protons 1 et 4.

Un système A B X Y composé de 2 multiplets distincts à 8.28 ppm et 8.68 ppm et correspondant chacun à un proton, et d'un massif à 7.71 ppm correspondant à 2 protons.

L'analyse de ce système ne peut être effectuée au premier ordre.

L'irradiation du signal situé à 8.28 ppm ne produit aucun effet Overhauser sur H_1 ou H_4 , par contre l'irradiation du signal situé à 8.68 ppm produit une augmentation de 20% de l'intensité du signal situé à 10.18 ppm. On peut donc conclure que le proton situé à 10.18 ppm est le proton 1 et que le proton à 8.68 ppm est le proton H_9 . L'attribution des autres signaux du système A B X Y a été effectuée auparavant par des considérations d'effet de cycle.

(ii) *Monobromobenzothiénopyridazine*. Le spectre de ce composé effectué dans des conditions identiques aux précédentes, montre les protons diaziniques à des champs voisins de ceux trouvés dans l'hétérocycle fondamental: 10.18 ppm et 10.03 ppm. Pour les protons benzéniques on trouve 3 signaux situés:

à 7.82 ppm avec deux couplages de valeurs caractéristiques $J = 8.4$ Hz (*ortho*) et $J' = 2$ Hz (*méta*);

à 8.20 ppm avec $J = 8.4$ Hz (*ortho*) et $J'' = 0.6$ Hz (*para*);

à 8.94 ppm avec $J' = 2$ Hz (*méta*) et $J'' = 0.6$ Hz (*para*).

Comme nous venons de le voir au paragraphe précédent, sur le spectre de RMN de ce même composé effectué à 60 MHz l'existence de ces couplages indique de façon certaine que la substitution ne peut s'être faite qu'en 7 ou en 8. La distinction entre ces deux positions de substitution est immédiate par l'emploi de l'effet Overhauser. En effet l'irradiation du pic situé à 8.94 ppm et possédant les couplages *méta* et *para* provoque un effet Overhauser de 20% sur le signal à 10.18 ppm (proton H_1). Ce signal correspond donc au proton H_9 et par conséquent la substitution s'est faite en 8. En effet si l'atome de brome se trouvait en position 7 le proton H_9 qui provoque l'effet Overhauser aurait possédé un couplage *ortho* et un couplage *para*. La structure du produit de bromation de la benzothiénopyridazine est donc celle de la bromo-8 benzothiénopyridazine **2**. Ces résultats spectrographiques sont à rapprocher de ceux établis dans le cas du bromo-5 diméthyl-2,3 benzothiophène.⁶ On peut remarquer que cette méthode permet de déterminer la position de monosubstitution sur le cycle benzénique de la benzothiénopyridazine quelque soit la situation du substituant. De plus il est possible de déterminer la position de disubstitution dans presque tous les cas.

(iii) *Evaluation de la distance séparant les protons 1 et 9*. Bell et Saunders⁷ ont montré qu'il existait une relation linéaire entre le pourcentage d'effet Overhauser observé et la distance séparant les sites responsables de cet effet. Toutefois ces

expériences nécessitent des solutions parfaitement dégazées dans des solvants fluides, ceci afin de minimiser les phénomènes de relaxation intermoléculaire.

Nous avons donc effectué une série d'expériences Overhauser sur une solution dégazée de benzothiényopyridazine dans CDCl_3 . On observe alors une augmentation de 20% du signal de H_9 par irradiation du signal de H_1 . La distance calculée d'après cette valeur est d'environ 2.53 Å valeur voisine de celle déterminée géométriquement.

(c) *Synthèse de la bromo-8 dihydro-3,4 oxo-4 benzothiényopyridazine*. Parallèlement à l'étude menée en RMN, nous avons préparé cette bromobenzothiényopyridazine par synthèse univoque à partir du bromo-5 méthyl-3 benzothiophène **23** dont la synthèse a été décrite par Chapman *et al.*⁸

Ce dérivé méthylé, traité dans les conditions de la réaction de Sommelet, par le N-bromosuccinimide puis par l'hexaméthylène-tétramine, conduit, après hydrolyse en milieu acide, au bromo-5 formyl-3 benzothiophène **25**. Nous avons ensuite protégé cet aldéhyde par dioxolannation à l'aide de l'éthylène glycol en présence de TsOH au reflux du benzène. L'acétal cyclique **26** obtenu, métallé en 2 par le BuLi et carbonaté à -20° par l'anhydride carbonique conduit au carboxy-2 formyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène **27**. Cet acide aldéhyde est cyclisé par chauffage au reflux dans le propanol en présence d'un excès d'hydrazine pour donner la bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzothiényopyridazine **12**. Le point de fusion et le spectre IR de ce dérivé sont identiques à ceux de la bromobenzothiényopyridazine résultant de la bromation directe de la benzothiényopyridazine **11** (Tableau 3).

Cette dernière preuve nous permet de confirmer d'une manière absolue et définitive les résultats déjà acquis grâce aux études menées en RMN.

Structure des dérivés nitrés.

Dans cette étude nous avons admis, sans le démontrer, que la nitration s'effectuait sur le même sommet dans la benzothiényopyridazine et dans les benzothiényopyridazines. Cette hypothèse est étayée par le fait que les attaques s'effectuent sur le même sommet dans le cas de la bromation.

La détermination de la structure des dérivés nitrés s'est faite grâce à l'étude de leurs spectres de RMN et de ceux de leurs dérivés aminés par comparaison des déplacements chimiques des protons benzéniques avec ceux des protons correspondants dans la benzothiényopyridazine.

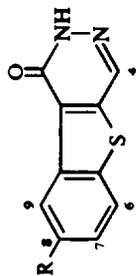
L'examen du spectre de RMN de la nitrobenzothiényopyridazine **3** montre au niveau du cycle benzénique la présence d'un système ABX faisant apparaître trois constantes de couplage *ortho*, *méta* et *para*. On peut donc déjà conclure que la nitration s'effectue soit en position 7 soit en position 8.

Par l'étude de l'aminobenzothiényopyridazine, il est possible de préciser cette position. En effet, le groupement aminé, par son caractère électrodonneur, entraîne une augmentation de densité électronique sur l'ensemble du cycle benzénique, celle-ci étant plus importante en *ortho* et en *para* du groupement NH_2 . En RMN, cette propriété se traduit par un blindage des protons de l'homocycle, qui est plus sensible au niveau des protons situés en *ortho* du substituant aminé.

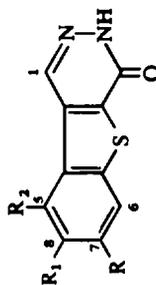
Cet effet nous permet de choisir entre les positions 7 et 8: L'attribution des signaux correspondants aux protons qui subissent le plus fort blindage est possible grâce aux constantes de couplage et aux différences de déplacements chimiques ($\Delta\delta$). (Tableau 6).

Le signal à 7.18 ppm est attribué obligatoirement au proton 7 ou au proton 8 du

TABLEAU 5. PARAMÈTRES RMN RELATIFS AUX PROTONS DES BENZOTHIÉNOPYRIDAZONES -I ET -4



N°	R	Solvant	δ_{H4}	δ_{H6}	δ_{H7}	δ_{H9}	J	δ Autres Protons
9	NO ₂	CF ₃ CO ₂ H	8.53 (s)	7.93 (d)	8.17 (q)	9.35 (d)		
7	Br	DMSO-d ₆	8.72 (s)	8.14 (d)	7.75 (q)	8.79 (d)	H ₇ H ₉ = 1.56 H ₆ H ₇ = 6.88	
8	SO ₂ Cl	CF ₃ CO ₂ D	8.95 (s)	8.39 (d)	8.39 (q)	9.59 (s)		
10	NH ₂	DMSO-d ₆	8.35 (s)	7.71 (q)	7.00 (q)	7.94 (q)	H ₇ H ₉ = 2.29 H ₆ H ₇ = 8.50 H ₈ H ₉ = 0.45	NH ₂ = 5.39 (s) NH = 12.89 (s)



N°	R	R1	R2	Solvant	δ_{H1}	δ_{H6}	δ_{H7}	δ_{H9}	J	δ Autres Protons
13	H	SO ₂ Cl	H	CF ₃ CO ₂ D	9.30 (s)	8.46 (s)	8.46 (s)	9.23 (s)		
33	H	Br	NO ₂	DMSO-d ₆	7.88 (s)	8.03 (d)	8.48 (d)	—	H ₆ H ₇ = 8.5	NH : 13.49
34	NO ₂	Br	NO ₂	DMSO-d ₆	8.14 (s)	9.38 (s)	—	—		NH : 6.06

TABLEAU 6. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS DE LA BENZOTHIÉNOPYRIDAZINE ET DE L'AMINO-8 BENZOTHIÉNOPYRIDAZINE
(DANS le DMSO- d_6)

	H ₁		H ₄		H ₆		H ₇		H ₉	
	δ	$\Delta\delta$								
Benzothiéno- pyridazine	10.18		10.06		8.25		7.75		8.63	
Amino-8 benzo- thiényridazine	9.96	-0.22	9.96	-0.10	7.93	-0.32	7.18	-0.43	7.75	-0.88

fait des couplages qu'il présente (*ortho* et *mé*ta). Par rapport à la benzothiénopyridazine, le blindage de ce proton est de 0.43 ppm.

Les signaux à 7.75 et 7.93 ppm représentent respectivement :

- soit les protons H₆ et H₉ dans le cas d'une substitution en 7,
- soit les protons H₉ et H₆ dans le cas d'une substitution en 8.

Dans la première hypothèse (substitution en 7), H₆ subit un blindage de 0.5 ppm et H₉ de 0.70 ppm; le blindage serait alors plus important en *mé*ta qu'en *ortho* du groupement aminé.

Dans la seconde hypothèse (substitution en 8), H₉ subit un blindage de 0.88 ppm et H₆ de 0.32 ppm.

Cette dernière attribution est conforme à la théorie: les deux protons 7 et 9 en *ortho* du groupement aminé situé en position 8 sont les plus blindés ($\Delta\delta$ H₇ = -0.43 ppm et $\Delta\delta$ H₉ = -0.88 ppm), le proton H₆ subit la plus faible influence ($\Delta\delta$ H₆ = -0.32 ppm).

Ceci nous permet donc de conclure que la substitution s'effectue en 8 dans le cas de la nitration, ce que nous confirmerons d'ailleurs dans le paragraphe suivant par la détermination de la structure de la dinitrobenzothiénopyridazine.

Synthèse et étude des dérivés disubstitués sur l'homocycle

Préparation des dérivés disubstitués. Nous avons préparé la dinitrobenzothiénopyridazine **28** par action de HNO₃ fumant sur la benzothiénopyridazine dissoute dans H₂SO₄ concentré. L'addition de HNO₃ fumant est effectuée à 0° puis le mélange est chauffé à 70° pendant 1 h. Nous avons utilisé cette méthode pour la préparation des dinitrobenzothiénopyridazines **29** et **31**. Ces deux derniers composés ont été transformés en chloro-1 et chloro-4 dinitrobenzothiénopyridazines **30** et **32** par chlorodeshydroxylation à l'aide de POCl₃ (Tableau 3).

A partir de la bromo-8 benzothiénopyridazine-4 **12** nous avons préparé une mononitrobromooxobenzothiénopyridazine **33** par action de HNO₃ fumant à froid et une dinitrobromooxobenzothiénopyridazine **34** par action du même réactif à 70°.

Détermination de la structure. Les spectres de RMN de ces dinitrobenzothiénopyridazines ont tous été effectués dans l'acide trifluoroacétique étant donné leur très faible solubilité dans les autres solvants. L'éventualité d'une protonation des azotes pyridaziniques n'était pas à exclure a priori. Elle a pu être éliminée par la comparaison des déplacements chimiques des dérivés en solution dans le DMSO et dans l'acide trifluoroacétique.

(a) *Structure des dérivés bromés et nitrés.* La structure des bromonitrobenzothiénopyridazines **33** et **34** a été résolue facilement par l'étude des spectres de RMN.

La bromomononitrobenzothiénopyridazine **33** a un spectre de RMN qui montre la présence de deux doublets à 8.48 et 8.03 ppm (protons benzéniques) et d'un singulet à 7.88 ppm (proton pyridazinique).

La constante de couplage des protons benzéniques étant une constante *ortho* ($J = 8.5$ Hz), il est possible d'affirmer que la nitration s'est effectuée en position 9. Il est à noter que les protons benzéniques en 6 et 7 sont assez fortement déblindés par suite de l'effet électroattracteur intense du groupement nitré mais que par contre le proton pyridazinique en 1 subit un blindage important. On peut expliquer cet effet par l'anisotropie diamagnétique du groupement nitré qui se trouve à une très faible distance du proton concerné et qui ne lui est probablement pas coplanaire.

La bromodinitrobenzothiényopyridazone **34** a un spectre de RMN présentant deux singulets à 8·14 et 9·38 ppm (m). Le signal à 9·38 ppm est attribuable au proton H₆ le brome en position 8 favorisant l'introduction des deux groupements nitrés en *ortho* et le déblindage intense étant du à la conjugaison des effets électroattracteurs des groupements nitrés. Le signal à 8·14 ppm est attribué au proton pyridazinique H₁ qui présente un blindage par rapport au proton analogue de la bromobenzothiényopyridazone non nitrée par suite de l'anisotropie du groupement nitré.

(b) *Structure des dérivés dinitrés.* Pour établir la structure des dérivés dinitrés, nous avons choisi comme modèle la dinitrobenzothiényopyridazine **28** en admettant que les attaques électrophiles intéressaient les mêmes positions dans la benzothiényopyridazine **1** et dans les benzothiényopyridazines **6** et **11**, ce que nous venons d'ailleurs de démontrer dans le cas de la bromation.

L'étude du spectre de RMN de la dinitrobenzothiényopyridazine **28** révèle quatre signaux distincts :

— deux doublets à 10·24 ppm et 9·85 ppm montrant une constante de couplage de 1 Hz. Ces deux signaux sont attribuables aux deux protons diaziniques.

— deux doublets à 9·60 ppm et 9·27 ppm montrant une constante de couplage de 1·95 Hz valeur proche d'une constante méta qui permet d'attribuer ces signaux aux deux protons benzéniques. Il est donc déjà possible d'affirmer que les deux groupements nitrés se trouvent en position méta sur l'homocycle.

Par suite de l'effet électroattracteur intense des groupements nitrés, on observe un déblindage des protons homocycliques. Par contre les protons pyridaziniques subissent peu de modifications ce qui élimine l'hypothèse de la présence d'un groupement nitré en 9, lequel entrainerait un blindage important du proton H₁.

Cette étude nous permet donc de conclure que dans la benzothiényopyridazine et, par conséquent, dans les benzothiényopyridazines, les nitrations s'effectuent sur les sommets 6 et 8. Ce résultat était d'ailleurs en partie prévisible étant donné l'effet *méta*-directeur du premier substituant nitré introduit.

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, sur Perkin-Elmer 337 ou sur Perkin-Elmer 221. Les spectres de RMN ont été mesurés sur un appareil Varian A 60. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.

Nitro-8 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (3). A une solution de 1 g (0·0054 mole) de benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm³ H₂SO₄ concentré refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 5 cm³ HNO₃ fumant. On laisse agiter pendant 1 hr à cette température puis hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée. On essore, lave à l'eau sèche et recristallise dans AcOH. F = 280°, p = 0·83 g (0·0036 mole). Rdt = 70%. (Calc. C₁₀H₅N₃O₂S: C, 51·96; H, 2·18; N, 18·18; S, 13·84. Tr: C, 52·03; H, 2·28; N, 17·97; S, 14·00%). Spectre IR (KBr): bandes à 1595, 1505, 1490, 1350, 1225, 1110, 1020, 960, 885 et 735 cm⁻¹.

Dinitro-6,8 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (28). A une solution de 1 g (0·0054 mole) de benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm³ H₂SO₄ concentré, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 5 cm³ HNO₃ fumant puis chauffe à 60° pendant 1 h. Après refroidissement on verse sur 50 g de glace pilée, essore, lave à l'eau et recristallise dans AcOH. Cristaux jaunes. F > 340°, p = 1·2 g (0·0042 mole). Rdt = 80%. (Calc. C₁₀H₄N₄O₄S: C, 43·49; H, 1·46; N, 20·29; S, 11·58. Tr: C, 43·58; H, 1·62; N, 20·05; S, 11·62%). Spectre IR (KBr): bande CH à 3085 cm⁻¹; bandes à 1600, 1570, 1515, 1345, 1325, 1250, 1045, 905, 790, et 725 cm⁻¹.

Amino-8 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (5). Une solution de 0·25 g (0·001 mole) de nitro-8 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 2 g (0·063 mole) d'hydrazine hydratée dans 20 cm³ EtOH est chauffée à 60°

sous agitation pendant 10 mm, puis on ajoute progressivement 1 g de nickel de Raney en suspension dans EtOH. Après la fin de l'addition on laisse sous agitation pendant 2 hr à température ambiante, filtre et évapore à sec sous vide. Le résidu est recristallisé dans EtOH. Cristaux jaunes. $F = 240^\circ$, soluble dans le MeOH, $p = 0.2$ g (0.001 mole). Rdt = 90%. (Calc. $C_{10}H_7N_3S$: C, 59.70; H, 3.51; N, 20.89; S, 15.91. Tr: C, 59.49; H, 3.60; N, 20.59; S, 15.68%). Spectre IR (KBr): bandes NH à 3185 et 1645 cm^{-1} ; bandes à 1600, 1505, 1500, 1440, 1350, 1330, 1220, 1100, 970, 880, 850 et 795 cm^{-1} .

Sulfonyl-8 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (4). On dissout progressivement et sous agitation 1 g (0.0054 mole) de benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 20 cm^3 H_2SO_4 concentré contenant 20% d'anhydride sulfurique, puis porte à 80° pendant 1 hr. Après refroidissement, on verse dans 50 g de glace pilée, essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'eau. Cristaux incolores $F > 350^\circ$, $p = 0.9$ g (0.0029 mole). Rdt = 60%. (Calc. $C_{10}H_6N_2O_3S_2 \cdot 2H_2O$: C, 39.74; H, 3.34; N, 9.27; S, 21.12. Tr: C, 39.84; H, 3.11; N, 8.99; S, 21.31%).

Bromo-8 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (2). Méthode A. On chauffe pendant 2 hr à 70° une solution de 1 g (0.0054 mole) de benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 15 cm^3 de brome pur, on évapore à sec sous vide et reprend le résidu dans 10 cm^3 de solution de NaOH 2N que l'on porte à ébullition pendant 15 mn. Après refroidissement, on essore le précipité et recristallise dans EtOH. Cristaux incolores $F = 200^\circ$, soluble dans l'acétone, sublimable à 230° sous 0.05 mm, $p = 0.35$ g (0.0013 mole). Rdt = 25%. (Calc. $C_{10}H_3BrN_2S$: C, 45.29; H, 1.90; N, 10.56; S, 12.09; Br, 30.15. Tr: C, 45.43; H, 2.09; N, 10.34; S, 11.94; Br, 30.38%). Spectre IR (KBr): bandes à 1535, 1500, 1400, 1220, 1215, 1015, 955, 815 et 735 cm^{-1} .

Méthode B. On dissout 1 g (0.0034 mole) de bromo-8 hydrazino-1 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans une solution de NaOEt préparée à partir de 0.078 g (0.0034 at) de Na et de 100 cm^3 de EtOH puis chauffe à 70° pendant 1 h en faisant barboter de l'oxygène dans la solution. On évapore à sec sous vide, reprend le résidu dans 20 cm^3 d'eau, essore, sèche et cristallise dans EtOH. $F = 200^\circ$, $p = 0.50$ g (0.0019 mole). Rdt = 55%. Le spectre IR et le spectre de RMN sont identiques à ceux du composé obtenu par la méthode A.

Méthode C. On dissout 1 g (0.0034 mole) de bromo-8 hydrazino-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans NaOEt préparé à partir de 0.078 g (0.0034 at) de Na et de 200 cm^3 EtOH, et laisse agiter à température ordinaire pendant 2 hr. On chauffe ensuite au reflux pendant 1 hr 30, en faisant barboter de l'oxygène dans la solution. On filtre et évapore à sec sous vide. Le résidu est repris dans 20 cm^3 d'eau, essoré, séché et recristallisé dans EtOH. $F = 200^\circ$, $p = 0.65$ g (0.0024 mole). Rdt = 70%. Le spectre IR et le spectre de RMN sont identiques à ceux du dérivé obtenu par la méthode A.

Nitro-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (9). A une solution de 1 g (0.0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm^3 de H_2SO_4 concentré refroidie à 0° on ajoute goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3 de HNO_3 fumant. On laisse agiter 1 hr à cette température puis verse sur 50 g de glace pilée, essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans AcOH. Cristaux incolores, $F > 350^\circ$, $p = 1.24$ g (0.0049 mole). Rdt = 95%. (Calc. $C_{10}H_5N_3O_3S$: C, 48.59; H, 2.04; N, 17.00; S, 12.84. Tr: C, 48.57; H, 1.93; N, 16.83; S, 12.99%). Spectre IR (KBr): bande NH à 3295 cm^{-1} ; bande CO très forte à 1660 cm^{-1} ; bandes à 3080, 1495, 1335, 1165, 1110, 960, 819 et 760 cm^{-1} .

Dinitro-6,8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (31). A une solution de 1 g (0.0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm^3 de H_2SO_4 concentré, on ajoute goutte à goutte sous agitation, 5 cm^3 de HNO_3 fumant et maintient la température entre 5° et 10° . On chauffe ensuite pendant 1 h à 40° ; après refroidissement, on verse sur 50 g de glace pilée, essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans AcOH. Cristaux jaunes, $F = 350^\circ$, $p = 1.5$ g (0.0049 mole) Rdt = 95%. (Calc. $C_{10}H_4N_4O_5S$: C, 41.11; H, 1.38; N, 19.18; S, 10.94. Tr: C, 41.25; H, 1.28; N, 19.27; S, 11.20%). Spectre IR (KBr): bande NH à 3265 cm^{-1} ; bande CO très intense à 1665 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1335, 1100, 965, 920, 865, 765, 745, 725 et 670 cm^{-1} .

Dinitro-6,8 chloro-1 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (32). On chauffe au reflux pendant 3 hr un mélange de 1 g (0.0034 mole) de dinitro-6,8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine, et de 0.8 g (0.001 mole) de pyridine dans 100 cm^3 $POCl_3$ et évapore à sec sous vide. On hydrolyse le résidu par 100 cm^3 d'eau et alcalinise par une solution d'ammoniaque diluée. On essore, sèche et recristallise le précipité dans le DMF. Cristaux incolores $F = 269^\circ$, $p = 1.1$ g (0.0034 mole). Rdt = 95%. (Calc. $C_{10}H_3ClN_4O_4S$: C, 38.66; H, 0.97; N, 18.03; S, 10.32; Cl, 11.41. Tr: C, 38.72; H, 1.05; N, 17.88; S, 10.31; Cl, 11.55%). Spectre IR (KBr): bandes à 3080, 1610, 1575, 1515, 1335, 1325, 1315, 1235, 1050, 790, 745, 730 et 675 cm^{-1} .

Nitro-8 chloro-1 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (16). On chauffe au reflux pendant 2 hr un mélange de 1 g (0.0041 mole) de nitro-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 0.8 g (0.001 mole) de pyridine dans 100 cm^3 $POCl_3$ puis évapore à sec sous vide. On hydrolyse le résidu par 100 cm^3 d'eau et

alcalinise par une solution d'ammoniaque diluée, puis essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux incolores $F = 275^\circ$, soluble dans MeCN. $p = 0.8$ g (0.003 mole). (Rdt = 75%. (Calc. $C_{10}H_4ClN_3O_2S$: C, 45.20; H, 1.52; N, 15.81; S, 12.07; Cl, 13.34. Tr: C, 45.23; H, 1.60; N, 15.60; S, 11.84; Cl, 13.54%). Spectre IR (KBr): bandes à 3060, 1595, 1520, 1500, 1490, 1350, 1210, 1165, 1035, 895, 855, 830, 785, 730 et 640 cm^{-1} .

Bromo-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (7). On laisse en contact sous agitation à température ordinaire 1 g (0.0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm^3 de brome, puis on évapore à sec sous vide. Le résidu est recristallisé dans le MeOH. Cristaux incolores $F = 275^\circ$ soluble dans EtOH, sublimable à 270° sous 0.05 mm. $p = 1.2$ g (0.0043 mole). Rdt = 85%. (Calc. $C_{10}H_4BrN_2OS$: C, 42.87; H, 1.43; N, 10.00; S, 11.44; Br, 28.52. Tr: C, 42.59; H, 1.49; N, 9.85; S, 11.24; Br, 28.80%). Spectre IR (KBr): bande NH à 3130 cm^{-1} ; bande CO très intense à 1630 cm^{-1} ; bandes à 3030, 1490, 1170, 1010, 1000, 960 et 780 cm^{-1} .

Bromo-8 chloro-1 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (15). On chauffe au reflux pendant 1 hr 30 une suspension de 1 g (0.0036 mole) de bromo-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 1 g (0.0012 mole) de pyridine dans 50 cm^3 $POCl_3$. On évapore à sec, hydrolyse par 50 cm^3 d'eau et alcalinise par une solution d'ammoniaque diluée. On essore, sèche et recristallise le précipité dans MeCN. Cristaux incolores $F = 265^\circ$, soluble dans EtOH, sublimable à 220° sous 0.05 mm, $p = 0.7$ g (0.0023 mole). Rdt = 65%. (Calc. $C_{10}H_4BrClN_2S$: C, 40.09; H, 1.34; N, 9.35; S, 10.70; Br, 26.67; Cl, 11.83. Tr: C, 40.20; H, 1.43; N, 9.13; S, 10.49; Br, 26.93; Cl, 11.54%). Spectre IR (KBr): bandes à 1525, 1480, 1315, 1210, 1200, 1155, 1030, 1000, 845, 810, 800 et 645 cm^{-1} .

Chlorosulfonyl-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (8). On chauffe pendant 1 hr à 60° une solution de 1 g (0.0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 20 cm^3 de chlorhydrine sulfurique. Après refroidissement, on hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée, essore, lave à l'eau, sèche et cristallise dans AcOH. Cristaux incolores $F = 305^\circ$, $p = 1.2$ g (0.0036 mole). Rdt = 80%. (Calc. $C_{10}H_3N_2O_3S_2Cl$: C, 39.93; H, 1.67; N, 9.31; S, 21.32; Cl, 11.78. Tr: C, 40.07; H, 1.79; N, 9.29; S, 21.27; Cl, 11.54%). Spectre IR (KBr): bande NH à 3240 cm^{-1} ; bande CO très intense à 1645 cm^{-1} ; bandes à 3040, 2880, 1500, 1360, 1175, 1160, 1010, 960, 890, 825, 620, 605, 570, 555 et 515 cm^{-1} .

Amino-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (10). Une solution de 1 g (0.0041 mole) de nitro-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 1 g (0.0012 mole) NaOAc dans 400 cm^3 EtOH absolu est hydrogénée à température ambiante et à pression ordinaire en présence de 5% Pd/C. On filtre, concentre à sec sous vide et cristallise le résidu dans EtOH. Cristaux jaunes, $F = 335^\circ$, sublimable à 280° sous 0.05 mm. $p = 0.6$ g (0.0028 mole). Rdt = 70%. (Calc. $C_{10}H_7N_3OS$: C, 55.30; H, 3.25; N, 19.35; S, 14.74. Tr: C, 55.32; H, 3.29; N, 19.53; S, 14.85%). Spectre IR (KBr): bandes NH à 3420, 3320, 3200 et 3120 cm^{-1} ; bande CO à 1620 cm^{-1} ; bandes à 1495, 1440, 1295, 1080, 1000, 855 et 810 cm^{-1} .

Bromo-8 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (21). On chauffe au reflux pendant 2 hr une solution de 1 g (0.0034 mole) de bromo-8 chloro-1 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 0.5 g (0.0066 mole) de thiourée dans 100 cm^3 EtOH. Après refroidissement, on essore le précipité, sèche et recristallise dans le DMF. Cristaux jaunes, $F = 355^\circ$, soluble dans AcOH. $p = 0.7$ g (0.0024 mole). Rdt = 70%. (Calc. $C_{10}H_5N_2S_2Br$: C, 40.41; H, 1.69; N, 9.42; S, 21.57; Br, 26.88. Tr: C, 40.25; H, 1.84; N, 9.23; S, 21.69; Br, 26.68%). Spectre IR (KBr): bande CH à 3125 cm^{-1} ; bande C = S à 1285 cm^{-1} ; bandes à 1505, 1460, 1420, 1050, 1000, 875 et 750 cm^{-1} .

Nitro-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (14). A une solution de 1 g (0.0049 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm^3 H_2SO_4 concentré refroidie à -15° , on ajoute sous agitation 5 cm^3 HNO_3 fumant et on maintient à cette température pendant 1 hr. On hydrolyse en versant sur 50 g glace pilée, essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans AcOH. Cristaux incolores $F = 360^\circ$, $p = 1.2$ g (0.0048 mole). Rdt = 95%. (Calc. $C_{10}H_3N_3O_3S$: C, 48.59; H, 2.04; N, 17.00; S, 12.84. Tr: C, 48.80; H, 2.11; N, 16.86; S, 12.84%). Spectre IR (KBr): bande CO très intense à 1675 cm^{-1} ; bandes à 3095, 1505, 1495, 1345 et 775 cm^{-1} .

Dinitro-6,8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (29). A une solution de 2 g (0.0098 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 20 cm^3 H_2SO_4 refroidie à 0° on ajoute goutte à goutte et sous agitation 10 cm^3 HNO_3 fumant puis on chauffe pendant 1 hr à 40° . Après refroidissement, on hydrolyse en versant sur 100 g de glace pilée, essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans AcOH. Cristaux jaunes, $F = 350^\circ$, $p = 2.7$ g (0.0093 mole). Rdt = 90%. (Calc. $C_{10}H_4N_4O_5S$: C, 41.11; H, 1.38; N, 19.18; S, 10.94. Tr: C, 41.30; H, 1.57; N, 19.36; S, 10.80%). Spectre IR (nujol): bande C = O à 1650 cm^{-1} ; bandes à 1380, 1340, 1320, 1155, 1005, 920, 890, 780, 755 et 735 cm^{-1} .

Nitro-8 chloro-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (18). On porte au reflux un mélange de 1 g (0.0041 mole)

de nitro-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 1 g (0-0011 mole) de pyridine dans 100 cm³ POCl₃, on arrête le chauffage dès dissolution et évapore à sec sous vide. Le résidu est hydrolysé par 100 cm³ d'eau et alcalinisé par une solution d'ammoniaque. On essore, lave à l'eau et sèche le précipité, on recristallise dans l'acétone. Cristaux incolores F = 268°, soluble dans EtOH p = 0-3 g (0-0011 mole). Rdt = 27%. (Calc. C₁₀H₄ClN₂O₂S: C, 45-20; H, 1-52; Cl, 13-34; N, 15-80; S, 12-07. Tr: C, 45-42; H, 1-75; Cl, 13-36; N, 15-62; S, 11-88%). Spectre IR (KBr): bandes à 1595, 1570, 1540, 1500, 1490, 1345, 1265, 1030, 995, 910, 770 et 730 cm⁻¹.

Dinitro-6,8 chloro-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (30). On chauffe au reflux un mélange de 1 g (0-0034 mole) de dinitro-6,8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d] pyridazine et de 1 g (0-0010 mole) de pyridine dans 100 cm³ POCl₃, jusqu'à dissolution complète; on prolonge le reflux pendant encore 15 mn puis évapore à sec sous vide. Le résidu est hydrolysé par 100 cm³ d'eau, alcalinisé par une solution d'ammoniaque et on essore le précipité puis recristallise dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 266°, soluble dans EtOH. p = 0-9 g (0-0032 mole). Rdt = 95%. (Calc. C₁₀H₃ClN₄O₄S: C, 38-66; H, 0-97; N, 18-03; S, 10-32; Cl, 11-41. Tr: C, 38-50; H, 0-85; N, 18-05; S, 10-36; Cl, 11-44%). Spectre IR (KBr): bandes à 1640, 1610, 1520, 1330, 1260, 1110, 1045, 915, 775, 745 et 725 cm⁻¹.

Dinitro-6,8 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine. On chauffe au reflux sous agitation pendant 2 hr un mélange de 1 g (0-0032 mole) de dinitro-6,8 chloro-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 0-3 g (0-039 mole) de thiourée dans 20 cm³ EtOH. Après refroidissement, on essore le précipité et recristallise dans AcOH. Cristaux jaunes, F = 330°, p = 0-8 g (0-0026 mole). Rdt = 80%. (Calc. C₁₀H₄N₄O₄S₂: C, 38-97; H, 1-31; N, 18-18; S, 20-77. Tr: C, 39-20; H, 1-52; N, 18-09; S, 20-61%). Spectre IR (KBr): bande C = S à 1230 cm⁻¹; bandes à 1610, 1535, 1520, 1330, 1310, 990, 775, 745 et 725 cm⁻¹.

Chlorosulfonyl-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (13). On chauffe pendant 1 hr à 60° 1 g (0-0049 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 20 cm³ de chlororhydrine sulfurique. Après refroidissement, on hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée, essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans AcOH. Cristaux incolores F = 285°, p = 1-1 g (0-0037 mole). Rdt = 75%. (Calc. C₁₀H₄ClN₂O₃S₂: C, 39-93; H, 1-67; N, 9-31; S, 21-32; Cl, 11-78. Tr: C, 39-87; H, 1-68; N, 9-50; S, 21-60; Cl, 11-65%). Spectre IR (KBr): bande CO à 1650 cm⁻¹; bandes à 1365, 1170, 805, 720, 650, 540 et 520 cm⁻¹.

Bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (12). On laisse agiter pendant 12 hr à température ordinaire, une solution de 4-1 g (0-022 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]-pyridazine dans 20 cm³ de brome. On évapore à sec sous vide et reprend le résidu dans 500 cm³ EtOH bouillant. Après refroidissement, on essore les cristaux et recristallise dans EtOH. Cristaux incolores F = 360° sublimable à 250° sous 0-05 mm. p = 4-4 g (0-0157 mole). Rdt = 75%. (Calc. C₁₀H₅BrN₂OS: C, 42-72; H, 1-59; N, 9-96; S, 11-40; Br, 28-42. Tr: C, 42-83; H, 1-84; N, 9-99; S, 11-24; Br, 28-26%). Spectre IR (KBr): bande CO à 1630 cm⁻¹; bandes à 1410, 1345, 1265, 1125, 1060, 940, 860, 805, 785, 710, 600, 540, 495 et 460 cm⁻¹.

Bromo-8 chloro-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (17). On chauffe au reflux jusqu'à dissolution une suspension de 4-4 g (0-0157 mole) de bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 4-4 g (0-056 mole) de pyridine dans 150 cm³ POCl₃; après dissolution on maintient le chauffage pendant 1 hr. On évapore à sec sous vide, le résidu est hydrolysé par 100 cm³ d'eau et alcalinisé par une solution d'ammoniaque. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux incolores F = 202°, p = 2-2 g (0-0074 mole). Rdt = 47%. (Calc. C₁₀H₄BrClN₂S: C, 40-09; H, 1-34; N, 9-35; S, 10-70; Cl, 11-83; Br, 26-67. Tr: C, 40-31; H, 1-30; N, 9-51; S, 10-42; Cl, 11-54; Br, 27-03%). Spectre IR (KBr): bandes à 1535, 1490, 1325, 1270, 1225, 1060, 1035, 800, 780 et 535 cm⁻¹.

Bromo-8 hydrazino-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (20). On chauffe au reflux pendant 4 hr une solution de 2-2 g (0-0074 mole) de bromo-8 chloro-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 10 g (0-31 mole) d'hydrazine hydratée dans 100 cm³ EtOH. Après refroidissement, on essore le précipité et on recristallise dans le DMF. Cristaux incolores F = 340°, p = 2-1 g (0-0071 mole). Rdt = 95%. (Calc. C₁₀H₇N₄SBr: C, 40-68; H, 2-39; N, 18-98; S, 10-86; Br, 27-07. Tr: C, 40-67; H, 2-54; N, 18-75; S, 10-56; Br, 27-39%). Spectre IR (KBr): bandes NH à 3300, 3150 et 1620 cm⁻¹; bandes à 1555, 1400, 1235, 1060, 855 et 790 cm⁻¹.

Bromo-8 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (22). On chauffe au reflux pendant 2 hr une solution de 0-7 g (0-0024 mole) de bromo-8 chloro-4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine et de 0-35 g (0-0046 mole) de thiourée dans 50 cm³ EtOH. Après refroidissement on essore le précipité. On sèche et recristallise dans le DMF. Cristaux jaunes, F = 345°, soluble dans AcOH. p = 0-70 g (0-0023 mole). Rdt = 95%. (Calc. C₁₀H₃N₂S₂Br: C, 40-41; H, 1-69; N, 9-42; S, 21-57; Br, 26-88. Tr: C, 40-61; H, 1-78;

N, 9:38; S, 21:35; Br, 26:58%). Spectre IR (KBr): bandes CH à 3130 et 3030 cm^{-1} ; bande C = S à 1225 cm^{-1} ; bandes à 1540, 1520, 1240, 1020, 800 et 780 cm^{-1} .

Bromo-8 nitro-9 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (33). On verse goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3 HNO_3 fumant dans une solution de 1 g (0.0036 mole) de bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm^3 H_2SO_4 concentré maintenue à -20° . On laisse remonter la température à $+10^\circ$ en 1 hr et on hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée. On essore, sèche et recrystallise le précipité dans AcOH. Cristaux jaunes, F = 280° , p = 1.1 g (0.0034 mole). Rdt = 95%. (Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SBr}$: C, 36.82; H, 1.23; N, 12.88; S, 9.83; Br, 24.50. Tr: C, 36.91; H, 1.23; N, 13.13; S, 10.05; Br, 24.83%). Spectre IR (KBr): bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes CH à 3000 et 2970 cm^{-1} ; bandes à 1345, 1285, 1135, 885 et 790 cm^{-1} .

Bromo-8 dinitro-7,9 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine (34). On verse goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3 HNO_3 fumant dans une solution de 1 g (0.0036 mole) de bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (1) thiéno[2,3-d]pyridazine dans 10 cm^3 H_2SO_4 concentré refroidie à 0° . On chauffe ensuite pendant 1 hr à 70° puis on hydrolyse sur 50 g de glace pilée après refroidissement. On essore, sèche et recrystallise le précipité dans AcOH. Cristaux jaunes, F = 280° , p = 1 g (0.0028 mole). Rdt = 78%. (Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{SBr}$: C, 32.36; H, 0.81; N, 15.09; S, 8.63; Br, 21.53. Tr: C, 32.15; H, 1.07; N, 14.80; S, 8.49; Br, 21.18%).

(Carboxy-2 bromo-5 benzo (b) thiényl-3)-2 dioxolanne-1,3. A une solution de n-BuLi préparée à partir de 0.173 g (0.025 at) de Li et de 1.73 g (0.012 mole) de bromure de n-butyle et refroidie à -20° , on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 1.8 g (0.006 mole) de (bromo-5 benzo (b) thiényl-3)-2 dioxolanne-1,3 et on laisse agiter 1 hr à cette température. On fait ensuite barboter dans la solution un courant de gaz carbonique pendant 4 hr à -20° . On hydrolyse en versant dans 100 cm^3 d'eau et acidifie par une solution diluée HCl. On essore, sèche et recrystallise le précipité dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 218° , p = 1.6 g (0.0056 mole). Rdt = 89%. (Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_3\text{SBr}$: C, 43.78; H, 2.75; Br, 24.27; S, 9.74. Tr: C, 43.89; H, 2.95; Br, 23.94; S, 9.70%). Spectre IR (KBr): bande CH à 2890 cm^{-1} ; bande CO à 1690 cm^{-1} ; bandes à 1660, 1555, 1520, 1290, 1265, 1120, 1090, 1020 et 795 cm^{-1} .

Carboxy-2 formyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène (27). On porte à ébullition pendant 15 minutes une solution de 1 g (0.003 mole) du dérivé précédent dans 10 cm^3 d'acétone acidifiée par 5 cm^3 HCl 2N. Après refroidissement, on laisse agiter encore 3 hr puis on essore, sèche et recrystallise le précipité dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 270° , p = 0.7 g (0.0024 mole). Rdt = 80%. (Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{O}_3\text{SBr}$: C, 42.12; H, 1.76; S, 11.24; Br, 28.02. Tr: C, 41.88; H, 1.94; S, 11.10; Br, 27.87%). Spectre IR (KBr): bande CO à 1675 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1400, 1260, 1245, 1125, 885, 805 et 790 cm^{-1} . Spectre de RMN (DMSO): $\text{H}_6 = 7.96$ ppm (q); $\text{H}_7 = 8.27$ ppm (d); $\text{H}_4 = 8.91$ ppm (d); CHO 11.02 ppm (s); $J_{\text{H}_6\text{H}_7} = 8.95$ Hz; $J_{\text{H}_6\text{H}_4} = 1.75$ Hz.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ G. Dore, M. Bonhomme et M. Robba, *Tetrahedron* **28**, 2553 (1972)
- ² P. Cagniant, D. Cagniant et J. Trierveiller, *Bull. Soc. Chim.* 607 (1969)
- ³ F. A. L. Anet et A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5220 (1965)
- ⁴ G. Moreau, *Bull. Soc. Chim.* 1770 (1969)
- ⁵ S. Combrisson, B. Roques, P. Rigny et J. J. Basselier, *Can. J. Chem.* **49** (1971)
- ⁶ P. Cagniant, P. Faller et D. Cagniant, *Bull. Soc. Chim.* 3055 (1966)
- ⁷ R. A. Bell et J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **48**, 1114 (1970)
- ⁸ N. B. Chapman, K. Clarke et B. Iddon, *J. Chem. Soc.* 774 (1965)