

SYNTHESE D'ARYLACETYL-3 CARBETHOXY OU ACETYL-4 METHYL-5 PYRAZOLES ET DE PYRAZOLO(3,4*d*)PYRIDAZINES

ACTION DE L'HYDRAZINE SUR DES CARBETHOXY OU ACETYL-4 METHYL-5 ALKYLIDENE-2 ET N ARYLAMINOMETHYLENE-2(2*H*)FURANNONES-3

B. CHANTEGREL, D. HARTMANN et S. GELIN*

Département de Chimie Organique, Service de Chimie Organique, Institut National des Sciences Appliquées, 20, Avenue Albert Einstein, 69621 Villeurbanne, France

(Received in France 21 April 1976; received in the UK for publication 19 July 1976)

Résumé—Les carbéthoxy ou acétyl-4(2*H*)furannones-3 diversement substituées en 2 par des groupements arylméthine, alcénylméthine, arylaminométhine, réagissent avec un excès d'hydrazine pour conduire respectivement à des dihydro-4,5 méthyl-3 oxo-4 pyrazolo(3,4*d*)pyridazines ou à des diméthyl-3,4 pyrazolo(3,4*d*)pyridazines substituées en 7. La condensation d'une mole d'hydrazine avec certaines de ces furannones, permet de préparer des arylacétyl-3 carbéthoxy ou acétyl-4 méthyl-5 pyrazoles.

Abstract—The reaction with hydrazine of 4-carbethoxy or acetyl 5-methyl(2*H*)furanones 2-substituted by arylmethine, alkenylmethine, arylaminomethine produces new 4,5-dihydro 3-methyl 4-oxo pyrazolo(3,4*d*)pyridazines or 3,4-dimethyl pyrazolo(3,4*d*)pyridazines. The preparation of 3-arylacetyl 4-carbethoxy or acetyl 5-methyl pyrazoles is described.

Un certain nombre de composés bicycliques renfermant le cycle de la pyridazine associé à un autre hétérocycle, notamment le noyau pyrazolique, ont été récemment synthétisés¹⁻⁵ en raison de l'intérêt thérapeutique que suscitent ces molécules, isostères des purines, depuis la découverte des propriétés pharmacologiques des phtalazines.⁶

Les pyrazolo(3,4*d*)pyridazines sont généralement préparées par action de l'hydrate d'hydrazine sur les pyrazoles disubstitués en 3 et 4 par des groupes formyle, acyle ou carbométhoxy (ou éthoxy).^{1,3,7-9} Ces pyrazoles sont synthétisés soit par la méthode de Jones¹² par action de l'hydrazine sur les composés éthoxy-éthyléniques obtenus par condensation de l'orthoformiate d'éthyle sur des dérivés α',β -tricarboxylés en présence d'anhydride acétique,^{9,18} soit par action du diazométhane sur des acétyléniques disubstitués par des groupements fonctionnels appropriés.⁸

Récemment, la méthyl-7 pyrazolo(3,4*d*)pyridazinone-4 a été obtenue par action de l'hydrazine sur l'éthoxy-2 méthyl-2 oxo-3 dihydro-2,3 furanne carboxylate d'éthyle-4.⁴

Dans un précédent travail nous avons décrit la synthèse de carbéthoxy ou acétyl-4 méthyl-5(2*H*)furannones-3, facilement accessibles par action du chlorure de chloracétyle sur l'énolate magnésien de l'acétylacétate d'éthyle ou de l'acétylacétone.^{10,11,13} Ces furannones-3 conduisent par condensation avec des aldéhydes aromatiques ou avec le mélange orthoformiate d'éthyle-amine aromatique respectivement à des alkylidène ou arylaminométhylène-2(2*H*)furannones-3, 1-4 (Schéma 1).¹³⁻¹⁵

Ces composés sont particulièrement intéressants comme intermédiaires de synthèse pour conduire à d'autres hétérocycles sous l'influence de réactifs nucléophiles: bases, ammoniac,¹³ amines aliphatiques.¹⁴

Dans le cadre de l'étude de l'action de ces réactifs, nous avons trouvé que l'hydrazine permettait d'accéder soit à

des méthyl-5 pyrazoles disubstitués en 3,4 par des groupes acyle et ester 5, 6 soit à des dihydro - 4,5 méthyl - 3 oxo - 4 pyrazolo(3,4*d*)pyridazines 7, 8 soit à des diméthyl - 3,4 pyrazolo(3,4*d*)pyridazines 9, 10 diversement substituées en 7.

Synthèse de carbéthoxy ou acétyl-4 acyl-3 méthyl-5 pyrazoles

L'action d'une mole d'hydrazine sur 1 ou 3, fournit les pyrazoles 5 ou 6. Un nombre très restreint de pyrazoles disubstitués de ce type est connu.^{8,9,12,18} Ces composés sont intéressants en eux-mêmes, du fait de leurs éventuelles propriétés pharmacodynamiques¹⁶ et de leur potentialité pour la synthèse de nouveaux bicycles.

Dans le cas des composés 1, quel que soit le protocole réactionnel, à froid ou à chaud, ou la nature du solvant, éthanol ou acétonitrile, les pyrazoles 5 se forment à l'exclusion de 12, 14 ou 15.

Avec 2 et 4, les pyrazoles n'ont pas été isolés. A basse température (<5°) en milieu éthanolique, il apparaît des composés peu solubles dont la structure étudiée par RMN et spectrométrie de masse dans le cas de 2b est en accord avec l'hydrazone 16b sans formation simultanée de pyrazole. Ces hydrazones donnent facilement des produits de condensation par chauffage dans les solvants organiques.

Avec 3 les pyrazoles 6 sont obtenus mais ils sont accompagnés d'une faible quantité de produits orangés qui précipitent et dont les structures n'ont pas pu être établies du fait de leur évolution rapide en composés rouge sombre insolubles lors d'essais de purification ou de mise en solution pour une étude RMN. L'analyse centésimale des produits orangés ne donne pas des résultats constants et correspond approximativement à la condensation d'une mole d'hydrazine sur une mole de substrat. Ces propriétés sont incompatibles avec les

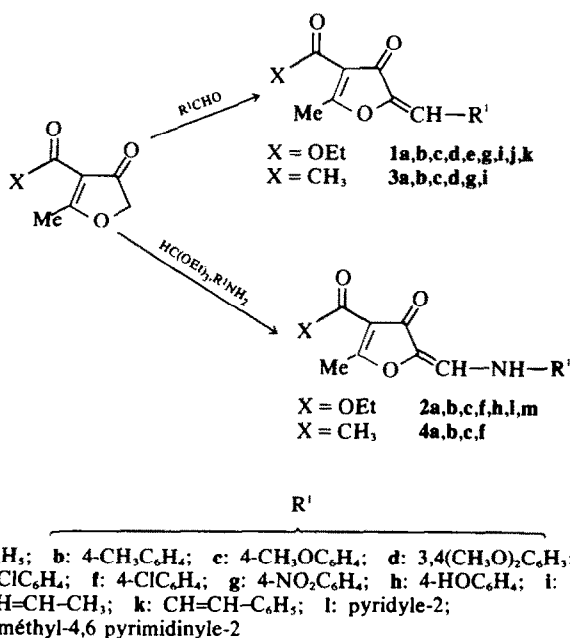


Schéma 1.

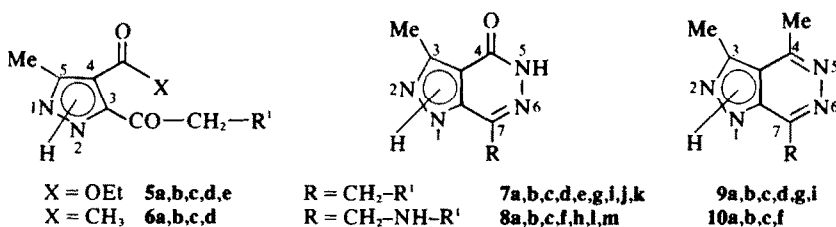


Fig. 1.

Tableau I. Pyrazoles 5 et 6

Composé	F°C	Rdt%	Formule brute	Analyses		Calculé		UV EtOH max nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	IR (cm^{-1}) KBr	
				C	H	N	Cl		νNH	$\nu\text{C=O}$
<u>5a</u>	103	66	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$	66,16 66,10	5,92 5,98	10,29 10,38		212(14) 238(6,3)	3270 3130	1745 1695
<u>5b</u>	112	60	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$	67,11 66,97	6,34 6,15	9,78 9,88		212(10,9) 238(7,2)	3260 3130	1740 1695
<u>5c</u>	136	63	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	63,56 63,51	6,00 6,07	9,27 9,13		212(11) 225(11)	3260 3130	1735 1700
<u>5d</u>	104	45	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$	61,43 61,26	6,07 5,96	8,43 8,32		212(12,2) 230(11,7)	3250 3140	1745 1700
<u>5e</u>	121	36	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$	58,73 58,78	4,93 5,16	9,13 9,09	11,55 11,41	212(13,5) 238(6,4)	3260 3120	1745 1690
<u>6a</u>	150	62	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	69,40 69,60	5,83 5,92	11,56 11,53		214(13,5) 252(7,95)	3240 3120	1680
<u>6b</u>	125	31	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$	70,29 70,32	6,29 6,26	10,93 11,02		218(17,25) 250(9,15)	3240 3140	1690 1675
<u>6c</u>	126	44	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$	66,16 66,29	5,92 5,91	10,29 10,05		222(15,9) 252(8,3)	3230 3130	1690 1670
<u>6d</u>	125	32	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	63,56 63,56	6,00 6,14	9,27 9,30		220(15,8) 247(8,3)	3240 3140	1690 1680

structures 12 et 13 mais font plutôt penser à une hydrazone telle que 15 ou 17.

La formation rapide de pyrazoles 5 ou 6 s'explique par la présence du groupe alkylidène dans les (2H)furannones-3 1 et 3. En effet, ces composés s'ouvrent très facilement sous l'influence de réactifs nucléophiles;^{13,14} avec l'hydrazine l'ouverture du cycle par une attaque en C₃ doit conduire à un intermédiaire énolate 11 stabilisé par résonance, ce qui favoriserait la cyclisation intramoléculaire sélective en 5 et 6.

Les réactivités relatives des carbones 3 et 5 sont modifiées par la nature du substituant alkylidène ou arylaminométhylène qui oriente l'addition d'hydrazine sur le carbone 5 ou sur le carbone 3 (Schéma 2).

La structure des pyrazoles est établie par spectroscopie

UV, IR, masse, RMN et par voie chimique (Tableaux 1 et 2). Le spectre de masse de 5a ($M^+ = 272$; 64%) montre deux fragmentations importantes: $M^+ - C_2H_5OH = 226$ (97%) et $M^+ - COCH_2Ph = 153$ (100%) seules compatibles avec la structure proposée. Le spectre de masse de 6a est plus difficile à interpréter ($M^+ = 242$; 5%) est accompagné d'un ion $M^+ - 1$ abondant (36%) en accord avec une structure pyrazolique et de $m/e = 151$ (100%) $M^+ - C_6H_5 - CH_2$; $m/e = 43$ (17%) $(CH_3 - CO)$.^{17,19} En RMN (Tableau 2) l'effet de solvant en passant du $CDCl_3$ au $DMSO-d_6$ est très faible sur le méthyle du cycle pyrazolique dans 5. Avec 6 un seul des deux méthyles subit une variation assez importante (0,10 ppm env.) et peut donc être attribué à celui du groupe acétyle.

Par voie chimique, l'action de l'hydrate d'hydrazine sur

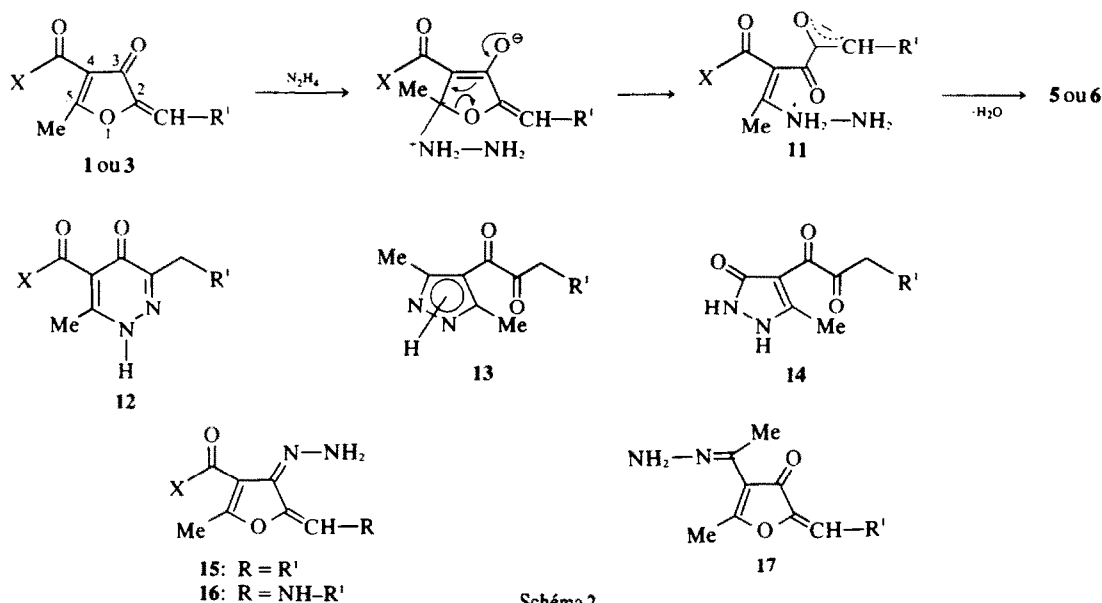


Tableau 2. Paramètres RMN des protons des pyrazoles 5 et 6 (δ ppm; solvant $CDCl_3$ /DMSO- d_6)

Composé	$CH_3(t) + CH_2(q)$ (CO_2Et)	$CH_3(s)$	$CH_2(s)$ ($COCH_3$)	$CH_2(s)$ ($COCH_2$)	R^1	NH(large)		
<u>5a</u>	1,33 1,25	4,33 4,20	2,42 2,42	4,34 4,28	7,23 5H(s) 7,28	11,0 13,5		
<u>5b</u>	1,32 1,25	4,33 4,23	2,37 2,43	4,28 4,27	2,27 3H(s) 2,27	7,03-7,16 4H 6,83-7,33	11,4 13,5	
<u>5c</u>	1,32 1,25	4,34 4,23	2,37 2,42	4,27 4,22	3,74 3H(s) 3,73	6,81 2H(d) 6,90	7,20 2H(d)* 7,23	10,6 13,5
<u>5d</u>	1,32 1,27	4,33 4,27	2,42 2,45	4,28 4,25	3,80 6H(s) 3,77	6,79-6,90 3H 6,85-7,06	11,2 13,5	
<u>5e</u>	1,32 1,28	4,33 4,30	2,40 2,45	4,30 4,35	7,16-7,34 4H 7,17-7,60		11,6 12,6	
<u>6a</u>		2,39 2,36	2,48 2,36	4,39 4,36	7,29 5H(s) 7,30		11,1 13,6	
<u>6b</u>		2,39 2,36	2,50 2,36	4,35 4,31	2,30 3H(s) 2,26	7,17 4H(s) 7,16	11,2 13,6	
<u>6c</u>		2,38 2,36	2,47 2,36	4,30 4,28	3,75 3H(s) 3,75	6,85 2H(d) 6,90	7,25 2H(d)* 7,26	10,2 13,6
<u>6d</u>		2,42 2,40	2,50 2,40	4,34 4,31	3,84 6H(s) 3,80	6,85 3H 6,83-7,08	10,7 13,6	

5a ou 6a conduit quantitativement à 7a et 9a. Cette réaction constitue une des principales voies d'accès à la plupart des pyrazolo(3,4d)pyridazines décrites jusqu'ici.^{1,3,7,8}

Ces pyrazoles ont des réactions acides, ils se dissolvent dans la soude N et peuvent être régénérés en milieu acide.

Synthèse de pyrazolo(3,4d)pyridazines

L'action d'un excès d'hydrate d'hydrazine sur les carbéthoxy ou acétyl(2H)furanones-3 1-4 donne directement, dans tous les cas, les pyrazolo(3,4d)pyridazines 7-10 avec d'excellents rendements. Du fait que les pyrazoles 5 et 6 décrits précédemment conduisent très rapidement et quantitativement à 7 et 9, il est logique d'admettre que le mécanisme de leur formation à partir de 1 et 3 passe par l'intermédiaire de ces pyrazoles (Schéma 3).

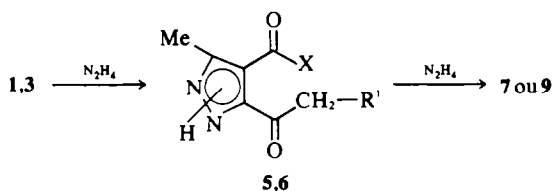


Schéma 3.

Avec 2 et 4 le mécanisme de la formation de 8 et 10 semble différent puisque les pyrazoles n'ont pas été mis

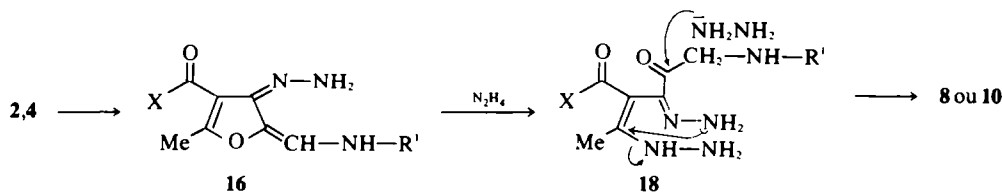


Schéma 4.

Tableau 3. Dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo(3,4d)pyridazines 7

Composé	F°C	Rdt%	Formule brute	Analyses		Calculé trouvé %	UV $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$ nm ($\times 10^{-3}$)	IR (cm ⁻¹) KBr	
				C	H			ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$
7a	280	87	C ₁₃ H ₁₂ ON ₄	64,98 64,61	5,03 5,25	23,32 23,32	214(13,1) 275(5,3)	3230	1660
7b	279	83	C ₁₄ H ₁₄ ON ₄	66,12 66,23	5,55 5,57	22,04 21,89	214(12,2) 276(5,7)	3180 3150	1680
7c	270	81	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₄	62,20 62,21	5,22 5,43	20,73 20,85	214(14) 276(7,7)	3200	1670
7d	257	80	C ₁₅ H ₁₆ O ₃ N ₄	59,99 59,73	5,37 5,32	18,66 18,86	214(22) 268(6,6) 275(6,6)	3200	1570
7e	273	85	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ Cl	56,84 56,52	4,04 4,14	22,40 20,34	216(16,8) 273(6,1)	3200	1670
7g	320	87	C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₅	54,73 54,73	3,89 3,96	24,55 24,35	214(21,8) 214(15,3)	3260 3220	1650
7i	275	87	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₄	57,38 57,14	4,38 4,56	24,34 24,60	220(11,3) 275(6,2)	3220 3110	1665
7j	265	26	C ₁₀ H ₁₂ ON ₄	58,81 58,78	5,92 6,02	27,44 27,53	220(10,1) 274(6,1)	3260 3200	1660
7k	265	87	C ₁₅ H ₁₄ ON ₄	67,65 67,51	5,30 5,18	21,04 21,24	215(21,4) 255(19,5)	3240 3200	1660

en évidence. Par contre les hydrazones 16a,b conduisent à 8a,b par action d'un excès d'hydrazine. Dans ces cas, il y aurait d'abord formation d'une hydrazone 16 puis une ouverture du cycle furannique pour donner un intermédiaire tel que 18 qui conduirait à 8 ou 10, sous l'action de l'excès d'hydrate d'hydrazine. (Schéma 4)

Les précipités orangés isolés par simple filtration comme sous-produits de l'action d'une mole d'hydrazine sur 3, conduisent à 9 par action de l'hydrazine. Les pyrazolo(3,4d)pyridazines 9 obtenues par action d'un excès d'hydrazine sur 3, peuvent aussi provenir, pour une faible part, d'une voie analogue à celle du Schéma 4 par l'intermédiaire d'une hydrazone.

La structure des pyrazolo(3,4d)pyridazines est démontrée par l'analyse centésimale et par spectroscopie UV, IR, RMN (Tableaux 3-7).

Le spectre de masse de 7a ($M^+ = 240$; 100%) indique une grande stabilité de la molécule. Il y a perte importante d'un atome d'hydrogène $M^+ - 1$ (54%) et de Ph-CH_2 $M^+ - 91$ (15%).

En IR, à l'état solide, les composés 7 et 8 montrent la présence d'un carbonyle $\nu_{\text{C=O}}$, de plusieurs bandes ν_{NH} et l'absence et ν_{OH} vers 3500 cm⁻¹ (Tableaux 3 et 6) ce qui est en faveur de la forme lactame et en accord avec des observations antérieures.^{3,4}

La comparaison des spectres RMN des pyrazolo(3,4d)pyridazines 7 et 8 et des pyrazolo(3,4d)pyridazines 9 et 10 (Tableaux 5 et 7) montre que le méthyle en C₃, porté par le cycle pyrazolique apparaît toujours vers 2.65 ppm en moyenne

Tableau 4. Pyrazolo(3,4d)pyridazines 9

Composé	F°C	Rdt%	Formule brute	Analyses			UV		IR (cm ⁻¹) KBr	
				C	H	N	λ _{max} ^{EtOH}	ε (ε.10 ⁻³)	ν _{NH} faible	ν _{NH} forte
<u>9a</u>	218	70	C ₁₄ H ₁₄ N ₄	70,56 70,39	5,92 5,98	23,51 23,36	218(12,3)	280(4,9)	3200	3100
<u>9b</u>	270	79	C ₁₅ H ₁₆ N ₄	71,40 70,95	6,39 6,41	22,21 22,09	218(11)	284(4)	3200	3100
<u>9c</u>	228	78	C ₁₅ H ₁₆ ON ₄	67,14 66,86	6,01 5,91	20,88 20,85	216(14,3)	278(5,7)	3200	3105
<u>9d</u>	206	90	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₄	64,41 64,10	6,08 5,88	18,78 18,97	217(16,3)	284(7,6)	3240	3190
<u>9g</u>	300° (déc)	70	C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₅	59,35 59,41	4,63 4,61	24,72 24,42	215(25,1)	280(12,5)		3120
<u>9i</u>	214	70	C ₁₂ H ₁₂ ON ₄	63,14 63,04	5,30 5,27	24,55 24,64	219(12,5)	280(4,8)	3200	3125

Tableau 5. Paramètres RMN des protons des composés 7 et 9 (δ ppm; solvant DMSO-d₆)

Composé	CH ₃ (C ₃) (s)	CH ₃ (C ₄) (s)	CH ₂ (s)	R ¹	NH pyridazine	NH(large) pyrazole
<u>7a</u>	2,68		4,17	7,17-7,63 5H	12,10	14
<u>7b</u>	2,67		4,17	2,27 3H(s) 7,08 2H(d) J=8,5Hz 7,30 2H(d) J=8,5Hz	12	13,9
<u>7c</u>	2,67		4,17	3,75 3H(s) 6,90 2H(d) J=8,5Hz 7,37 2H(d) J=8,5Hz	12	13,7
<u>7d</u>	2,62		4,12	3,73 3H(s) 3,77 3H(s) 6,83-7,52 3H	12	13,8
<u>7e</u>	2,67		4,38	7,22-7,57 4H	12	13,9
<u>7g</u>	2,65		4,35	7,65 2H(d) J=8,5Hz 8,23 2H(d) J=8,5Hz	12	13,8
<u>7i</u>	2,72		4,30	6,37 2H(m) 7,57 1H(m)	12,1	13,8
<u>7j</u>	2,62		3,55(m)	1,66 3H(2d) J=4; 1,5Hz 5,72 2H(m)	11,9	13
<u>7k</u>	2,67		3,80(m)	6,50 2H(m) 7,05-7,62 5H	12,1	13,9
<u>9a</u>	2,65	2,83	4,53	7,03-7,58 5H		13,9
<u>9b</u>	2,67	2,83	4,47	2,22 3H(s) 7,16 2H(d) J=8,5Hz 7,28 2H(d) J=8,5Hz		13,9
<u>9c</u>	2,67	2,83	4,45	3,70 3H(s) 6,83 2H(d) J=8,5Hz 7,38 2H(d) J=8,5Hz		13,8
<u>9d</u>	2,65	2,81	4,43	3,70 3H(s) 3,75 3H(s) 6,80-7,28 3H		13,9
<u>9g</u>	2,70	2,85	4,63	7,63 2H(d) J=8,5Hz 8,15 2H(d) J=8,5Hz		
<u>9i</u>	2,68	2,85	4,62	6,35 2H(m) 7,52 1H(m)		13,5

alors que le méthyle en C₄ porté par le cycle pyridazinique dans 9 et 10 est déblindé et s'observe à 2.84 ppm en moyenne. Le proton NH pyridazinique (7 et 8) est toujours plus blindé (12 ppm) que le proton NH pyrazolique (13 ppm).

Les oxo-4 pyrazolopyridazines 7 et 8 ont des réactions acides, elles sont solubles dans la soude N et sont

régénérées par traitement acide. Les pyrazolopyridazines 9 et 10 par contre ont des réactions basiques, elles sont solubles dans les acides dilués et précipitent par action du bicarbonate de sodium.

En résumé, les carbéthoxy ou acétyl-4 alkyldène ou arylaminométhylène - 2(2H)furannones - 3 permettent d'accéder soit à des méthyl-3 pyrazolo(3,4d)-

Tableau 6. Dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo(3,4*d*)pyridazines 8 et pyrazolo(3,4*d*)pyridazines 10

Composé	F°C	Rdt%	Formule brute	Analyses		Calculé %		UV		IR (cm ⁻¹) KBr	
				C	H	N	Cl	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$
<u>8a</u>	265	88	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N ₅	61,16 61,04	5,13 5,41	27,44 27,41		211(18,5) 274(7,5)	242(17,3)	3420 3210	1665
<u>8b</u>	282	61	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₅	62,44 62,04	5,61 5,63	26,01 25,90		211(28,2) 273 ép.(9,6)	244(20,8)	3420 3205	1660
<u>8c</u>	277	45	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₅	58,93 58,78	5,30 5,46	24,55 24,73		212(24,4) 274 ép.(8,8)	240(20)	3420 3200	1660
<u>8f</u>	312	69	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ N ₅ Cl	53,89 54,11	4,17 4,46	24,17 24,37	12,24 12,21	210(24) 275 ép.(7,3)	252(20,8)	3420 3340 3200	1665
<u>8h</u>	302	53	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N ₅	57,56 57,48	4,83 4,92	25,82 25,87		211(22,7) 274 ép.(7,7)	237(16,4)	3430 3320 3180 3130	1665
<u>8l</u>	293	82	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₆	56,24 56,40	4,72 4,85	32,80 32,75		213(15,6) 274(8,5)	239(20,2)	3440 3200 3160	1665
<u>8m</u>	318	81	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₇	54,72 54,64	5,30 5,25	34,37 34,56		213(21,1) 275(10,7)	234(24,6)	3450 3260 3200 3140	1675
<u>10a</u>	267	30	C ₁₄ H ₁₅ N ₅	66,38 66,09	5,97 6,20	27,65 27,51		212(25,6) 282(6)	243(15,2)	3430 3270 3120	1665
<u>10b</u>	262	20	C ₁₅ H ₁₇ N ₅	67,39 66,91	6,41 6,36	26,20 26,02		210(32) 282(5,7)	244(15,6)	3420 3150	1665
<u>10c</u>	238	10	C ₁₅ H ₁₇ O ₂ N ₅	63,58 63,88	6,05 5,79	24,72 24,58		211(28,4) 282(5,4)	241(14,8)	3420 3270 3120	1665
<u>10g</u>	280	24	C ₁₄ H ₁₄ N ₅ Cl	58,43 58,32	4,90 4,92	24,32 24,13	12,32 12,48	211(30,6) 281(5,9)	250(18,7)	3420 3130	1665

Tableau 7. Paramètres RMN des protons des composés 8 et 10 (δ ppm; solvant DMSO-d₆)

Composé	CH ₃ (s)	CH ₃ (C ₄)(s)	CH ₂	R ¹	NH (-CH ₂ -NH-R ¹)	NH pyridazine	NH* pyrazole
<u>8a</u>	2,65		4,55(d) J=5,5Hz	6,63-7,40 5H	6,00(t) J=5,5Hz	12,2	13,8
<u>8b</u>	2,59		4,47(d) J=6Hz	2,13 3H(s) 6,60 2H(d) J=8Hz 6,92 2H(d) J=8Hz	5,73(t) J=6Hz	12,1	13,8
<u>8c</u>	2,64		4,50(s)	3,67 3H(s) 6,75 4H(s)	5,57(s*)	12,1	13,7
<u>8f</u>	2,65		4,55(d) J=5,5Hz	6,77 2H(d) J=8,5Hz 7,15 2H(d) J=8,5Hz	6,22(t) J=5,5Hz	12,2	13,8
<u>8h</u>	2,64		4,48(s*)	6,65 4H(s)	5,40(s*)	12,1	9,2
<u>8l</u>	2,65		4,78(d) J=5,5Hz	6,42-6,85 2H 7,30-7,65 1H 7,90-8,20 1H	6,90(t) J=5,5Hz	12,2	13,8
<u>8m</u>	2,62		4,75(d) J=6Hz	2,21 6H(s) 6,40 1H(s)	7,05(t) J=6Hz	12,1	13,8
<u>10a</u>	2,65	2,84	4,83(s*)	6,40-7,25 5H	6,22(s*)		12,2
<u>10b</u>	2,65	2,85	4,77(s)	2,10 3H(s) 6,60 2H(d) J=8Hz 6,88 2H(d) J=8Hz	***		**
<u>10c</u>	2,67	2,88	4,80(s)	3,62 3H(s) 6,45-6,85 4H	5,75(s*)		**
<u>10g</u>	2,66	2,84	4,80(s*)	6,72 2H(d) J=8,5Hz 7,12 2H(d) J=8,5Hz	6,45(s*)		**

* Pic large, ** non localisé, *** masqué par les protons aromatiques.

pyridazinones - 4 soit à des diméthyl - 3,4 pyrazolo(3,4*d*)pyridazines diversement substituées en 7 selon la nature du substituant carbéthoxy ou acétyle. D'autre part, les carbéthoxy ou acétyl-4 alkylidène-2(2*H*)furannones-3 sont des matières premières intéressantes, d'accès facile, pour la synthèse d' α -diacyl ou acyl et carbéthoxy pyrazoles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés sur un microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les spectres ont été enregistrés: pour l'IR sur un appareil Beckman acculab 2; pour la RMN sur un appareil Varian A 60 avec le TMS comme référence interne; pour l'UV sur un appareil Beckman type DB. Les analyses ont été faites au Laboratoire de Microanalyse du

CNRS division de Lyon. La synthèse de 1 a été décrite,¹³ celles de 3, 2 et 4 le seront dans de prochains mémoires.^{14,15}

Pyrazoles 5 et 6

A une suspension de 0.01 mole de 1 ou 3 dans l'acétonitrile (10 ml), on ajoute rapidement 0.5 g d'hydrate d'hydrazine. Après 5 min on filtre, s'il apparaît après dissolution initiale, un précipité orangé rouge (avec 3b: 0.1 g, 3c et 3d: 0.3 g). On verse le mélange réactionnel ou le filtrat sur 150 ml d'eau glacée acidulée par 0.1 ml d'HCl conc, filtre, recristallise dans un mélange eau-alcool 70-30.

Pyrazolo(3,4d)pyridazines 7-10

On ajoute 1.5 g d'hydrate d'hydrazine à une suspension de 0.01 mole de 1-4 dans l'éthanol; 10 ml pour 1 et 4, 25 ml pour 2 et 5 ml pour 3; il y a dissolution immédiate. La solution est portée à reflux 1 h (un début de précipitation se produit après 15 à 30 minutes), ou abandonnée à température ambiante 24 h. On refroidit à la glace, filtre et recristallise 7 et 9 dans l'éthanol. 8 et 10 insolubles sont lavés à l'alcool froid puis à l'éther. Tous ces composés sont sublimables au voisinage de 220° sous 1 mm Hg.

Hydrazone 16b

A une suspension de 0.02 mole de 2b dans 15 ml d'éthanol, maintenue à une température inférieure à 5°C, on ajoute rapidement et sous agitation 0.25 ml d'hydrate d'hydrazine. Au bout d'une heure, la solution est filtrée; le précipité (0.6 g) est lavé avec un peu d'éthanol froid—Rdt = 40%.

Spectre de masse: $m/e = 301$ (23%) M^+ pour $C_{16}H_{19}O_3N_2$, 255 (33%), 120 (100%). RMN (δ , DMSO- d_6): 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz); 2.20 (3H, s); 2.38 (3H, s); 4.32 (2H, q, $J = 7$ Hz); 6.75-7.15 (4H); 7.23 (1H, d, $J_{AB} = 12$ Hz); 7.62 (1H, d, $J_{AB} = 12$ Hz); 9 (1H, pic large); 12.7 (1H, pic large).

Par chauffage d'une heure à reflux de 0.3 g de 16b, 0.1 ml

d'hydrate d'hydrazine dans 5 ml d'éthanol, on obtient 0.17 g d'un composé dont les spectres de RMN et IR sont en tous points identiques à ceux de 8b, Rdt = 63%.

REFERENCES

- ¹J. P. Marquet, J. D. Bourzat, J. A. Louisfert et E. Bisagni, *Tetrahedron* **29**, 435 (1973).
- ²J. D. Bourzat, J. P. Marquet, A. Civier et E. Bisagni, *Ibid.* **29**, 441 (1973).
- ³P. Battesti, K. Touré et M. Selim, *Bull. Soc. Chim.* 1268 (1975).
- ⁴P. Battesti, O. Battesti et M. Selim, *Bull. Soc. Chim.* 2185 (1975).
- ⁵A. Lespagnol, C. Lespagnol et B. Willecombe, *Eur. J. Med. Chem.—Chimica Therapeutica* **9**, 51 (1974).
- ⁶J. Druey et B. H. Ringier, *Helv. Chim. Acta* **34**, 195 (1951).
- ⁷G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 159 (1956).
- ⁸J. Bastide et J. Lematre, *Bull. Soc. Chim.* 1336 (1971).
- ⁹E. Bisagni, J. D. Bourzat, J. P. Marquet et J. A. Louisfert, *Tetrahedron* **29**, 429 (1973).
- ¹⁰S. Gelin et A. Galliaud, *C.R. Acad. Sci. Paris* **275**, 897 (1972).
- ¹¹R. Gelin, A. Galliaud, B. Chantegrel et S. Gelin, *Bull. Soc. Chim.* 1043 (1974).
- ¹²R. G. Jones et C. W. Whitehead, *J. Org. Chem.* **20**, 1342 (1955).
- ¹³S. Gelin et D. Hartmann, *J. Heterocyclic Chem.* **13**, 521 (1976).
- ¹⁴S. Gelin et D. Hartmann, à paraître.
- ¹⁵B. Chantegrel, *Journal of Chemical Research* (1977) à paraître.
- ¹⁶J. E. Owen, E. E. Swanson et D. B. Meyers, *J. Am. Pharm. Assoc.* **47**, 70 (1958).
- ¹⁷V. D. Crow, J. H. Hodgkin et J. S. Shannon, *Austral. J. Chem.* **18**, 1433 (1965).
- ¹⁸P. Battesti, K. Touré et M. Selim, *Bull. Soc. Chim.* 1263 (1975).
- ¹⁹J. Van Thuijl, K. L. Klebe et J. J. Van Houte, *Org. Mass. Spectrom.* **3**, 1549 (1970).