

SYNTHÈSE D'ACYL-ALKYLIDÈNE-3 DIHYDROPYRIDAZINES PAR UNE RÉACTION D'EXTRUSION DE SOUFRE

CLAUDINE JOLIVEAU* et CAMILLE-GEORGES WERMUTH

Laboratoire de Chimie Organique (E.R.A. 393 du C.N.R.S.) Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

(Received in France 18 May 1982)

Résumé—Des acyl-alkylidène-3 dihydropyridazines sont obtenues par une réaction mettant en jeu l'extrusion du soufre des acyl-alkylthio-3 pyridazines *N*-alkylées correspondantes. Cette réaction d'extrusion n'a pas lieu sur des cycles pyridaziniques non alkylés sur l'azote.

Peu de méthodes de greffage de groupements carbonés en position 3 des pyridazines sont connues jusqu'à présent: récemment Restle et Wermuth¹ ont décrit la synthèse d'alkylidène-3 dihydropyridazines obtenues en substituant le groupement S-méthyle d'une méthylthio-3 pyridazine, par un carbanion approprié. Nous proposons ici une méthode de synthèse d'acyl-alkylidène-3 dihydropyridazines faisant appel à une réaction d'extrusion de soufre.

L'extrusion de soufre s'applique à différents systèmes hétérocycliques comme l'ont montré Roth *et al.*² sur les pyrrolidines ou Singh *et al.*³ sur les quinazolines (Schéma 1).

aux acyl-alkylidène-dihydropyridazines attendues **3a** et **3b** (Schéma 2).

En effet, appliquées à l'acétylthio-3 pyridazine **2a**, les conditions d'Eschenmoser² (triphénylphosphine-chloroforme au reflux) ne font pas évoluer la réaction puisqu'après 20 h de chauffage sous azote, on retrouve le composé **2a** inchangé. Le système éthanolate de sodium-diméthylformamide préconisé par Singh *et al.*³ produit une réaction à condition de chauffer le milieu réactionnel à 50°. Au bout d'une heure, on isole quantitativement l'éthoxy-3 phényl-6 pyridazine **4**. En d'autres termes, le reste acétylthio se comporte comme un groupement partant dans des conditions de substitution nucléophile

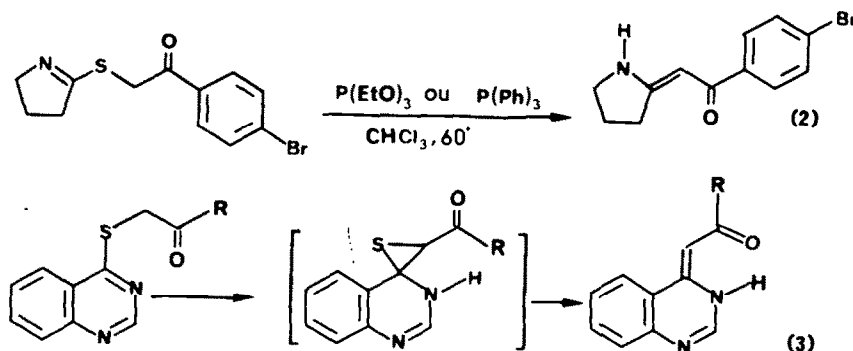


Schéma 1.

Le mécanisme réactionnel proposé par Singh *et al.*³ met en jeu la formation d'un thirane intermédiaire.

Essais d'extrusion de soufre au départ des acyl-alkylthio-3 phényl-6 pyridazines **2a** et **2b**

Nous avons appliqué les techniques d'extrusion de soufre décrites ci-dessus à l'acétylthio-3 phényl-6 pyridazine **2a** et à son analogue, la *p*-bromophénylthio-3 phényl-6 pyridazine **2b**. Comme l'indique le Schéma 2, ces dérivés résultent de l'alkylation de la pyridazinethione **1** par la bromacétone **4** ou le bromure de *p*-bromophényl, qui conduit dans ce cas exclusivement aux composés S-alkylés. Cette réaction diffère de celle observée au départ des analogues oxygénés, les pyridazones-3, qui sont exclusivement N-alkylées.⁵ Il s'agit ensuite d'éliminer le soufre des composés **2a** et **2b**, en milieu basique.

Les tentatives d'élimination du soufre par l'action de diverses bases sur les dérivés **2a** et **2b**, selon les méthodes décrites dans la littérature,⁶ n'ont pas abouti

relativement douces. Nous avons en conséquence remplacé l'éthanolate de sodium par des bases se prêtant mal à des substitutions nucléophiles, telles que le tertio-butylate de potassium ou le carbonate de potassium. Nous avons observé dans ce cas le clivage de la molécule avec retour à la phényl-6 pyridazinethione-3 **1**. Dans ces nouvelles conditions c'est l'anion phénylpyridazinylthio qui constitue l'anion partant et non plus l'anion acétylthio. La vitesse de réaction et les rendements sont plus grands avec le tertio-butylate de potassium qu'avec le système diméthylformamide-carbonate de potassium. Notons que le retour à la thione est encore possible par simple reflux dans le diméthylformamide; un reflux dans le benzène ou l'alcool absolu laisse par contre l'acétylthio-3 pyridazine **2a** inchangée.

La formation préférentielle, au cours de ces essais, d'un carbanion au départ du groupement méthyle du reste acétylthio n'est pas à exclure. Afin de lever toute ambiguïté, nous avons étudié de la même manière l'action des bases sur la *p*-bromophényl-thiopyridazine

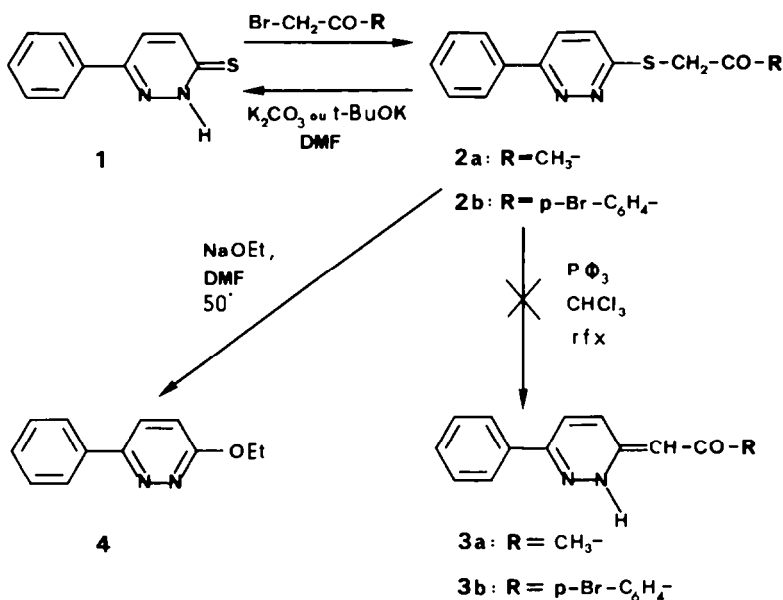


Schéma 2.

2b. Dans ce cas encore, l'action des bases peu nucléophiles (tertiobutylate de potassium ou hydrure de sodium) réalise la coupure avec retour à la thione, et le comportement vis-à-vis de l'éthylate ou de la triphénylphosphine est identique à celui de 2a.

Finalement aucune des conditions que nous avons essayées n'a permis la synthèse des acyl-alkylidène-3 pyridazines 3 attendues. L'évolution défavorable de la réaction peut s'expliquer par la formation difficile du thiurane intermédiaire. Dans le cas des acyl-alkylthio-4 quinazolines éthdiées par Singh *et al.*³ l'attaque nucléophile par le carbanion sur le cycle pyrimidique est favorisée par l'effet mésomère attracteur du système imine conjugué voisin (5—Schéma 3). Dans notre cas (2a ou 2b), la mésomérie à l'intérieur du cycle pyridazinique contrarie cette attaque, car aucune forme limite ne permet de faire apparaître une déficience de la densité électronique au niveau du carbone 3 (Schéma 3).

Ces considérations nous ont incités à quaternariser nos pyridazines au niveau de l'azote en position 2, afin de le rendre déficient en électrons et de favoriser ainsi l'attaque par le carbanion α -cétonique.

Essais d'extrusion de soufre au départ d'acyl-alkylthio-3 pyridazines quaternarisées sur l'azote en position 2

Comme l'indique le Schéma 4 nous avons réalisé en deux étapes le greffage d'une chaîne acyl-alkylidénique en position 3, au départ de la méthyl-2 phényl-6 pyridazinethione-3 6a, préparée selon.⁴ Après alkylation par le bromure de phénacyl, puis traitement du bromure de

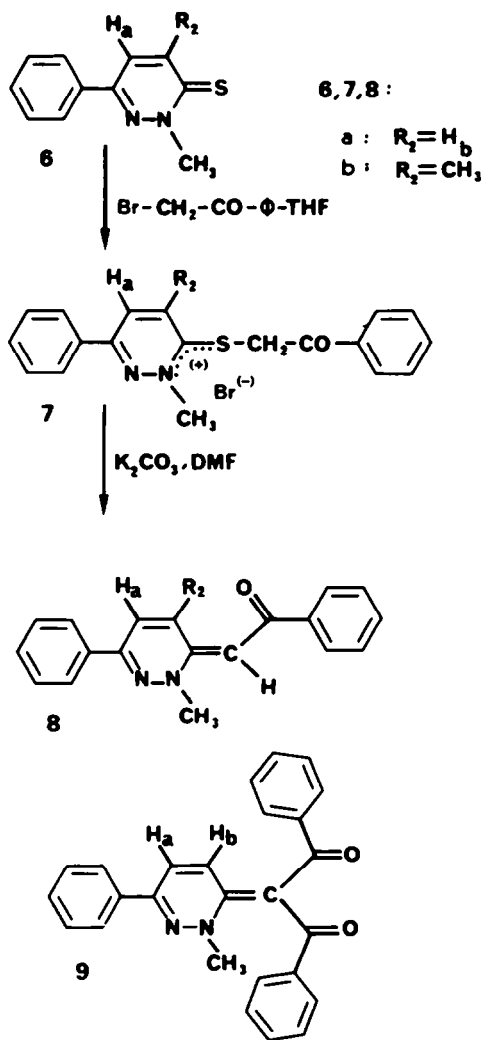


Schéma 4.

Schéma 3.

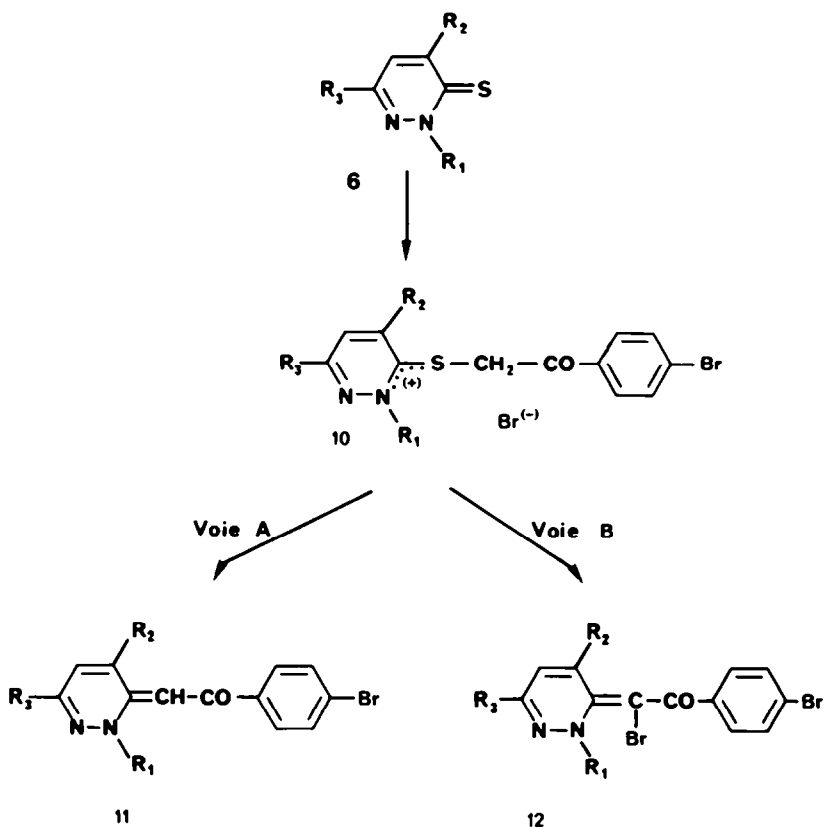


Schéma 5.

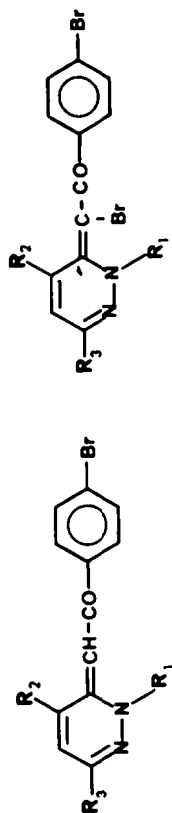
méthyl-2 phénacylthio-3 phényl-6 pyridazine 7a par le système diméthylformamide-carbonate de potassium, il nous a été possible de préparer l'acyl-alkylidène-3 dihydropyridazine 8a avec un rendement de 60%.

Les données spectrales de la pyridazine 8a sont *a priori* compatibles avec les deux configurations E ou Z au niveau de la double liaison exocyclique. Le spectre RMN (CDCl₃) de ce composé révèle en particulier un

Tableau 1. Sels de pyridazinium 10 et 12

COMPOSE	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt	IRcm ⁻¹ KBr	RMN δ(ppm) DMSO
10a	CH ₃	H _b	C ₆ H ₅	70 %	ν(C=O) 1680	5,7 (s, 2H, s-CH ₂ -C(=O))
10b	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	60 %	ν(C=O) 1680	5,65 (s, 2H, s-CH ₂ -C(=O))
10c	CH ₃	H _b	CH ₃	60 %	ν(C=O) 1675	5,7 (s, 2H, s-CH ₂ -C(=O)) 8,25 (d, 1H, H _a) 8,35 (d, 1H, H _b)
10d	CH ₂ -C ₆ H ₅	H _b	C ₆ H ₅	80 %	ν(C=O) 1680	5,7 (s, 2H, s-CH ₂ -C(=O))
10e	C ₆ H ₅	H _b	CH ₃	50 %	ν(C=O) 1685	8,45 (d, 1H, H _a) 8,85 (d, 1H, H _b)

Table 2. Alkyl-2,4,6-aryl-alkylidène-3 dihydropyridazines



COMPOSE	R ₁	R ₂	R ₃	F-SOLVANT	Rdt	FORMULE BRUTE	m e	ANALYSE			IR _{cm} ⁻¹ CHCl ₃	RMN δ(ppm) CDCl ₃
								% C	% H	% N		
11a	CH ₃	H _b	C ₆ H ₅	200°C colonne	50 %	C ₁₉ H ₁₅ N ₂ OBr	366	62,16 62,24	4,08 4,15	7,63 7,77	ν(C=O) 1630	3,85 (s, 3H, N-CH ₃) 5,65 (s, 1H, H _a) 9,55 (d, 1H, J=8Hz, H _b)
11b	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	173°C iPrOH	50 %	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ OBr	380	63,02 62,96	4,46 4,61	7,35 7,37	ν(C=O) 1620	2,25 (s, 3H, CH ₃) 4 (s, 3H, N-CH ₃) 5,65 (s, 1H, H _c)
11c	CH ₃	H _b	CH ₃	180°C colonne	70 %	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ OBr	304	55,11 54,70	4,26 4,61	9,18 9,34	ν(C=O) 1640	2,25 (s, 3H, CH ₃) 3,75 (s, 3H, N-CH ₃) 5,60 (s, 1H, H _c) 6,95 (s, 1H, J=8Hz, H _a) 9,55 (s, 1H, J=8Hz, H _b)
11d	CH ₂ -C ₆ H ₅	H _b	C ₆ H ₅	240°C benzène	50 %	C ₂₅ H ₁₉ N ₂ OBr	442	67,75 67,80	4,29 5,04	6,32 6,54	ν(C=O) 1630	5,4 (s, 2H, CH ₂) 5,75 (s, 1H, H _c) 9,55 (d, 1H, J=8Hz, H _b)
12e	C ₆ H ₅	H _b	CH ₃	212°C colonne	50 %	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ OBr ₂	444	51,16 50,95	3,14 3,09	6,28 6,25	ν(C=O) 1640	2,3 (s, 3H, CH ₃) 7 (d, 1H, J=8Hz, H _b) 7,5 (s, 5H, C ₆ H ₅) 9,55 (d, 1H, J=8Hz, H _a)
11f	C ₆ H ₅	H _b	C ₆ H ₅	289°C colonne	50 %	C ₂₄ H ₁₇ N ₂ OBr	428	67,16 66,95	3,96 4,13	6,53 6,56	ν(C=O) 1630	5,70 (s, 1H, H _c) 9,55 (d, 1H, J=8Hz, H _b)
11g + 12g	C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	H _b	CH ₃				380 458					

doublet centré à 9.55 ppm qui correspond à H_b, puisque ce doublet n'apparaît pas sur le spectre RMN de la pyridazine **8b** qui porte un méthyle en position 4. Le méthyle fixé à l'azote est représenté par un singulet à 3.8 ppm.

En comparant le comportement des protons H_b de la pyridazine **8a** et de la méthyl-2 dibenzoylméthylidène-3 phényl-6 dihydropyridazine **9**,¹ nous avons pu définir la configuration au niveau de la double liaison exocyclique: en effet, le proton H_b de la pyridazine **9** est représenté par un doublet centré à 8.40 ppm, c'est-à-dire qu'il est déplacé vers les champs plus élevés. Par contre, le méthyle fixé à l'azote n'est pas très affecté par le changement d'environnement: δ ppm = 3.95 (3H, s, N-CH₃). (Le blindage du proton H_b de la pyridazine **9** peut

s'expliquer par la déconjugaison qui survient lorsqu'on introduit un deuxième groupement encombrant. Il est probable que, du fait de la gêne stérique qui en résulte, le carboxyle s'éloigne de H_b. Le déblindage dû à ce groupement diminue donc, tandis qu'augmente le blindage dû à l'effet du phényle. Nous avons donc attribué à la méthyl-2 phénacylidène-3 phényl-6 pyridazine **8a** la configuration Z).

Généralisation de la méthode: Influence de l'encombrement stérique et du caractère électrodonneur ou électroattracteur des substituants en position 2, 4 et 6

Au cours de ces essais de généralisation, l'agent alkylant utilisé a été le bromure de *p*-bromophénacyle, qui ne modifie en rien la réaction, mais permet d'obtenir

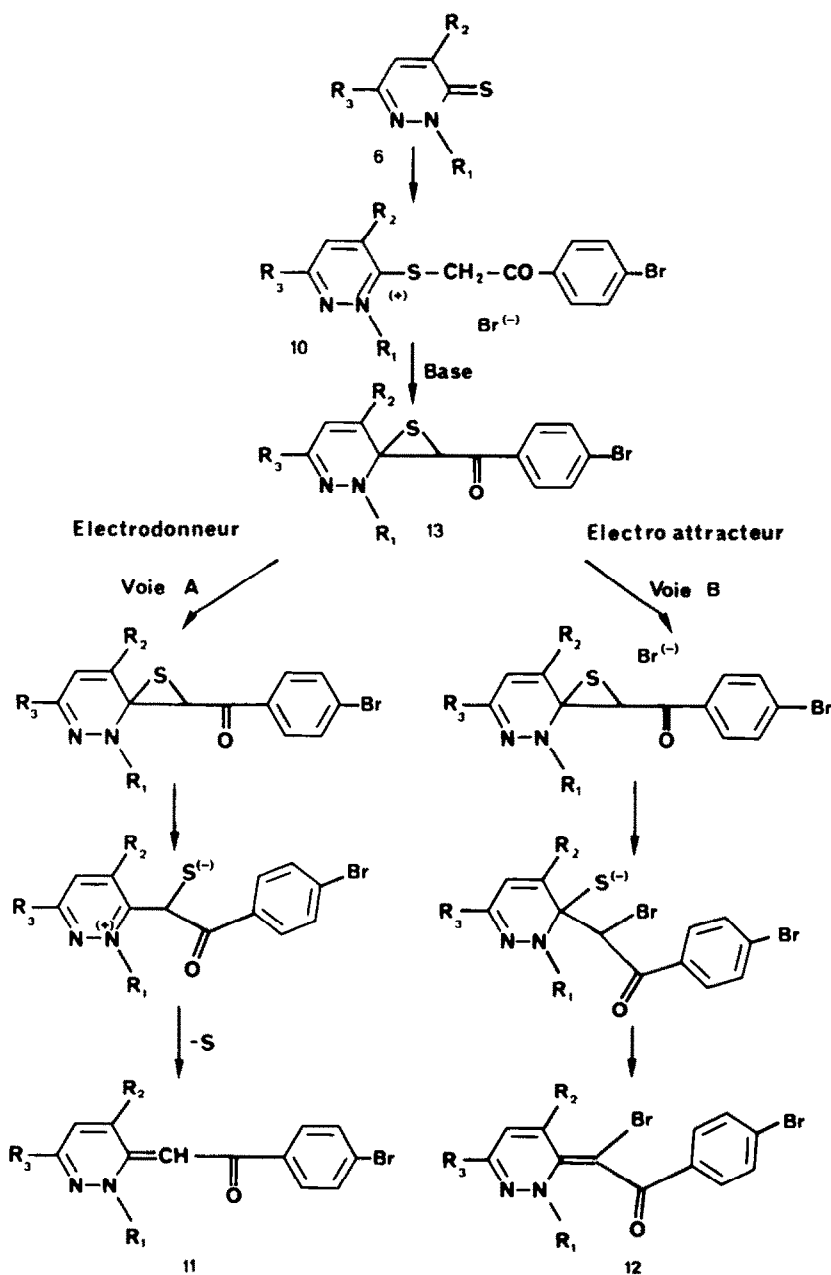


Schéma 6.

rapidement des sels de pyridazinium bien cristallisés. La réaction se déroule normalement (Schéma 5, voie A) lorsque le substituant R est électrodonneur = méthyle, benzyle.

Nous obtenons les acyl-alkylidène-dihydropyridazines attendues 11 (a, b, c, d, f): la signification des lettres a à f est précisée dans les Tableaux 1 et 2). La réaction semble peu sensible à l'encombrement puisqu'elle a lieu aussi facilement sur le dérivé méthyl-4 que sur les dérivés non substitués en 4. La nature du substituant en position 6 ne semble jouer qu'un rôle minime, puisque le remplacement du phényle en position 6 par un méthyle n'a guère d'influence. Lorsque le substituant est électroattracteur (phényle), la réaction donne lieu à la formation au moins partielle d'acyl-alkylidène dihydropyridazines 12, bromées en position vinylique. Au départ de la phényl-2 méthyl-6 pyridazinethione-3 6e, nous obtenons exclusivement la dihydropyridazine 12e (voie B). Par contre, au départ des pyridazinethiones 6f et 6g, nous obtenons un mélange de dérivés vinyliques bromés et non bromés (voie A + voie B).

Le Schéma 6 illustre le mécanisme que nous proposons pour expliquer le comportement des pyridazinethiones vis-à-vis des α -halogénocétone:

—Le traitement du sel de pyridazinium 10 par une base (K_2CO_3) conduit à l'épissulfure 13.

—Dans le cas où R₁ est électrodonneur par effet inductif, le doublet de l'azote est disponible pour participer à l'ouverture de 13 (voie A).

—Dans le cas où R₁ est électroattracteur par effet inductif, l'attaque de l'anion bromure est rendue possible par la moindre disponibilité de ce doublet (voie B).

En conclusion, la transposition de la réaction d'extrusion en série pyridazinique est possible si l'on respecte la nécessité d'une activation préalable du cycle. Une observation analogue a été faite par Knott en série thiazolique.⁷

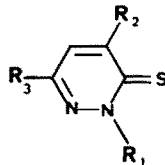
PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été obtenus sur un appareil Beckman Acculab-4 étalonné. Les spectres RMN ont été mesurés à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R-12A. Les points de fusion capillaires ont été mesurés sur un appareil Mettler Fp-1. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectrographe Thomson 208.

Les pyridazinethiones-3 sont obtenues à partir de pyridazones-3 correspondantes. Les pyridazones-3 N-alkylées sont synthétisées par condensation entre des hydrazines substitués et des acides γ -cétoniques^{4,8-11} ou, dans le cas de la phényl-2 phényl-6 pyridazone-3, par alkylation de la phényl-6 pyridazone-3¹² selon le mode opératoire suivant:

Porter au reflux pendant 12 h 10 g (0.06 mole) de phényl-6 pyridazone-3, 10 g de bromure de benzyl et 1.4 g (0.06 atome-gramme) de sodium dissous dans de l'éthanol absolu. Au bout de ce temps, évaporer l'alcool. Recristalliser le résidu dans un mélange éthanol-eau (5/5). Rdt = 70%; F = 84°; IR ($CHCl_3$) ν (C = O) 1670 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) δ = 5.4 ppm (s, 2H, CH_2) 6.9 à 7.9 ppm (m, 12H aromatiques).

Tableau 3. Pyridazinethiones-3 1 et 6



COMPOSE	R ₁	R ₂	R ₃	F solvant	Rdt	RMN δ (ppm) $CDCl_3$
1	H	H	C_6H_5	160°C Ethanol	60 %	
6a	CH_3	H	C_6H_5	153°C Ethanol	80 %	
6b	CH_3	CH_3	C_6H_5	104°C iPrOH	50 %	2,5 (s, 3H, CH_3) 4,4 (s, 3H, N- CH_3)
6c	CH_3	H	CH_3	102°C (iPr) ₂ O	50 %	2,4 (s, 3H, CH_3) 4,15 (s, 3H, N- CH_3) 6,85 et 7,75 (2d, 2H, J = 8Hz, CH=CH)
6d	$CH_2-C_6H_5$	H	C_6H_5	120°C iPrOH	50 %	6 (s, 2H, $CH_2-C_6H_5$)
6e	C_6H_5	H	CH_3	176°C Ethanol	75 %	2,4 (s, 3H, CH_3) 6,85 et 7,75 (2d, 2H, J = 8Hz, CH=CH)
6f	C_6H_5	H	C_6H_5	190°C iPrOH	95 %	
6g	$C_6H_4-CH_3$ (p)	H	CH_3	104°C iPrOH	50 %	2,4 (s, 3H, CH_3) 2,45 (s, 3H, $CH_3-C_6H_5$) 6,85 et 7,75 (2d, 2H, J = 8Hz, CH=CH) 7,4 (s, 4H, C_6H_4)

Pyridazinethiones-3 1 et 6

Dissoudre 0.02 mole de pyridazines-3 dans la pyridine. Ajouter sous agitation 0.01 mole (2.2 g) de pentasulfure de phosphore et porter le mélange réactionnel à reflux pendant 3 h. Evaporer la pyridine. Reprendre le résidu à l'eau. Essorer le précipité de pyridazinethione ou extraire le produit attendu avec de l'acétate d'éthyle.

Les rendements varient de 50 à 90% (Tableau 3).

Acétylthio-3 phényl-6 pyridazine 2a et p-bromophénylthio-3 phényl-6 pyridazine 2b

Dissoudre 0.01 mole de pyridazinethione-3 1⁴ dans de l'éthanol absolu contenant de l'éthanolate de sodium provenant de la dissolution de 0.01 atomegramme de sodium dans cet alcool. Ajouter sous agitation 0.01 mole de bromoacétone ou de bromure de p-bromophénacyle. Abandonner le mélange réactionnel à température ambiante pendant quelques heures. Essorer. Laver les cristaux à l'éthanol absolu. **2a**: Rdt: 50%; F: 150° (EtOH/H₂O; 1/1); IR (CHCl₃) ν (C=O) 1730 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): 2.4 (3H, s, CH₃-CO), 4.3 (2H, s, S-CH₂). **2b**: Rdt: 90%; F: 133°; IR (CHCl₃) ν (C=O) 1690 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): 5 (2H, s, CH₂-CO).

Action des bases sur 2a (et 2b)

(1) **Synthèse de l'éthoxy-3 phényl-6 pyridazine 4**. Préparer une suspension de 0.01 mole d'éthylate de sodium dans le DMF. Ajouter 0.01 mole de pyridazine **2a** en solution dans du DMF. Chauffer à 50° pendant 1 h. Au bout de ce temps ajouter de l'eau au milieu réactionnel jusqu'à précipitation de l'éthoxy-3 phényl-6 pyridazine **4** qu'on obtient quantitativement. F = 100°; RMN (CDCl₃): δ = 1.45 ppm (t, 3H), 4.6 ppm (q, 2H, OCH₂-CH₃), syst. AB: ν_A = 6.95 ppm ν_B = 7.75 ppm, J_{AB} = 9.3 Hz, 7.4 ppm (m, 3H), 7.9 ppm (m, 2H).

(2) **Retour à la pyridazinethione 1**. Préparer une suspension de 0.01 mole de tertibutylate de potassium dans le DMF. Ajouter une solution de 0.01 mole de pyridazine **2a** dans le DMF. Porter à 60° pendant 2 h. Au bout de ce temps ajouter de l'eau au milieu réactionnel jusqu'à précipitation de la pyridazinethione-3 1 qu'on obtient avec un rendement de 90%.

Bromure de méthyl-2 phénylthio-3 phényl-6 pyridazinium 7a

Dissoudre à température ambiante 1.9 g (0.01 mole) de méthyl-2 phényl-6 pyridazinethione-3 **6a**⁴ et 2 g de bromure de phénylthio dans 50 cm³ de THF. Au bout de 24 h essorer le sel **7a** qui a précipité. Le laver avec un peu de THF. Rdt: 60%; IR (KBr) ν (C=O) 1675 cm⁻¹; RMN (DMSO): 4.55 (3H, s, N-CH₃), 5.7 (2H, s, S-CH₂-CO).

Méthyl-2 phénylthio-3 phényl-6 pyridazine 8a

Agiter pendant 30 mn une solution de DMF contenant 4 g (0.01 mole) de sel **7a** et 2.8 g (0.02 mole) de carbonate de potassium. Evaporer le DMF sous pression réduite, reprendre le résidu par du chloroforme. Filtrer pour éliminer le carbonate en excès. Sécher la phase chloroformique sur sulfate de manganèse. Evaporer le chloroforme. Purifier le produit par passage sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle-hexane). Rdt: 60%; F:

173°; IR (CHCl₃) ν (C=O) 1630 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): 3.8 (3H, s, N-CH₃), 5.77 (1H, s, CH-CO), 9.55 (1H, d, Hb).

Bromure de diméthyl-2,4 phénylthio-3 phényl-6 pyridazinium 7b

Opérer comme pour **7a** au départ de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazinethione-3. Rdt: 40%; IR (KBr) ν (C=O) 1680 cm⁻¹; RMN (DMSO D6): 4.9 (3H, s, NCH₃), 5.8 (2H, s, S-CH₂-CO).

Diméthyl-2,4 phénylthio-3 phényl-6 dihydropyridazine 8b

Opérer comme pour **8a**. Rdt: 50%; F (isopropanol): 168°; IR (CHCl₃) ν (C=O) 1610 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): 2.25 (3H, s, C-CH₃), 3.95 (3H, s, N-CH₃), 5.8 (1H, s, CH-CO).

Alkyl-2 et alkyl-2,6 parabromophénylthio-3 dihydropyridazines 11 et 12

Mode opératoire général: dissoudre 0.01 mole de la pyridazinethione-3 adéquate⁴ et 0.01 mole (2.8 g) de bromure de parabromophénacyle dans 50 cm³ de THF. Laisser précipiter à température ambiante. Au bout de 12 h, essorer, laver le solide obtenu avec un peu de THF. Ces dérivés sont peu stables. Les principales données spectroscopiques des sels de pyridazinium 10 figurent dans le Tableau 1.

Agiter pendant 1/2 h une solution de DMF contenant 0.01 mole de sel **10** et 0.02 mole de carbonate de potassium. Evaporer le DMF, reprendre le résidu par le chloroforme. Sécher sur sulfate de magnésium. Evaporer le chloroforme. En raison de la forte coloration du milieu réactionnel (les produits obtenus sont tous colorés en orange ou rouge), certains composés ont été purifiés par passage sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle-hexane).

Le Tableau 2 indique les principales caractéristiques des acyl-alkylidène-dihydropyridazines **11** et **12**.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹S. Restle et C. G. Wermuth, *Tetrahedron Letters* 4837 (1979).
- ²J. Roth, P. Dubs, E. Gotschi et A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 54, 710 (1971).
- ³H. Singh, S. S. Narula et G. S. Gandhi, *Tetrahedron Letters* 3747 (1977).
- ⁴G. Duffin et J. Kendall, *J. Chem. Soc.* 3789 (1959).
- ⁵M. Tisler et B. Tanovnik, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, T. 9, p. 282. Academic Press, New York (1968).
- ⁶J. Mathieu et R. Panico, *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique*, p. 126. Hermann, Paris (1972).
- ⁷E. B. Knott, *J. Chem. Soc.* 916 (1955).
- ⁸F. Ach, *Liebigs Ann. Chem.* 253, 44 (1889).
- ⁹W. G. Overend, L. Tartar et L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* 3500 (1950).
- ¹⁰N. H. Cromwell, K. E. Cook et P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4416 (1956).
- ¹¹G. Leclerc, C. G. Wermuth et J. Schreiber, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1302 (1967).
- ¹²A. Lespagnol et J. Deprey, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1117 (1962).