

Max Robba, Michel Cugnon de Sévicourt et Anne-Marie Godard

Laboratoire de Pharmacie Chimique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,

1 rue Vaubenard, 14032 Caen Cedex, France

Reçu le 17 Novembre 1977

La [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine est accessible par plusieurs méthodes: réduction catalytique de la chloro-4 benzofuopyridazine, déshydratation oxydative de l'hydrazino-4 benzofuopyridazine et désulfuration de la 4 *H*-benzofuopyridazinethione-4. Ses dérivés de substitution en 4 sont obtenus par attaque nucléophile de la chloro-4 benzofuopyridazine alors que la tétrazolo[1,5-*b*]- et les *s*-triazolo[1,2-*b*]benzofuro[2,3-*d*]pyridazines sont accessibles par cyclisation de l'hydrazino-4 benzofuopyridazine. L'analyse du spectre de rmn de la benzofuopyridazine a été effectuée grâce à l'étude de l'effet Overhauser.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1387 (1978)

Dans le cadre de recherches portant sur des systèmes bi- et tricycliques azotés résultant de la condensation d'hétérocycles oxygénés ou soufrés avec la pyridazine et que nous avons abordées par les fuopyridazines (1) (2) et par la benzothiényopyridazine (3) (4), nous poursuivons l'étude de la [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (1) (5) (6) en exploitant les propriétés de la chloro-4 benzofuopyridazine (1a).

Dans ce dérivé, qui est accessible par chlorodés-hydroxylation de la benzofuopyridazine-4 (2) (6), les effets électroattracteurs de l'halogène et de l'azote adjacent au carbone porteur se conjuguent pour favoriser les réactions de substitution nucléophile.

Ainsi l'action de l'hydrazine au reflux de l'éthanol permet la synthèse de l'hydrazino-4 benzofuopyridazine (1b) qui a l'intérêt d'ouvrir l'accès à la benzofuopyridazine (1) et à des structures tétracycliques. La réaction avec des amines primaires telles que l'aniline, la benzylamine et la furfurylamine ou des amines secondaires telles que la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine conduit aux aminobenzofuopyridazines (1c) à (1h). Les substitutions sont faites par chauffage du dérivé chloré 1a dans le réactif en l'absence de solvant.

L'introduction de groupements éther-oxydes et thio-éthers est également possible. Le méthylate de sodium dans le méthanol et le phénate de sodium dans le phénol donnent les éther-oxydes 4a et 4b alors que le thioglycolate de méthyle sodé conduit à l'ester *S*-acétique 5a. L'hydrolyse de 1a est réalisable en milieu acide: la benzofuopyridazine-4 2 est obtenue après chauffage du dérivé chloré 1a dans une solution éthanolique d'acide chlorhydrique. Par ailleurs, engagé avec la thiourée dans l'éthanol le dérivé 1a conduit à la 4 *H*-benzofuopyridazine thione (3) qui présente la tautomérie thiolactime-thiolactame. L'étude du spectre ir montre que la forme thiolactame 3 est prépondérante à l'état solide. En effet, le spectre ne présente pas de bande thiol vers 2600 cm⁻¹ mais une forte bande C=S à 1260 cm⁻¹.

Cependant, au cours de la réaction de substitution électrophile de la thione 3, effectuée avec le chloracétate d'éthyle dans l'éthanol, on observe un déplacement vers la forme thiolactime 5 aboutissant au *S*-acétate d'éthyle 5b. Cette structure est déterminée par comparaison du spectre de rmn avec celui de l'éther méthylique 5a obtenu par synthèse univoque. Les δ du proton H1 des deux esters sont sensiblement identiques.

De son côté, l'hydrazinobenzofuopyridazine (1b) se prête facilement à des réactions de cyclisation autorisant l'obtention de triazolo- et de tétrazolobenzofuopyridazines. Ainsi l'urée à 180° conduit à la triazolobenzofuopyridazine-3 (6) dont la forme lactame est prépondérante à l'état solide comme le montre l'étude du spectre ir

TABLEAU 1

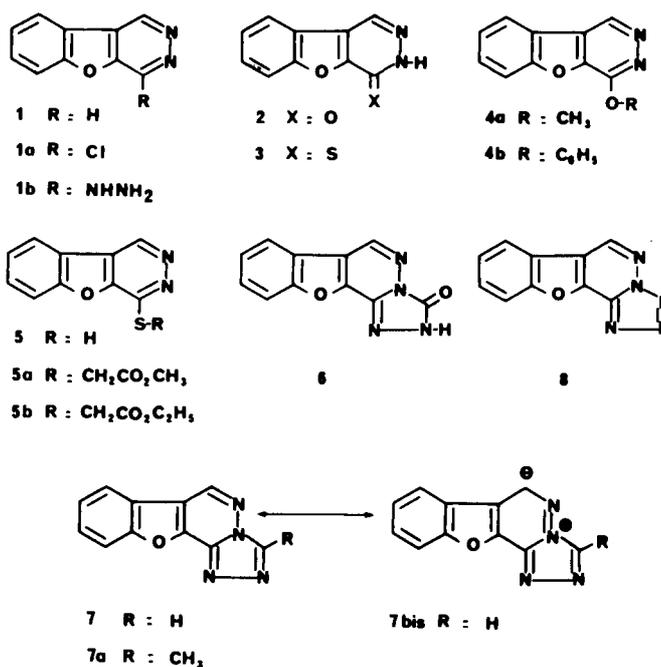
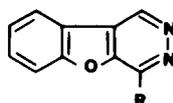


Tableau 2

Paramètres rmn relatifs aux dérivés de la benzofuopyridazine



No.	R	δ H1	δ H9	δ H6,7,8	δ autres protons	constantes de couplage
1c	NHC ₆ H ₅	9,60	8,37	7,60	C ₆ H ₅ = 7,60 NH = 8,0	
1d	NHCH ₂ C ₆ H ₅	9,38	7,60	7,60	C ₆ H ₅ = 7,60 CH ₂ (d) = 4,89	CH ₂ NH = 6,2
1e		9,38	8,26	7,76	CH ₂ (d) = 4,88 H3'H5' = 6,40 H4' = 7,60	CH ₂ NH = 6
1f		9,24	8,16	7,66	CH ₂ = 3,83 CH ₂ = 2,02	
1g		9,50	8,31	7,75	CH ₂ = 1,67 CH ₂ = 3,96	
1h		9,34	8,05	7,65	CH ₂ = 3,99	
4a	OCH ₃	9,67	8,03	7,71	CH ₃ = 4,28	
4b	OC ₆ H ₅	9,88	8,37	7,60	C ₆ H ₅ = 7,60	
1b	NHNH ₂	9,33	8,23	7,68	NH ₂ = 3,80	
5a	SCH ₂ CO ₂ CH ₃	9,95	8,40	7,80	CH ₂ = 4,48 CH ₃ = 3,73	
5b	SCH ₂ CO ₂ Et	9,93	8,43	7,70	CH ₂ = 4,46 (s) CH ₂ = 4,72 (q) CH ₃ = 1,22 (t)	

Structure des signaux: s = singulet, t = triplet, q = quadruplet, d = doublet. Solvant DMSO-d₆.

(présence de bandes NH à 3200 cm⁻¹ et CO à 1720 cm⁻¹). De même, la triazolobenzofuopyridazine (7) et son homologue méthylé (7a) sont accessibles par cyclisation de 1b respectivement avec l'acide formique et avec l'anhydride acétique. Les spectres de rmn des triazoles (7) et (7a) montrent un blindage du proton diazinique H6 par rapport au proton H1 analogue de la benzofuopyridazine (1) ($\Delta\delta = -0,60$ ppm) qui peut être expliqué par une augmentation de la densité électronique au niveau du carbone porteur due à la prépondérance de formes mésomères bisioniques telles que 7 bis.

Par ailleurs, le nitrite de sodium en milieu acétique réagit sur l'hydrazine 1b pour conduire à la tétrazolo-[1,5-*b*]benzofuopyridazine (8). On sait que cette réaction pourrait également conduire à une azidoazométhine 1i et ce type d'équilibre a été étudié (7-11). L'examen du spectre ir ne montrant pas de bande azide vers 2100 cm⁻¹, le dérivé 8 se trouve, à l'état solide, sous la forme tétrazole prépondérante. L'étude du spectre de rmn montre, qu'en solution dans l'acide trifluoroacétique, la forme tautomère tétrazolique reste prépondérante car

le déplacement chimique du proton H6 ($\delta = 9,71$) reste proche de celui du proton analogue H1 de la benzofuopyridazine (1).

Constituée de deux hétérocycles fondamentaux, la benzofuranne et la pyridazine, la [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (1) est accessible par des synthèses secondaires mettant en jeu des benzofuopyridazines substituées en 4 sur le cycle diazinique: dérivé chloré 1a, thione 3 et hydrazine 1b.

La déshalogénéation catalytique de la chlorobenzofuopyridazine (1a) est réalisable à la pression et à la température ordinaires, alors que la désulfuration de la benzofuopyridazine thione (3), effectuée par hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié, exige des conditions plus drastiques, une température de 100° et une pression de 100 Kg d'hydrogène. L'élimination du groupement hydraziné du dérivé 1b est assurée par passage d'oxygène dans le milieu en présence d'éthylate de sodium (12) (13). Hétérocycle basique, la benzofuopyridazine (1) se prête à la quaternarisation avec l'iodure de méthyle. L'examen du spectre de rmn révèle une quaternarisation

Tableau 3

Dérivé traité	Dérivé obtenu (Rdt)	Conditions expérimentales (a)	F	Solvant	recrist.	Analyse (b)	Caractéristiques spectrales (ν en cm^{-1})
			C	H	N		
1a (0,6 g)	1c (65%)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ eb 1 heure	73,55 73,54	4,24 4,32	16,08 16,29		1640, 3280 (NH)
1a (0,6 g)	1d (50%)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ eb 1 heure	74,16 74,43	4,76 4,65	15,26 15,62		1640, 1615, 3220 (NH)
1a (0,6 g)	1e (45%)	$(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ eb 1 heure	67,91 67,85	4,18 4,33	15,84 15,78		1640, 1620, 3265 (NH)
1a (0,6 g)	1f (50%)	$(\text{C}_4\text{H}_8)\text{NH}$ eb 1 heure	70,27 70,02	5,48 5,32	17,56 17,60		1630, 1605
1a (0,6 g)	1g (50%)	$(\text{C}_5\text{H}_{10})\text{NH}$ eb 1 heure	71,12 70,97	5,97 6,02	16,59 16,74		1630, 1600
1a (0,6 g)	1h (65%)	$(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})\text{NH}$ eb 1 heure	65,87 66,03	5,13 5,26	16,46 16,41		1630, 1600
1a (0,6 g)	4a (60%)	CH_3ONa , CH_3OH eb 8 heures	65,99 65,74	4,03 4,03	13,99 14,00		1640, 1605, 1250 (C-O)
1a (0,8 g)	4b (65%)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{ONa}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 110° 2 heures	73,27 73,23	3,84 3,80	10,68 10,73		1640, 1260 (C-O)
1a (3 g)	1b (65%)	NH_2NH_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ eb 1 heure	59,99 59,97	4,03 4,16	27,99 27,78		3270, 3180, 1635 (NH) 1610
1a (1g)	5a (50%)	$\text{NaSCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 100° 1 heure	56,97 57,17	3,68 3,63	10,22 10,18		1745 (CO)
3 (1 g)	5b (55%) (c)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ — eb 30 minutes	58,33 58,07	4,19 4,28	9,71 9,95		1725 (CO)
1b (0,7 g)	7a (50%)	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ eb 30 minutes	64,29 64,38	3,60 3,46	24,99 24,94		mm: $\delta = 9,48$ (H6), 8,30 (H7), 8,0 (H10), 7,60 (H8, 9), 2,76 (CH_3)

(a) Conditions de réaction: on indique le réactif, le solvant, la température et le temps de réaction. (b) ligne supérieure: théories, ligne inférieure: résultats (c) S%: Calcd. 11,10. Trouvé: 11,03.

simultanée des deux azotes et la formation en quantités équivalentes des deux iodométhylates possibles.

Relevé à 90 MHz, le spectre de rmn de la benzofuro-pyridazine (1) se décompose en deux systèmes: - un système AB composé de deux doublets situés à 10,10 ppm et 9,85 ppm avec $J_{AB} = 1,8$ Hz (protons H1 et H4). - un système ABXY composé d'un multiplet à 8,30 ppm correspondant à un proton et d'un massif à 7,75 ppm correspondant à trois protons.

L'analyse de ce deuxième système concernant les protons H6, H7, H8 et H9 ne peut être effectuée au premier ordre.

L'utilisation de l'effet Overhauser (14) (15) autorise une assignation plus précise des divers signaux. La construction géométrique de la benzofuropyridazine selon les paramètres fournis par Hameka (16) (17), Coulson (18) (19) et Dewar (20) pour la pyridazine ainsi que par Hartford (21) pour le benzofuranne indique un rapprochement spatial entre les protons 1 et 9 situés à environ 2,9 Å l'un de l'autre. Cette distance laissait expérer l'existence d'un effet Overhauser observable entre ces deux sites.

L'irradiation du proton à 10,1 ppm provoque 10% d'effet Noe sur le proton à 8,37 ppm. Inversement l'irradiation de ce dernier provoque 20% d'effet Noe sur le proton à 10,1 ppm. L'assignation de H9 est ainsi rendue possible de même que la distinction entre H1 et H4.

Conclusion.

L'étude de la chloro-4 benzofuropyridazine montre qu'elle présente la même réactivité que les dérivés chlorés d'hétérocycles analogues tels que la furopyridazine ou la benzothiényopyridazine quand elle est engagée dans des réactions de substitution nucléophile. Ce dérivé autorise un accès pratique vers la [1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine et ses dérivés de substitution en 4.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au banc Kofler. Les spectres ir sont faits dans le nujol sur Perkin Elmer 357 et en bromure de potassium sur Unicam SP 100. Les spectres uv sont faits sur Unicam SP 800 A. Les spectres de rmn sont faits sur Varian EM 360 et sur Bruker Spectrospin (à 90 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

[1]Benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (1).

Méthode 1.

Une suspension de 0,3 g de chloro-4 benzofuropyridazine (1a), de 0,2 g de magnésie et de 0,6 g de charbon palladié à 5% dans 60 cm³ d'éthanol absolu est hydrogénée 6 heures à pression et température ordinaires. On essore et concentre sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'acétone, Rendement: 0,25 g (60%); $F = 148^\circ$ sublimable à 170° sous 0,05 mm; ir (bromure de potassium): bandes à 3060 (CH), 1615, 1445, 1330, 1180, 1165, 1145, 970, 890 et 760 cm⁻¹; uv (Eau): λ (nm) = 207 ($\epsilon =$

15.921), 223 ($\epsilon = 16.315$), 273 ($\epsilon = 12.368$); rmn (DMSO-*d*₆): δ à 10,10 (H1); 9,85 (H4); 8,30 (H9); 7,90 (H6); 7,75 et 7,55 (H7 et H8). $J_{H1H4} = 1,8$ Hz; $J_{H6H7} = 8$ Hz; $J_{H6H8} = 1,2$ Hz; $J_{H6H9} = 0,6$ Hz.

Anal. Calculé pour C₁₀H₆N₂O: C, 70,58; H, 3,55; N, 16,46; O, 9,40. Trouvé: C, 70,83; H, 3,41; N, 16,73; O, 9,45.

Iodométhylate.

Une solution de 1 g de benzofuropyridazine (1) et de 10 g d'iodure de méthyle dans 50 cm³ d'acétone est laissée 24 heures à la température ambiante. On essore et recristallise dans l'éthanol, $F = 246^\circ$. Le spectre de rmn (DMSO-*d*₆) montre un mélange de 50% de dérivé *N*-méthylé en 2 et de 50% de dérivé *N*-méthylé en 3: δ à 10,90 et 10,75 (H1); 10,40 et 10,15 (H4); 8,45 (H9) et 7,95 (H6-8); 4,73 (CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉IN₂O: C, 42,32; H, 2,90; I, 40,66. Trouvé: C, 41,99; H, 2,90; I, 40,35.

Méthode 2.

Une solution de 0,5 g d'éthylate de sodium et de 1,50 g d'hydrazino-4 benzofuropyridazine (1b) dans 200 cm³ d'éthanol absolu est agitée 10 mn puis refroidie à -20° . On y fait passer pendant 30 secondes un courant d'oxygène puis agite 30 mn à -20° . On évapore à sec sous vide et lave le précipité à l'eau, Rendement: 0,75 g (60%).

Méthode 3.

Une solution de 0,6 g de benzofuropyridazinethione (3) dans 50 cm³ d'éthanol absolu est chauffée à 100° pendant 3 heures sous une pression de 100 Kg d'hydrogène en présence de 1,8 g de charbon palladié à 10%. On essore et concentre à sec le filtrat. L'huile résiduelle est reprise dans 40 cm³ d'eau et extraite avec 200 cm³ d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate disodique et évaporées à sec sous vide. Le solide est recristallisé dans l'acétone, Rendement: 0,16 g (30%).

Dihydro-2,3 oxo-3 *s*-triazolo[1,2-*b*][1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (6).

Une solution de 1 g d'hydrazino-4 benzofuropyridazine (1b) dans 3 g d'urée est chauffée à 180° pendant 1 heure. Après refroidissement, on dissout le solide dans 20 cm³ de soude 2 *N*. On filtre et acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique 10 *N*. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol, Rendement: 0,73 g (65%); $F > 320^\circ$; ir (nujol): 1720 cm⁻¹ (CO); 3200 cm⁻¹ (NH); rmn (DMSO-*d*₆): $\delta = 9,10$ (H6); 8,16 (H7); 7,80 (H10); 7,60 (H8,9); 5,50 (NH).

Anal. Calculé pour C₁₁H₆N₄O₂: C, 58,41; H, 2,67; N, 24,77. Trouvé: C, 58,21; H, 2,62; N, 24,57.

s-Triazolo[1,2-*b*][1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (7).

On chauffe au reflux pendant 10 minutes une solution de 0,5 g d'hydrazino-4 benzofuropyridazine (1b) dans 10 cm³ d'acide formique. On évapore à sec sous vide et lave à l'eau le solide résiduel. L'insoluble est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, Rendement: 0,31 g (60%); $F = 270^\circ$; ir (nujol): bandes à 1190, 1170, 1110, 995, 930, 800, 745 et 725 cm⁻¹; rmn (DMSO-*d*₆): $\delta = 9,90$ (H3); 9,53 (H6); 8,30 (H7); 8,0 (H10); 7,56 (H8,9).

Anal. Calculé pour C₁₁H₆N₄O: C, 62,85; H, 2,87; N, 26,65. Trouvé: C, 62,64; H, 2,99; N, 26,46.

Tétrazolo[1,5-*b*][1]benzofuro[2,3-*d*]pyridazine (8).

Une suspension de 1,5 g d'hydrazino-4 benzofuropyridazine (1b) et de 0,7 g de nitrite de sodium dans 60 cm³ d'acide acétique à 12% est agitée pendant 1 heure à température ambiante. On essore l'insoluble, lave à l'eau, sèche et recristallise dans le diméthylformamide, Rendement: 1,18 g (75%); $F = 298^\circ$; ir (nujol):

bandes à 1650, 1190, 1155, 1125, 1100, 980, 940, 850 et 780 cm^{-1} ; rmn (acide deutério trifluoroacétique): $\delta = 9,71$ (H6); 8,42 (H7); 8,00 (H8, 9, 10); (DMSO- d_6): $\delta = 8,73$ (H6); 8,19 (H7); 7,66 (H8, 9, 10).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$: C, 56,87; H, 2,39; N, 33,17. Trouvé: C, 56,64; H, 2,44; N, 32,98.

4H-[1]Benzofuro[2,3-d]pyridazine thione-4 (3).

On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution de 1,2 g de chloro-4 benzofuropyridazine (1a) et de 0,58 g de thiourée dans 80 cm^3 d'éthanol absolu. Après refroidissement on essore à l'eau, sèche et recristallise dans l'éthanol absolu. Rendement: 0,76 g (65%); cristaux jaunes; $F = 280^\circ$; ir (nujol): bande CH à 3090 cm^{-1} , bandes à 1620, 1595, 1260, 1220, 1090, 1035, 900, 880, 755 et 690 cm^{-1} ; rmn (DMSO- d_6): $\delta = 9,20$ (H1); 8,28 (H9); 7,76 (H6, 7, 8); 3,43 (NH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$: C, 59,41; H, 2,99; N, 13,86; S, 15,83. Trouvé: C, 59,18; H, 3,13; N, 14,02; S, 15,58.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) M. Robba et M. C. Zaluski, *Bull. Soc. Chim. France*, 4949 (1968).
- (2) M. Robba, M. C. Zaluski, B. Roques et M. Bonhomme, *ibid.*, 4004 (1969).
- (3) G. Doré, M. Bonhomme et M. Robba, *Tetrahedron*, 28, 2553 (1972).
- (4) G. Doré, M. Bonhomme et M. Robba, *ibid.*, 28, 3277 (1972).
- (5) M. Robba, M. Cugnion de Sévricourt et A. M. Godard, *Bull. Soc. Chim. France*, 125 (1977).
- (6) M. Cugnion de Sévricourt et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 777 (1977).
- (7) C. Temple et J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, 30, 829 (1965).
- (8) C. Temple, N. C. Coburn, M. C. Thorpe et J. A.

Montgomery, *ibid.*, 30, 2395 (1965).

(9) I. N. Goncharova et I. Ya Postovskii, *J. Gen. Chem. USSR*, 33, 2475 (1963).

(10) R. A. Henry, W. G. Finnegan et E. Lieber, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2264 (1955).

(11) M. Robba, M. Bonhomme et G. Doré, *Tetrahedron*, 29, 2919 (1973).

(12) A. Albert et G. Catteral, *J. Chem. Soc. (C)*, 1533 (1967).

(13) M. Robba et M. Cugnion de Sévricourt, *Bull. Soc. Chim. France*, 761 (1976).

(14) F. A. L. Anet et A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5250 (1965).

(15) G. Moreau, *Bull. Soc. Chim. France*, 1770 (1969).

(16) H. Kim et H. F. Hamka, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1398 (1963).

(17) J. R. de la Vega et H. F. Hamka, *ibid.*, 85, 3504 (1963).

(18) C. A. Coulson, *J. Chem. Soc.*, 5893 (1963).

(19) C. A. Coulson et H. Looyenga, *ibid.*, 6592 (1965).

(20) M. J. S. Dewar et G. J. Gleicher, *J. Chem. Phys.*, 44, 759 (1966).

(21) A. Hartford, A. R. Muirhead et J. R. Lombardi, *J. Mol. Spectros.*, 35, 199 (1970).

English Summary.

[1]Benzofuro[2,3-d]pyridazine was synthesized by three methods namely: catalytic dehalogenation of the 4-chlorobenzofuro[2,3-d]pyridazine; removal of the hydrazino group of 4-hydrazinobenzofuro[2,3-d]pyridazine and desulphurization of benzofuro[2,3-d]pyridazine-4(3H)thione. The 4-substituted derivatives were obtained by nucleophilic attack of the 4-chlorobenzofuro[2,3-d]pyridazine. Tetrazolo[1,5-b]- and s-triazolo[1,2-b]benzofuro[2,3-d]pyridazines were prepared by cyclising 4-hydrazinobenzofuro[2,3-d]pyridazines. The structural assignment of the benzofuro[2,3-d]pyridazines was made by the Noe effect.