

Systemes aromatiques à 10 électrons π dérivés de l'aza-1-pentalène.

I. Recherches dans la série du pyrazolo[3,4-*d*]-*v*-triazole.

Emmanuel Gonzalez and Raymond Sarlin

Laboratoire de Chimie Hétérocyclique, Centre Universitaire de Perpignan,
Avenue de Villeneuve, 6000 PERPIGNAN, France,

et

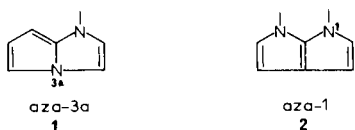
José Elguero

Centre de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
Place Eugene Bataillon, 34060 MONTPELLIER CEDEX, France.

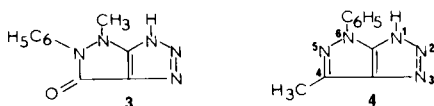
Reçu le 11 septembre 1974

Après avoir établi la structure des dérivés *N*-méthylés par voie univoque, on examine la réactivité d'un dérivé du pyrazolo[3,4-*d*]-*v*-triazole vis-à-vis de différents agents de méthylation. On propose une structure pour les dérivés *N*-NO et *N*-COR.

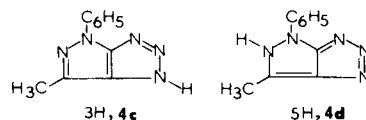
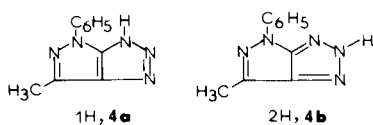
Nous avons entrepris l'étude systématique d'un certain nombre de noyaux hétérocycliques formés par la jonction de deux noyaux pentagonaux, soit avec un atome d'azote dans la jonction (1,2,3) **1**, soit sans atome d'azote dans la jonction **2**. Le présent travail est le premier consacré à cette dernière famille de composés (**4**).



Nous avons choisi la série du pyrazolo[3,4-*d*]-*v*-triazole (Schéma 1). Deux dérivés de ce noyau ont été décrits dans la littérature le premier, **3**, par nitrosation de la phényl-1 méthyl-2 diamino-3,4 pyrazolone-5 (**6**); le second, **4**, par nitrosation du phényl-1 méthyl-3 diamino-4,5 pyrazole (**7**).



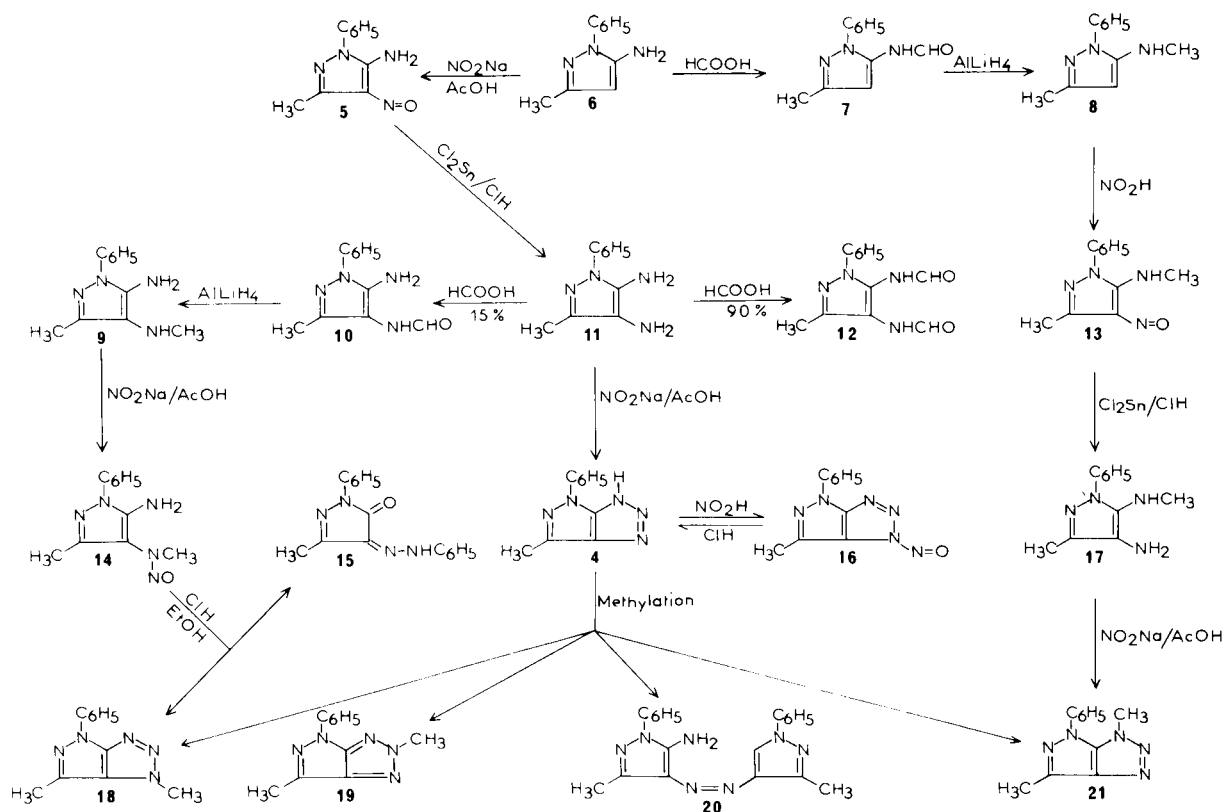
Notre but a été d'étudier la réactivité du méthyl-4 phényl-6 pyrazolo[3,4-*d*]-*v*-triazole (**4**). Ce produit peut présenter quatre formes tautomères, **4a**, **4b**, **4c** et **4d**, et, en conséquence, donner naissance à quatre sortes de dérivés *N*-substitués.



Lors de la méthylation du produit **4** et quelle que soit la méthode utilisée, nous avons obtenu un mélange de quatre produits, dont seulement trois, **18**, **19** et **21**, sont des dérivés *N*-méthylés. Des quatre dérivés *N*-méthylés possibles, l'isomère substitué sur le noyau pyrazolique (méthyl-5) semble le moins probable, car l'atome d'azote N_5 est assez encombré stériquement. Compte tenu des résultats de méthylation des benzotriazoles (**8**), on s'attend à ce que l'isomère le plus abondant soit celui substitué sur l'atome d'azote central, **19**, ensuite celui substitué sur N_3 , **18**, et enfin (à cause de la gêne stérique du phényle) l'isomère méthyl-1, **21**.

Pour permettre l'attribution, nous avons synthétisé de façon univoque les isomères **18** et **21**. Les voies synthétiques utilisées apparaissent clairement dans le Schéma 1. La configuration *E/Z* des dérivés formylés **8**, **10** et **12** sera discutée dans la partie RMN; remarquons simplement que la monoformylation de la diamine **11** a lieu sur l'atome d'azote de la position 4, comme on pouvait s'y attendre vu que les phényl-1 amino-4 pyrazoles sont plus basiques (et vraisemblablement plus nucléophiles) que les phényl-1 amino-5 pyrazoles (**9,10**). Toutefois si l'on emploie un acide formique plus concentré, les deux groupements amino réagissent et l'on obtient le dérivé diformylé **12**.

Un autre aspect intéressant de ces synthèses est la différence de comportement des trois diamines **9**, **11** et **17**

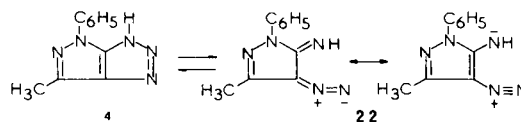


vis-à-vis du mélange nitrite de sodium-acide acétique. La diamine **17** se comporte normalement: on obtient le dérivé **21**. Il en est de même pour la diamine **11** [en accord avec les résultats de la littérature (7)]; cependant si l'on ne prend aucune précaution et utilise un excès de nitrite de sodium, il se forme un produit rouge foncé, qui est le dérivé *N*-nitroso **16**. Par analogie avec l'acylation (voir plus loin), nous pensons que le groupe NO se trouve en position 3 (**12**). Enfin dans le cas de la diamine **9**, on isole intermédiairement la *N*-nitrosamine **14** (mélange des configurations *E* et *Z*). C'est la plus grande nucléophilicité de l'amine de la position 4 qui explique cette différence de comportement: si la position 4 est occupée par une amine primaire on obtient directement le noyau triazolique (**4** et **21**), mais si elle est occupée par une amine secondaire, au lieu de se former un sel de diazonium non isolable, on obtient la nitrosamine **14**. Sa cyclisation par l'éthanol-chlorhydrique conduit à un mélange de pyrazolone **15** et du dérivé attendu (**18**).

Structure et origine des produits secondaires (**15** et **20**).

La structure du produit **15** fut facile à établir, car nous possédions un échantillon de phényl-1-méthyl-3-phényl-hydrazo-4-pyrazolone-5 (**14**). Sa formation à partir de la nitrosamine **14** est difficile à expliquer, mais implique une hydrolyse du cycle pyrazolique.

Le produit **20** a une formule $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7$ (analyse C, H, N et pic moléculaire en spectrométrie de masse); il montre en infrarouge la présence d'un groupe NH_2 [solvant chloroforme: ν_{as} , 3465 et ν_{s} , 3330 cm^{-1} (**15**)], en UV une absorption à 390 nm [le phényl-1-méthyl-3-phénylazo-4-méthoxy-5-pyrazole présente un sommet à 400 nm (**14**)] et en RMN deux signaux méthyles, un proton hétérocyclique et dix protons aromatiques: la structure proposée à titre d'hypothèse tient compte de toutes ces données. L'origine du produit **20** est également difficile à expliquer. Peut-être la première étape est une isomérisation triazole \rightleftharpoons diazoimine, capable de créer un agent de copulation **22** [pour la copulation du chlorure de phényldiazonium avec la position 4 des phényl-1-pyrazoles, voir (**14**)].



Orientation de la réaction de méthylation.

Ayant ainsi établi les structures des produits **18**, **20** et **21**, il est possible de discuter l'orientation de la réaction de méthylation de l'anion (**17**) (Tableau I). Mis à part le dimère non méthylyé **20**, les trois dérivés *N*-méthylés sont obtenus dans des proportions variables,

Tableau I

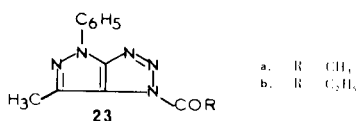
Méthylation du méthyl-4 phényl-6 pyrazolo-
[3,4-*d*]-*v*-triazole (**4**)

Conditions employées	Proportions relatives des dérivés <i>N</i> -méthyles			
	20	18	19	21
Sulfate de méthyle/soude 2 <i>N</i>	8%	42	55	3
Iodure de méthyle/ méthylate de sodium 2 <i>N</i>	15%	34	62	4
Diazométhane	8%	24	73	3

selon la méthode utilisée, mais toujours classées dans l'ordre **19** > **18** > **21**, en accord avec nos prévisions.

Orientation de la réaction d'acylation.

Par action des anhydrides sur le produit **4** il se forme dans chaque cas un produit unique, auquel nous attribuons la structure **23**, par analogie avec les résultats dans la série du benzotriazole [c'est l'azote latéral le plus éloigné du substituant en position péri qui réagit (19, 20)]. Le fait d'obtenir dans les réactions d'alkylation des mélanges d'isomères et dans les réactions d'acylation un seul isomère (**21**) est une conséquence de la facile isomérisation des azolides.



Etude RMN des différents produits décrits.

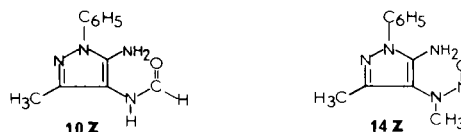
Les spectres RMN des différents dérivés du pyrazole ont été analysés et les valeurs obtenues (déplacements chimiques et constantes de couplage) figurent dans le Tableau II.

L'examen des déplacements chimiques de groupe NH₂ dans le DMSO-d₆ est très instructif. On sait que dans ce solvant et pour les anilines *p*-substituées $\sigma_p = a \cdot \delta(\text{NH}_2) + b$ (a et b étant positifs) (22). Le fait que dans la diamine **11**, $\delta(\text{NH}_2-5) > \delta(\text{NH}_2-4)$, correspond bien à la plus grande réactivité nucléophile du groupement amino de la position 4. D'autre part $\delta(\text{NH}_2-5)$ est très sensible à la nature du substituant de la position 4 et même à la nature de R dans les produits substitués en position 4 par un groupement NHR ou NRR' (**9**, R = CH₃; **10**, R = CHO; **11**, R = H; **14**, N(CH₃)NO): en général les groupes attracteurs déplacent le signal vers les fréquences élevées et les donneurs vers les basses fréquences.

La configuration des formamides **7**, **10** et **12** est facile à établir puisque la constante de couplage vicinale est beaucoup plus grande pour la configuration E que pour

la configuration Z (**23**). Dans le cas du dérivé diformylé **12**, un amide est de configuration E et l'autre de configuration Z, mais il est difficile de savoir lequel est en position 4 et lequel en position 5.

La configuration de la nitrosamine **14** a été établie grâce aux travaux de Karabatsos. Cet auteur (25) a montré que le *N*-méthyle *syn* par rapport à l'oxygène résonne à des fréquences plus élevées que le *N*-méthyle *anti*. Dans la *N,N*-diméthylnitrosamine l'écart dans le tétrachlorure de carbone est de 0.80 ppm; pour le couple **14E-14Z** il est de 0.72 ppm (dans le deutérochloroforme). Pour la *N*-méthyl *N*-phénylnitrosamine, Karabatsos (25) n'observe que l'isomère de configuration E (tétrachlorure de carbone: Me à 3.38 ppm); en fait il y a un peu moins de 1% d'isomère de configuration Z [dans divers solvants, dont deutérochloroforme et tétrachlorure de carbone, Me(E) ~ 3.4 ppm, Me(Z) ~ 4.1 ppm (26)]. L'augmentation notable d'isomère de configuration Z dans le deutérochloroforme en passant du phényle au pyrazolyle met en évidence une interaction attractive (liaison hydrogène?) entre le NH₂ et le NO dans la configuration **14Z**. Une interaction analogue doit favoriser la configuration **10Z** (comparer les rapports E/Z des produits **7** et **10** dans le DMSO-d₆, Tableau II).



Le Tableau III contient les résultats des dérivés possédant un noyau pyrazolo[3,4-*d*]-*v*-triazole. Le fait le plus remarquable concerne l'apparence du phényle dans les dérivés *N*-méthyles **18**, **19** et **21**: dans le deutérochloroforme et l'hexadeutérobenzène on observe deux multiplets pour les deux premiers et un singulet pour le dernier: il est bien connu (28,29) que cela indique une perte de coplanarité du phényle en passant des produits **18** et **19** au produit **21** [voir (30) pour un cas analogue d'interaction *peri* en série aza-3a pentalène]. On peut également observer que dans les produits *N*-nitroso **16** et *N*-acylés **23**, le signal du phényle est incompatible avec une substitution en position 1.

PARTIE EXPERIMENTALE (31)

Les produits **4**, **5** et **6** ont été préparés selon les indications de la littérature (7).

Phényl-1 méthyl-3 formylamino-5 pyrazole (**7**).

Après 2 h de reflux d'une solution de 2 g de **6** dans 12 cm³ d'acide formique à 45%, on neutralise avec de la soude à 10% et obtient un solide, F = 140-142° (benzène), Rdt = 60%.

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₁ON₃: C, 65.7; H, 5.5; N, 20.9. Trouvé: C, 65.6; H, 5.3; N, 20.8.

Tableau II

Spectres RMN des dérivés du phényl-1 méthyl-3 pyrazole.

No.	Position 4	Position 5	Solvant	R ₁ = C ₆ H ₅	R ₃ = CH ₃	R ₄	R ₅
6	H	NH ₂	Deuteriochloroforme	7.35 (m)	2.16	5.30	3.78 (é)
			DMSO-d ₆	7.45 (m)	2.05	5.30	5.15 (é)
8	H	NHCH ₃	Deuteriochloroforme	7.36 (m)	2.24	5.35	CH ₃ : 2.79 (d) NH : 3.67 (é) J = 5.3 Hz
			DMSO-d ₆	7.40 (m)	2.10	5.34	CH ₃ : 2.62 (d) NH : 5.41 (é) J = 5.3 Hz
11	NH ₂	NH ₂	Deuteriochloroforme	7.45 (m)	2.13	2.95 (é)	2.95 (é)
			DMSO-d ₆	7.45 (m)	2.03	3.23 (é)	4.55 (é)
9	NHCH ₃	NH ₂	Deuteriochloroforme	7.40 (m)	2.11	CH ₃ : 2.66	4.69 (é)
			DMSO-d ₆	7.45 (m)	2.07	NH : 3.25 (é) CH ₃ : 2.51 (s)	
5	NO	NH ₂	DMSO-d ₆	7.55 (m)	2.68	---	8.34 (é)
13	NO	NHCH ₃	Deuteriochloroforme	7.39 (m)	2.68	---	CH ₃ : 2.51 (d) NH : 10.30 (é) J = 6.1 Hz
			DMSO-d ₆	7.45 (m)	2.02	3.27	5.62 (é)
14E	N(NO)CH ₃	NH ₂	Deuteriochloroforme	7.40 (m)	2.12	3.28	4.20 (é)
14Z			(b)	7.40 (m)	2.07	4.00	3.82 (é)
7E			H	NHCHO	DMSO-d ₆	7.47 (s)	2.20
7Z	(c)	7.47 (s)			2.20	6.36	CHO : 8.17 (é) NH : 10.4 (é)
7E	H	NHCHO	Deuteriochloroforme	7.35 (s)	2.25	5.97	CHO : 8.25 (é) NH : 8.25 (é)
7Z			(d)	7.35 (s)	2.25	6.40	CHO : 7.95 (d) NH : 8.76 (é) J = 1.5 Hz
10E	NHCHO	NH ₂	DMSO-d ₆	7.50 (m)	2.00	CHO : 7.95 (d) NH : 8.65 (d, é) J = 11 Hz	5.20 (é)
10Z			(e)	7.50 (m)	2.00	CHO : 9.18 (d) NH : 8.14 (é) J = 1.3 Hz	5.00 (é)
12	NHCHO	NHCHO	DMSO-d ₆	7.45 (m)	2.15	J = 10.7; CHO : 8.10 (d), NH : 9.37 (d, é) CHO : 8.14 (é), NH : 9.00 (é)	
20	---	H et NH ₂	Deuteriochloroforme	7.0 à 8.3	2.55	---	H : 7.25
			DMSO-d ₆	7.3 à 8.4	2.55	---	H : 7.25

(a) L'isomère amino-4 méthylamino-5 (**17**) n'a pas été isolé (cf. Partie expérimentale); (b) **14E/14Z** = 4/1; (c) **7E/7Z** = 1/4; (d) **7E/7Z** = 2/3; (e) **10E/10Z** = 1/3.

Phényl-1 méthyl-3 méthylamino-5 pyrazole (**8**).

A une solution de 3.5 g de **7** dans 50 cm³ d'éther anhydre on ajoute 2 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 100 cm³ d'éther anhydre. Après 24 h de reflux sous agitation, on ajoute un peu de méthanol et d'eau, évapore le solvant et extrait à l'éther (Sohxlet) le résidu: huile jaune pâle, Rdt = 75%.

Phényl-1 méthyl-3 méthylamino-4 amino-5 pyrazole (**9**).

On procède comme précédemment; à partir du dérivé formylé **10** on obtien des cristaux jaunes, F = 130° (alcool), Rdt = 57%.
Anal. Calc. pour C₁₁H₁₄N₄: C, 65.3; H, 7.0; N, 27.7.
Trouvé: C, 65.2; H, 6.9; N, 27.8.

Tableau III

Spectres RMN des dérivés du méthyl-4 phényl-6 pyrazolo [3,4-*d*]*v*-triazole

No.	R ₁	R ₂	R ₃	Solvant	R ₁ , R ₂ ou R ₃	R ₄ = CH ₃	R ₆ = C ₆ H ₅
4		H		DMSO-d ₆	9.95 (é)	2.53	7.60 (m)
				Deuteriochloroforme	4.11	2.43	8.05 (m) (2H) 7.30 (m) (3H)
18	---	---	CH ₃	DMSO-d ₆	4.27	2.53	7.60 (m)
				Hexadeuteriobenzène	3.17	1.99	8.50 (m) (2H) 7.15 (m) (3H)
				Deuteriochloroforme	4.26	2.52	7.80 (m) (2H) 7.25 (m) (3H)
19	---	CH ₃	---	DMSO-d ₆	4.35	2.53	7.50 (m)
				Hexadeuteriobenzène	3.67	2.36	8.10 (m) (2H) 7.05 (m) (3H)
21	CH ₃	---	---	Deuteriochloroform	4.09	2.53	7.45 (s)
				DMSO-d ₆	4.09	2.44	7.45 (m)
				Hexadeuteriobenzène	3.19	2.41	7.15 (m)
16	---	---	NO	Deuteriochloroforme	---	2.50	7.95 (m) (2H) 7.30 (m) (3H)
				Deuteriochloroforme	2.86 (a)	2.61	7.95 (m) (2H) 7.25 (m) (3H)
23a	---	---	CO CH ₃	DMSO-d ₆	2.81 (a)	2.45	7.44 (m)
				Hexadeuteriobenzène	2.25	2.52	8.25 (m) (2H) 7.10 (m) (3H)
23b	---	---	CO C ₂ H ₅	Deuteriochloroforme	1.36 (t) 3.30 (q) J = 7.0	2.60	8.00 (m) (2H) 7.30 (m) (3H)
				Hexadeuteriobenzène	1.00 (t) 2.82 (q) J = 7.05	2.57	8.30 (m) (2H) 7.15 (m) (3H)

(a) Dans l'acétyl-1 triazole-1,2,3 le COCH₃ resonance à 2.93 ppm dans le deutérochloroforme et à 2.88 ppm dans le DMSO-d₆ (27).

Phényl-1 méthyl-3 formylamino-4 amino-5 pyrazole (10).

On porte une solution de 6.2 g de 11 dans 50 cm³ d'acide formique 15% à reflux pendant 2 h. Après neutralisation par la soude 10% on obtient un composé jaune, F = 165° (eau), Rdt = 84%; SM: pic moléculaire à m/e = 216.

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₄ON₄: C, 61.1; H, 5.6; N, 25.9. Trouvé: C, 61.4; H, 5.8; N, 25.6.

Dans les mêmes conditions l'utilisation de l'acide formique à 90% conduit au dérivé diformylé 12, F = 190° (eau), Rdt = 87%; SM: pic moléculaire à m/e = 244.

Anal. Calc. pour C₁₂H₁₂O₂N₄: C, 59.0; H, 5.0; N, 22.9. Trouvé: C, 58.8; H, 5.1; N, 22.9.

Phényl-1 méthyl-3 diamino-4,5 pyrazole (11).

Grandberg et Klyuchko (7) ont obtenu ce produit par réduction au moyen du zinc/acide chlorhydrique du composé nitrosé 5 avec un rendement de 66%. Mais comme cette réaction a donné dans nos mains des résultats très aléatoires, nous avons mis au point une méthode de réduction différente.

A une solution de 4 g de 5 dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 2.5 N on ajoute une solution chlorhydrique de chlorure stanneux (12 g de SnCl₂ dissous dans 30 cm³ de HCl 2.5 N): la solution rouge se décolore très rapidement. On porte à reflux très doux pendant 48 h. Après dilution triple, neutralisation par l'ammoniaque 30% et relargage au chlorure de sodium, la solution, hétérogène du fait de la présence d'hydroxyde stanneux, est extraite par l'éther au moyen d'un extracteur liquide/liquide Soxhlet. On obtient ainsi 3.5 g de 11 qui cristallise lentement en fines lamelles jaunes dans le ballon, F = 118-120°, Litt. F = 119-121° (7), Rdt = 94%.

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₂N₄: C, 63.8; H, 6.4; N, 29.8. Trouvé: C, 63.6; H, 6.3; N, 30.0.

On peut également effectuer la réduction catalytiquement en présence de Palladium sur charbon (32).

Phényl-1 méthyl-3 nitroso-4 méthylamino-5 pyrazole (13).

A une solution de 3.9 g d'amine 8 dans 60 cm³ d'acide chlorhydrique 5N à 0° on ajoute goutte à goutte en agitant, une

solution de 1,4 g de nitrite de sodium dans 20 cm³ d'eau. L'addition d'acétate de sodium fait précipiter le produit, F = 157-159° (benzène), Rdt = 72%.

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₂ON₄: C, 61.1; H, 5.6; N, 25.9. Trouvé: C, 61.3; H, 5.4; N, 25.9.

Phényl-1 méthyl-3 N-nitrosamino-4 amino-5 pyrazole (**14**).

On refroidit à 0° une solution de 1,2 g de **9** dans 3 cm³ d'acide acétique 25%. Par addition d'une solution de 0,56 g de nitrite de sodium dans 1 cm³ d'eau on obtient un précipité jaune qui devient huileux au bout d'une heure à la température ambiante. On laisse une nuit au réfrigérateur et après neutralisation par la soude 5% et séparation, l'huile résiduelle cristallise (0,8 g), F = 130° (benzène), Rdt = 58%; SM: pic moléculaire à m/e = 231 (33).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₃ON₅: C, 57.1; H, 5.7; N, 30.3. Trouvé: C, 56.9; H, 5.8; N, 30.2.

Phényl-1 méthyl-3 phénylhydrazo-4 pyrazolone-5 (**15**) et diméthyl-3,4 phényl-6 pyrazolo[3,4-d]-v-triazole (**18**).

On chauffe à reflux pendant 17 h une solution contenant 0,2 g de **14**, 10 cm³ d'alcool 95 et 15 cm³ d'acide chlorhydrique 3N. Par refroidissement des cristaux rouges du produit **15** (0,03 g), F = 155° (alcool), se séparent [Litt. F = 156° (**14**)]. Le filtrat neutralisé par la soude à 10% et concentré partiellement conduit à 0,025 g de **18**, F = 160-162° (éthanol).

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₁N₅: C, 62.0; H, 5.2; N, 32.8. Trouvé: C, 59.9; H, 5.1; N, 32.5.

Nitroso-3 méthyl-4 phényl-6 pyrazolo[3,4-d]-v-triazole (**16**).

On dissout 0,5 g de **11** dans 10 cm³ d'acide acétique à 80%, refroidit à 2° et ajoute 1 g de nitrite de sodium dissous dans 5 cm³ d'eau. Le composé **16** précipite sous forme de cristaux rouges, F = 152° (décomposition), Rdt = 80%.

Anal. Calc. pour C₁₀H₈ON₆: C, 52.6; H, 3.5; N, 36.8. Trouvé: C, 52.8; H, 3.7; N, 36.9.

Pour passer de **16** à **4**, on chauffe 15 h/a reflux une solution de 1 g de **16** dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 3N; on dilue trois fois, neutralise par l'ammoniaque 30%, relargue au chlorure de sodium et extrait à l'éther: on obtient 0,8 g de **4**.

Diméthyl-1,4 phényl-6 pyrazolo[3,4-d]-v-triazole (**21**).

A une solution de 4 g de **13** dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, on ajoute 12 g de chlorure stanneux dans 30 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On chauffe à 70° pendant 48 h, neutralise avec de l'ammoniaque 35%, puis extrait à l'éther au moyen d'un extracteur Soxhlet liquide/liquide: on obtient **17** sous forme d'une huile marron (Rdt = 70%), que l'on ne purifie pas.

On dissout 2 g de cette huile dans 1,2 cm³ d'acide acétique et 3 cm³ d'eau, puis, en refroidissant à 0°, on ajoute 0,7 g de nitrite de sodium dans 1,2 cm³ d'eau. Au bout d'une heure **21** précipite, F = 166-167° (éthanol), Rdt = 55%.

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₁N₅: C, 62.0; H, 5.2; N, 32.8. Trouvé: C, 62.3; H, 5.3; N, 32.6.

Méthylation du méthyl-4 phényl-6 pyrazolo[3,4-d]-v-triazole (**4**).

Par le sulfate de méthyle:

A une solution saturée de 2 g de **4** dans de la soude 2N, on ajoute 1,5 g de sulfate de méthyle; on chauffe ensuite le mélange pendant 30 mn au bain d'eau à 50°. Par refroidissement on obtient un précipité que l'on lave à l'eau et sèche (Rdt 80%). La RMN permet de déterminer la composition du mélange (Tableau I). Il est possible de séparer par chromatographie sur colonne de silice les différents produits: **18**, F = 160-162° (éluant,

chloroforme); **19**, F = 70-72° (éluant, benzène-chloroforme 1:3, puis recristallisation dans l'eau alcool); **21**, F = 166-167° (éluant, benzène-chloroforme 1:1); **20**, F = 257-260°: SM, pic moléculaire à m/e = 357 (éluant, acétate d'éthyle).

19

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₁N₅: C, 62.0; H, 5.2; N, 32.8. Trouvé: C, 62.1; H, 5.0; N, 32.9.

20

Anal. Calc. pour C₂₀H₁₉N₇: C, 67.2; H, 5.4; N, 27.4. Trouvé: C, 67.0; H, 5.6; N, 27.8.

Par l'iodure de méthyle:

A une solution de 2 g de **4** dissous dans la quantité minimum d'une solution 2N de méthylate de sodium dans le méthanol, on ajoute 1,5 g d'iodure de méthyle. On chauffe à reflux 30 mn, puis évapore à sec: on récupère une certaine quantité de produit de départ non méthylé et un mélange des quatre produits (Rdt global ~ 50%) que l'on sépare comme précédemment.

Par le diazométhane:

A une solution de 1 g de **4** dissous dans 200 cm³ de méthanol on ajoute une solution étherée de diazométhane (contenant un grand excès de ce réactif). On laisse le mélange 3 jours à température ambiante, puis évapore le solvant. Le produit brut (Rdt ≈ 90%) est étudié en RMN (Tableau I) puis fractionné par chromatographie sur colonne comme précédemment.

Acylation du méthyl-4 phényl-6 pyrazolo[3,4-d]-v-triazole (**4**).

Avec l'anhydride acétique:

A une suspension de 0,3 g de **4** dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 1 cm³ d'anhydride acétique; après 45 mn de reflux, on évapore à sec. Le résidu cristallin, **23a**, est lavé à l'éther puis séché: F = 125-127°, Rdt = 92%.

Anal. Calc. pour C₁₂H₁₁ON₅: C, 59.7; H, 4.6; N, 29.0. Trouvé: C, 59.4; H, 4.3; N, 29.0.

Avec l'anhydride propionique:

On procède de la même façon et obtient **23b**, F = 136-138°, Rdt = 92%.

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₃ON₅: C, 61.2; H, 5.1; N, 27.4. Trouvé: C, 61.0; H, 5.2; N, 27.5.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. M. Claramunt, J. M. Fabregà et J. Elguero, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 751 (1974).
- (2) R. Faure, J. P. Galy, G. Guisti, E. J. Vincent et J. Elguero, *Org. Magn. Resonance*, **6**, 485 (1974).
- (3) J. de Mendoza et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France*, 1675 (1974).
- (4) Précédemment (5) nous avons travaillé dans la série du pyrrolo[3,4-c]pyrazole, mais sur des dérivés non aromatiques.
- (5) J. Elguero, R. Jacquier et B. Shimizu, *Bull. Soc. Chim. France*, 1497 (1971).
- (6) H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon et W. Baumann, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1183 (1950).
- (7) I. I. Grandberg et G. V. Klyuchko, *J. Gen. Chem. (USSR)*, **32**, 1876 (1962).
- (8) C. W. Schellhammer, J. Schroeder et N. Joop, *Tetrahedron*, **26**, 497 (1970).
- (9) S. Tabak, I. I. Grandberg et A. N. Kost, *ibid.*, **22**, 2703 (1966).

- (10) Il a été montré également (11) que dans le benzyl-1-diamino-4,5-*v*-triazole l'acétylation a lieu sur la position 4.
- (11) C. A. Lovelette et L. Long, *J. Org. Chem.*, **37**, 4124 (1972).
- (12) Le nitroso-1 benzotriazole est un générateur de benzyne (16).
- (13) J. I. G. Cadogan et J. B. Thomson, *Chem. Commun.*, 770 (1969).
- (14) J. Elguero, R. Jacquier et G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. France*, 2990 (1966).
- (15) Ces deux bandes n'obéissent pas à la relation de Bellamy-Williams (16), vraisemblablement à cause des liaisons hydrogène avec le groupe azo.
- (16) L. J. Bellamy et R. L. Williams, *Spectrochim. Acta*, **9**, 341 (1957).
- (17) D'après le mécanisme proposé par Gompper (18) les méthylation par le diazométhane ont lieu également sur l'anion (arrachement du proton acide pour former l'ion méthyldiazonium).
- (18) R. Gompper, "Advances in Heterocyclic Chemistry," A. R. Katritzky, Ed., Academic Press, London, Vol. 2, 245 (1963).
- (19) J. D. Druliner, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6879 (1968).
- (20) J. Elguero, L. Pappalardo et M. C. Pardo, résultats non publiés.
- (21) R. A. Olofson et R. V. Kendall, *J. Org. Chem.*, **35**, 2246 (1970).
- (22) P. Bouchet, C. Coquelet et J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 449 (1974).
- (23) Pour le méthyl-3 (5) formylamino-5 (3) pyrazole, $^3J(E)$ 11.1 et $^3J(Z)$ - 1.8 Hz (24).
- (24) E. Alcalde, J. de Mendoza et J. Elguero, *Org. Magn. Resonance*, **4**, 733 (1972).
- (25) G. J. Karabatsos et R. A. Taller, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4373 (1964).
- (26) H. W. Brown et D. P. Hollis, *J. Mol. Spectroscopy*, **13**, 305 (1964).
- (27) J. Elguero, C. Marzin et L. Pappalardo, *Bull. Soc. Chim. France*, 1137 (1974).
- (28) L. G. Tensmeyer et C. Ainsworth, *J. Org. Chem.*, **31**, 1878 (1966).
- (29) R. N. Butler, *Can. J. Chem.*, **51**, 2315 (1973).
- (30) J. Elguero, R. Jacquier et A. J. H. Summers, *Bull. Soc. Chim. France*, 3968 (1972).
- (31) Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 521 (Perpignan), les spectres RMN sur des appareils Perkin-Elmer R-12 (Perpignan) et Varian A-60 (Montpellier) et les spectres de masse sur un appareil Jeol JMS D100 (Montpellier).
- (32) P. Bouchet, C. Coquelet, G. Joncheray et J. Elguero, *Synthetic commun.*, **4**, 57 (1974).
- (33) Le pic moléculaire est de très faible intensité, le pic le plus intense du spectre se trouve à $m/e = 200$, ce qui correspond à la perte de NOH (effet ortho du groupe NH₂).

English Summary.

After the structure of the *N*-methyl derivatives has been established in an univocal manner, the reactivity of a pyrazolo-[3,4-*d*]-*v*-triazole derivative toward various methylation agents has been investigated. A structure is suggested for the *N*-NO and *N*-COR derivatives.