

J.-P. Affane-Nguéma, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont

Laboratoire de chimie Organique Hétérocyclique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon 34060, Montpellier-Cédex, France

Reçu le 31 Janvier 1977

Les réductions et méthylations de pyrazolo[3,4-*b*]diazépines-1,4, selon différentes méthodes, ont été réalisées.

Selon les agents de réduction, il a été possible de réduire sélectivement une double liaison C=N, le groupe carbonyle ou d'effectuer la réduction totale des cycles diazépines, de réduire partiellement ou totalement les insaturations des (6*H*)pyrazolodiazépines.

La méthylation a pu être obtenue sur l'atome d'azote amidique, sur l'atome d'oxygène de la même fonction, dans quelques cas sur l'atome de carbone C₆ des pyrazolodiazépines et enfin sur la position 4 des tétrahydro pyrazolodiazépines.

J. Heterocyclic Chem., 14, 1013 (1977)

Nous avons étudié précédemment la synthèse de différentes azabenzodiazépines (1-4). Nous décrivons ici quelques réactions de réduction et de méthylation du cycle à sept éléments de pyrazolo[3,4-*b*]diazépines de type 1,5.

Ces réactions avaient pour but de synthétiser des pyrazolodiazépines dans lesquelles le cycle à sept éléments présenterait différentes structures, en vue de l'examen ultérieur de leurs caractéristiques spectrales (spectroscopie de rmn et de masse) et de leurs propriétés (réactivité, conformation). Nous les exposerons en deux parties.

Réduction des pyrazolo[3,4-*b*]diazépines.

La littérature rapporte quelques exemples de réductions de cycles diazépines. Ainsi Barltrop (5) réduit la diméthyl-2,4(3*H*)benzodiazépine-1,5 par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon, pour obtenir les tétrahydrobenzodiazépines. Hunter (6) réalise la même réaction par le borohydrure de sodium dans l'éthanol.

La littérature indique également que les benzodiazépines sont réduites partiellement ou totalement, selon les catalyseurs utilisés. Sternbach (7) réduit sélectivement la double liaison C=N de benzodiazépine-1,4-ones-2 par hydrogénation catalytique en présence de platine. La réduction du groupe carbonyle est obtenue par l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium (8,9), qui conduit cependant le plus souvent à la réduction totale du cycle à sept éléments (9,10).

Nous avons pour notre part utilisé trois méthodes de réduction que nous expliciterons successivement: - réduction par l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium; - réduction par l'hydrogène moléculaire en présence de palladium sur charbon; - réduction par le mélange sodium-ammoniac.

Action de l'hydrure d'aluminium et de lithium.

En présence d'un fort excès d'hydrure, et après un reflux de 6 heures dans l'éther, la dihydro-6,8(7*H*)-pyrazolodiazépnone (1) conduit à trois composés (schéma

1): **3** qui est issu de la réduction du seul groupe carbonyle; ce résultat est à rapprocher de ceux obtenus par Sternbach (8) et Sulkowski (9); **4** qui est obtenu par réduction de la seule double liaison N₄=C₅, il s'agit ici d'un résultat original; et enfin **5** pour laquelle la réduction totale du cycle s'est effectuée.

Le rendement global de cette réaction est de 80%; les pourcentages relatifs de **3**, **4** et **5** dépendant des proportions initiales des réactants. Il faut noter qu'en augmentant la durée du reflux ou qu'en traitant **3** et **4** par l'hydrure dans les mêmes conditions, le seul dérivé tétrahydro, **5**, est obtenu dans de bonnes conditions.

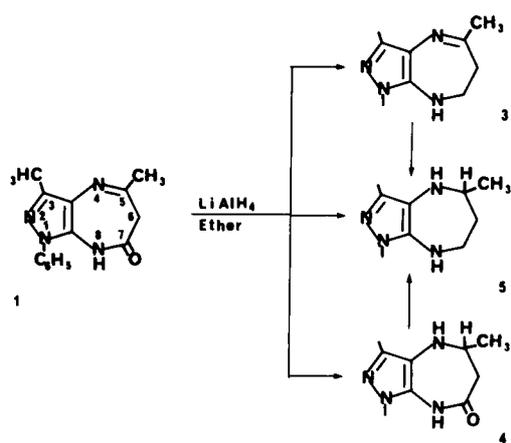
L'identification des structures de ces trois composés résulte de l'examen des spectres de masse, infrarouge et de rmn. En spectroscopie de masse, la présence d'une seule liaison σ pour N₄-C₅ dans **4** et **5**, se traduit, comme nous l'avons montré (11), par une fragmentation particulière, alors que pour **3** l'absence du groupe carbonyle modifie le comportement du cycle à sept éléments. En rmn, la réduction de la double liaison N₄=C₅ fait apparaître le signal associé au groupe -CH-CH₃ (J = 6 Hz).

L'action de l'hydrure d'aluminium et de lithium sur la pyrazolodiazépnone (2) est plus simple: elle conduit quantitativement au composé tétrahydro attendu, **6**, pour lequel nous n'avons pu distinguer, ni par chromatographie ni par rmn, les isomères de configuration *cis* ou *trans* mis en évidence par Barltrop (5) en série benzodiazépnone.

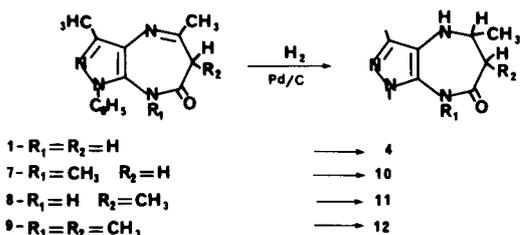
Réduction par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon.

Les pyrazolodiazépines se prêtent bien à l'hydrogénation catalytique. La réduction s'effectue au niveau de la double liaison N₄=C₅. Ainsi les composés **1**, **7**, **8** et **9** donnent, avec d'excellents rendements, les quatre tétrahydropyrazolodiazépines correspondantes (schéma 2), identifiées comme précédemment, à partir de l'ensemble des données spectrales et analytiques.

A partir de **2** nous n'avons jamais pu obtenir, contrairement à Barltrop (5), la réduction des deux doubles liaisons



SCHEMA 1



SCHEMA 2

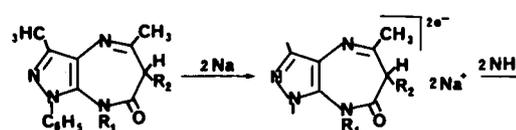
C=N. Le produit obtenu **13** correspond à la réduction de la double liaison $C_7=N_8$. Cette structure a été établie par comparaison entre ses spectre de masse et de rmn et ceux de **3**: mêmes fragmentations de l'ion moléculaire caractérisant l'existence d'une simple liaison σ C_7-N_8 en spectrométrie de masse (11), même position du signal méthyle en position 5 dans le spectre de rmn. La pyrazolodiazépine (**13**) a cependant pu être réduite ultérieurement par l'hydruide d'aluminium et de lithium dans l'éther, pour donner le dérivé tétrahydro **6** (schéma 2).

Réduction par le mélange sodium-ammoniac.

Désirant réaliser des réactions de méthylation des pyrazolo[3,4-*b*]diazépines dans le milieu sodium-ammoniac, nous avons voulu vérifier si dans ces conditions, des réductions du cycle diazépine ne pouvaient être observées.

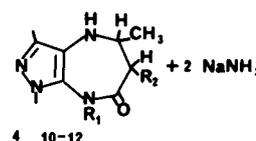
De telles réactions ont été longuement étudiées par Birch (12,13). En série hétérocyclique, en présence ou en l'absence de sources extérieures de protons (alcool), les résultats cités concernent notamment les quinolines (14), le carbazole (15), le benzimidazole (16).

Nous avons pour notre part réalisé cette réaction en l'absence de source de protons, à partir des pyrazolodiazépines (**1**), (**7**), (**8**) et (**9**). Après agitation à -35° pendant 30 minutes, les composés tétrahydro pyrazolodiazépines (**4**) et (**10-12**) sont obtenus avec des rendements qui varient de 40% quand $R_1 = H$, à environ 5% quand $R_1 = CH_3$. Il est possible d'expliquer cette différence par l'impossibilité d'existence dans **9** de la tautomérie due à l'atome d'hydrogène fixé sur l'azote amidique, et donc par la suppression de certaines formes anioniques intermédiaires.



1 7-9

SCHEMA 3



Il faut noter enfin que la réduction, dans ces conditions, de la pyrazolodiazépine (**2**) n'a pu être réalisée.

Méthylation de pyrazolo[3,4-*b*]diazépines.

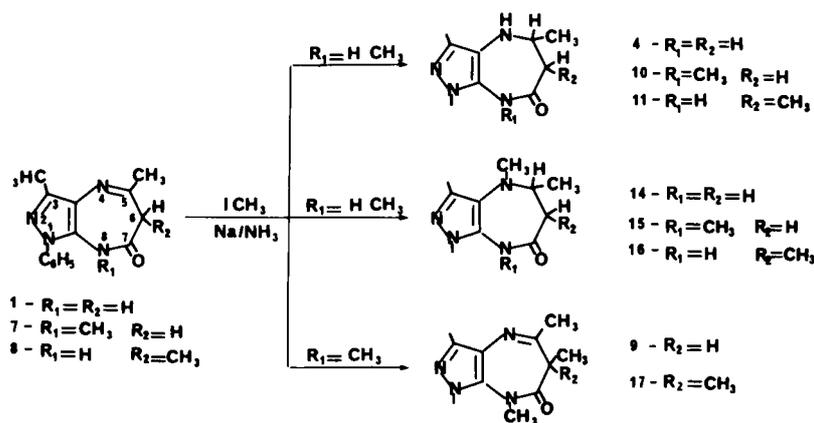
Nous avons décrit antérieurement quelques réactions de méthylation d'azabenzodiazépines par le diazométhane et l'iodure de méthyle en milieu basique. Pour les s-triazolo[4,3-*b*]triazépines la méthylation s'effectue sur l'atome d'azote amidique du cycle à sept éléments (1). Par contre, elle s'effectue préférentiellement sur le carbonyle du cycle triazinone dans les dioxo-4,9 as-triazinotriazépines (2). De son côté, Barltrop (17) a réalisé une méthylation sur l'atome de carbone en position 3 de la benzodiazépine-1,4, par l'iodure de méthyle en présence du mélange sodium-ammoniac.

Nous avons utilisé ces trois méthodes dans le but de méthyler toutes les positions accessibles du cycle à sept chaînons dans **1**, **7**, et **8**.

Action de l'iodure de méthyle dans l'ammoniac en présence de sodium.

L'utilisation de l'amidure de sodium formé "in situ" comme base, permettait d'envisager une méthylation sur le carbone en position 6 des pyrazolodiazépines, selon le processus décrit par Barltrop (17).

Si dans certains cas ce but a été atteint, le plus souvent,



SCHEMA 4

du fait des réductions parallèlement observées dans le milieu (c.f. 1ère partie), nous avons obtenu également des *N*-méthylations des composés tétrahydro formés.

L'action de l'iodure de méthyle en présence de sodium-ammoniac s'effectue différemment selon la nature du substituant R_1 (schéma 4).

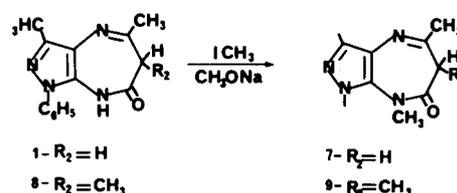
Quand $R_1 = H$, la réaction conduit d'une part, en très faible proportion, aux composés tétrahydropyrazolodiazépinones (4) et (11) par réduction de la double liaison $N_4=C_5$ et d'autre part aux dérivés 14 et 16 pour laquelle cette réduction a été suivie d'une méthylation en position 4. La structure de 14 et 16 a été établie sur la base des spectres de masse (11) et de rmn. La méthylation en position 8 a d'autre part été exclue pour 14 et 16, par comparaison de leurs propriétés physiques avec celles des dérivés isomères méthylés en position 8: 10 et 12.

Quand $R_1 = CH_3$, si les dérivés 10 et 15 analogues aux précédents sont identifiés à l'état de traces, on obtient de façon prépondérante les produits de monométhylation et diméthylation sur l'atome de carbone C_6 , 9 et 17. Leur structure est démontrée par l'analyse de leur spectre de rmn où un signal fortement déplacé vers les champs forts est associé au(x) groupe(s) méthyle introduit(s). Nous avons par ailleurs synthétisé de façon univoque la pyrazolodiazépinone (9) par condensation du méthyl-2 acétylacétate d'éthyle avec le phényl-1 méthyl-3 amino-4 méthyl-amino-5 pyrazole (3).

On peut expliquer cette différence par la plus grande difficulté de réduction des composés pour lesquels $R_1 = CH_3$ que nous avons souligné dans la première partie.

Action de l'iodure de méthyle en milieu méthylate de sodium.

La seule méthylation possible intervient sur l'atome d'azote amidique. Les pyrazolodiazépinones (1) et (8) conduisent ainsi aux dérivés 7 et 9 précédemment décrits (schéma 5).

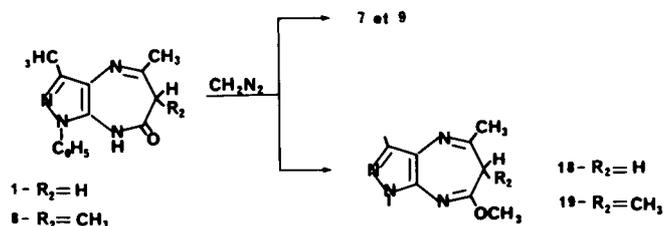


SCHEMA 5

En aucun cas nous n'avons pu observer de méthylations sur les positions 4 ou 6. Ainsi les pyrazolodiazépinones *N*-substituées, 7 et 9, ne réagissent pas avec l'iodure de méthyle dans ces conditions.

Action du diazométhane.

Nous avons indiqué, dans un travail précédent, que les pyrazolodiazépinones 1 et 8 étaient facilement méthylées par le diazométhane (3). Deux produits de réaction avaient été identifiés, correspondant aux méthylations sur les deux sites de la fonction amide: l'atome d'azote et le groupe carbonyle. Il s'agissait d'un résultat original dans cette série (schéma 6).



SCHEMA 6

Cette même réaction sur 20, où un groupe thioxo a substitué le carbonyle, conduit à la seule méthylation de ce groupe

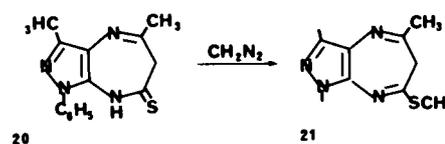


Tableau I

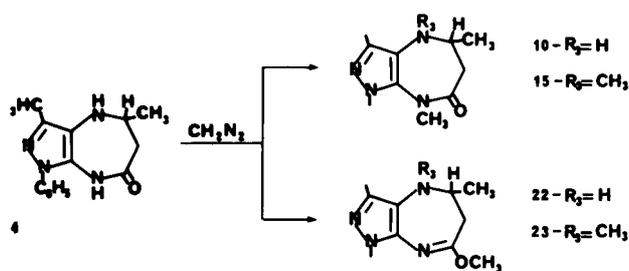
Spectres de rmn des produits de réduction

Produits Signaux	3	4	5	6	10	11	12	13
C ₆ H ₅ (1) (a)	7,50 (s)	7,40 (s)	7,46 (s)	7,43 (s)	7,43 (s)	7,43 (s)	7,42 (s)	7,40 (s)
CH ₃ (3)	2,16 (s)	2,15 (s)	2,20 (s)	2,13 (s)	2,26 (s)	2,20 (s)	2,25 (s)	2,24 (s)
CH ₃ (5)	2,37 (s)	1,48 (d)	1,20 (d)	1,06 (d)	1,30 (d)	1,18 (d)	1,17 (d)	2,32 (s)
CH ₃ (6)	--	--	--	--	--	1,18 (d)	1,27 (d)	--
CH ₃ (7)	--	--	--	1,20 (d)	--	--	--	1,16 (d)
CH ₃ (8)	--	--	--	--	2,90 (s)	--	2,86 (s)	--
CH ₂ (6)	2,72 (m)	2,63 (d)	2,60 (m)	2,76 (d)	2,66 (d)	--	--	2,60 (d)
CH ₂ (7)	3,30 (m)	--	3,12 (m)	--	--	--	--	--
CH (5)	--	3,66 (q)	3,90 (m)	3,56 (m)	4,10 (q)	3,56 (m)	3,22 (m)	--
CH (6)	--	--	--	--	--	2,90 (m)	3,82 (m)	--
CH (7)	--	--	--	3,56 (m)	--	--	--	3,58 (m)

(a) Position du substituant.

Nous avons enfin voulu vérifier si les réactions de méthylation sur l'atome d'azote N₄ des tétrahydro pyrazolodiazépinones, réalisées précédemment par l'iode de méthyle dans le milieu sodium-ammoniac, pouvaient être effectuées par le diazométhane.

En présence de diazométhane, le composé tétrahydro 4 conduit à quatre produits de méthylation (schema 7):
- Deux produits de monométhylation sur les centres de la fonction amide, comme pour les pyrazolodiazépinones (1) et (8): 10 et 22.
- Deux produits de diméthylation sur ces positions et sur l'atome d'azote N₄, 15 et 23.



Ainsi le diazométhane ne réagit en position 4 que lorsque les autres positions (7 ou 8) ont déjà été substituées: en effet nous n'avons jamais pu obtenir les dérivés de monométhylation correspondants.

Ces réactions de réduction et de méthylation nous ont donc permis de synthétiser les différents produits de réduction des pyrazolodiazépinones et de réaliser des méthylation sur les quatre positions accessibles du cycle à sept éléments.

Selon les agents de réduction, nous avons pu réduire sélectivement une double liaison C=N, le groupe carbonyle ou effectuer la réduction totale des cycles diazépinones et réduire partiellement ou totalement les insaturations des (6H)pyrazolodiazépinones.

La méthylation a pu être obtenue sur l'atome d'azote amidique N₈, sur le groupe carbonyle de la même fonction, dans quelques cas sur l'atome de carbone C₆ des pyrazolodiazépinones et enfin sur la position 4 des tétrahydro pyrazolodiazépinones.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en capillaires avec un appareil de Tottoli et ne sont pas corrigés. Les spectres de rmn

Tableau II

Spectres de rmn des produits de méthylation

Produits Signaux	14	15	16	17	18	19	22	23
C ₆ H ₅ (1) (a)	7,39 (s)	7,50 (s)	7,49 (s)	7,44 (s)	7,32 (m) 7,80 (m)	7,40 (m) 7,77 (m)	7,24 (m) 7,66 (m)	7,33 (m) 7,70 (m)
CH ₃ (3)	2,34 (s)	2,28 (s)	2,32 (s)	2,30 (s)	2,21 (s)	2,23 (s)	2,27 (s)	2,32 (s)
CH ₃ (4)	2,78 (s)	2,73 (s)	2,70 (s)	--	--	--	--	2,66 (s)
CH ₃ (5)	1,12 (d)	1,13 (d)	1,03 (d)	2,38 (s)	2,40 (s)	2,46 (s)	1,19 (d)	1,03 (d)
CH ₃ (6)	--	--	1,31 (d)	1,33 (6H,m)	--	1,53 (d)	--	--
CH ₃ (7)	--	--	--	--	3,70 (s)	3,86 (s)	3,57 (s)	3,56 (s)
CH ₃ (8)	--	2,81 (s)	--	2,97 (s)	--	--	--	--
CH ₂ (6)	2,54 (m)	2,56 (d)	--	--	2,92 (s)	--	2,67 (m)	2,84 (d)
CH (5)	3,74 (m)	3,57 (q)	3,20 (q)	--	--	--	2,67 (m)	3,27 (m)
CH (6)	--	--	3,04 (q)	--	--	2,64 (q)	--	--

(a) Position du substituant.

ont été enregistrés sur les appareils Varian A60 et HA 100; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le TMS étant pris comme référence interne et le solvant étant le deutérochloroforme. Les spectres de rmn sont décrits dans les tableaux I et II. Les spectres de masse ont été obtenus avec un appareil Jeol JMS D 100 et les spectres infrarouge enregistrés dans le chloroforme ou en phase solide (bromure de potassium) au moyen du spectrophotomètre Leitz modèle III G. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Préparation des produits **1**, **2**, **7**, **8**, **9** voir (3).

Réduction par l'hydruure d'aluminium et de lithium.

Méthode générale:

A une suspension dans l'éther anhydre de 0,1 mole d'hydruure, on ajoute goutte à goutte en maintenant en agitation, 0,05 mole de pyrazolodiazépine en suspension dans l'éther anhydre. Après reflux variant entre 6 heures et 24 heures sous atmosphère inerte, on neutralise l'excès d'hydruure par quelques cm³ d'eau. On extrait ensuite à l'éther puis au chloroforme, sèche et concentre.

Action de l'hydruure d'aluminium et de lithium sur **1**.

Après un reflux de 24 heures on obtient:

Phényl-1 diméthyl-3,5 tétrahydro-4,5,6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*] diazépine-1,4 (**5**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 95-96° (benzène); spectre de masse (M⁺): m/e 242.

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₈N₄: C, 69,48; H, 7,50; N, 23,15.

Trouvé: C, 69,32; H, 7,54; N, 23,06.

Après un reflux de 6 heures et chromatographie sur silice (éluant éther puis éther chloroforme 95:5) on obtient: le produit

5 (Rdt: 40%) et phényl-1 diméthyl-3,5 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7-(8H)pyrazolo[3,4-*b*] diazépine-1,4 (**4**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 20%: F = 120-121° (benzène); spectre de masse (M⁺): m/e 256.

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₆N₄O: C, 65,68; H, 6,30; N, 21,89. Trouvé: C, 65,78; H, 6,22; N, 21,69.

Phényl-1 diméthyl-3,5 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*] diazépine-1,4 (**3**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 25%, F: fusion pâteuse à la température ambiante; spectre de masse (M⁺): m/e 240.

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₆N₄: C, 70,06; H, 6,72; N, 23,35. Trouvé: C, 69,68; H, 6,89; N, 23,21.

Action de l'hydruure d'aluminium et de lithium sur **3**.

On obtient **5** après un reflux de 12 heures dans l'éther, Rdt: 70%.

Action de l'hydruure d'aluminium et de lithium sur **4**.

On obtient **5** après un reflux de 12 heures dans l'éther, Rdt: 60%.

Action de l'hydruure d'aluminium et de lithium sur **2**

Après un reflux de 12 heures on obtient:

Phényl-1 triméthyl-3,5,7 tétrahydro-4,5,6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]-diazépine-1,4 (**6**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%, F = 78-79° (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 256.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{20}N_4$: C, 70,37; H, 7,88; N, 21,89. Trouvé: C, 70,21; H, 7,81; N, 21,95.

Action de l'hydrure d'aluminium sur **13**.

Après reflux de 12 heures on obtient **6**, (Rdt: 75%).

Réduction par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon.

Méthode générale:

A une solution de 0,05 mole de pyrazolodiazépine dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 30 mg de palladium sur charbon (10% de palladium). Le mélange est agité à la température ambiante en présence d'hydrogène, sous une pression de 1,1 atmosphères pendant 24 à 48 heures. Après filtration et concentration le résidu est recristallisé.

A partir de **1** on obtient **4** après 36 heures d'hydrogénation (Rdt: 90%).

A partir de **7** après 20 heures d'hydrogénation on obtient:

Phényl-1 triméthyl-3,5,8 oxo-7 tétrahydro-4,5,5,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**10**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 108-109° (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 270.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{18}N_4O$: C, 66,72; H, 6,72; N, 20,75. Trouvé: C, 66,58; H, 6,61; N, 20,81.

A partir de **8** après 48 heures d'hydrogénation on obtient:

Phényl-1 triméthyl-3,5,6 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**11**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 169-170° (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 270.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{18}N_4O$: C, 66,72; H, 6,72; N, 20,75. Trouvé: C, 66,81; H, 6,68; N, 20,61.

A partir de **9** après 24 heures d'hydrogénation on obtient:

Phényl-1 tétraméthyl-3,5,6,8 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**12**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 144-145° (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 284.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{20}N_4O$: C, 67,66; H, 7,10; N, 19,73. Trouvé: C, 67,51; H, 7,14; N, 19,61.

A partir de **2** après 48 heures d'hydrogénation on obtient:

Phényl-1 triméthyl-3,5,7 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**13**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 72-73° (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 254.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{18}N_4$: C, 70,93; H, 7,14; N, 22,06. Trouvé: C, 70,79; H, 7,18; N, 22,12.

Réduction par le mélange sodium-ammoniac.

On dissout 2 g de pyrazolodiazépinone dans 50 cm³ d'ammoniac liquide à -35°. On ajoute par petites portions, en 30 minutes et en atmosphère inerte 500 mg de sodium. Après 30 minutes à -35° la solution est abandonnée à la température ambiante afin de permettre une évaporation lente de l'ammoniac. On reprend par 15 cm³ d'eau à 20° et l'on extrait la phase aqueuse par le chloroforme, sèche et concentre.

A partir de **1** on obtient **4** avec un rendement de 40%. A partir de **7** on obtient **10** avec un rendement de 5%. A partir de

8 on obtient **11** avec un rendement de 40%. A partir de **9** on obtient **12** avec un rendement de 5%.

Méthylation par l'iodure de méthyle dans l'ammoniac liquide en présence de sodium.

Méthode générale.

On dissout, en atmosphère inerte, 2 g de pyrazolodiazépine dans 60 cm³ d'ammoniac liquide à -35°. On ajoute par petites portions 500-mg de sodium, puis goutte à goutte environ 4 g d'iodure de méthyle. Après 15 minutes d'agitation on laisse le mélange revenir à la température ambiante. Après évaporation totale de l'ammoniac, le résidu est repris par 15 cm³ d'eau et la phase aqueuse est extraite à l'éther puis au chloroforme.

A partir de **1**, l'extraction à l'éther fournit **4** (Rdt: 5%) et **15** séparés par chromatographie sur silice (éluant éther-pentane: 70-20), l'extraction au chloroforme donne **14**.

Phényl-1 tétraméthyl-3,4,5,8 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**15**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%, F = 88-90 (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 284.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{20}N_4O$: C, 67,66; H, 7,10; N, 19,73. Trouvé: C, 67,49; H, 7,13; N, 19,81.

Phényl-1 triméthyl-3,4,5 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**14**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%, F = 114-115° (éther); spectre de masse (M^+): m/e 270.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{18}N_4O$: C, 66,72; H, 6,72; N, 20,75. Trouvé: C, 66,82; H, 6,65; N, 20,61.

A partir de **7** on identifie par rmn dans le mélange, **10** et **15** (traces). L'extrait à l'éther fournit **17**, l'extrait au chloroforme **9** (Rdt: 20%).

Phényl-1 pentaméthyl-3,5,6,6,8 oxo-7 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**17**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 50%, F = 128-127° (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 296.

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{20}N_4O$: C, 68,98; H, 6,81; N, 18,93. Trouvé: C, 68,80; H, 6,95; N, 18,82.

A partir de **8** on obtient **11** (Rdt: 5%) et l'extraction à l'éther fournit:

Phényl-1 tétraméthyl-3,4,5,6 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7(8H)pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 (**16**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 35%, F = 165-166° (benzène); spectre de masse (M^+): m/e 284.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{20}N_4O$: C, 67,66; H, 7,10; N, 19,73. Trouvé: C, 67,57; H, 7,02; N, 19,68.

Méthylation par l'iodure de méthyle en présence de méthylate de sodium.

Méthode générale.

On dissout 2 g de pyrazolodiazépinone dans une solution méthanolique de méthylate de sodium 2 M. L'iodure de méthyle (2 g) est ajouté goutte à goutte et la solution est chauffée à reflux pendant 4 heures. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris par un peu d'eau et le pH ajusté à 6 par une solution à 10% d'acide chlorhydrique. La solution est alors extraite au chloroforme et concentrée. A partir de **1** on obtient **7** avec un rendement de 70%. A partir de **8** on obtient **9** avec un rendement de 75%.

Méthylation par le diazométhane.

Méthode générale.

A une solution de 2 g environ de pyrazolodiazépnone dans 25 cm³ de méthanol absolu, on ajoute à 5°, 40 cm³ d'une solution étherée de diazométhane contenant 500 mg de diazométhane. Le mélange est maintenu une nuit à 5° puis l'huile obtenue est chromatographiée sur silice. La méthylation de **1** et **8** a été décrite précédemment (3). A partir de **20** (18) on obtient **21** (éluant éther).

Phényl-1 diméthyl-3,4 méthylmercapto-7(6H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**21**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 135-136° (benzène); spectre de masse (M⁺): m/e 284, spectre de rmn (deutériorchloroforme): 2,20 (singulet), 2,36 (singulet), 7,31 (multiplet), 7,82 (multiplet).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₆N₄S: C, 59,20; H, 5,68; N, 19,73. Trouvé: C, 59,28; H, 5,59; N, 19,62.

A partir de **4**, la chromatographie (éluant pentane, pentane-éther) fournit **10** (Rdt: 70%), **15** (Rdt: 10%); **22** et **23**.

Phényl-1 diméthyl-3,5 méthoxy-7 dihydro-4,5(6H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**22**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 10%, F = 40-42° (pentane); spectre de masse (M⁺): m/e 270.

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₈N₄O: C, 66,72; H, 6,72; N, 20,75. Trouvé: C, 66,61; H, 6,75; N, 20,62.

Phényl-1 triméthyl-3,4,5 méthoxy-7 dihydro-4,5-(6H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**23**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 5%, F = fusion pâteuse à la température ambiante; spectre de masse (M⁺): m/e 284.

Anal. Calculé pour C₁₆H₂₀N₄O: C, 67,66; H, 7,10; N, 19,73. Trouvé: C, 67,51; H, 7,03; N, 19,84.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) E. M. Essassi, J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 661 (1975).

(2) J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *ibid.*, **12**, 1095 (1975).

(3) J.-P. Affane-Nguema, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *ibid.*, sous presse.

(4) E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *ibid.*, **13**, 885 (1976).

(5) J. A. Barltrop, C. G. Richards et D. M. Russel, *J. Chem. Soc.*, 1423 (1959).

(6) P. W. Hunter et C. A. Webb, *Tetrahedron*, **28**, 5573 (1972).

(7) L. H. Sternbach et E. Ruder, *J. Org. Chem.*, **26**, 4936 (1961).

(8) L. H. Sternbach, E. Ruder et G. A. Archer, *ibid.*, **28**, 2456 (1963).

(9) T. S. Sulkowski et S. J. Childress, *ibid.*, **28**, 2150 (1963).

(10) J. Davoll, *J. Chem. Soc.*, 308 (1960).

(11) J.-P. Affane-Nguema, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Org. Mass Spectrom.*, **12**, 143 (1977).

(12) A. J. Birch, *J. Chem. Soc.*, 593 (1946).

(13) A. J. Birch, J. Cymerman-Craig et H. Slaytor, *Aust. J. Chem.*, **8**, 512 (1957).

(14) C. M. Knowles et G. W. Watt, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 410 (1943).

(15) S. O'Brien et D. C. C. Smith, *J. Chem. Soc.*, 4609 (1960).

(16) D. Wood et F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3314 (1933).

(17) J. A. Barltrop, C. G. Richards, D. M. Russel et G. Rybach, *J. Chem. Soc.*, 1132 (1959).

(18) E. M. Essassi, J.-P. Affane-Nguema, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Tetrahedron*, sous presse.

English Summary.

Reduction and methylation of pyrazolo[3,4-b]diazepines have been effected by several methods. According to the reducing agents used, it has been possible to reduce selectively the C=N double bond, the carbonyl group, to reduce the diazepinone rings completely and to reduce partially or completely the insaturated parts of the (6H)pyrazolodiazepines. Methylation on the amide nitrogen, on oxygen of the same function, and in a few cases on the C₆ carbon of the pyrazolodiazepinones and finally on the 4 position in tetrahydropyrazolodiazepinones have been obtained.