

Jean-Charles Lancelot, Daniel Maume et Max Robba

Laboratoire de Pharmacie Chimique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen,
1, rue Vaubénard, 14032 Caen-Cedex, France

Reçu le 11 Mars 1981

La synthèse d'intermédiaires pyrazoliques destinés à être mis en oeuvre dans des réactions de cyclisation ou de réarrangement menant à des pyrazolo[1,5-*d*]triazines-1,2,4 est décrite. Il s'agit de dérivés où le pyrazole est substitué en 5 par des groupements hydrazide ou hydrazone et éventuellement bromés en 4. Les (pyrazolyl-5)-2 oxadiazoles-1,3,4 et thiadiazoles-1,3,4 sont accessibles par cyclisation d'hydrazides pyrazoliques avec l'oxychlorure ou de décasulfure de phosphore. La formation de dihydro-1,2 oxo-1 (ou thioxo-1) pyrazolo[1,5-*d*]triazines-1,2,4 est observée dans quelques cas. Les structures sont établies par rmn.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 1319 (1981).

Dans le cadre d'une investigation générale d'hétérocycles azotés à visée thérapeutique, nous avons entrepris la synthèse des pyrazolo[1,5-*d*]triazines-1,2,4 qui ont été peu étudiées jusqu'ici (1), (2), (3).

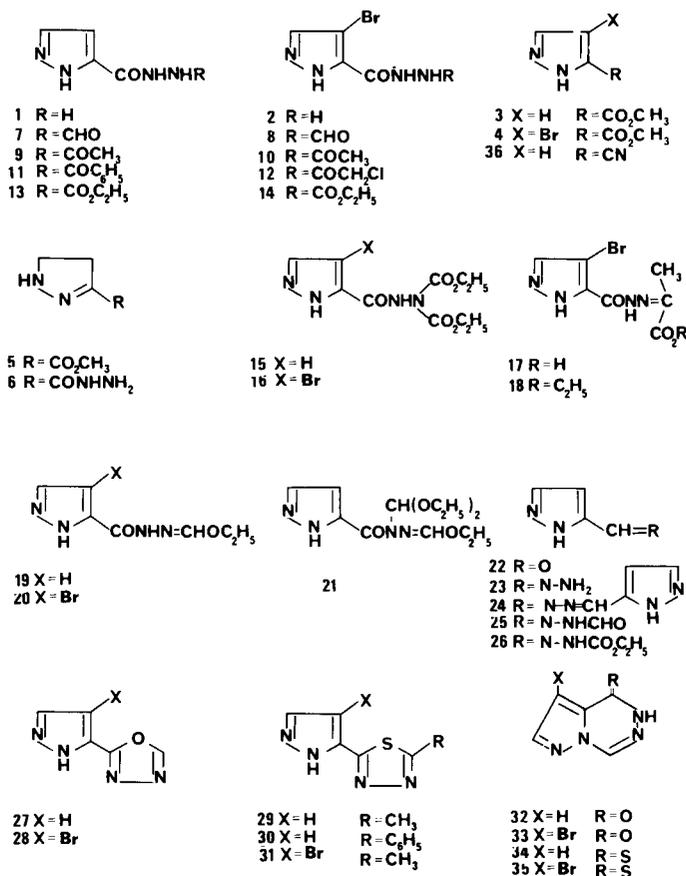
Leur préparation s'effectue soit par cyclisation monomoléculaire d'hydrazides ou d'hydrazones pyrazoliques, soit par réarrangement en milieu alcalin des (pyrazolyl-5)-2 oxadiazoles-1,3,4 et -thiadiazoles-1,3,4 et nous décrivons

dans cette première note les conditions d'accès à ces intermédiaires.

Les *N*-acylhydrazides pyrazoliques **7** à **14** sont synthétisés par réaction d'acides ou de chlorure d'acides avec les hydrazides de l'acide pyrazole-carboxylique-5 **1** (4), (5), (6) et de l'acide bromo-4 pyrazole-carboxylique-5 **2**.

Les hydrazides **1** et **2** sont accessibles à partir des esters correspondants, carbométhoxy-5 pyrazole **3** et bromo-4

TABLEAU I



carbométhoxy-5 pyrazole **4**. Celui-ci a été isolé comme produit secondaire au cours de l'oxydation de l'ester **5** qui s'effectue avec le brome (5). L'hydrazide **6** qui est obtenu par action de l'hydrazine sur l'ester **5** permet d'aboutir par une autre voie aux hydrazides **1** et **2**. Avec un équivalent de brome, il est oxydé en hydrazide **1** alors qu'avec un excès de réactif on réalise une bromation concomitante en bromohydrazide **2**.

Le structure du bromoester **4** qui n'est pas univoque a été établie par cyclisation en dihydro-1,2 oxo-1 bromo-8 pyrazolotriazine **33**. Le bromo hydrazide **4** est cyclisable avec l'orthoformiate d'éthyle en bromopyrazolotriazinone **33** dans laquelle l'assignation de la position du brome en 8 est déduite de l'absence sur le spectre de rmn de la constante de couplage intercycle entre les protons H4 et H8 alors qu'elle existe dans la pyrazolotriazinone **32**.

Avec l'acide formique, on obtient les formyl hydrazides **7** et **8** et avec l'acide acétique ou l'acide monochloracétique, les acétylhydrazides **9**, **10** et **12**. L'accès au benzoyl hydrazide **11** s'effectue par chauffage au reflux dans une solution pyridinique de chlorure de benzoyle et celui aux *N*-carbéthoxyhydrazides **13** et **14** par chauffage au reflux dans le chloroformiate d'éthyle. Si la réaction est prolongée, elle fournit les dérivés *N,N*-dicarbéthoxylés **15** et **16**. Par ailleurs, l'hydrazide bromé **2** peut être condensé avec l'acide pyruvique ou avec son ester éthylique pour aboutir aux hydrazones **17** et **18**.

Une méthode générale de synthèse des pyrazolotriazines est basée sur la cyclisation monomoléculaire d'hydrazones pyrazoliques et les intermédiaires sont obtenus selon les procédés suivants. Le chauffage, même bref, du formyl-5 pyrazole **22** (7), avec l'hydrate d'hydrazine ne fournit pas l'hydrazone **23** attendue mais

la bis-pyrazolyl aldazine **24** et ceci qu'elles que soient les proportions des réactifs utilisés.

Toutefois, les *N*-acylhydrazones pyrazoliques restent accessibles lorsqu'on oppose le formyl pyrazole **22** à des hydrazines *N*-substituées. On peut ainsi synthétiser la *N*-formylhydrazone **25**, par chauffage avec la *N*-formyl hydrazine dans l'éthanol ou la *N*-carbéthoxyhydrazone **26** dans les mêmes conditions avec la *N*-carbéthoxyhydrazine.

Les oxadiazoles sont accessibles par la méthode d'Ainsworth (1), (10), consistant en une cyclisation d'hydrazides avec l'orthoformiate d'éthyle. Elle convient dans le cas du bromopyrazolyloxadiazole **28**, si la concentration de l'hydrazide bromé **2** dans l'orthoformiate d'éthyle est de 2%. Lorsque la concentration de l'hydrazide est plus élevée (5 à 10%), on observe la formation du *N*-éthoxyméthylidènehydrazide **20**. On observe la même réaction avec l'hydrazide du carboxy-5 pyrazole **1** qui donne également le *N*-éthoxyméthylidènehydrazide **19** ainsi qu'un autre dérivé secondaire, le *N'*-éthoxyméthylidène, *N*-diéthoxyméthylhydrazide **21**.

Ces dérivés peuvent être cyclisés en pyrazolotriazinones-1 par chauffage au reflux dans une solution de potasse dans l'éthanol. C'est le cas des hydrazides **19** et **21** qui sont cyclisables en pyrazolo triazinone-1 **32** ainsi que de l'hydrazide bromé **20** qui est cyclisé en bromo-8 pyrazolotriazinone-1 **33**. Notons qu'au cours de la sublimation des *N*-éthoxyméthylidènehydrazides **19** et **20** qui est effectuée à 200° sous 0,01 minutes, on observe deux cyclisations concomitantes en pyrazolyloxadiazoles **27** et **28** ainsi qu'en pyrazolotriazinones-1 **32** et **33**.

Compte-tenu de ces réactions secondaires, nous avons préféré adopter comme méthode de synthèse des pyrazolyloxadiazoles **27** et **28**, la déshydratation et la cyclisa-

Tableau 2

Paramètres rmn relatifs aux protons des dérivés pyrazoliques



No.	R	X	Protons pyrazoliques			δ Autres protons
			δ H1	δ H3	δ H4	
3	COOCH ₃	H	13,5	7,8	6,8	CH ₃ = 3,8
4	COOCH ₃	Br	13,2	8,0	—	CH ₃ = 3,8
1	CONHNH ₂	H	10,1	7,9	6,9	NH = 10,1
2	CONHNH ₂	Br	9,5	8,0	—	NH = 4,5 et 9,5
7	CONHNHCHO	H	11,0	7,7	6,7	CHO = 8,0 NH = 11,0
8	CONHNHCHO	Br	10,3	8,1	—	CHO = 8,1 NH = 10,3
9	CONHNHCOCH ₃	H	13,2	7,7	6,7	CH ₃ = 1,9 NH = 9,7 et 9,8
10	CONHNHCOCH ₃	Br	10,6	8,1	—	CH ₃ = 1,9 NH = 10,6
12	CONHNHCOCH ₂ Cl	Br	13,8	8,1	—	CH ₂ = 4,0 NH = 10,8
36	C≡N	H	12,2	8,1	6,9	
19	CONH.N=CHOC ₂ H ₅	H	12,9	7,9	6,7	NH = 9,9 CH = 7,0 CH ₂ = 4,2 CH ₃ = 1,3
25	CH=N.NHCHO	H	10,4	8,6	6,5	NH = 10,4 CH = 8,6 CHO = 8,0

Tableau 3

Paramètres rmn relatifs aux protons des dérivés pyrazoliques



No.	R	X	Protons pyrazoliques			δ Autres protons
			δ H1	δ H3	δ H4	
15	CONH.N $\begin{cases} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	H	10,3	8,4	6,9	NH = 9,4 CH ₂ = 4,4 et 4,0 CH ₃ = 1,3 et 1,1
16	CONH.N $\begin{cases} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	Br	10,3	8,7	—	NH = 10,3 CH ₂ = 4,5 et 4,0 CH ₃ = 1,3 et 1,1
14	CONHNHCO ₂ C ₂ H ₅	Br	9,9	8,1	—	CH ₂ = 4,10 CH ₃ = 1,2 NH = 9,0
11	CONHNHCOC ₆ H ₅	H	10,1	7,8	6,7	C ₆ H ₅ = 7,8 NH = 10,1
20	CONHN=CHOC ₂ H ₅	Br	9,8	8,0	—	NH = 9,8 CH = 7,0 CH ₂ = 4,18 CH ₃ = 1,2
26	CH=N.NHCO ₂ C ₂ H ₅	H	11,9	7,9	6,6	CH = 7,4 NH = 11,9 CH ₂ = 4,2 CH ₃ = 1,3
21	$\begin{array}{c} \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CONN}=\text{CHOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	10,8	7,9	6,7	CH = 8,4 et 6,2 CH ₂ = 4,1 et 3,6 CH ₃ = 1,2 et 1,1
18	CONHN=C $\begin{cases} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	Br	13,3	8,2	—	CH ₂ = 4,3 CH ₃ = 1,3 CH ₃ = 2,1 NH = 13,3
17	CONHN=C $\begin{cases} \text{CO}_2\text{H} \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	Br	10,6	8,1	—	NH = 3,9 CH ₃ = 2,3

tion des *N*-formylhydrazides **7** et **8** au moyen de l'oxychlorure de phosphore (11), (12).

En ce qui concerne les pyrazolylthiadiazoles **29**, **30** et **31**, la méthode retenue est celle de la cyclisation des diacylhydrazines avec le décasulfure de phosphore (13), (14), compte tenu du fait qu'elle met en oeuvre les mêmes matières premières que la synthèse des pyrazolyloxadiazoles.

Les acylhydrazides pyrazoliques **9**, **10** et **11** sont cyclisés en pyrazolylthiadiazoles **29**, **30** et **31** après chauffage avec le décasulfure de phosphore dans la pyridine.

Par contre, on observe une réaction inattendue dans le cas des formylhydrazides **7** et **8** qui, traités dans des conditions analogues, ne conduisent pas aux pyrazolylthiadiazoles attendus mais aux pyrazolotriazinethiones **34** et **35** dont la structure est établie par rmn.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne. Les spectres ir sont relevés dans le nujol sur Perkin Elmer 257. Les spectres de rmn ont été mesurés à 60 MHz sur spectromètre Varian EM 360 et en solution dans le DMSO-*d*₆. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Matières premières.

La synthèse de l'hydrazide du carboxy-5 pyrazole (**1**) est réalisable selon la méthode de Musante (4). La condensation de l'acrylate de méthyle avec le diazométhane conduit à l'ester **5** (6) qui est aromatisé en carbométhoxy-5 pyrazole (**3**) par action du brome (5). On obtient ensuite

l'hydrazide **1** par condensation avec l'hydrazine.

Le formyl-5 pyrazole (**22**) (7) est synthétisé par hydrolyse de son acétal qui est obtenu selon la méthode de Bredereck, Sell et Effenberger (8) par cyclisation de l'hydrazine sur le β-diméthylaminovinylglyoxal diéthylacétal (9).

Carbométhoxy-3 dihydro-4,5 pyrazole (5).

A une solution de 8g d'acrylate de méthyle dans l'éther, est ajouté, goutte à goutte, à température ambiante un excès de diazométhane dans l'éther jusqu'à précipitation du dérivé 5. On essore, sèche et recristallise dans un mélange éther (1)-hexane (1), cristaux blancs, F = 80°, P = 8,7 g, rendement = 73%; ir ν cm⁻¹ 3255 (=NH), 1700 (C=O); rmn (DMSO-*d*₆): δ = 8,1 (=NH), 3,7 (CH₃), 3,4 et 2,6 (CH₂). Le signal du proton du groupement NH disparaît par deutération.

Anal. Calculé pour C₅H₈N₂O₂: C, 46,87; H, 6,29; N, 21,87. Trouvé: C, 46,84; H, 6,15; N, 21,66.

Hydrazide de l'acide dihydro-4,5 pyrazole carboxylique-3 (6).

On chauffe au reflux pendant 2 heures 30, 10 g de carbométhoxy-3 dihydro 4,5 pyrazole (**5**) dans 100 cm³ d'hydrazide hydratée. On laisse 30 minutes après le début de la précipitation et on ajoute 200 cm³ d'eau. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, F = 220°, P = 7,4 g, rendement = 75%; ir: ν cm⁻¹ 3380, 3250 et 1600 (=NH), 1680 (C=O); rmn (DMSO-*d*₆): δ = 6,6 (=NH), 3,4 et 2,4 (CH₂).

Anal. Calculé pour C₄H₈N₄O: C, 37,49; H, 6,29; N, 43,73. Trouvé: C, 37,43; H, 6,12; N, 43,91.

Hydrazide de l'acide pyrazole-carboxylique-5 (1).

Une suspension de 2,50 g d'hydrazide de l'acide dihydro-4,5 pyrazole carboxylique-3 (**6**) dans une solution de 3,64 g de brome dans 100 cm³ de chloroforme est portée à 50° pendant 2 heures. Le précipité est essoré, lavé au chloroforme et recristallisé dans l'éthanol; cristaux blancs, F = 175°, P = 1,6 g, rendement = 67%; ir: ν cm⁻¹ 3320, 3260 et 3200 (=NH), 1630 (C=O).

Anal. Calculé pour C₄H₆N₄O: C, 38,09; H, 4,80; N, 44,43. Trouvé: C, 38,15; H, 4,70; N, 44,36.

Hydrazide de l'acide bromo-4 pyrazole carboxylique-5 (4).

On porte au reflux une suspension de 10 g d'hydrazide de l'acide dihydro-4,5 pyrazole-carboxylique-3, (6) dans une solution de 37,5 g de brome dans 500 cm³ de chloroforme. La solution est évaporée et le précipité est essoré, lavé au chloroforme puis à l'eau et séché. La recrystallisation est faite dans l'éthanol, F = 236°, p = 12 g, rendement = 75%; ir: ν cm⁻¹ 3325, 3260 et 3140 (=NH), 1620 (C=O).

Anal. Calculé pour C₇H₅BrN₄O₃: C, 21,73; H, 2,28; N, 25,35; Br, 36,15. Trouvé: C, 21,46; H, 2,43; N, 25,49; Br, 36,35.

N-Formylhydrazide de l'acide pyrazole carboxylique-5 (7).

On chauffe au reflux pendant 4 heures, 1,26 g d'hydrazide de l'acide pyrazole-carboxylique-5 (1) dans 15 cm³ d'acide formique. On évapore sous pression réduite. La poudre résiduelle est triturée dans l'eau, essorée et recrystallisée dans l'éthanol, F = 218°, p = 1 g, rendement = 65%; ir: ν cm⁻¹ 3310, 3230 et 3130 (=NH), 1690 et 1650 (C=O).

Anal. Calculé pour C₈H₈N₄O₂: C, 38,96; H, 3,92; N, 36,36. Trouvé: C, 39,13; H, 3,87; N, 36,52.

N-Carbéthoxyhydrazide de l'acide pyrazole carboxylique-5 (13).

On chauffe au reflux pendant 2 heures, 2 g d'hydrazide de l'acide pyrazole-carboxylique-5 (1) avec 30 cm³ de chloroformiate d'éthyle. La solution est refroidie et on essore le précipité formé. Ce dernier est lavé successivement à l'éther puis à l'eau et recrystallisé dans l'éthanol. F = 205°, p = 2 g, rendement = 63%; ir: ν cm⁻¹ 3270 (=NH), 1765 et 1690 (C=O).

Anal. Calculé pour C₇H₁₀N₄O₃: C, 42,42; H, 5,08; N, 28,27. Trouvé: C, 42,20; H, 5,20; N, 28,37.

Bromo-4 *N*-carboxymethylmethyldenehydrazinocarbonyl-5 pyrazole (17).

A une solution de 1 g d'hydrazide de l'acide bromo-4 pyrazole carboxylique-5 (2) dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,84 g d'acide pyruvique en solution dans 20 cm³ d'éthanol. Le mélange est porté au reflux 1 heure 30. La solution est évaporée à un volume de 30 cm³. Après refroidissement les cristaux sont essorés et recrystallisés dans l'éthanol, F = 300°, p = 1,2 g, rendement = 91%; ir: ν cm⁻¹ 3330 et 3120 (=NH), 1760 et 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour C₇H₇N₄O₃Br: C, 30,56; H, 2,56; Br, 29,05. Trouvé: C, 30,36; H, 2,56; Br, 29,00.

N-Éthoxymethylidenehydrazide de l'acide pyrazolecarboxylique-5 (19).

On chauffe au reflux 3,15 g d'hydrazide du carboxy-5 pyrazole (1) dans 50 cm³ d'orthoformiate d'éthyle pendant 4 heures. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'éther. Poudre blanche, F = 190°, p = 3 g, rendement = 66%; ir: ν cm⁻¹ 3160 (=NH), 1645 (C=O).

Anal. Calculé pour C₇H₁₀N₄O₂: C, 46,15; H, 5,52; N, 30,76. Trouvé: C, 46,00; H, 5,35; N, 30,66.

L'orthoformiate est évaporé sous pression réduite et le résidu cristallise dans l'éther. Les cristaux blancs sont essorés, séchés et recrystallisés dans l'éther. F = 160°, p = 1 g, ir: ν cm⁻¹ 3200 (=NH), 1660, 1625 (C=O). Il s'agit du *N*-éthoxyméthylidène *N*-diéthoxyméthyl-

Tableau 4

Dérivés traités	Dérivés obtenus (Rdt)	Conditions expérimentales	F Solvant recrystallisation	Analyses (b)				Caractéristiques spectrales ir cm ⁻¹
				C	H	N	Br	
1	9	CH ₃ CO ₂ H, 40 cm ³	250°	42,85	4,80	33,32		3320, 3210 (NH)
4 g	88%	Eb, 2 heures 30	(Ethanol)	43,10	4,75	33,51		1670 (CO)
2	10	CH ₃ CO ₂ H, 50 cm ³	236°	29,16	2,85	22,67	32,34	3330, 3200 (NH)
2,05 g	57%	Eb, 4 heures	(Ethanol)	29,31	3,00	22,58	32,51	1660 (CO)
2	8	HCO ₂ H, 50 cm ³	260°	25,76	2,16	24,04	34,29	3380, 3220, 3120 (NH)
2,05 g	77%	Eb, 4 heures	(Ethanol)	26,00	2,25	23,83	34,06	1700 et 1620 (CO)
2	12	CH ₂ ClCO ₂ H, 24 g	228°	25,59	2,14	19,90	28,38	3350, 3200 (NH)
4 g (c)	65%	110°, 4 heures	(Acétonitrile)	25,80	2,09	19,65	24,48	1665 (CO)
1	13	C ₆ H ₅ COCl, 6,75 g	150°	57,38	4,38	24,34		3180, 3050 (NH)
3 g	45%	Pyridine 50 cm ³ Eb, 3 heures	(Méthanol)	57,66	4,10	24,36		1680, 1640 (CO)
2	14	ClCO ₂ C ₂ H ₅ , 100 cm ³	199°	30,34	3,27	20,22	28,83	3260, 3200 (NH)
5 g	30%	Eb, 3 heures 30	(Acétonitrile)	30,11	3,34	20,14	28,60	1735, 1660 (CO)
1	15	ClCO ₂ C ₂ H ₅ , 50 cm ³	105°	44,44	5,22	20,73		3350, 3260 (NH)
2 g	52%	Eb, 4 heures	(Ether (1) hexane (1))	44,60	5,42	20,79		1780, 1675 (CO)
2	16	ClCO ₂ C ₂ H ₅ , 100 cm ³	85°	34,39	3,75	16,04	22,88	3560, 3420, 3260 (NH)
5 g	54%	Eb, 5 heures	(Ethanol)	34,28	3,71	16,24	22,85	1775, 1735, 1700 (CO)
2	18	CH ₃ COCO ₂ C ₂ H ₅ , 1,1 g	265°	35,65	3,65	18,48	26,36	3140 (NH)
1 g	69%	Ethanol, 20 cm ³ Eb, 1 heure	(Ethanol)	35,71	3,73	18,51	26,73	1695 (CO)
7	27	POCl ₃ , 80 cm ³	192°	44,11	2,96	41,16		3160 (NH)
3 g	40%	Eb, 45 minutes	(Acétonitrile)	44,01	2,95	41,09		1610 (C=N)
10	31	P ₄ S ₁₀ , 3,28 g	220°	29,39	2,05	22,85		3110 (NH)
1,47 g	70%	Pyridine 100 cm ³ Eb, 3 heures	(Ethanol)	29,41	2,18	22,88		1580 (C=N)
11	30	P ₄ S ₁₀ , 4,90 g	230°	57,89	3,53	24,55		3180 (NH)
2,50 g (c)	75%	Pyridine, 50 cm ³ Eb, 3 heures	(Ethanol)	58,09	3,46	24,68		1580 (C=N)

(a) Conditions de réactions: on indique les réactifs, le solvant, la température et le temps de réaction. (b) Ligne supérieure: théories; ligne inférieure: résultats. (c) S%: Calc. 14,02. Tr. 14,08.

carbohydrazido-5 pyrazole (21).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{20}N_4O_4$: C, 50,69; H, 7,09; N, 19,71. Trouvé: C, 50,94; H, 7,09; N, 19,92.

N-Éthoxyméthylidènehydrazide de l'acide bromo-4 pyrazolecarboxylique-5 (20).

On chauffe au reflux 2,05 g d'hydrazide du bromo-4 carboxy-5 pyrazole (2) dans 40 cm³ d'orthoformiate d'éthyle pendant 4 heures. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'éther, poudre blanche, F = 230°, P = 2 g, rendement = 77%; ir: ν cm⁻¹ 3360 et 3120 (=NH), 1695 et 1650 (C=O).

Anal. Calculé pour $C_7H_5BrN_4O_2$: C, 32,20; H, 3,47; N, 21,46; Br, 30,60. Trouvé: C, 32,24; H, 3,53; N, 21,53; Br, 30,62.

bis-Pyrazolyl-5 aldazine (24).

On porte au reflux pendant 15 minutes, 1 g de pyrazole carboxaldéhyde-5 (22) dans 30 cm³ d'hydrate d'hydrazine. Après refroidissement, les cristaux sont essorés, lavés à l'eau, à l'éther et recristallisés dans l'éthanol, cristaux beiges, F = 236°, P = 0,6 g, rendement = 32%; ir: ν cm⁻¹ 3120 (=NH), 1630 (=CN) bandes principales à 1345, 1275, 1220, 1195, 1070, 940, 870, 825 et 725 cm⁻¹; rmn (DMSO-*d*₆): δ = 7,9 (H₃), 6,7 (H₄), 8,4 (CH=), 10,4 (NH).

Anal. Calculé pour $C_8H_8N_6$: C, 51,05; H, 4,28; N, 44,66. Trouvé: C, 51,00; H, 4,38; N, 44,62.

N-Formylhydrazone du pyrazole carboxaldéhyde-5 (25).

Une solution de 3 g de pyrazole carboxaldéhyde-5 (22) (4) et de 2,8 g de formylhydrazine dans 100 cm³ d'éthanol, est chauffée au reflux pendant 1 heure 30. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans 5 cm³ d'éthanol. Les cristaux blancs sont essorés, séchés et recristallisés dans l'éthanol, F = 168°, P = 3,70 g, rendement = 86%; ir: ν cm⁻¹ 3180 (=NH), 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour $C_8H_8N_4O$: C, 43,47; H, 4,38. Trouvé: C, 43,20; H, 4,34.

N-Carbéthoxyhydrazone du pyrazolecarboxaldéhyde-5 (26).

On chauffe au reflux pendant 1 heure 30, 1,8 g de pyrazole carboxaldéhyde-5 (22) et 4,75 g de *N*-carbéthoxyhydrazine dans 100 cm³ d'éthanol. On concentre la solution au demi. Après refroidissement, les cristaux sont essorés et recristallisés dans l'éthanol, F = 190°, p = 2,9 g, rendement = 84%; ir: ν cm⁻¹ 3160 (=NH), 1725 (C=O).

Anal. Calculé pour $C_9H_{10}N_4O_2$: C, 46,40; H, 5,00; N, 30,92. Trouvé: C, 46,20; H, 4,93; N, 31,06.

Bromo-4 (pyrazolyl-5)-2 oxadiazole-1,3,4 (28).

On chauffe jusqu'à dissolution 2,30 g de *N*-formylhydrazide de l'acide bromo-4 pyrazolecarboxylique-5 (8) dans 70 cm³ de benzène et 25 cm³ d'oxychlorure de phosphore. On chauffe au reflux 2 heures 30. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu hydrolysé avec 100 g de glace. Le précipité est essoré, lavé avec une solution aqueuse d'ammoniacale à 10%, puis à l'eau et recristallisé dans l'éthanol, cristaux blancs, F = 226°, p = 0,5 g, rendement = 23%; ir: ν cm⁻¹ 3200 (=NH), 1610 (C=N).

Anal. Calculé pour $C_5H_3BrN_4O$: C, 21,73; H, 2,28. Trouvé: C, 21,74; H, 2,38.

Méthyl-5 (pyrazolyl-5)-2 thiadiazole-1,3,4 (29).

On chauffe au reflux dans 50 cm³ de pyridine, pendant 1 heure 30, 1,68 g de *N*-acétylhydrazide du carboxy-5 pyrazole (9) et 5,30 g de décasulfure de phosphore. On évapore la pyridine sous pression réduite et on reprend le précipité dans 50 cm³ de soude à 10%. Le précipité est essoré, rincé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol, F = 210°, p = 1,20 g, rendement = 72%; ir: ν cm⁻¹ 3150 (=NH).

Anal. Calculé pour $C_6H_6N_4S$: C, 43,37; H, 3,64; N, 33,73. Trouvé: C, 43,10; H, 3,64; N, 34,00.

Dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 (32).

Méthode a.

A une solution de 7,5 g d'hydroxyde de potassium dans 50 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 5 g de *N*-éthoxyméthylidène *N*-diéthoxyméthylhydrazido-5 pyrazole (21) et on chauffe au reflux 2 heures. Le précipité est essoré et repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. On essore à nouveau, sèche, et recristallise dans l'éthanol, F = 265°, p = 1,40 g, rendement = 60%; ir: ν cm⁻¹ 3140 (=NH), 1660 (C=O), bandes principales à 1550, 1410, 1345, 1280, 1260, 1130, 1080, 890, 840 et 750; rmn (DMSO-*d*₆): δ = 7,2 (H8), 8,2 (H7), 9,0 (H4), 12,4 (NH).

Anal. Calculé pour $C_8H_{12}N_4O$: C, 44,12; H, 2,96; N, 41,17. Trouvé: C, 44,37; H, 2,92; N, 41,08.

Méthode b.

A une solution de 2,24 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 3 g de *N*-éthoxyméthylidènehydrazide du carboxy-5 pyrazole (19) et on chauffe au reflux 3 heures. Le précipité est essoré et repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. On essore à nouveau, sèche et recristallise dans l'éthanol, F = 265°, p = 1,10 g, rendement = 51%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a. Les eaux mères sont évaporées sous pression réduite et le résidu est repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. Le précipité est essoré, séché et sublimé à 100° sous 0,05 mm, F = 80°, p = 0,3 g, il s'agit du cyano-5 pyrazole (36); ir: ν cm⁻¹ 3270 (=NH), 2250 (C≡N) (15).

Anal. Calculé pour $C_8H_8N_4$: C, 51,61; H, 3,24; N, 45,14. Trouvé: C, 51,55; H, 3,68; N, 44,99.

Méthode c.

Cent mg de *N*-éthoxyméthylidènehydrazide du carboxy-5 pyrazole (19) sont sublimés par chauffage à 200° sous vide de 0,05 mm. On recueille un produit dont l'analyse par rmn indique qu'il s'agit d'un mélange de 50% de pyrazolotriazinone (32) et de 50% de pyrazolyl-2 oxadiazole-1,3,4 (27).

Bromo-8 dihydro-1,2 oxo-1 pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 (33).

Méthode a.

A une solution de 1,06 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 2 g de *N*-éthoxyméthylidènehydrazide du bromo-4 carboxy-5 pyrazole (20) et on chauffe au reflux 2 heures 30. Le précipité est essoré, repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. On essore à nouveau, sèche et recristallise dans l'éthanol, F = 275°, p = 0,8 g, rendement = 50%; ir: ν cm⁻¹ 3180 (=NH), 1670 (C=O), rmn (DMSO-*d*₆): δ = 8,2 (H7), 8,9 (H4), 12,1 (NH).

Anal. Calculé pour $C_8H_3BrN_4O$: C, 27,92; H, 1,40; Br, 37,16. Trouvé: C, 27,71; H, 1,32; Br, 37,22.

Méthode b.

On chauffe au reflux 72 heures dans 100 cm³ d'orthoformiate d'éthyle 2 g d'hydrazide du bromo-4 carboxy-5 pyrazole (2). On évapore l'orthoformiate d'éthyle sous pression réduite et le résidu est repris dans 20 cm³ d'éthanol. Le précipité obtenu est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, F = 275°, p = 1 g, rendement = 48%.

Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

Le filtrat éthanolique est évaporé sous pression réduite et le résidu cristallise dans l'éther, il s'agit du *N*-éthoxyméthylidène hydrazide du bromo-4 carboxy-5 pyrazole (20), F = 230°.

Dihydro-1,2 thioxo-1 pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 (34).

On porte au reflux dans 70 cm³ de pyridine pendant 2 heures 30, un mélange de 4 g de *N*-formylhydrazide de l'acide pyrazole carboxylique-5 (9) et de 11 g de décasulfure de phosphore. Après refroidissement, le précipité est essoré et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de la soude 2 *N*. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, F = 170°, sublimable à 190° sous 0,05 mm, p

= 3,4 g, rendement = 89%; ir: ν cm^{-1} 3190 (=NH), bandes principales à 1565, 1270, 1250, 1185, 990, 905, 890 et 805 cm^{-1} (DMSO- d_6): δ = 8,2 (H7), 7,2 (H8), 9,3 (H4), NH (13,8).

Anal. Calculé pour $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$: C, 39,48; H, 2,65; N, 36,84; S, 21,07. Trouvé: C, 39,23; H, 2,47; N, 36,83; S, 21,24.

Bromo-8 dihydro-1,2 thio-1 pyrazolo[1,5-*d*]triazine-1,2,4 (35).

On chauffe au reflux dans 80 cm^3 de pyridine pendant 4 heures, 4 g de bromo-4 *N*-formylhydrazide du carboxy-5 pyrazole (8) et 7,6 g de déca-sulfure de phosphore. On évapore la pyridine sous pression réduite et on reprend le précipité dans 50 cm^3 de soude à 2%. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol, cristaux jaunes, F = 290°, sublimable à 280° sous 0,05 mm, p = 3,80 g, rendement = 96%; ir: ν cm^{-1} 3140 (=NH); cm^{-1} (DMSO- d_6): δ = 8,4 (H7), 9,3 (H4), 13,8 (NH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrN}_4\text{S}$: C, 25,98; H, 1,30; N, 24,24; S, 13,87; Br, 34,58. Trouvé: C, 26,12; H, 1,32; N, 24,37; S, 13,57; Br, 34,80.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1148 (1955).
- (2) E. Ajello et C. Arnone, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 103 (1973).
- (3) British Patent 862.825., Ilford Ltd; *Chem. Abstr.*, **56**, 15076f,

(1962).

- (4) C. Musante, *Gazz Chim. Ital.*, **78**, 178 (1948).
- (5) L. Knorr, *Chem. Ber.*, **37**, 3520 (1904).
- (6) H. V. Pechmann et E. Burkard, *ibid.*, **33**, 3594 (1900).
- (7) R. Huttel, *Chem. Ber.*, **74**, 1680 (1941).
- (8) H. Bredereck, R. Sell et F. Effenberger, *ibid.*, **97**, 3407 (1964).
- (9) H. Bredereck, F. Effenberger et G. Simchen, *ibid.*, **96**, 1350 (1963).
- (10) C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4475, (1956).
- (11) E. Klingsberg, *ibid.*, **80**, 5788 (1958).
- (12) F. N. Hayes, B. S. Rogers, et D. G. Ott., *ibid.*, **77**, 1850, (1955).
- (13) R. Stolle et W. Kind, *J. Prakt. Chem.*, **70**, 423, (1904).
- (14) R. Stolle, *ibid.*, **69**, 145, (1904).
- (15) T. Sasaki et K. Kanematsu, *J. Chem. Soc.*, 2147, (1971).

English Summary.

Pyrazole hydrazides and hydrazines were synthesized from pyrazole-5-carboxylic acid, 4-bromopyrazole-5-carboxylic acid and pyrazole-5-carboxaldehyde. The 5-pyrazolyloxadiazoles and 5-pyrazolythiadiazoles were obtained by cyclising the pyrazole hydrazides with phosphorus oxychloride and tetraphosphorus decasulphide. Cyclisations in 1,2-dihydro-1-oxo- (or 1-thio)pyrazolo[1,5-*d*]-1,2,4-triazines were eventually observed. The structures were assigned by nmr.