

Brigitte Lupo et Georges Tarrago*

E.R.A. au CNRS 169, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
Place E. Bataillon, 34060 Montpellier-Cédex, France

Abdelkrim Ramdani

Faculté des Sciences, Université Mohamed I,

Oujda, Maroc

Reçu le 2 Avril 1982

La cyclisation intramoléculaire d'halogénométhyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5') méthanes diversément substitués a conduit aux dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazines correspondantes selon une voie univoque, L'étude de la quaternarisation de ces nouveaux hétérocycles a été réalisée sur certains d'entre eux au moyen de l'iode de méthyle.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 545 (1984).

Parmi les systèmes polycycliques condensés du type diazolidihydro-pyrazine (ou diazolo-pipérazine) dans lesquels deux noyaux azoles sont accolés à un cycle pipérazine central, les dérivés dioxo-pipéraziniques sont connus dans série du pyrrole [1], de l'imidazole [2], ou du pyrazole [3]. Par contre rares sont les composés dans lesquels le pont carboné reliant les deux hétérocycles azotés est représenté par un atome de carbone sp^3 de type méthylénique [4,5] et, en particulier, aucun exemple n'était décrit dans le cas où l'hétérocycle est représenté par le noyau pyrazole.

Pour cela, nous nous sommes proposés d'étudier la synthèse de dérivés diversément substitués de la dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine, molécule dans laquelle le pont carboné reliant les deux noyaux pyrazoles est un méthylène. Nous avons mis au point la préparation d'un tel système selon une voie univoque par cyclisation intramoléculaire du précurseur ouvert correspondant, en l'occurrence un halogénométhyl-5 dipyrazol-1,3'(5') méthane (**1**) qui possède à la fois le centre électrophile (groupe halogénométhyle) et le centre nucléophile (atome d'azote sp^2) nécessaires à la condensation (schéma 1).

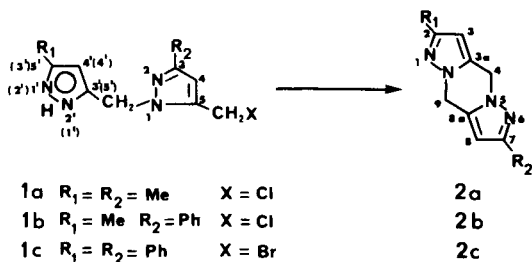


Schéma 1

Le composé **1** est obtenu après réduction du carbétoxy-5 dipyrazolyl-1,3'(5') méthane correspondant par l'hydrure d'aluminiumlithium, puis action sur l'hydroxyméthyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane en résultant [6]: soit du chlorure de thionyle afin d'obtenir le dérivé chlorométhylé, soit du

mélange acide bromhydrique/acide acétique glacial afin d'obtenir le dérivé bromométhylé.

L'étude de la cyclisation intramoléculaire de **1** a été effectuée selon les méthodes suivantes: a/ condensation par chauffage dans le diméthylformamide en présence d'iode de potassium, appliquée au cas du chlorométhyl-5 diméthyl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (**1a**), b/condensation en catalyse par transfert de phase, appliquée au cas du chlorométhyl-5 méthyl-5'(3') phényl-3 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (**1b**), et c/ condensation par chauffage dans le dioxanne en milieu basique, appliquée au cas du bromométhyl-5 diphényl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (**1c**).

Quelle que soit la méthode employée, la spectrographie de masse permet de conclure que le produit majoritaire de la réaction possède deux noyaux pyrazoles reliés entre eux par des méthylènes et résulte donc de la cyclisation intramoléculaire. De plus, la simplicité du spectre rmn, dans tous les solvants utilisés, démontre la symétrie de la molécule, indiquant ainsi que l'attaque du groupe halogénométhyle se fait sur l'atome d'azote situé en β du substituant R_1 permettant la création d'un cycle central dihydro-pyrazinique. Nous avons ainsi pu isoler: à partir de **1a** la diméthyl-2,7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*] pyrazine (**2a**), à partir de **1b** la méthyl-2 phényl-7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine (**2b**), à partir de **1c** la diphényl-2,7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine (**2c**).

Les caractéristiques spectrales des trois composés **2a**, **2b** et **2c** sont rassemblés dans le tableau I.

La position 3-pyrazolique [7a] du substituant méthyle est confirmée par les spectres rmn de **2a**: pic singulet: couplage entre le méthyle et le proton voisin non mesurable, effet de solvant pour le couple chloroforme-benzène faiblement ressenti au niveau de ce pic (δ_{CDCl_3} , $-\delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$ = 0,04 ppm).

Tableau I

Spectres rmn des dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-a:1'5'-d]pyrazines

Composé 2a		R ₁ = R ₂ = Me					intensité	aspect	attribution
rmn du ¹ H (δ, ppm)	CDCl ₃	C ₆ D ₆	DMSO-d ₆	CF ₃ CO ₂ H					
2,30		2,26	2,19	2,62	6H	s	Me-2 et Me-7		
5,32		4,78	5,30	5,96	4H	s	CH ₂ -4 et CH ₂ -9		
6,01		5,49	6,06	6,77	2H	s	CH-3 e CH-8		

rmn du ¹³C (CDCl₃, δ, ppm), 149,87 (C-2 et C-7), 133,68 (C-3 et C-8), 101,58 (C-3a et C-8a), 44,97 (C-4 et C-9), 13,61 (Me-2 et Me-7)

Composé 2b		R ₁ = Me, R ₂ = Ph			
rmn du ¹ H (δ, ppm)	CDCl ₃	DMSO-d ₆	intensité	aspect	attribution
2,27		2,22	3H	s	Me-2
5,33		5,47	4H	s	CH ₂ -4 et CH ₂ -9
5,96		6,13	1H	s	CH-3
6,43		6,77	1H	s	CH-8
7,50		8,43	5H	m	Ph-7

Composé 2c		R ₁ = R ₂ = Ph		
rmn du ¹ H (δ, ppm)	CF ₃ CO ₂ H	intensité	aspect	attribution
5,25		4H	s	CH ₂ -4 et CH ₂ -9
7,25		2H	s	CH-3 et CH-8
7,66		10H	m	Ph-2 et Ph-7

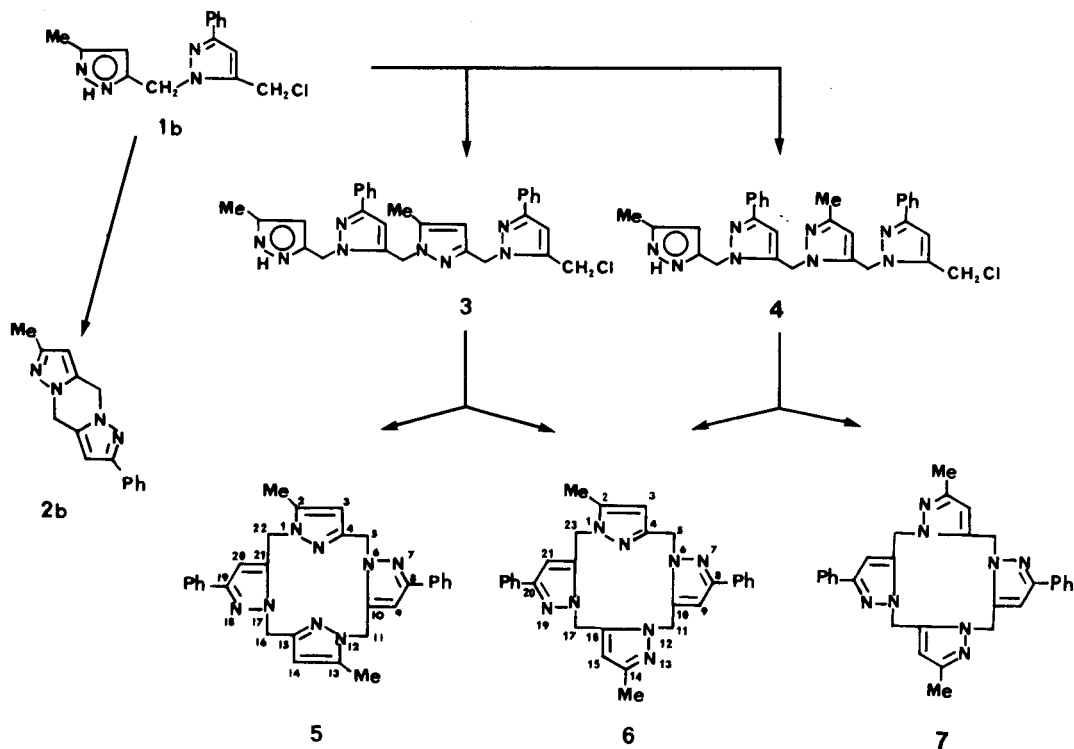


Schéma 2

L'attribution des signaux du spectre rmn du ^{13}C du composé **2a** a été effectuée par analogie, avec divers pyrazoles substitués [7b]. La faible solubilité des composés **2b** et **2c** ne nous a pas permis de réaliser une étude similaire sur ceux-ci.

Toutefois, dans tous les solvants étudiés, les deux protons méthyléniques du cycle dihydro-pyrazinique central se présentent sous l'aspect d'un pic unique, dénotant l'équivalence de ces deux protons dans le système dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine (tableau I).

L'ensemble de ces résultats permet d'affirmer que le produit majoritaire résultant de la condensation d'un halogénométhyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane possède la structure-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine.

Notons, cependant, que de nombreux autres produits sont susceptibles de se former au cours de la condensation de l'halogénométhyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (**1**): en effet, à côté de la dihydro-4,9 dipyrazolopyrazine **2** provenant de la cyclisation intramoléculaire de **1**, peuvent exister divers macrocycles et polymères résultant de polycondensations en chaîne ou polymérisation du système précurseur **1** et renfermant un nombre d'unités pyrazoliques multiple de 2. L'existence de tels composés est mise en évidence par CCM mais peu d'entre eux ont pu être isolés, étant donné la difficulté pour les séparer et le faible rendement en chacun d'entre eux.

Dans le cas de la condensation réalisée en catalyse par transfert de phase sur le précurseur **1b**, nous avons pu mettre en évidence la formation de macrocycles renfermant quatre noyaux pyrazoles: ceux-ci résultant de la cyclisation intramoléculaire *in situ* des dérivés tétrapyrazoliques ouverts **3** et **4** intermédiaires réactionnels formés par polycondensation préalable du chlorométhyl-5 méthyl-5'(3') phényl-3 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (schéma 2: les dérivés linéaires **3** et **4** n'ont pas été isolés). La condensation de deux molécules de **1b** procure en théorie trois structures macrocycliques tétrapyrazoliques différentes **5**, **6**, **7**. Cependant, nous n'avons isolé que deux macrocycles tétrapyrazoliques dont l'examen des spectres rmn nous a permis de déterminer la structure: il s'agit de **5**, caractérisé par un centre de symétrie et dont le spectre rmn indique un substituant méthyle en position 5-pyrazolique [7a], et de **6** dépourvu de tout élément de symétrie. Le dernier composé **7** n'a pu être décelé, sa formation étant très défavorisée dans les conditions de catalyse par transfert de phase [8].

L'étude de la quaternarisation du nouveau système dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine a été réalisée par action de l'iodure de méthyle sur **2a** et **2b** (schéma 3). Cependant, les conditions expérimentales indiquées pour l'obtention d'iodures de pyrazolium à partir de monomères pyrazoliques [9] se sont avérées inefficaces et nous avons récupéré les produits de départ inchangés. La qua-

ternarisation du système dipyrazolopyrazine ne s'effectue que dans des conditions fortes et en deux étapes de cinétiques différentes; la double quaternarisation est rendue difficile par la première *N*-méthylation. Deux hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ce phénomène: soit la première *N*-méthylation entraîne une diminution de la réactivité de l'atome d'azote sp^2 de l'autre pyrazole, en rendant son doublet libre moins disponible, soit la charge positive créée par la quaternarisation de l'azote sp^2 et délocalisée au niveau du cycle pyrazolique provoque un effet de champ, repoussant l'approche d'un nouvel agent électrophile.

Ainsi, la diméthyl-2,7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine (**2a**) chauffée en présence d'un large excès d'iodure de méthyle conduit à un mélange de dérivés monométhylé **8** et diméthylé **9**. Par contre, dans les mêmes conditions, la méthyl-2 phényl-7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazine (**2b**) donne seulement l'iodométhylate **10** quaternarisé sur l'azote en α du substituant méthyle, et il ne nous a pas été possible d'effectuer la double quaternarisation de **2b** même après prolongation du temps de réaction, ceci étant vraisemblablement dû non seulement au phénomène précédemment cité, mais également à la désactivation apportée par le substituant phényle sur la nucléophilicité de l'atome d'azote en position α . Cette désactivation est, par ailleurs, mise en évidence par la non réactivité du composé **2c** dans des conditions similaires.

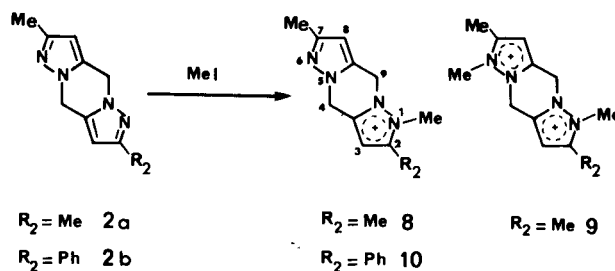


Schéma 3

En conclusion, l'étude de la condensation des chlorométhyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthanes, respectivement **1a**, **1b** et **1c**, nous a permis d'isoler de façon univoque les dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazines correspondantes, respectivement **2a**, **2b** et **2c**, qui constituent le premier exemple de système polycyclique condensé renfermant deux noyaux pyrazoles reliés entre eux par des ponts méthyléniques. Signalons en effet que seul le produit obtenu par action du brome sur le sel d'argent du triméthyl-3,4,5 pyrazole [10] était présenté comme possédant la structure dihydro-4,9 dipyrazolo pyrazine **11**. Cependant, après avoir repris la réaction dans les conditions précisées par les auteurs [10], nous avons pu montrer que le produit

formé correspond en réalité à un composé tripyrazolique cyclique: l'hexaméthyl-2,3,7,8,12,13 dihydro-9,14 4*H* tri-pyrazolo[1,5-*a*:1',5'-*d*:1'',5''-*g*]triazonine-1,4,7.

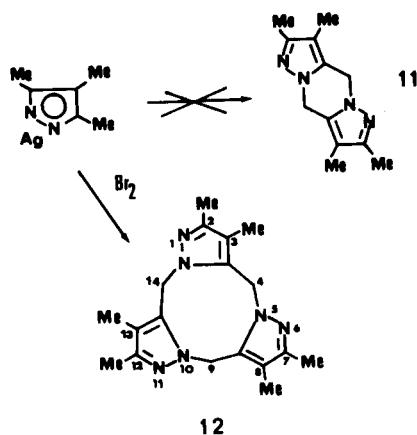


Schéma 4

Le composé **12** isolé au cours de nos travaux possède un point de fusion et un spectre rmn identiques à ceux précisés dans la littérature [10]. Cependant, la masse indiquée $M = 216$ déterminée par cryoscopie [10] ne correspond pas à la valeur du pic moléculaire que nous observons sur le spectre de masse de **12**: $m/e = 324$ et qui démontre sans ambiguïté que le produit possède une structure trimère. Une étude plus approfondie du nouveau système tripyrazolotriazonine fera l'objet d'une communication ultérieure.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres rmn du ^1H ont été enregistrés sur des spectromètres Varian T60 et HA100. Les constantes de couplage J de valeur inférieure à 1 Hz ne sont pas visibles directement sur un spectre normal de largeur 1000 Hz et ont nécessité l'enregistrement de spectres étalés sur une largeur de 100 Hz. Les spectres rmn du ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker 80. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm à partir du tétraméthylsilane pris comme référence interne.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Jeol JMS D100 au laboratoire de Mesures Physiques de L'Ustl par Monsieur L. Guiraud.

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés en tubes capillaires avec un appareil Tottoli quand $F < 250^\circ$. Les points de fusion supérieures à 250° et jusqu'à 350° ont été déterminés sur une platine chauffante Leitz. Les compositions centésimales ont été déterminées par le Service Central de Microanalyses du CNRS.

Carbéthoxy-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthanes.

Les composés suivants: carbéthoxy-5 diméthyl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane, carbéthoxy-5 méthyl-5'(3') phényl-3 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane, carbéthoxy-5 diphényl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane ont été préparés selon les indications de la littérature [6].

Hydroxyméthyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthanes.

Ces composés ont été préparés par réduction du dérivé carbéthoxy-5 correspondant au moyen de l'hydrure d'aluminium lithium selon un protocole analogue à celui décrit dans la littérature pour l'obtention des hydroxyméthyl-3 dipyrazolyl-1,3'(5')méthanes [6].

Hydroxyméthyl-5 diméthyl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 141-143^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): 6,12 (1H, s, H-4), 6,05 (1H, s, H-4'), 5,28 (2H, s, CH_2N), 4,68 (2H, s, CH_2O), 2,23 (6H, s, Me-3 et Me-3'(5') confondus); rmn ($\text{DMSO}-d_6$): 5,93 (1H, s, H-4), 5,82 (1H, s, H-4'), 5,13 (2H, s, CH_2N), 4,50 (2H, s, CH_2O), 2,15 (3H, s, Me-3), 2,08 (3H, s, Me-3'(5')); spectre de masse: pic moléculaire $m/e = 206$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C, 58,24; H, 6,84; N, 27,16. Trouvé: C, 58,40; H, 6,95; N, 26,90.

Hydroxyméthyl-5 méthyl-5'(3') phényl-3 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%, $F = 167^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): 7,92 à 7,17 (5H, m, Ph-3), 6,55 (1H, s, H-4), 6,15 (1H, s, H-4'), 5,40 (2H, s, CH_2N), 4,77 (2H, s, CH_2O), 2,27 (3H, s, Me-5'(3')); spectre de masse: pic moléculaire $m/e = 268$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C, 67,15; H, 6,01; N, 20,88. Trouvé: C, 67,30; H, 6,08; N, 20,60.

Hydroxyméthyl-5 diphényl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 190-195^\circ$; rmn ($\text{DMSO}-d_6$): 7,50 (10H, m, Ph-3 et Ph-5'(3')), 6,66 (1H, s, H-4), 6,60 (1H, s, H-4'), 5,40 (2H, s, CH_2N), 4,67 (2H, s, CH_2O); spectre de masse: pic moléculaire $m/e = 330$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C, 72,71; H, 5,49; N, 16,96. Trouvé: C, 72,85; H, 5,55; N, 17,14.

Chlorométhyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthanes.

Une solution de 0,10 mole de chlorure de thionyle (11,9 g soit 7,5 cm³) dans 10 cm³ de chloroforme est ajoutée goutte à goutte à une solution du dipyrazolylméthane hydroxyméthylé (0,05 mole dans 250 cm³ de chloroforme) en maintenant une agitation vive. Après addition complète du chlorure de thionyle, le milieu réactionnel est chauffé au bain-marie pendant 30 minutes. Les produits volatils sont éliminés sous pression réduite et après refroidissement le résidu solide est repris par l'éther. Le précipité obtenu (chlorhydrate du dérivé chlorométhylé) est filtré, lavé à plusieurs reprises par l'éther, puis neutralisé par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait par l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium filtrée puis concentrée à sec. Les chlorométhyl-5 dipyrazolyl-1,3'(5')méthanes (**1a**) ou (**1b**) se présentent sous l'aspect de solides blanc crème hygroscopiques.

Chlorométhyl-5 diméthyl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (**1a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%, $F = 70^\circ$ (se décompose); rmn (deutériorchloroforme): 6,08 (1H, s, H-4), 5,97 (1H, s, H-4'), 5,33 (2H, s, CH_2N), 4,55 (2H, s, CH_2Cl), 2,18 (6H, s, Me-3 et Me-3'(5') confondus); spectre de masse: pic moléculaire: $m/e = 224,5$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_4$: C, 53,46; H, 5,83; N, 24,93; Cl, 15,78. Trouvé: C, 53,50; H, 5,78; N, 25,21; Cl, 16,05.

Chlorométhyl-5 méthyl-5'(3') phényl-3 dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (**1b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%, $F = 125-127^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): 7,92 à 7,17 (5H, m, Ph-3), 6,60 (1H, s, H-4), 6,03 (1H, s, H-4'), 5,47 (2H, s, CH_2N), 4,67 (2H, s, CH_2Cl), 2,23 (3H, s, Me-5'(3')); spectre de masse pic moléculaire: $m/e = 286,5$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$: C, 62,83; H, 5,27; N, 19,54; Cl, 12,36. Trouvé: C, 62,92; H, 5,30; N, 19,32; Cl, 12,13.

Bromométhyl-5 diphényl-3,5'(3') dipyrazolyl-1,3'(5')méthane (**1c**).

Le composé **1c** a été préparé par action du mélange acide bromhydrique/acide acétique glacial sur le dérivé hydroxyméthylé correspondant selon un protocole analogue à celui indiqué pour l'obtention de bromométhyl-3 dipyrazolyl-1,3'(5')méthanes [6] et a été obtenu sous forme de bromhydrate avec un rendement de 75%, $F = 160^\circ$; rmn ($\text{DMSO}-d_6$): 7,50 (10H, Ph-3 et Ph-5'(3')), 6,95 (1H, s, H-4), 6,75 (1H, s, H-4'), 5,35 (2H, s, CH_2N), 5,00 (2H, s, CH_2Br).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4$: C, 50,66; H, 3,83; N, 11,81; Br, 33,70. Trouvé: C, 50,52; H, 3,74; N, 11,60; Br, 34,12.

Diméthyl-2,7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-a:1',5'-d]pyrazine (**2a**).

Un mélange de 2,25 g (0,01 mole) de **1a** et 5 g de iode de potassium (0,03 mole) dans 200 cm³ de diméthylformamide est chauffée à 100° pendant 3 heures tout en maintenant une bonne agitation. Après élimination des sels minéraux, la solution est concentrée sous pression réduite, puis le résidu est repris par l'eau et extrait par le dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le solide obtenu est repris par du dioxanne puis filtré: le précipité correspond à la dihydro-4,9 dipyrazolo-pyrazine **2a** que l'on purifie par chromatographie (alumine, chloroforme: Rf = 0,7) et que l'on obtient avec un rendement de 20%, F = 225-228°, rmn (voir tableau I), spectre de masse pic moléculaire m/e = 188.

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₂N₄: C, 63,81; H, 6,43; N, 29,76. Trouvé: C, 63,69; H, 6,38; N, 29,51.

Phényl-2 méthyl-7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-a:1',5'-d]pyrazine (**2b**).

Une mélange de 3 g (0,01 mole) de **1b** 4 g de soude (0,10 mole) en solution à 50%, 4 × 10⁻⁴ mole de bromure de tétrabutylammonium et 400 cm³ de benzène est agité vivement et chauffé à 60° pendant 1 heure. La phase benzénique est décantée, lavée par l'eau et séchée sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé. Le résidu solide est chromatographié sur alumine avec le chloroforme pour éluant. La première fraction chromatographique de Rf = 0,8 correspond à la dihydro-4,9 dipyrazolopyrazine **2b** qui est obtenue avec un rendement de 26%, F = 186°; rmn (voir tableau I); spectre de masse: pic moléculaire m/e = 250.

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₄N₄: C, 71,98; H, 5,64; N, 22,38. Trouvé: C, 72,07; H, 5,55; N, 22,60.

La deuxième fraction chromatographique, de Rf = 0,6, correspond au macrocycle **6** qui est obtenu avec un rendement de 10%, F = 228°; rmn (deutérochloroforme): 7,85 à 7,70 et 7,40 à 7,20 (10H, m, Ph-8 et 20), 5,68 (2H, s, H-9 et 21), 5,33 (2H, s, H-3 et 15), 5,30 (2H, s, CH₂-5 ou CH₂-23), 5,28 (2H, s, CH₂-5 ou CH₂-23), 5,18 (4H, s, CH₂-11 et 17), 2,12 (3H, s, Me-14), 2,02 (3H, d, J = 0,8 Hz, Me-2); rmn (benzène deutérié): 8,05 à 7,90 et 7,30 à 7,05 (10H, m, Ph-8 et 20), 6,60 (1H, s, H-9 ou H-21), 6,11 (1H, s, H-9 ou H-21), 5,56 (1H, s, H-3 ou H-15), 5,32 (1H, s, H-3 ou H-15), 5,08 (2H, s, CH₂-5 ou CH₂-23), 4,98 (2H, s, CH₂-5 ou CH₂-23), 4,74 (2H, s, CH₂-11 ou CH₂-17), 4,42 (2H, s, CH₂-11 ou CH₂-17), 2,10 (3H, s, Me-14), 1,49 (3H, d, J = 0,8 Hz, Me-2); spectre de masse: pic moléculaire m/e = 500.

La troisième fraction chromatographique, de Rf = 0,15, correspond au macrocycle **5** qui est obtenu avec un rendement de 8%, F > 350°; rmn (deutérochloroforme): 7,90 à 7,75 et 7,50 à 7,20 (m, 10H, Ph-8 et 19), 6,60 (2H, s, CH-9 et 20), 5,50 (4H, s, CH₂-5 et 16 ou CH₂-11 et 22), 5,30 (4H, s, CH₂-5 et 16 ou CH₂-11 et 22), 5,02 (2H, s, CH-3 et 14), 1,91 (6H, d, J = 0,6 Hz, Me-2 et 13); le composé **5** étant insoluble dans le benzène, son spectre rmn n'a pu être enregistré dans ce solvant; spectre de masse: pic moléculaire m/e = 500.

Les composés **5** et **6** possèdent la même composition centésimale que **2b** (**5** et **6** possèdent une structure dimère de **2b**) nous avons préféré utiliser la spectrométrie de masse pour la détermination de leur masse moléculaire.

Diphényl-2,7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-a:1',5'-d]pyrazine (**2c**).

Un mélange de 2 g de **1c** (0,004 mole) sous forme de bromhydrate et 0,7 g (0,006 mole) de carbonate disodique est porté à reflux dans 150 cm³ de dioxanne tout en agitant pendant 24 heures. Le précipité est filtré à chaud, lavé à plusieurs reprises par de l'eau bouillante puis de l'éthanol. Le produit est recristallisé dans le dioxanne et procure **2c** sous l'aspect d'un solide blanc, insoluble dans la plupart des solvants organiques, avec un rendement de 70%, F > 350°; rmn (acide trifluoroacétique): 7,66 (10H, m, Ph-2 et 7), 7,25 (2H, s, CH-3 et 8), 5,25 (4H, s, CH₂-4 et 9); spectre de masse: pic moléculaire m/e = 312.

Anal. Calculé pour C₂₀H₁₆N₄: C, 76,90; H, 5,16; N, 17,94. Trouvé: C, 76,75; H, 5,04; N, 17,60.

Mono-iodhydrate de la triméthyl-1,2,7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-a:1',5'-d]pyrazine (**8**).

Di-iodhydrate de la tétraméthyl-1,2,6,7 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-a:1',5'-d]pyrazine (**9**).

Le composé **2a** (188 mg soit 0,001 mole) chauffé en présence d'un grand excès d'iodure de méthyle (1,5 g soit 0,010 mole) en tube scellé à 100° pendant 72 heures conduit à un mélange de 2/3 de produit monométhylé **8** et 1/3 de produit diméthylé **9** (pourcentages déterminés par intégration sur le spectre rmn du produit brut).

Une première recristallisation dans l'éthanol permet d'isoler **9** pur sous forme de paillettes jaunes avec un rendement de 10%, qui se décompose à partir de 230°, F = 250°; rmn (DMSO-d₆): 7,10 (2H, s, CH-3 et 8), 6,13 (4H, s, élargi, CH₂-4 et 9), 4,20 (6H, s, Me-1 et Me-6), 2,63 (6H, s, Me-2 et Me-7).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₈I₂N₄: C, 30,53; H, 3,84; N, 11,87. Trouvé: C, 30,54; H, 3,66; N, 11,77.

Après filtration de **9**, le filtrat alcoolique est concentré à demi puis déposé au froid, et **8** précipite, avec un rendement de 20%, sous forme d'aiguilles brun rouge qui se décomposent sous l'action de la chaleur, F = 185-190°; rmn (DMSO-d₆): 6,87 (1H, s, CH-3), 6,23 (1H, s, CH-8), 5,77 (2H, s, élargi, CH₂-4 ou CH₂-9), 5,60 (2H, s, élargi, CH₂-4 ou CH₂-9), 4,10 (3H, s, Me-1), 2,57 (3H, s, Me-2), 2,23 (3H, s, Me-7).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃IN₄: C, 40,02; H, 4,58; N, 16,97. Trouvé: C, 40,30; H, 4,25; N, 16,61.

Mono-iodhydrate de la diméthyl-1,7 phényl-2 dihydro-4,9 dipyrazolo[1,5-a:1',5'-d]pyrazine (**10**).

Chauffé en présence de 10 équivalents d'iodure de méthyle (1,5 g soit 0,010 mole) en tube scellé à 100° pendant 72 heures, **2b** (250 mg soit 0,001 mole) donne le mono-iodométhylate **10** que l'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir des paillettes jaunes avec un rendement de 55%, F = 258°; rmn (DMSO-d₆): 8,00 à 7,33 (5H, m, Ph-2), 6,93 (1H, s, CH-3), 6,87 (1H, s, CH-8), 5,83 (2H, s élargi, CH₂-4 ou CH₂-9), 5,76 (2H, s, élargi, CH₂-4 ou CH₂-9), 4,12 (3H, s, Me-1), 2,57 (3H, s, Me-7).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₇IN₄: C, 48,99; H, 4,37; N, 14,28. Trouvé: C, 48,60; H, 4,27; N, 14,29.

Le même résultat est obtenu après prolongation du temps de chauffage (110° pendant 96 heures).

Hexaméthyl-2,3,7,8,12,13 dihydro-9,14 4H tripyrazolo[1,5-a:1',5'-d:1'',5''-g]triazonine-1,4,7 (**12**).

Le composé **12** a été préparé selon le mode opératoire décrit dans la littérature [10] et a été obtenu avec un rendement de 5%, F = 320° (d'après la littérature [10] F = 325°); rmn (DMSO-d₆): d'après nos travaux 5,85 (3H, d, J = 15,9 Hz), H_a des CH₂-4,9,14), 5,16 (3H, d, J = 15,9 Hz), H_b des CH₂-4,9,14), 2,01 (9H, s, Me-2,7,12), 1,97 (9H s, Me-3,8,13); d'après la littérature [10]: 5,88 (d, CH du méthylène), 5,24 (d, CH du méthylène), 2,13 (s, CH₃), 2,08 (s, CH₃), dans le rapport 1:1:3:3; spectre de masse: pic moléculaire m/e = 324 selon nos travaux.

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₄N₆: C, 66,64; H, 7,46; N, 25,90. Trouvé: C, 66,59; H, 7,38; N, 25,58.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1a] E. Zbiral, E. Menard et J. Mueller, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 404 (1965); [b] M. Pailer, E. Haslinger et E. Zbiral, *Monatsh Chem.*, **100**, 1608 (1969).

[2a] R. Gompper, E. Hoyer et H. Herlinger, *Chem. Ber.*, **92**, 550 (1959); [b] E. Godefroi, C. Van der Eycken et C. Van der Westeringh, *J. Org. Chem.*, **29**, 3707 (1964).

[3a] J. Bastide, J. Lematre et J. Soulier, *C. R. Acad. Sci.*, Série C, **266**, 1393 (1968); [b] A. Noels, J. Braham, A. Hubert et P. Teysse, *J. Org. Chem.*, **42**, 1527 (1977); [c] E. Browne, *Aust. J. Chem.*, **24**, 2389 (1971); [d] J. Philippe, German Offen. 2,144,568; *Chem. Abstr.*

77, 48510h (1972).

[4] W. Herz et J. Brasch, *J. Org. Chem.*, **23**, 711 (1958).

[5] M. Ali, J. Dale et K. Titlestad, *Acad. Chem. Scand.*, **27**, 1509 (1973).

[6] J. Fifani, A. Ramdani et G. Tarrago, *Nouveau J. Chim.*, **1**, 521 (1977).

[7a] J. Elguero et R. Jacquier, *J. Chim. Phys.*, 1242 (1966). Un méthyle en position 5-pyrazolique est couplé avec le proton H-4 voisin avec une valeur $J = 0,7$ Hz pour la constante de couplage alors qu'un méthyle en position 3-pyrazolique apparaît moins fortement couplé (constante de couplage $J = 0$ à $0,2$ Hz); [b] J. Elguero, C. Marzin et J. D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **39**, 357 (1974).

[8] G. Tarrago, A. Ramdani, J. Elguero et M. Espada, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 137 (1980).

[9] J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizane, *Bull. Soc. Chim. France*, 1687 (1969).

[10] H. Reimlinger, A. Noels et J. Jadot, *Chem. Ber.*, **103**, 1949 (1970).

English Summary.

Intramolecular cyclisation of various substituted 5-halogenomethyl-1,3'(5')-dipyrazolylmethanes leads unequivocally to the corresponding 4,9-dihydrodipyrzolo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazines. The quaternization of some of these new heterocycles with methyl iodide has been studied.