

RECHERCHES EN SERIE AZABENZODIAZEPINE—VIII HYDRAZINOLYSES D'AZABENZODIAZEPINONES ET D'AZABENZODIAZEPINETHIONES DE TYPE 1,5

E. M. ESSASSI, 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

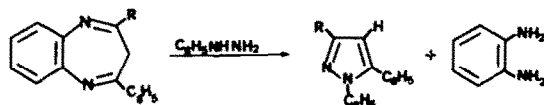
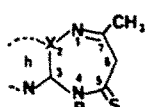
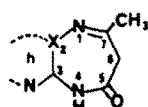
(Received in France 3 February 1977; Received in the UK for publication 5 April 1977)

Résumé—L'action de l'hydrazine et de la phénylhydrazine sur différentes azabenzodiazépines et azabenzodiazépines de type-1,5 a été examinée. L'hydrazine provoque la rupture des liaisons N₄-C₅ et C₇-N₁ des cycles diazépines et conduit à la méthyl-3(5) pyrazolone-5(3) et aux diamines correspondantes. L'action de la phénylhydrazine est plus complexe et dépend de l'hétérocycle accolé au cycle à sept éléments. Dans ce cas, deux sites réactionnels doivent être envisagés: le groupe amide et l'atome de carbone en position 6. L'hydrazinolyse des s-triazolotriazépines et pyrazolodiazépines conduit selon les conditions expérimentales, soit aux hydrazino-5 s-triazolotriazépines, soit aux pyrazolylamino-triazole (ou pyrazole), soit aux hydrazine-3 pyrazoles et aux diamino-3,4 s-triazole. Le mécanisme proposé fait intervenir l'addition de molécules d'hydrazine et position 5 du cycle à sept éléments, suivie d'une réaction transannulaire vers la position 7.

Abstract—The action of hydrazine on several azabenzodiazepines gives 3(5)-methyl-5(3) pyrazole and the corresponding heterocyclic diamines but the reaction with phenylhydrazine is more complicated and depends on the nature of the heterocycle attached to the seven member ring. In this case two reaction centres must be taken into account; the amide group and the carbon atom in the 6 position. According to experimental conditions hydrazinolysis of s-triazolotriazepinethiones and pyrazolodiazepinethiones give either 5-hydrazino s-triazolotriazepines or pyrazolylamino-triazole (or pyrazole) or 3-hydrazinopyrazoles and 3,4-diamino triazole. The mechanism suggested is addition of molecules of hydrazine in the 5 position followed by a transannular reaction to the 7 position.

Dans le cadre de l'étude de la réactivité du cycle à sept éléments d'azabenzodiazépines vis à vis d'agents nucléophiles, nous avons examiné l'action de l'hydrazine et de la phénylhydrazine sur les composés 1-7 où h est un hétérocycle, X un atome de carbone ou d'azote et sur les composés 8-10 où un groupe thioxo a été introduit en position 5.

sont susceptibles d'induire des transpositions de cycles à sept éléments.⁷⁻⁹ Ainsi l'action de la phénylhydrazine sur des benzodiazépines de type 1,5 telles que les méthyl (ou phényl)-2 phényl-4 benzodiazépines-1,4 conduit au diphenyl-1,5 méthyl (ou phényl)-2 phényl-4 benzodiazépines-1,4 conduit au diphenyl-1,5 méthyl (ou phényl)-3 pyrazole-4.⁹



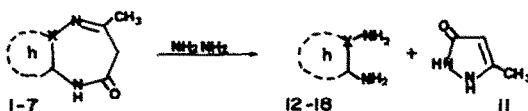
- 1 X = C; h = pyridine, (jonction 2,3-b)
- 2 X = C; h = pyridine, (jonction 3,4-b)
- 3 X = C; h = pyrimidine, (jonction 4,5-b)
- 4 X = C; h = phényl-1 méthyl-3 pyrazole, (jonction 3,4-b)
- 5 X = N; h = s-triazole, (jonction 4,3-b)
- 6 X = N; h = méthyl-6 oxo-5 as-triazine, (jonction 4,3-b)
- 7 X = N; h = phényl-6 oxo-5 as-triazine, (jonction 4,3-b)
- 8 X = N; h = s-triazole, (jonction 4,3-b); R = H
- 9 X = N; h = s-triazole, (jonction 4,3-b); R = CH₃
- 10 X = C; h = phényl-1 méthyl-3 pyrazole, (jonction 3,4-b) R = H

Aucun résultat de ce type n'est cité à propos d'azabenzodiazépines ou d'azabenzodiazépines. Cependant des réactions d'amonolyses de la fonction amide sont observées dans certains cas.¹⁰

Nous étudierons ici successivement l'action de l'hydrazine et de la phénylhydrazine sur les composés 1-7 et 8-10.

A. Hydrazinolyses des azabenzodiazépines 1-7

Action de l'hydrazine. L'hydrazine pure ou hydratée, utilisée en quantité stoechiométrique ou en excès, réagit dès la température de 5°C sur tous les composés 1-7 pour donner la méthyl-3(5) pyrazolone-5(3) 11 et les o-diamines hétérocycliques correspondantes 12-18, homologuées par comparaison avec des échantillons de référence (Schéma 1).



Les publications relatives à l'hydrazinolyse d'hétérocycles azotés sont nombreuses, mais la plupart des travaux concerne les cycles à 6 chaînons et plus particulièrement les dérivés de la pyrimidine. Van der Plas et coll,¹⁻³ Dickinson et Jacobsen⁴⁻⁶ ont décrit l'action de l'hydrazine sur des pyrimidines diversement substituées dans toutes les positions du cycle. Les mécanismes proposés dépendent de la nature de ces substituants.

La littérature indique également que les hydrazines

Schéma 1.

En aucun cas nous n'avons pu isoler d'intermédiaires réactionnels. Nous n'avons pas non plus identifié, pour les températures utilisées (5–80°), de composés correspondant à l'action de l'hydrazine sur l'hétérocycle **h**, même quand celui-ci est un cycle pyrimidine, ce qui indique une forte réactivité du cycle diazépine dans les systèmes bicycliques 1–7.

Action de la phénylhydrazine. Elle est plus complexe et dépend à la fois de la nature de l'hétérocyclique **h** accolé au cycle diazépino, de la concentration en phénylhydrazine et de la température: (a) elle ne réagit en aucun cas sur **4** (**h** = pyrazole); (b) elle ne réagit pas à la température ambiante sur **5**, **6** et **7** (**h** = s-triazole et as-triazine, X = N); (c) en quantité stoechiométrique à 20° elle s'additionne aux composés 1–3 pour donner les hydrazides **19–21** identifiés sur la base des spectres de masse, IR et de RMN et de l'analyse (Schéma 2); (d) utilisée en excès (plus de deux équivalents) et à reflux de l'éthanol, elle réagit différemment sur les composés 1–3: outre **19** et **21**, un nouveau composé minoritaire est isolé **22**: il s'agit de la phénylazolo-4 méthyl-5 pyrazolone-3 identifiée à partir de l'ensemble des données spectrales;¹¹ (e) dans les mêmes conditions, à reflux de l'éthanol et en présence de 3 équivalents de phénylhydrazine, les triazolo et triazinotriazépinoles **5**, **6** et **7** donnent quantitativement la bipyrazolone²³ et les diamino-3,4 triazoles ou triazines correspondantes **16–18** (Schéma 3).

Cette structure dimère **23** est la seule compatible avec les spectres de masse et de RMN: pic moléculaire à 346 dans le spectre de masse qui présente un fragmentation attestant la symétrie de la molécule absence de protons méthinique et unicité du signal des deux groupes méthyle à 2.15 ppm.

DISCUSSION

Un mécanisme simple peut être proposé pour la formation de la pyrazolone **11** (et des diamines **12–18**) et des hydrazides **19–21**. L'un des doublets de l'hydrazine permet dans un premier temps l'addition d'une molécule sur le groupe carbonyle, **A**, puis la rupture de la liaison amidique **B** (Schéma 4).

Dans le cas de la phénylhydrazine la moins grande disponibilité du deuxième doublet stoppe le processus à ce niveau et l'on obtient donc les hydrazides. Par contre pour l'hydrazine, ce doublet permet une deuxième attaque vers le carbone sp² en β qui provoque la rupture de la double liaison C=N après formation de **C**.

La synthèse des composés **22** et **23** ne peut s'expliquer que si l'on admet l'action d'une molécule de phénylhydrazine sur la position 6 du cycle diazépino. De telles propriétés oxydantes de la phénylhydrazine ont été signalées par certains auteurs.^{12–15}

En présence d'un excès de phénylhydrazine et à chaud **A** pourrait conduire à un nouvel intermédiaire **D**.

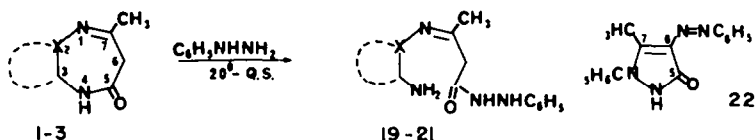


Schéma 2.

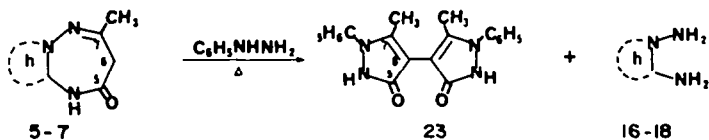


Schéma 3.

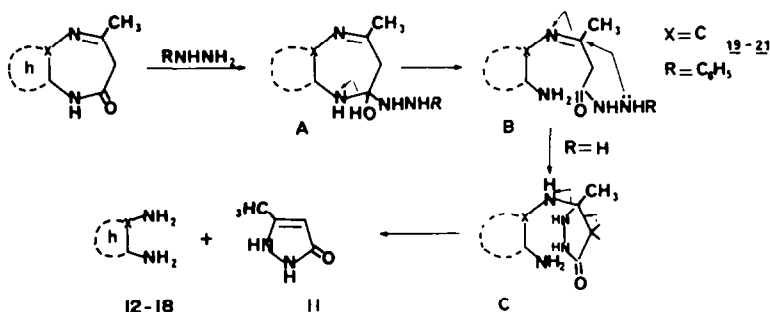


Schéma 4.

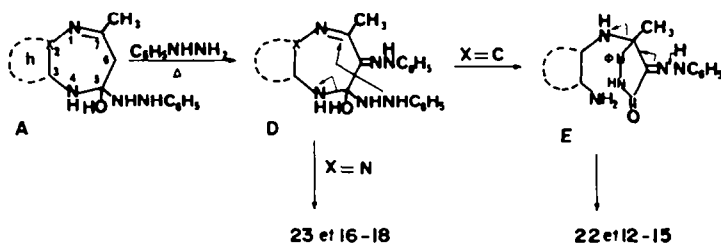


Schéma 5.

L'évolution de cet intermédiaire dépend de l'hétérocycle **h** et de l'atome fixé à la jonction des cycles (Schéma 5).

Pour les intermédiaires **D** issus de **1**, **2** et **3**, la présence sur C_6 du groupe hydrazono diminue la densité électronique au niveau de la liaison $C_1=N_7$, relativement à l'intermédiaire **A**, et permet la réattaque de cette double liaison par le doublet de l'atome d'azote hydrazinique, avec rupture de la liaison N_4-C_5 , pour conduire à **E**. L'ouverture de la liaison N_1-C_7 permet ultérieurement la formation de **22** et des diamines **12-14**.

Les intermédiaires **D** pour lesquels $X=N$, évoluent de façon différente. La formation de la pipyrazolone **23** nécessite notamment l'expulsion du groupement phénylhydrazine de la position 6, pour laquelle on peut envisager une décomposition sous la forme tautomère **azo**.

La présence de l'atome d'azote à la jonction du cycle modifie dans **D** la stabilité des différentes liaisons $C=N$. Le résultat observé semble indiquer qu'elle favorise le départ du groupement hydrazono qui serait alors le stade initial de l'évolution de **D**. L'ouverture des deux liaisons N_1-C_7 et N_4-C_5 s'interprète comme précédemment, mais il n'est pas possible de déterminer si la dimérisation s'effectue après ou avant ces ruptures.

B. Hydrazinolyses des azabenzodiazépines-1,4

Action de l'hydrazine. Selon la littérature l'hydrazine réagit facilement sur les benzodiazépines-1,4 pour conduire aux hydrazinobenzodiazépines par substitution du groupe SH par une molécule d'hydrazine. Méguro *et al.*^{16,17} synthétisent ainsi les hydrazino-2 benzodiazépines-1,4 (Schéma 6).

Un résultat analogue est cité pour des benzodiazépines de type-1,5 par Moffet *et al.*¹⁸ les auteurs ne mentionnent aucune réaction de dégradation du cycle à sept éléments.

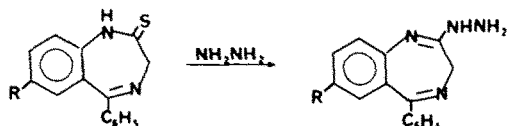


Schéma 6.

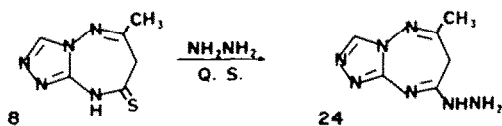


Schéma 7.

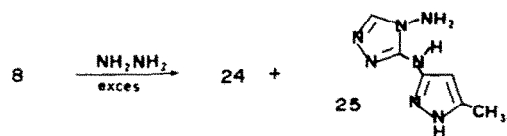


Schéma 8.

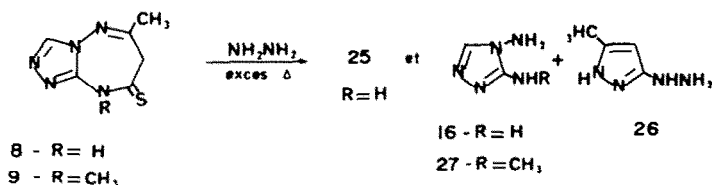


Schéma 9.

Nous avons signalé dans un précédent travail¹⁹ que l'action de l'hydrazine sur **8** était plus complexe. L'hydrazino s-triazolotriazépine **24** n'est obtenue, et avec un excellent rendement, que si les proportions d'hydrazine (pure ou hydratée) et de **8** sont rigoureusement stoechiométriques (Schéma 7).

Le composé **24** a été identifié par l'ensemble de ses propriétés physicochimiques. Nous avons en particulier montré qu'il peut, par cyclisation en présence d'acide formique ou acétique, conduire à des bis s-triazolotriazépines.¹⁹ A 20°, en présence de deux équivalents d'hydrazine un nouveau produit **25** est obtenu (Schéma 8). Si l'on accroît l'excès d'hydrazine seul **25** est isolé. Le pyrazolylamino-3 triazole **25** est un isomère de **24**. Cependant la structure triazolotriazépine peut-être facilement rejetée, sur la base du spectre de RMN, qui présente un signal correspondant à un proton de type pyrazolique, et dans lequel le déplacement chimique du proton triazolique est beaucoup plus déplacé vers les champs forts que pour les triazolotriazépines;²⁰ sur la base du spectre de masse où les ruptures que nous avons décrites pour les triazolotriazépines²¹ n'apparaissent pas; à partir de la stabilité chimique de **25** en présence d'acide chlorhydrique 5N et de potasse alcoolique, qui provoquent la rupture du cycle à sept chaînons des triazolotriazépines.²²

A reflux de l'éthanol, en présence d'un excès d'hydrazine trois composés sont isolés: **25** qui reste majoritaire, le diamino-3,4 triazole **16** et l'hydrazino-3(5) pyrazole **26** (Schéma 9). Les produits **16** et **26** ont été identifiés sur la base des spectres de RMN et par comparaison avec des échantillons de référence.^{20,23} Nous avons vérifié que le pyrazolylaminotriazole était stable à reflux de l'éthanol en présence d'hydrazine.

Notons enfin qu'un résultat un peu différent est observé à partir de la N-méthyl-4 triazolotriazépine **9** où seuls l'hydrazinopyrazole **26** et l'amino-4 méthylamino-3 triazole **27** sont formés.

Ces résultats et ceux que nous avons rapportés à propos de l'action des hydrazines sur les azabenzodiazépines-1,5 permettent de proposer le processus suivant (Schéma 10): formation initiale d'un intermédiaire **A** par fixation d'une molécule d'hydrazine en position 5; départ d'une molécule d' H_2S qui permet la synthèse de l'hydrazino triazolotriazépine **24**. Ce stade explique la différence de réactivité de l'hydrazine envers les azabenzodiazépines et les azabenzodiazépines. Pour ces dernières le groupe OH étant peu nucléofuge les hydrazino triazépines ne peuvent être obtenues; en présence d'un excès d'hydrazine, l'attaque d'une nouvelle molécule d'hydrazine s'effectue en position 5 de **24**, pour donner un intermédiaire **F**, présentant dans cette position un groupe gem-dihydrazino. Notons que des intermédiaires analogues ont été proposés par Dickinson^{4,5} à propos de l'action des hydrazines sur les pyrimidines.

Une autre structure pourrait être proposée pour **F** où la deuxième molécule d'hydrazine serait fixée en position

7. Nous ne l'avons pas retenue sur la base des réactivités relatives des positions 5 et 7 mises en évidence dans la partie A et à partir des résultats obtenus avec la phénylhydrazine, cités plus loin.

Selon les conditions de température cet intermédiaire F peut évoluer de deux façons: après attaque transannulaire du doublet de l'azote hydrazinique vers la position 7 de G, l'ouverture de la liaison N₁-C₇ et le départ d'une molécule d'hydrazine conduisent au triazolopyrazole 25 alors que l'ouverture des liaisons N₁-C₇ et N₄-C₅ permettent la formation de 16 (ou de 27) et de 26.

Pour montrer que l'hydrazino triazolotriazépine 24 intervenait bien comme intermédiaire réactionnel, nous l'avons mis en présence d'hydrazine, à 20°C et à reflux de l'éthanol. Les produits 25 ou 16 et 26 sont alors obtenus dans les mêmes conditions.

Des résultats différents sont observés à partir de la pyrazolodiazépine 10. Ainsi quelles que soient les conditions (même si l'hydrazine est utilisée en quantité stoechiométrique) nous n'avons pu synthétiser l'hydrazino pyrazolodiazépine. Dans tous les cas le produit obtenu quantitativement est le pyrazolylamino-5 pyrazole 28. Son identification résulte de l'examen de ses spectres de RMN et de masse. Le spectre de masse permet notamment de rejeter une structure isomère hydrazino pyrazolodiazépine, puisqu'aucune des fragmentations de ce système ne peut être mise en évidence.²⁴

Le mécanisme proposé précédemment ne peut donc être retenu puisqu'une seule molécule d'hydrazine intervient dans ce cas.

L'évolution de l'intermédiaire A non vers l'hydrazino pyrazolodiazépine mais vers 28 (Schéma 11), peut s'expliquer par une augmentation de la réactivité de la position 7 dans les pyrazolodiazépinéthiones.

Cette différence entre les réactivités des positions 7 dans les triazolotriazépinéthiones et les pyrazolodiazépinéthiones peut provenir, soit de facteurs électroniques: caractère différent des hétérocycles accolés, présence d'un groupe hydrazono sur C₇ dans 8; soit d'une modification de géométrie du cycle à sept éléments, liée à la présence ou à l'absence de l'atome d'azote à jonction des cycles.

Action de la phénylhydrazine. La réactivité de 8 vis à vis de la phénylhydrazine est différente. En effet la phénylhydrazino triazolotriazépine 29 peut être obtenue en présence d'un excès de phénylhydrazine et jusqu'à la température d'ébullition de l'éthanol. Par contre à reflux du n-butanol, un excès de phénylhydrazine conduit au diamino-3,4 triazole 16 et au phénylhydrazino-3 pyrazole 30. Les dérivés pyrazolylamino-3 triazole ne sont pas obtenus.

La structure de 30 a été déterminée à partir du spectre de RMN: par comparaison des déplacements chimiques du proton et du méthyle avec ceux de l'isomère 31²⁵ (Schéma 12), et par étude de l'effet de solvant qui permet de différencier les deux isomères 30 et 32 (Schéma 12). En effet Elguéro et Jacquier²⁶ signalent que le $\Delta_{\text{Benzène}}^{\text{CDCl}_3}$ est beaucoup plus grand pour les substituants alkyle en position 3 (0.05-0.17 ppm). La variation que nous observons pour le méthyle du phénylhydrazino pyrazole étant de 0.5 ppm la structure 30 peut être retenue.

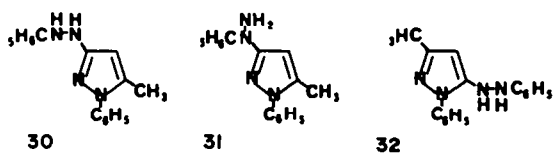


Schéma 12.

Ce résultat est une confirmation de la structure gem-dihydrazino de l'intermédiaire F, qui est la seule pouvant conduire à 30, et rejette un intermédiaire où la deuxième molécule d'hydrazine se fixerait en position 7 (Schéma 13). On peut expliquer la stabilité relative de la phénylhydrazino triazolotriazépine 29 en présence de phénylhydrazine, par la plus grande difficulté à former cet intermédiaire gem-dihydrazino, dûe notamment à des effets stériques, et l'absence des composés pyrazolotriazole par la nécessité d'utilisation de température plus élevées pour obtenir la transposition du système.

Par contre la phénylhydrazine réagit comme l'hydrazine sur la pyrazolodiazépinéthione 10. On obtient dès

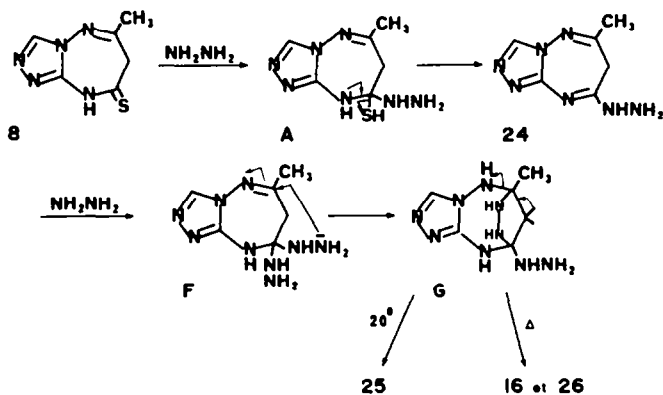


Schéma 10.

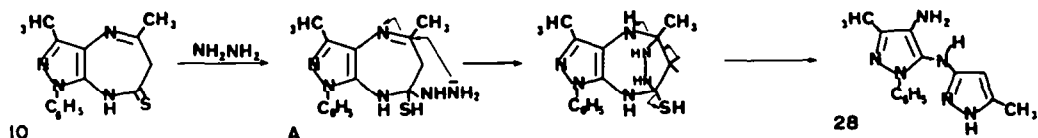
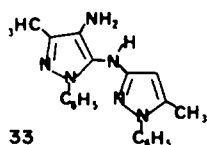
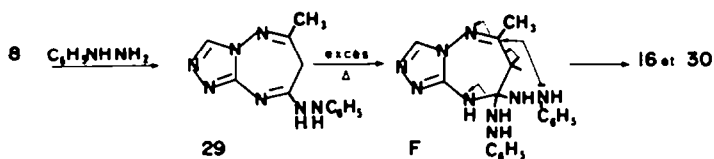


Schéma 11.



20°C, pour des proportions équimolaires, le seul pyrazolylamino-5 pyrazole **33** (Schéma 14).

Le mécanisme d'action des hydrazines sur **8** (ou **9**) et **10** semble donc commun au premier stade: formation de l'intermédiaire **A** par fixation d'un groupe hydrazino en position 5. Pour les pyrazolodiazépines cet intermédiaire conduit directement, quelle que soit l'hydrazine, aux pyrazolylamino-pyrazoles après réaction transannulaire vers la position 7. Pour les triazolotriazépines, **A** donne normalement les hydrazino attendus. En présence d'un excès d'hydrazine, à la température ambiante ou à chaud selon l'hydrazine, les hydrazino triazolotriazépines forment un nouvel intermédiaire **F** présentant un groupe gem-dihydrazino, qui peut évoluer de deux façons, après une réaction transannulaire analogue à celle décrite plus haut.

Ces résultats font apparaître d'une part le comportement différent de l'hydrazine et de la phénylhydrazine vis à vis des azabenzodiazépines et des azabenzodiazépinethiones de type 1,5 et d'autre part des différences dans la réactivité des composés bicycliques étudiés. Ces différences soulignent l'influence de l'hétérocycle accolé au cycle à sept éléments et de l'atome d'azote à la jonction des cycles, sur la réactivité des azabenzodiazépines.

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 ont été enregistrés sur les appareils Varian A 60 et HA 100; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le TMS étant pris comme référence interne et le solvant étant le DMSO- d_6 . 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. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie, pour les éléments indiqués. Préparation des composés 1-9: selon les méthodes décrites par la littérature.^{19,20,27-31}

Phényl-1 diméthyl-3,5 thioxo-7 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 **10**

Une solution de 4 g de phényl-1 diméthyl-3,5 oxo-7 dihydro-6,7 (8H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4³⁰ et de 4.6 g de pentasulfure de phosphore dans 50 cm³ d'acétonitrile, à laquelle on ajoute une pincée de bicarbonate de sodium, est chauffée à reflux pendant 4 h, puis évaporée à sec. Le résidu est repris par 25 cm³ d'eau bouillante, le précipité est filtré puis recristallisé: F = 205-206° (éthanol); Rdt: 90%; Spectre de masse: M⁺ (m/e): 270. RMN: CH₃: 2.83(s); CH₂: 2.41(s); CH₂: 3,73 (s. élargi); C₆H₅: 7.50(m) Anal. Calc. pour C₁₄H₁₄N₄S (C, H, N).

Action de l'hydrazine sur 1-7

(a) A une solution de 0.005 mole de diazépnone ou triazépnone dans l'éthanol absolu, on ajoute une quantité stoechiométrique d'hydrazine anhydre. Le mélange est maintenu en agitation à 5° pendant 5 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite à froid et le résidu chromatographié sur silice (éluant: chloroforme-alcool 95:5).

(b) Dans les mêmes conditions la réaction est réalisée à 20°.

(c) Dans les mêmes conditions la réaction est réalisée à reflux de l'éthanol pendant 3 h.

(d) Selon (a) mais en utilisant 3 équivalents d'hydrazine.

(e) Selon (c) mais en utilisant 3 équivalents d'hydrazine.

Dans tous les cas les premières fractions de la chromatographie fournissent la méthyl-3 pyrazolone-5 **11**: F: 214-215° (alcool). Litt.³²; 215°, Rdt: 45%. Spectre de masse: M⁺ (m/e) = 98. RMN: CH₃: 2.10(s); CH: 5.25(s).

Les fractions suivantes contiennent les diamines correspondantes **12-18** (Rdt: 40%) toutes identifiées par comparaison avec un échantillon de référence.

Action de la phénylhydrazine sur 1, 2 et 3

(a) A une solution de 0.01 mole de diazépnone dans l'éthanol absolu, on ajoute une quantité stoechiométrique de phénylhydrazine. Le mélange est agité pendant 7 h à la température ambiante. Le solvant est chassé sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans le mélange chloroforme-alcool.

A partir de **1** on obtient l'(amino-2 pyridinyl-3)imino-3 phényl-2' n-butyro hydrazide **19**, F: 174-175° (chloroforme-alcool), Rdt: 70%. Spectre de masse: M⁺ (m/e): 283. RMN: CH₃: 1.95(s); CH₂: 3.33(s); C₆H₅: 6.6(m) 7.07(m); 7.7(m). IR (KBr): ν CO = 1640 cm⁻¹. Anal. Calc. pour C₁₅H₁₇N₅O (C, H, N).

A partir de **2** on obtient l'(amino-3 pyridinyl-4)imino-3 phényl-2' n-butyro hydrazide **20**, F: 165-166° (chloroforme-alcool), Rdt: 40%. Spectre de masse: M⁺ (m/e): 283. RMN: CH₃: 2.25(s); CH₂: 3.55(s); C₆H₅: 6.9(m) 7.2(m); 7.92(m). IR (KBr): ν CO = 1645 cm⁻¹. Anal. Calc. pour C₁₅H₁₇N₅O (C, H, N).

A partir de **3** on obtient l'(amino-4 pyrimidyl-5)imino-3 phényl-2' n-butyro hydrazide **21**, F: 168-169° (chloroforme-alcool), Rdt: 70%. Spectre de masse: M⁺ (m/e): 284. RMN: CH₃: 1.98(s); CH₂: 3.40(s); C₆H₅: 6.75(m); 7.15(m); 8.15(m). IR (KBr): ν CO = 1645 cm⁻¹. Anal. Calc. pour C₁₄H₁₆N₆O (C, H, N).

(b) Une solution de 0.1 mole de diazépnone (**1**, **2** ou **3**) dans l'éthanol absolu, est portée 3 h à reflux en présence de 3 équivalents de phénylhydrazine. Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: chloroforme-alcool 95:5).

On isole à partir de **1** le composé **19**, Rdt: 50%, la phényl-1 phénylazo-4 méthyl-5 pyrazolone-3 **22**, F: 98° (alcool), Litt.³³; 96°, Rdt: 5%. Spectre de masse: M⁺ (m/e): 278. RMN: CH₃: 2.20(s); C₆H₅: 7.4(m); 7.7(m). Anal. Calc. pour C₁₆H₁₄N₄O (C, H, N).

On isole à partir de **2** le composé **20**, Rdt: 5%; le composé **22**, Rdt: 20%; la diamino-3,4 pyridine **13**, Rdt: 15%.

On isole à partir de **3** le composé **21**, Rdt: 70%; et le composé **22**, Rdt: 5%.

Action de la phénylhydrazine sur 5, 6 et 7

A une solution de 0.05 mole des triazépnone **5-7** dans l'éthanol absolu, on ajoute 0.15 mole de phénylhydrazine. Le mélange est porté à reflux pendant 3 h en atmosphère inerte puis le solvant est évaporé et le résidu est chromatographié sur colonne (silice, éluant: chloroforme-alcool, 95:5). On obtient dans les premières fractions les diamines correspondantes **16-18** (Rdt: 40%). On obtient ensuite **23**: bi(4,4')phényl-1 méthyl-5 pyrazolone-3, F: 290° (Alcool), Rdt: 45%. Spectre de masse:

(*m/e*): 346 (M^+) puis: 174, 173, 109, 108, 107. RMN: CH_3 : 2.15(s); C_6H_5 : 7.3(m); 7.7(m), IR = ν cm^{-1} : 3220, 2995, 2600, 1600, Anal. Calc. pour $C_{20}H_{18}N_4O_2$ (C, H, N).

Action de l'hydrazine sur 8

(a) A une solution de 0.01 mole de la triazolotriazépéthione **8**¹⁹ dans 50 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute un quantité stoechiométrique d'hydrazine pure. Le mélange est agité 5 h ou porté à reflux pendant 2 h; l'hydrazino triazolotriazépépine **24** est obtenu avec un rendement de 60%.¹⁹

(b) A une solution de 0.01 mole de **8** dans 50 cm³ d'éthanol on ajoute deux équivalents d'hydrazine pure et on laisse en agitation à la température ambiante pendant 3 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu recristallisé dans l'éthanol on obtient **25** méthyl-5(3)pyrazolyl)amino-3 amino-4 triazole-1,2,4, F: 257–258° (éthanol), Rdt: 70%. Spectre de masse: M^+ (*m/e*): 179. RMN: CH_3 : 2.18(s); CH: 6.18(s); CH: 8.05(s). Anal. Calc. pour $C_8H_9N_7$ (C, H, N).

(c) A une solution de 0.01 mole de **8** dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 3 équivalents d'hydrazine et on porte à reflux pendant 1 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est fixé sur colonne de silice (éluant: chloroforme-éthanol 95:5) et fournit 3 parties: l'Hydrazino-3(5)méthyl-5(3)pyrazole **26**, F: (huile), Rdt: 25%. Spectre de RMN: CH_3 : 2.10(s); CH: 5.35(s). (chlorohydrate), F: 199–200° (éthanol); Litt.²³ 199–200°. Spectre de masse: M^+ (*m/e*): 112, RMN: CH_3 : 2.23(s); CH: 5.85(s); Anal. Calc. pour $C_8H_9N_4Cl$ (C, H, N). Le diamino-3,4 triazole **16**, F: 211–212° (éthanol); Litt.²⁰ 210–212°; Rdt: 30%. Le (méthyl - 5(3)pyrazolyl-amino - 3(5) amino-4 triazole-1,2,4 **25** F: 256–258° (éthanol); Rdt: 30%.

Action de l'hydrazine sur 24

(a) On dissout 0.01 mole de l'hydrazino triazolotriazépépine **24** dans 50 cm³ d'éthanol; on ajoute 2 équivalents d'hydrazine et on laisse en agitation 3 h. Le produit **25** est obtenu avec un rendement de 80%.

(b) On dissout 0.01 mole de **24** dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 3 équivalents d'hydrazine et on porte à reflux 1 h. Le solvant est évaporé et le résidu chromatographié sur silice (chloroforme-éthanol 95:5). Les composés **25**, **16** et **26** sont isolés avec des rendements respectifs de 30%, 35% et 30%.

Action de l'hydrazine sur 9

A une solution de 0.01 mole de **9** dans 50 cm³ d'éthanol on ajoute 3 équivalents d'hydrazine et on porte à reflux 1 h. Deux composés sont isolés après extraction sélective au chloroforme; l'hydrazino - 5(5)méthyl - 5(3)pyrazole **26** (Rdt 40%) et le méthyl-amino-3 amino-4 triazole-1,2,4 **27**, F: 137–138° (éthanol); Litt.³⁴ 137°; Rdt: 45%.

Action de l'hydrazine sur 10

(a) A une solution de 0.01 mole de **10** dans 50 cm³ d'éthanol on ajoute une quantité stoechiométrique d'hydrazine et on porte à reflux 1 hr. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu qui est chromatographié sur silice (éluant: éther-chloroforme 50–50) et fournit **28**.

(b) La réaction est effectuée dans les mêmes conditions à partir de 3 équivalents d'hydrazine. On obtient le même résultat. Phényl-1 méthyl-3 amino - 4(méthyl - 5(3)pyrazoloyl)amino - 5 pyrazole **28**, F: 182–184° (benzène), Rdt: 80%. Spectre de masse: M^+ (*m/e*): 268. RMN: CH_3 : 2.06(s); CH_3 : 2.13(s); CH: 5.18(s); C_6H_5 : 7.4(m). Anal. Calc. pour $C_{14}H_{16}N_6$ (C, H, N).

Action de la phénylhydrazine sur 8

(a) A une solution de 0.01 mole de **8** dans 50 cm³ d'éthanol absolu on ajoute une quantité stoechiométrique de phénylhydrazine et on laisse en agitation à 20° pendant 4 h. Après concentration on obtient: la méthyl-6 phénylhydrazino-8(7H)-triazolo[4,3 - b]triazépépine - 1,2,4 **29**, F: 224–225° (éthanol), Rdt: 70%. Spectre de masse: M^+ (*m/e*): 255. RMN: CH_3 : 2,28(s); CH_2 : 3.45 (s,élargi); C_6H_5 : 7.11(m); CH: 8.45(s). Anal. Calc. pour $C_{12}H_{13}N_7$ (C, H, N).

(b) A une solution de 0.01 mole de **1** dans 50 cm³ de n-butanol on ajoute deux équivalents de phénylhydrazine. On porte à reflux 30 min et l'on concentre à sec. Les produits **16** et **30** sont séparés

par extraction sélective au chloroforme. Diamino-3,4 s-triazole **16**, Rdt: 45%, phényl-1 phénylhydrazino-3 méthyl-5 pyrazole **30**, F: 118–119° (éthanol, Rdt: 40%. Spectre de masse: M^+ (*m/e*): 264. RMN: CH_3 : 2.23(s); CH: 5.61(s); C_6H_5 : 7.1–7.4(m) (DMSO- d_6); CH_3 : 2.30(s) (deutériorchloroforme); CH_3 : 1.80(s) (deuteriobenzène). Anal. Calc. pour $C_{16}H_{16}N_4$ (C, H, N).

Action de la phénylhydrazine sur 10

(a) A une solution de 0.01 mole de **10** dans 50 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute une quantité stoechiométrique de phénylhydrazine. Le mélange est maintenu en agitation pendant 2 h à 20° puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant: éther-chloroforme, 30:70) et fournit **33**.

(b) Dans les mêmes conditions mais en présence de 3 équivalents de phénylhydrazine, un résultat analogue est obtenu. (Phényl-1 méthyl-3 amino - 4(phényl - 1 méthyl-5 pyrazoloyl)amino-5 pyrazole **33**, F: 135–137° (benzène); Rdt: 85%. Spectre de masse: M^+ (*m/e*): 344. RMN: CH_3 : 2.02(s); CH_3 : 2.15(s); CH: 5.05(s); C_6H_5 : 7.20(m). Anal. Calc. pour $C_{20}H_{20}N_6$ (C, H, N).

REFERENCES

- H. C. Van Der Plas et H. Jongejan, *Recl. Trav. Chim.* **87**, 1065 (1968).
- H. C. Van Der Plas et H. Jongejan, *Ibid.* **89**, 680 (1970).
- H. C. Van Der Plas et H. Jongejan, *Ibid.* **91**, 336 (1972).
- R. G. Dickinson, N. W. Jacobsen et R. G. Gillis, *Aust. J. Chem.* **28**, 859 (1975).
- R. G. Dickinson et N. W. Jacobsen, *Ibid.* **28**, 2435 (1975).
- R. G. Dickinson et N. W. Jacobsen, *Ibid.* **28**, 2741 (1975).
- J. Thiele et G. Steimming, *Ber.* **40**, 955 (1907).
- I. L. Finar, *J. Chem. Soc.* 4094 (1958).
- J. A. Barltrop, C. G. Richards, D. D. Russell et G. Ryback, *J. Chem. Soc.* 1132 (1959).
- R. I. Fryer et J. V. Earley et L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.* **32**, 3798 (1967).
- F. A. Snavelly et C. H. Yoder, *J. Org. Chem.* **33**, 513 (1968).
- F. Gerhard, *Ber.* **24**, 352 (1891).
- I. L. Finar et K. E. Godfrey, *J. Chem. Soc.* 2293 (1954).
- I. I. Grandberg, A. N. Kost, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, p. 371. Academic Press, New York (1966).
- Ph. Bouchet et C. Coquelet, *Bull. Soc. Chim.* 3159 (1973).
- K. Meguro et Y. Kawada, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 2375 (1973).
- K. Meguro, H. Tawada, H. Miyano, Y. Sato et Y. Kuwada, *Ibid.* **21**, 2382 (1973).
- R. B. Moffet, B. V. Kamdar et P. F. Von Voigtlander, *J. Med. Chem.* **19**, 192 (1976).
- E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *J. Heterocyclic Chem.* **13**, 885 (1976).
- E. M. Essassi, J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *Ibid.* **12**, 661 (1975).
- J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *Org. Mass Spectrom.* **11**, 680 (1976).
- E. M. Essassi, Thèse de Doctorat de 3ème cycle, U.S.T.L. Montpellier (1975).
- E. Alcade, J. M. Garcia-Marquina et J. Mendoza, *Ann. Quim.* **70**, 959 (1974).
- J. P. Affane-Nguéma, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Org. Mass Spectrom.* **12**, 136 (1977).
- G. V. Boyd et S. R. Dando, *J. Chem. Soc. (C)*, 2314 (1971).
- J. Elguero et R. Jacquier, *J. Chem. Phys.* **63**, 1242 (1966).
- M. Israel, L. C. Jones et E. J. Modest, *J. Heterocyclic Chem.* **4**, 659 (1967).
- M. Israel, K. S. Tinter, D. H. Trites et E. J. Modest, *Ibid.* **7**, 1029 (1970).
- M. Israel et L. C. Jones, *Ibid.* **8**, 797 (1971).
- J. P. Affane Nguéma, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Ibid.* **14**, 391 (1977).
- J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *Ibid.* **12**, 1095 (1975).
- N. A. Evans, D. J. Whelan et R. B. Johns, *Tetrahedron* **21**, 3351 (1965).
- F. A. Snavelly, D. A. Sweigert, C. H. Yoder et A. Terzis, *Inorg. Chem.* **6**, 1831 (1967).
- C. F. Kroger, G. Etzold et H. Beyer, *Ann. Chem.* **664**, 156 (1963).