

electrolyte itself,<sup>10)</sup> which may not be important in the cases of low molecular weight electrolytes.

Regarding the dissolution process of CAP, the dissociation constant is considered to change with the change in concentration of CAP itself from the above Kagawa's proposal, and also in pH and in ionic strength of solution, reflecting upon the dissolution rate. Thus, it is difficult to explain the phenomenon according to Noyes-Nernst equation.

Aside from the quantitative discussion which is difficult as described above, the dissociated form of carboxyl group of CAP was considered to increase with the increase in pH and thus the solubility increased, resulting in the increase in dissolution rate. The increase in dissolution rate with the buffer concentration at a given pH was explained on the consideration that such gegen ions as Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> were fixed by the ion exchange, resulting in the increase in dissociation, as was discussed in the cases of carboxymethylcellulose<sup>11)</sup> and alginic acid.<sup>12)</sup>

Conclusively, the factors affecting the charges of polyelectrolyte molecules are very important in dissolution rate or in drug availability of enteric coated preparations and thus should be taken into consideration in detail by manufactures and the committee for pharmacopoeia upon establishing a method available to the quality control of such preparations.

**Acknowledgement** The authors gratefully acknowledge the award of Reserch Grants from Naito Foundation (to T.N.).

11) R. Kagawa and K. Katsuura, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **53**, 79 (1950).

12) T. Kiyoyama, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **53**, 244 (1950).

[Chem. Pharm. Bull.]  
18(11)2353-2356(1970)

UDC 547.773.02.07 : 547.234.04 : 547.339.2.04

## Sur la Formation d'un Dérivé Pyrazolique Original à partir d'Hydrazine et d'Ethoxyméthylène Malononitrile

KANAME TAKAGI, KATSUHIKO NAGAHARA et TAKEO UEDA

*Faculté de Pharmacie, Université Kitasato<sup>1)</sup>*

(Reçu le 11 Juin, 1970)

Plusieurs auteurs ont étudié la réaction de condensation entre l'hydrazine et l'éthoxyméthylène malononitrile (I). En chauffant en milieu alcoolique ces deux réactifs dans des proportions variées, ils n'ont obtenu qu'un seul produit de condensation<sup>2)</sup>: l' amino-3 pyrazole carbonitrile-4 (II).

Cependant, au cours d'essais systématiques de cette réaction, nous avons pu obtenir, à côté du pyrazole II, un autre dérivé pyrazolique. Le présent travail a pour objet de déterminer la structure de ce nouveau composé.

Comme nous l'indiquons sur le Tableau I, en traitant le réactif I par l'hydrate d'hydrazine en milieu alcoolique, nous avons pu former un ou deux composés pyrazoliques selon les proportions relative des réactifs que nous avons utilisées et selon la température à laquelle nous

1) Adresse: 5-Chome, Shirogane, Minato-ku, Tokyo.

2) a) R.K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 784 (1956); b) G.H. Hitching et E.A. Falco, Brevet américain 2759949 (1956) [*C.A.*, **51**, 1139 (1959)]; c) E.B. Towne, W.H. Moore et J.B. Dickey, Brevet américain 3336285 (1967) [*C.A.*, **68**, 14072r (1968)]; d) Wellcome Foundation Ltd, Brevet anglais 798662 (1958) [*C.A.*, **53**, 1328 (1959)].

avons opéré. C'est ainsi qu'en maintenant la température de réaction à 78° pendant six heures, nous avons obtenu exclusivement la pyrazole II, F=172—173°, quelles qu'aient été par ailleurs les proportions relatives d'hydrate d'hydrazine et de réactif I utilisées. Tandis qu'en abandonnant à température ambiante pendant dix-sept heures une solution alcoolique constituée d'une mole de I et de respectivement, une, deux ou trois moles d'hydrate d'hydrazine, nous avons pu isoler, à côté du pyrazole II, un nouveau composé III dont le point de fusion est de 157°. Ce dernier n'apparaît pas lors de l'utilisation d'un notable excès d'hydrazine (quatre moles) même au cours des essais effectués à température ambiante.

TABLEAU I. Formation des Composés II et III par Action de l' Hydrazine sur I

I (moles)	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O (moles)	Température réactionnelle	Temps de réaction (hr)	Composé II (Rdt. %)	Composé III (Rdt. %)
1	1	ambiante	17	55	4
1	2	ambiante	17	56	10
1	3	ambiante	17	56	7
1	4	ambiante	17	51	0
1	1	ébullition	6	60	0
1	2	ébullition	6	55	0
1	3	ébullition	6	51	0

Le spectre de masse du produit III présente un pic moléculaire à  $m/e$  150. Cette dernière indication ainsi que les résultats de l'analyse élémentaire permettent de lui attribuer la formule brute C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>. Son spectre infrarouge montre de fortes bandes à 3370 cm<sup>-1</sup>, 2200 cm<sup>-1</sup> et 1655 cm<sup>-1</sup> attribuables aux vibrations de valences N-H, C≡N et C=N respectivement.

A côté du pic moléculaire à  $m/e$  150, le spectre de masse<sup>3)</sup> du composé III (Figure 1) présente notamment deux pics caractéristiques, l'un de faible intensité à  $m/e$  121 et l'autre de forte intensité à  $m/e$  108. Ce dernier correspond au pic moléculaire du spectre de masse du pyrazole II (Figure 2), et la présence de ces deux pics peut s'interpréter a priori par la perte successive de N<sub>2</sub>H et CH à partir de l'ion moléculaire du composé III.

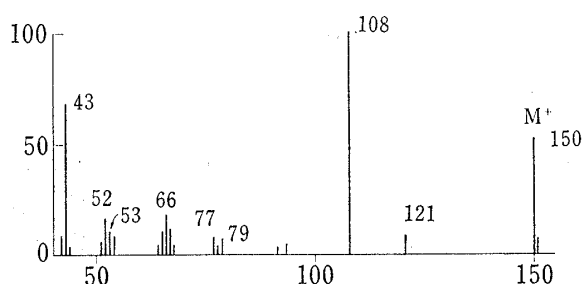


Fig. 1. Spectre de Masse du Composé III

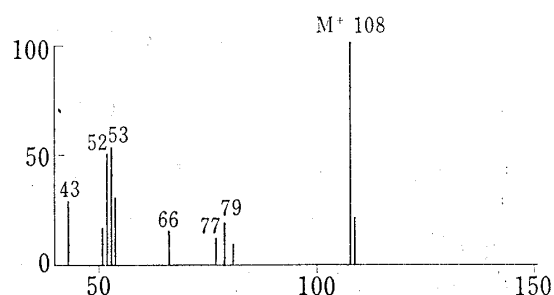


Fig. 2. Spectre de Masse du Pyrazole II

Du point de vue de ses propriétés chimiques, le composé III en solution dans l'éthanol anhydre bouillant réagit avec l'éthoxyde de sodium en perdant une molécule d'azote pour engendrer un composé de formule brute C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>, qui se révèle être identique au méthyl-2 amino-3 pyrazole carbonitrile-4 (IV) synthétisé par Cheng et Robins<sup>4)</sup> et par Druey et coll.<sup>5)</sup> à partir de la méthyl hydrazine et du réactif I. Nous avons d'ailleurs préparé ce pyrazole

3) Les spectre de masse ont été enregistrés avec un appareil JEOL JMS-OIS, sur des échantillons directement vaporisés dans la chambre d'ionisation.

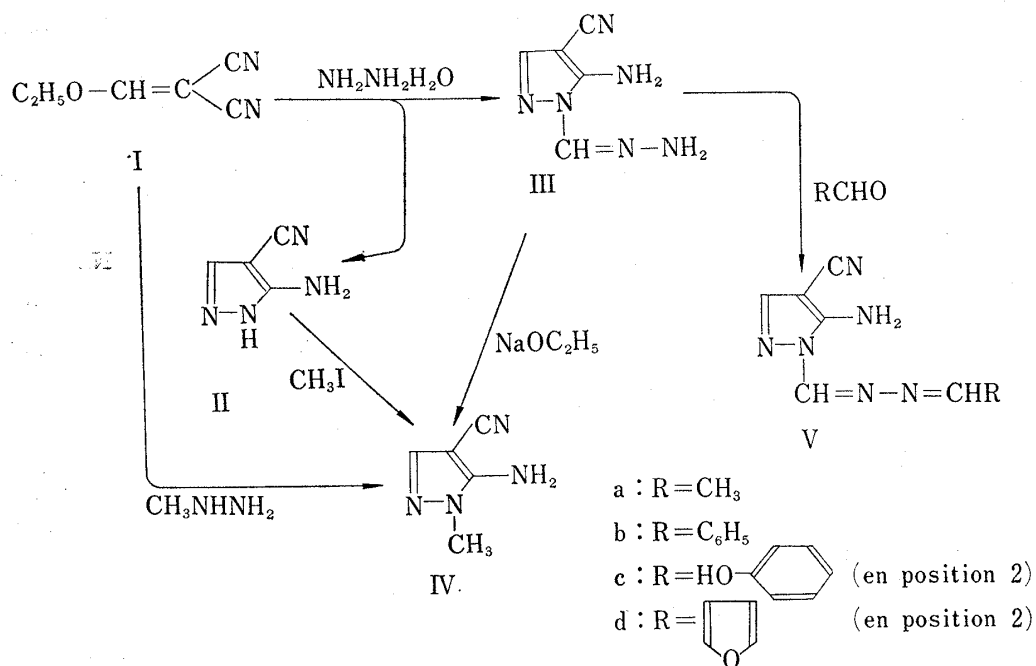
4) C.C. Cheng et R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, **21**, 1240 (1956).

5) J. Druey, P. Schmit et K. Eichenberger, Brevet américain 3098075 (1963) [*C.A.*, **61**, 10689 (1964)].

IV par méthylation du pyrazole II au moyen d'iodure de méthyle en milieu alcalin. Il est intéressant de noter que la spectre de RMN<sup>6)</sup> du composé IV présente un singlet à 3,55 ppm (attribuable à un groupe N-méthyle) que ne présente pas le spectre du composé III dont il est issu. Il semble donc que la formation en milieu alcalin du méthyl pyrazole IV par perte d'une molécule d'azote à partir de la molécule III, soit due à l'existence d'un substituant  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}_2$  dans la structure du composé III et à la transformation de ce substituant en groupe méthyle selon un processus réactionnel du type «réduction de Wolff-Kishner».

Par ailleurs, le composé III présente un caractère réducteur prononcé. C'est ainsi que placé dans un tube à essai en solution ammoniacale de nitrate d'argent, il forme par chauffage un miroir d'argent sur les parois du tube à essai. De même, il se condense aisément sur les aldéhydes, comme l'acétaldéhyde, le benzaldéhyde, le salicylaldéhyde et le furfural, avec élimination d'une molécule d'eau.

Ces observations et les données du spectre de masse sus-indiquées impliquent que le composé III soit un dérivé issu de la substitution de l'atome d'hydrogène situé en position 2 du pyrazole II, par un groupement hydrazono méthyle, et que ce dérivé donne par condensation sur les aldéhydes des azines correspondantes (Va—d) (voir le Schéma 1). Le spectre de RMN du composé III confirme d'ailleurs l'existence de cette séquence, et nous devons donc attribuer au produit III la structure d'hydrazonométhyl-2 amino-3 pyrazole carbonitrile-4.



En ce qui concerne le mécanisme de sa formation, nous ne pouvons pas apporter de preuve expérimentale. Cependant, l'existence du substituant hydrazono méthyle dans le composé III, suggère la possibilité d'une coupure par l'hydrazine<sup>7)</sup> de la liaison  $\alpha,\beta$ -insaturée de I, en même temps que la condensation normale entre l'hydrazine et I pour donner le pyrazole II. Cette coupure pourrait intervenir dans la formation du composé III. Nous remarquons enfin que des hydrazines mono-substituées, telles que la méthyl hydrazine et la phényl hydrazine, n'ont pas donné, dans des conditions analogues, des dérivés pyrazoliques du type III.

6) Les spectre RMN ont été enregistrés sur un appareil JNM-C60H (fréquence: 60 MHz).

7) En effet, nous avons constaté une telle coupure dans la réaction entre quelques biguanides et I (résultat inédit).

### Experimentale

**Action de l'Hydrate d'Hydrazine sur I**—Des quantités correspondant à 0,02 mole de I et aux molarités relatives d'hydrate d'hydrazine données au Tableau I sont traitées dans 50 ml d'EtOH pendant les temps indiqués et à la température choisie.

Quand on effectue la réaction à température ambiante (ne dépassant pas 20°), il apparaît des cristaux que l'on essore, lave avec 5 ml d'EtOH froid et recristallise dans un mélange de 20 ml d'eau et de quelques gouttes d'EtOH. On obtient ainsi l'hydrazonométhyl-2 amino-3 pyrazole carbonitrile-4 (III).  $F=157^\circ$ . RMN (en solution dans le  $d_6$ -DMSO)<sup>8)</sup>  $\delta$ : 6,37 (singlet,  $\text{NH}_2$  en position 3), 7,43 (doublet,  $\text{NH}_2$  du groupe hydrazono), 7,71 (singlet, CH du noyau), 8,34 (singlet, CH du groupe hydrazono méthyle). *Anal.* Calcd. pour  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_6$ : C, 40,00; H, 4,03; N, 55,97. Tr. C, 40,16; H, 4,05; N, 56,38.

Le filtrat restant après séparation du pyrazole III, est évaporé sous pression réduite. On traite le résidu par 5 ml d'eau puis abandonne à environ 0°. Des cristaux apparaissent qu'on essore et recristallise dans 10 ml d'eau. On obtient ainsi le pyrazole II.  $F=172-173^\circ$ . IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr):  $\nu_{\text{N-H}}$  3430, 3350;  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$  2230;  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1640. Spectre de masse:  $m/e$  108 ( $\text{M}^+$ ),  $m/e$  79,  $m/e$  53. *Anal.* Calcd. pour  $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_4$ : C, 44,44; H, 3,37; N, 51,83. Tr. C, 44,12; H, 3,65; N, 51,97.

Lorsque la réaction est effectuée à 78°, il n'apparaît pas de cristaux même après refroidissement. On concentre alors la solution réactionnelle sous pression réduite, puis traite de la manière décrite ci-dessus. On obtient alors le pyrazole II.  $F=172-173^\circ$ .

Tous les rendements indiqués dans le Tableau I représentent la moyenne des rendements obtenus dans 3 expériences similaires.

**Transformation de III en IV**—On maintient à ébullition pendant 2 hr 0,5 g de pyrazole III dans une solution alcoolique d'éthoxyde de sodium (préparée à partir de 0,1 g de Na et de 20 ml d'EtOH anhydre). On concentre sous pression réduite, ajoute de l'eau froide. On obtient ainsi des cristaux du pyrazole IV que l'on essore et recristallise dans l'EtOH.  $F=220-221^\circ$ . Rdt. 0,28 g (68%). RMN (en solution dans le  $d_6$ -DMSO)<sup>8)</sup>  $\delta$ : 3,55 (singlet,  $\text{CH}_3$  en position 2), 6,55 (singlet,  $\text{NH}_2$  en position 3), 7,54 (singlet, CH du noyau). IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr):  $\nu_{\text{N-H}}$  3400, 3340;  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$  2200;  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1660. Spectre de masse.  $m/e$  122 ( $\text{M}^+$ ). *Anal.* Calcd. pour  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4$ : C, 49,17; H, 4,85; N, 45,87. Tr. C, 49,13; H, 4,92; N, 46,27.

**Synthèse de IV**—a) A une solution éthanolique de 2,4 g du réactif I dans 20 ml d'EtOH, on ajoute goutte à goutte, sous agitation magnétique, 1 g de méthyl hydrazine. Après 30 minutes d'agitation des cristaux se séparent que l'on essore et recristallise dans l'EtOH. Rdt. 2,0 g (80%).  $F=220-221^\circ$ . Ce produit est identique au pyrazole IV obtenu par transformation du pyrazole III avec  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  (identité des spectres IR, point de fusion du mélange non abaissé).

b) On chauffe au bain-marie pendant 2 hr un mélange de 2,2 g de pyrazole II et de 4,5 g d'iodure de méthyle dans une solution alcoolique d'éthoxyde de sodium (préparée à partir de 0,5 g de Na et de 30 ml d'EtOH anhydre). On concentre sous pression réduite, ajoute de l'eau et essore le précipité cristallin que l'on purifie par recristallisation dans l'EtOH.  $F=220-221^\circ$ . Ce produit est également identique au pyrazole IV (identité des spectres IR, point de fusion du mélange non abaissé).

**Condensation d'Aldéhydes sur le Pyrazole III**—On chauffe pendant quelques minutes au bain-marie, un mélange de 0,1 g de pyrazole III et de quelques gouttes d'aldéhyde dans 15 ml d'EtOH. Après refroidissement, on essore les cristaux formés et recristallise dans l'EtOH ou dans le dioxane (cas de Vc). On obtient ainsi les azines suivantes:

Va avec l'acétaldéhyde.  $F=204-205^\circ$ . Rdt. 0,08 g (68%). *Anal.* Calcd. pour  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_6$ : C, 47,72; H, 4,58; N, 47,70. Tr. C, 48,04; H, 4,64; N, 47,68.

Vb avec le benzaldéhyde.  $F=210-212^\circ$ . Rdt. 0,1 g (63%). *Anal.* Calcd. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6$ : C, 60,50; H, 4,23; N, 35,27. Tr. C, 60,35; H, 4,28; N, 35,65.

Vc avec le salicylaldéhyde.  $F=235-236^\circ$ . Rdt. 0,1 g (59%). *Anal.* Calcd. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ON}_6$ : C, 56,69; H, 3,96; N, 33,05. Tr. C, 56,52; H, 3,87; N, 33,13.

Vd avec le furfural.  $F=211-212^\circ$ . Rdt. 0,11 g (73%). *Anal.* Calcd. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ON}_6$ : C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83. Tr. C, 52,52; H, 3,46; N, 37,19.

8) Référence interne: Si ( $\text{CH}_3$ )<sub>4</sub>.