

Etude de la réaction du  $\beta$ -aminocrotonitrile et du  $\alpha$ -formyl phénylacétonitrile avec l'hydrazine: synthèse d'amino-7 pyrazolo[1,5-a]pyrimidines

*Ermitas Alcalde, Javier de Mendoza, Juan Marino Garcia-Marquina et Consuelo Almera*

Departamento de Química Organica, Facultad de Farmacia, Barcelone, Espagne

et

*José Elguero*

Centre de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,  
Place E. Bataillon, 34060 Montpellier CEDEX, France

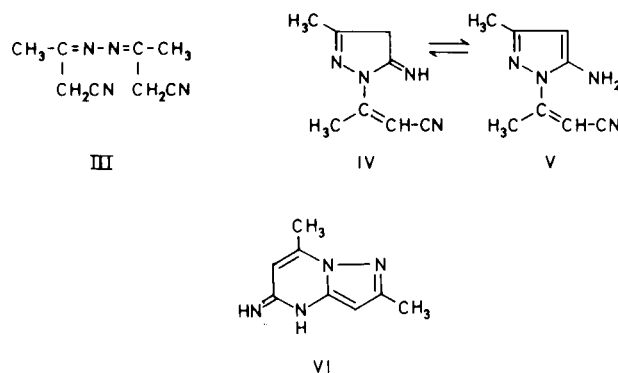
Reçu le 15 Octobre 1973

Ce travail a été effectué dans le cadre d'une collaboration entre les Départements de chimie organique des Universités de Barcelone, Marseille et Montpellier (1) en vue de synthétiser et d'étudier des nouveaux systèmes hétéroaromatiques dérivant de l'aza-3a-pentalène (2). Les aminopyrazoles constituent, soit directement (3), soit via les hydrazinopyrazoles (4), une des matières premières les plus utiles pour préparer ces hétérocycles.

Nous nous sommes donc proposés de préparer des quantités importantes de toute une série d'aminopyrazoles. Quand on fait la bibliographie sur ces produits, on trouve pour l'un d'entre eux, l'amino-3(5) méthyl-5(3) pyrazole (I), des renseignements contradictoires. D'après certaines indications de la littérature (5,6) ce produit ne peut pas être obtenu par action de l'hydrazine sur le  $\beta$ -aminocrotonitrile II, ce qui oblige à partir de l'ester correspondant et à faire une dégradation soit d'Hofmann (6) soit de Curtius (7,8) ou à partir du cyanollène (9). Récemment un brevet a été pris (11,12) pour décrire sa préparation par saponification et décarboxylation de l'amino-3(5) carbéthoxy-4 méthyl-5(3) pyrazole. Par contre d'après Takamizawa et Hayashi (11) on peut effectivement, en modifiant les conditions expérimentales, obtenir l'aminopyrazole I à partir du  $\beta$ -aminocrotonitrile II, qui est un produit commercial.

Dans l'article déjà cité de 1895 (5), Meyer (voir le résumé du Beilstein (13) où les produits A, B et C sont nommés  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) signale qu'un produit A,  $C_8H_{10}N_4$ ,  $F = 85^\circ$ , résulte de l'action du sulfate d'hydrazine sur le  $\beta$ -aminocrotonitrile II dans l'hydroxyde d'ammonium. Un deuxième produit B, isomère du précédent,  $F = 107^\circ$ , s'obtient par neutralisation des eaux de filtration. Les deux substances A et B, par traitement avec l'acide chlorhydrique concentré fournissent un troisième isomère, C,  $F = 201^\circ$ . L'auteur ne propose pas de structure pour ces produits, mais signale que l'un des trois pourrait être l'azine III.

Dans un travail postérieur, Meyer (14) (voir résumé dans (15)) propose pour les produits A et C respectivement les structures IV et VI (ou leurs tautomères amino), en se fondant essentiellement sur leur mode d'obtention et sur le fait que tous les deux réagissent avec l'anhydride acétique et l'isocyanate de phényle pour donner des dérivés *N*-substitués.



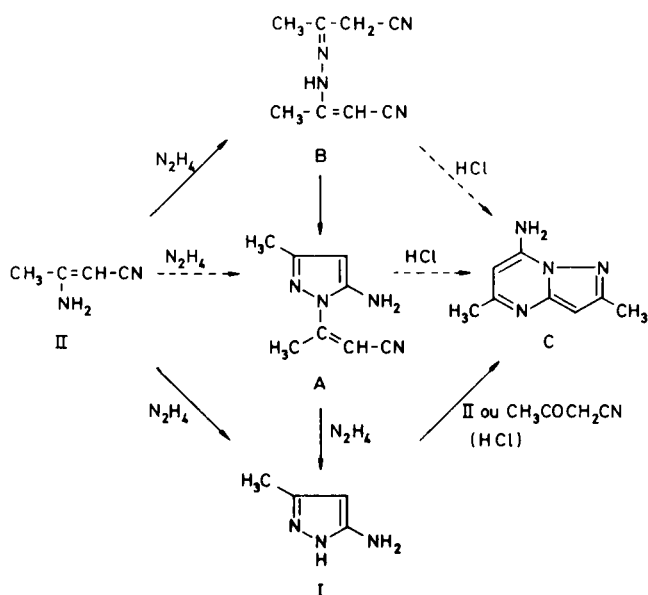
Quand Kurtz et coll. (9) obtinrent un produit F =  $85^\circ$  dans la réaction entre le cyanoallène et l'hydrazine, il lui donnèrent, en se référant au second travail de Meyer (14), la structure V tautomère de IV; ils signalent que le produit présente en infrarouge (probablement à l'état solide) une bande intense de nitrile conjugué à  $2200\text{ cm}^{-1}$ .

La reprise des travaux de Meyer (5,14) nous a permis d'établir sans ambiguïté la structure des trois isomères. Les résultats sont réunis dans la Figure 1.

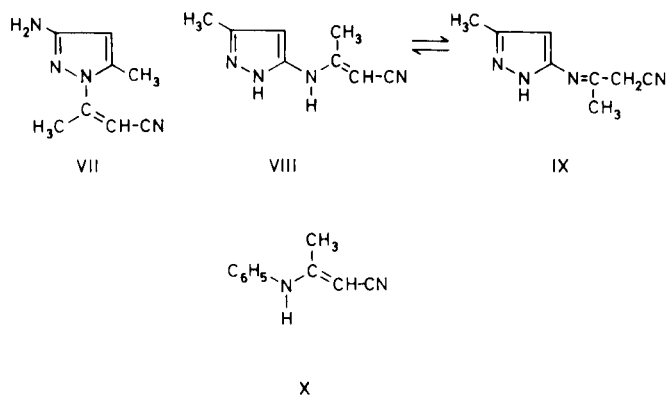
Structure de l'isomère A.

Le produit que nous avons préparé fond à  $85^\circ$  (5,9,14) et ses spectres IR (état solide) et UV (méthanol) coïncident avec ceux décrits dans la référence (9). Comme Meyer (5) l'indique on peut obtenir ce produit anhydre ou avec une demi molécule d'eau de cristallisation.

FIGURE 1  
Schéma des réactions de l'hydrazine et du  $\beta$ -aminocrotonitrile



L'étude RMN montre que la molécule possède un noyau de méthylaminopyrazole: comparer les spectres des produits A et I (Tableau I). Quatre structures sont compatibles avec ce fait: V, VII, VIII et IX.



Le reste du spectre est constitué par un méthyle et un proton vinylique couplés ( $J = 0,65$  Hz): ceci exclut le tautomère IX. La différence essentielle entre les structures V et VII d'une part et la structure VIII d'autre part est que pour les premiers produits la chaîne crotonitrile est fixée sur un atome pyrrolique dont le doublet fait partie du système  $\pi$  et dans le second sur un atome d'azote anilinique capable de conjugaison: pour le produit VIII on s'attendrait en RMN dans le deutérochloroforme à des déplacements chimiques pour le méthyle de la chaîne vers 1.9-2.2 ppm et pour le proton vers 3.8-4.4 ppm, selon la configuration de la double liaison, par analogie avec le  $\beta$ -aminocrotonitrile II et le  $\beta$ -anilino-crotonitrile X (16). Les valeurs nettement plus déblindées

observées (Tableau I) permettent d'éliminer la structure VIII (17). Enfin, le fait que le signal du méthyle pyrazolique du produit A soit relativement insensible aux effets de solvant, montre qu'il est en position 3 (19). Seule donc la structure V proposée par Kurtz (9) est compatible avec les résultats de la RMN.

L'étude IR faite par ces auteurs (9) ne permettait pas de trancher entre les structures IV, VII et VIII, seule la structure tautomère IX était éliminée à l'état solide du fait de la présence d'une bande nitrile conjuguée.

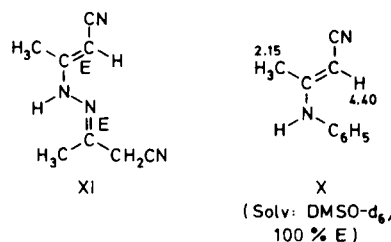
Les auteurs signalent également deux bandes à 1620 et 1570  $\text{cm}^{-1}$  attribuables aux vibrations  $\delta$   $\text{NH}_2$  et  $\nu$   $\text{C}=\text{C}$ , ce qui éliminerait également la structure VIII. Cependant il manquait la mise en évidence des bandes  $\nu_{\text{as}}$  et  $\nu_{\text{s}}$  si caractéristiques du groupe amine primaire, mais difficiles à observer à l'état solide du fait des associations intermoléculaires (et peut être de la présence d'eau de cristallisation). Nos résultats (Tableau II) montrent sans ambiguïté la présence d'un groupe  $\text{NH}_2$ ; nous avons ajouté les données concernant un amino-5 pyrazole substitué en 1 (20).

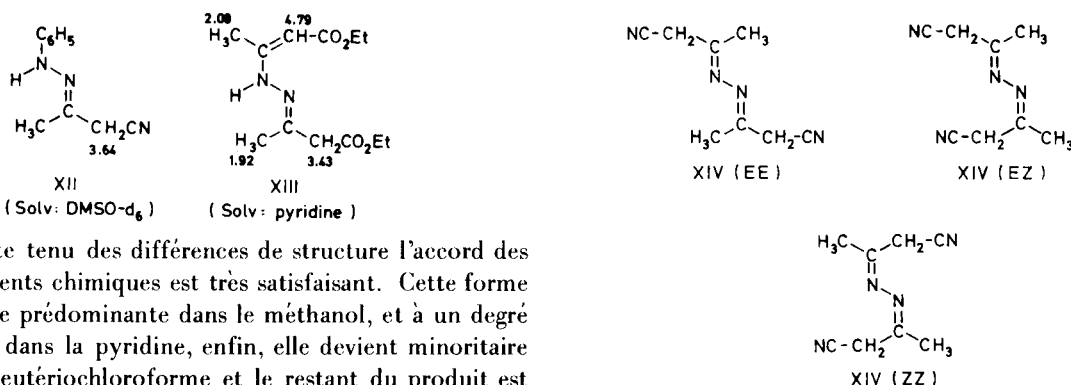
La structure V proposée par Kurtz et coll. (9) étant ainsi définitivement établie (21), il restait à préciser la configuration de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$ ; nous utiliserons pour cela les résultats sur le  $\beta$ -aminocrotonitrile II (16) pour la configuration E,  $J(\text{Me-H}) < 0,4$  Hz, pour la configuration Z,  $J(\text{Me-H}) = 0,9$  Hz. La constante de 0,65 Hz que nous avons observé pour le produit V, nous incite à proposer pour ce produit une configuration Z.

Structure de l'isomère B.

C'est un produit moins stable que le précédent, qui fond à 107-109° comme l'indique Meyer (5). Son étude RMN (Tableau III) montre qu'il s'agit d'un mélange complexe de tautomères dérivant de l'azine III.

Dans le  $\text{DMSO-d}_6$  l'espèce très largement dominante a la structure hydrazone-ènehydrazine XI. La partie ènehydrazinonitrile a la configuration E puisque le méthyle et le proton ne sont pas couplés (voir précédemment); la stéréochimie de la partie hydrazone est plus difficile à préciser, mais on peut raisonnablement penser qu'elle est également E. On peut rapprocher cette structure XI de celles du  $\beta$ -anilino crotonitrile X, de l'hydrazone XII (23) et de l'hydrazone-ènehydrazine XIII (24).





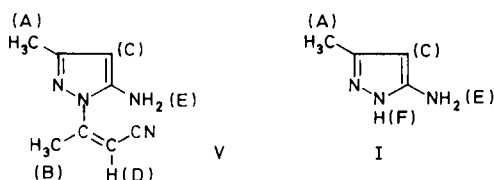
Compte tenu des différences de structure l'accord des déplacements chimiques est très satisfaisant. Cette forme est encore prédominante dans le méthanol, et à un degré moindre, dans la pyridine, enfin, elle devient minoritaire dans le deutériochloroforme et le restant du produit est constitué par les trois formes de l'azine XIV.

Le spectre est très complexe; seulement dans le deutériochloroforme nous avons pu déterminer que la

forme XI représente 20% et que les trois azines sont présentes dans les proportions relatives de 55% (EE), 40% (EZ) et 5% (ZZ). Pour l'azine de la méthyléthylcétone on

TABLEAU I

Spectres RMN du produit A et de l' amino-3(5) methyl-5(3) pyrazole (I)



Solvant	Me <sub>A</sub>	Me <sub>B</sub>	Produit V H <sub>C</sub>	H <sub>D</sub>	NH <sub>2</sub> (E)	Me <sub>A</sub>	Produit I H <sub>C</sub>	NH/NH <sub>2</sub> (E, F)
Hexadeuterio-benzène	2.00	2.30 (a)	4.95	5.30 (a)	2.7 (é)	1.87	5.20	5.2 (é)
Deutériochloro-forme	2.18	2.60 (a)	5.48	5.71 (a)	4.1 (é)	2.15	5.49	5.5 (é)
DMSO-d <sub>6</sub>	2.03	2.50 (a)	5.36	5.73 (a)	5.6 (é)	2.08	5.39	6.5 (é)
Pyridine-d <sub>5</sub>	2.17	2.65 (a)	5.63	6.12 (a)	6.2	2.20	5.63	
Perdeuterio-méthanol	2.12	2.55 (a)	5.40 (b)	5.73 (a)	(4.80)	2.18	5.44 (b)	(4.90)

(a) J<sub>BD</sub> = 0.65 Hz. (b) Ce proton s'échange avec le solvant.

TABLEAU II

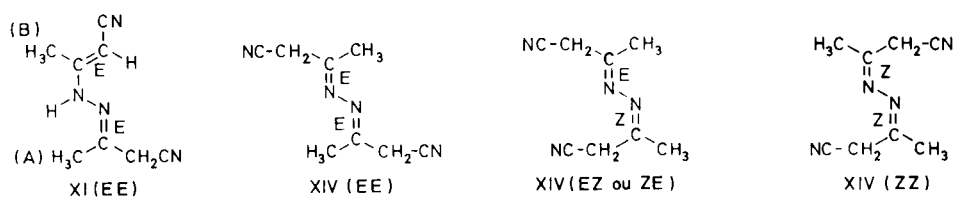
Spectres IR du produit A et du methyl-1 phenyl-3 amino-5 pyrazole (valeurs en cm<sup>-1</sup>)

Produit	Etat	Region ν NH <sub>2</sub>	δ NH <sub>2</sub>	ν C≡N	Référence
A	Solide ?	3330, 3180	1620	2200	(9)
	Pastille de bromure de potassium	3470, 3370, 3180, 3102	1628 (b)	2210	Ce travail
	Solution chloroforme	3440	3358	1630 (b)	2220
Méthyl-1 phényl-3 Amino-5 pyrazole	Solution tetrachlorure de carbone (a)	3448 (ν <sub>as</sub> )	3362 (ν <sub>s</sub> )	2113	Ce travail
	Solution tetrachlorure de carbone	3450 (ν <sub>as</sub> )	3370 (ν <sub>s</sub> )	1615	(18)

(a) Ce spectre a été enregistré sur un appareil Perkin-Elmer 125 dans des curves en suprasil de 1 cm d'épaisseur. (b) Cette bande disparaît après échange dans l'eau lourde.

TABLEAU III

Spectres RMN du produit B

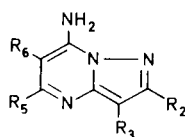


Solvant	XI (EE)		XIV (EE)			XIV (EZ)			XIV (ZZ)				
	Me <sub>A</sub>	Me <sub>B</sub>	CH <sub>2</sub> (C)	CH (D)	NH	Me	CH <sub>2</sub>	Me <sub>E</sub>	Me <sub>Z</sub>	CH <sub>2</sub> E	CH <sub>2</sub> Z	Me	CH <sub>2</sub>
Deuteriochloroforme	1.99 (a)	2.20	3.40 (a)	4.90	7.60	2.05	3.46	2.10	2.30	3.46	3.58	2.30	3.63
DMSO-d <sub>6</sub>	1.92 (a)	2.11	3.66 (a)	4.68	9.52	1.98	3.76	1.86					
Pyridine-d <sub>5</sub>	1.90 (a)	2.18	3.66 (a)	4.62		1.95	3.76	1.95	2.20		3.83		
Perdeuterio-méthanol	1.96 (a)	2.16	3.53 (a,b)	4.83 (b)	(4.75)	2.05		2.08					

(a)  $J_{AC} = 0.4$  Hz. (b) Ces protons s'échangent avec le solvant.

TABLEAU IV

Spectres RMN des amino-7 pyrazolo[1,5-a]pyrimidines



Produit	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Solvant	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	NH <sub>2</sub>
XIX	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	Deuteriochloroforme	2.50 (a)	6.18 (a)	2.48	5.88	5.75 (é)
					DMSO-d <sub>6</sub>	2.37 (a)	6.05 (a)	2.31	5.91	7.45 (é)
					Perdeuterio-méthanol	2.42 (a)	6.07 (a,b)	2.37	5.96 (b)	(4.80)
					Acide	2.67	6.47	2.63	6.47	8.30 (é)
XX	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> Et	Trifluoroacétique					
					DMSO-d <sub>6</sub>	2.50 (a)	6.33 (a)	8.52	1.67 (t) 4.31 (q)	
XXIII					DMSO-d <sub>6</sub>	8.23	7.2-8.2	8.72	7.53	(c)
XXIII, HCl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	8.19	7.2-8.0	8.77	7.52	6.88 (é)

(a)  $J_{23} = 0.45$  Hz. (b) Ces protons ne s'échangent pas (pas de diminution de l'intensité des signaux au bout de 10 jours). (c) On observe également un signal dû au NH à 9.05 (é).

trouve les mêmes proportions (25).

Il est intéressant de signaler que le méthyle et le méthylène de la partie hydrazone de XI sont couplés ( $J = 0,4$  Hz), tandis que ces mêmes signaux ne sont pas couplés dans l'azine XIV [ni dans les cétazines classiques (25)]. Nous avons déjà montré que cette différence est imputable au doublet de l'atome d'azote  $sp^3$  (26).

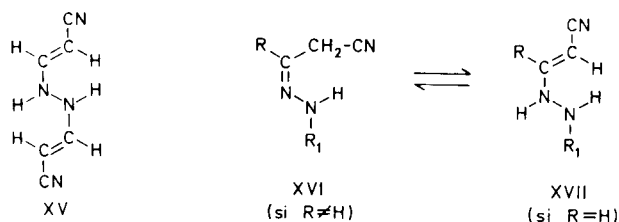
Une autre différence entre le produit XI et les azines dérivant de composés monofonctionnels est que dans ces

dernières les protons en  $\alpha$  de la liaison C=N ne s'échangent pas (25), tandis que dans le produit XI (Tableau III) non seulement le CH, mais aussi le CH<sub>2</sub> s'échangent facilement.

L'étude IR confirme la structure XI: présence de deux bandes  $\nu_{C\equiv N}$  l'une conjuguée à 2200 (de bromure de potassium), 2200 (DMSO) et 2202  $cm^{-1}$  (chloroforme) et l'autre non conjuguée (beaucoup plus faible) à 2250 (de bromure de potassium), 2260 (DMSO) et 2250  $cm^{-1}$

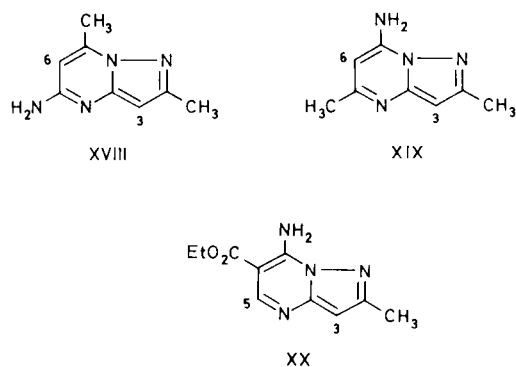
(chloroforme) [dans le produit XII, elle est faible et située à  $2260\text{ cm}^{-1}$  (de bromure de potassium) (9) (23)]. On observe également dans le chloroforme une bande à  $3378\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ) et  $1628\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ) [dans l'azine de la méthyléthylcétone, la  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  apparaît à  $1642\text{ cm}^{-1}$  (25)]. Certaines de ces bandes peuvent provenir de l'azine XIV.

Rappelons que l'azine dérivant du cyanoacétylène a une structure diénehydrazine XV (27) (vraisemblablement EE); cette différence de tautomérie entre les produits XI et XV sont en accord avec le fait que l'équilibre hydrazone XVI  $\rightleftharpoons$  énehydrazine XVII dépend de la nature de R (23).



#### Structure du produit C.

Le produit normalement attendu par cyclisation de A aurait la structure XVIII, tautomère du produit VI proposé par Meyer (14,28). Nous allons montrer qu'en fait il s'agit de l'amino-7 diméthyl-2,5 pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (XIX), décrit par Takamizawa (11,30,31), qui le prépare par réaction directe entre l'aminopyrazole I et le  $\beta$ -aminocrotonitrile II en milieu acide (Figure 1).

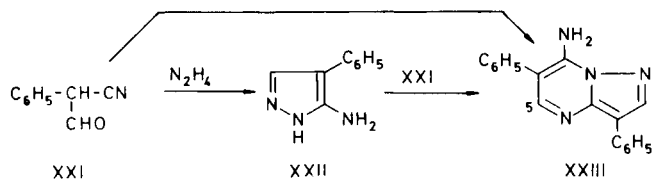


Les spectres RMN du produit C figurent dans le Tableau IV; les valeurs des déplacements chimiques dans l'acide trifluoroacétique concordant avec ceux de la littérature (32). Les attributions des signaux dans le deutériochloroforme ont été faites d'après Takamizawa (33) qui indique que pour les amino-7 pyrazolo[1,5-a]pyrimidines dans ce solvant le proton  $\text{H}_3$  apparaît vers 6.15-6.40 ppm tandis que le proton  $\text{H}_6$  le fait vers 5.82-5.98 ppm.

Il est intéressant de remarquer l'absence de couplage entre le méthyle en 5 et le proton en 6, qui prouve la position 7 du groupe amino. En effet, si l'amino se trouvait en position 5 et le méthyle en position 7, XVIII, on aurait dû observer un couplage  $^4J_{6,7}$  d'environ 1 Hz (34).

Pour confirmer l'attribution des signaux nous avons préparé la méthyl-2 carbéthoxy-6 amino-7 pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (XX) (11): nous avons observé (Tableau IV) un couplage de 0.45 Hz entre le méthyle en position 2 et le proton en position 3, le même que l'on observe dans le produit C.

L'attribution de la structure IX à l'isomère C de Meyer nous a permis, par analogie, d'attribuer une formule similaire à un produit de structure inconnue,  $F = 220-222^\circ$ , décrit par Alberti (35) et qui provient de la réaction entre l' $\alpha$ -formylphénylacétonitrile (XXI) et l'hydrazine; ce produit est l'amino-7 diphényl-3,6 pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (XXIII) (41). Nous l'avons également préparé par action de l'amino-3(5) phényl-4 pyrazole (XXII) sur le produit XXI. Les spectres RMN de ce produit et de son chlorhydrate dans le DMSO, figurent également dans le Tableau IV.



#### Relation entre les différents produits.

Le premier produit qui doit se former par action de l'hydrazine sur le  $\beta$ -aminocrotonitrile II c'est l'hydrazone  $\text{NH}_2\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CN}$  XXIV (36). Elle peut soit se cycliser en aminopyrazole I soit réagir avec une deuxième molécule de  $\beta$ -aminocrotonitrile II pour donner le produit B, cela dépend des conditions expérimentales.

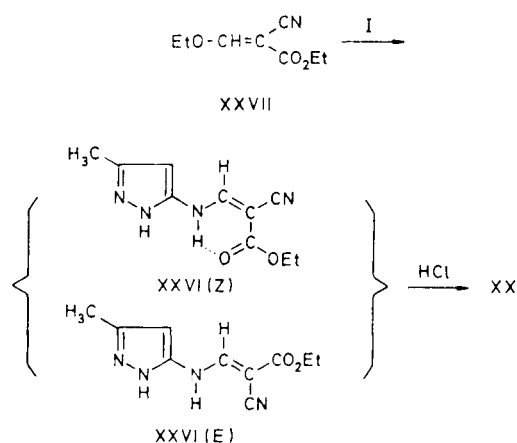
La cyclisation B  $\rightarrow$  A est la réaction normale de formation d'aminopyrazoles à partir d'hydrazones de  $\beta$ -cétoneitriles [voir pour les phénylhydrazones (9)].

Si l'on chauffe le produit A dans un excès d'hydrazine on obtient l'aminopyrazole I: vraisemblablement l'hydrazinolyse conduit à un mélange d'aminopyrazole est d'hydrazone XXIV, laquelle se cyclise ultérieurement en aminopyrazole I.

Pour expliquer la cyclisation A  $\rightarrow$  C en milieu chlorhydrique aqueux (on peut penser que B se cyclise via A), il faut admettre d'abord une hydrolyse en aminopyrazole I et en acétylacétonitrile XXV, et ensuite que l'aminopyrazole réagisse sur le carbonyle par son atome d'azote exocyclique pour conduire à C, en passant par un intermédiaire de structure VIII que nous n'avons pas pu isoler

[l'aminopyrazole I doit également réagir par le  $\text{NH}_2$  avec le  $\beta$ -aminocrotonitrile, dans la synthèse directe de C (Figure 1)].

Un produit XXVI (11,35,38,39) [en fait un mélange de deux produits, XXVI (Z) et XXVI (E) (3)] de structure analogue à celle de l'intermédiaire VIII est obtenu en faisant réagir l'aminopyrazole I avec l'éthoxyméthylène-cyanacétate d'éthyle (XXVII). La présence du groupe  $\text{CO}_2\text{Et}$  doit rendre plus difficile la cyclisation en amino-7 pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (XX).



#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR et UV ont été enregistrés à la Faculté de Pharmacie de Barcelone sur des appareils Perkin Elmer 457 et Beckman DGB; les spectres RMN (déplacements chimiques, échelle  $\delta$ ) l'ont été sur l'appareil Varian T-60 du laboratoire de M. le Professeur Jacquier à Montpellier. Tous les produits décrits ont donné des résultats microanalytiques corrects.

##### Amino-3(5) méthyl-5(3) pyrazole (I).

On chauffe à reflux pendant 10 heures 8 g de  $\beta$ -aminocrotonitrile, 9.3 g d'hydrate d'hydrazine 80% dans 150 ml d'éthanol 95. Après évaporation du solvant, l'huile jaune résultante est distillée sous pression réduite:  $\text{Eb}_{0.4} = 117^\circ$ ,  $F = 44^\circ$ , Lit.:  $F = 47^\circ$  (9),  $\text{Rdt} = 80\%$  (40). Spectre IR (chloroforme): 3470 et 3360  $\text{cm}^{-1}$ .

Réaction du  $\beta$ -aminocrotonitrile avec l'hydrazine.

##### a) Sulfate d'hydrazine et milieu ammoniacal.

En suivant les indications de Meyer (5) on a isolé les produits A et B (hemihydrate) avec des rendements de l'ordre de 10%. On obtient le produit A anhydre par recristallisation dans le benzène. Spectres UV (méthanol): A, 274 nm ( $\log \epsilon = 4.40$ ); Lit. 270 (4.28) (éthanol) (9); B, 232 (3.89), 298 (4.27).

##### b) Hydrate d'hydrazine et milieu benzénique.

A 0.625 g d'hydrate d'hydrazine 80% sont additionnés goutte à goutte à une solution bouillante de 1.64 g de  $\beta$ -aminocrotonitrile dissous dans 60 ml de benzène. Après quinze minutes de reflux, on ajoute quelques cristaux d'acide *p*-toluènesulfonique et on poursuit le reflux pendant 3 heures. Par évaporation du solvant on obtient, avec un rendement de 75%, un mélange de 80% d'isomère A et 20% d'isomère B (déterminé par RMN dans le DMSO).

Cyclisation des produits A et B par l'acide chlorhydrique concentré.

En utilisant le mode opératoire décrit par Meyer (5) on isole dans les deux cas le produit C avec des rendements de l'ordre de 30%.

##### Diméthyl-2,5 amino-7 pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine, C.

On l'obtient avec un rendement de 90% en chauffant à reflux dans l'acide acétique l'aminopyrazole I et le  $\beta$ -aminocrotonitrile II. Spectre IR (de bromure de potassium): 3435, 3300, 3150, 2960, 2920, 1647, 1610, 1574, 1412, 1355, 793. Spectre UV (méthanol): 229 (4.68), 289 (3.93), 308 (3.88); Lit.: 226 (4.63), 285 (3.91), 302 (3.87) (éthanol) (11).

Réaction du produit A avec un excès d'hydrazine.

Le produit A (200 mg) est porté 73 heures à reflux avec 3 ml d'hydrate d'hydrazine 80% dans 20 ml d'éthanol; après évaporation, on extrait à l'éther le résidu; de la solution étherée on récupère l'aminopyrazole (I), avec un rendement quantitatif.

##### Méthyl-2 carbéthoxy-6 amino-7 pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (XX).

On prépare d'abord le (méthyl-3 pyrazolyl-5 aminométhylène)-2 cyanacétate d'éthyle (XXVI) (11), puis on le cyclise dans l'éthanol-acide chlorhydrique (11) en produit XX. Spectre IR (de bromure de potassium): 3360, 3255, 3000, 2980, 2930, 1685, 1642, 1605, 1550, 1475, 1400, 1368, 1340, 1310, 1280, 1200, 1090 et 785.

##### Diphényl-3,6 amino-7 pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (XXIII).

Nous l'avons préparée selon les indications d'Alberti (35) par action de l'hydrazine sur l' $\alpha$ -formylphénylacétonitrile et également en chauffant 6 heures à reflux dans 60 ml d'éthanol, 1.6 g d'aminopyrazole (XXII), 1.5 g du nitrile XXI et 3 ml d'acide chlorhydrique concentré. Par refroidissement, le chlorhydrate de produit XXIII précipite,  $F = 270-274^\circ$ ,  $\text{Rdt} = 90\%$ . La base libre est obtenue en dissolvant le chlorhydrate dans l'eau; des cristaux blancs précipitent,  $F = 223-224^\circ$ , Lit.  $F = 222-224^\circ$  (36). Spectre IR (de bromure de potassium): 3500, 3320, 1625, 1605, 1530, 1445, 1392, 1362, 1308, 1235, 1190, 960, 885, 768, 708, 699 et 688. Spectre UV (méthanol): 223 (4.29), 263 (4.06), 295 (3.84), 320 (4.03).

##### English Summary:

The three compounds  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$  which arise from reaction of hydrazine and  $\beta$ -aminocrotonitrile have been identified: the formation of an azine, a 3(5)-amino 5(3)-methyl pyrazole derivative and a 7-amino pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine has been demonstrated. The relationships among these compounds and with the methylaminopyrazole have been studied.

#### BIBLIOGRAPHIE

(1) Nous remercions le Gouvernement Français et plus personnellement Monsieur Muller, Attaché Scientifique de l'Ambassade de France en Espagne, pour les facilités qu'il nous a offertes pour la réalisation de ce travail.

(2) Voir par exemple: J. Elguero, R. Jacquier et S. Mignonac-Mondon, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 411 (1973); R. M. Claramunt, R. Granados et E. Pedrosa, *Bull. Soc. Chim. France*, 1854 (1973); R. Faure, E. J. Vincent et J. Elguero, *Tetrahedron Letters*, 2703 (1973).

(3) E. Alcalde, *Thèse*, Facultad de Farmacia, Barcelona (1973).

(4) J. Mendoza et J. M. Garcia-Marquina, *Anal. Quim. Esp.*,

66, 911 (1972).

(5) E. Meyer, *J. Prakt. Chem.*, (2) 52, 81 (1895).

(6) C. Musante, *Gazz. Chim. Ital.*, 78, 178 (1948).

(7) M. J. S. Dewar et F. E. King, *J. Chem. Soc.*, 114 (1945).

(8) Le point de fusion,  $F = 94^\circ$ , donné par Dewar et King (7) est erroné: le produit fond vers  $45^\circ$  [(9) et présent travail]. Musante (10) ne décrit pas la base libre, mais seulement son chlorhydrate: quant à Takamizawa et Hayashi (11), ils ne donnent que le point d'ébullition.

(9) P. Kurtz, H. Gold et H. Disselnkötter, *Ann. Chem.*, 624, 1 (1959).

(10) C. Musante et E. Mugnaini, *Gazz. Chim. Ital.*, 77, 182 (1947).

(11) A. Takamizawa, Y. Hamashima, S. Hayashi et R. Kido, *Yakugaku Zasshi*, 83, 745 (1963).

(12) A. Takamizawa et S. Hayashi, *Brevet Japonais*, 26082 (28 Aug. 1970); *Chem. Abstr.*, 74, 3616 (1971).

(13) *Beilstein*, 1ère série, Vol. III, p. 661.

(14) E. Meyer et E. Spreckels, *J. Prakt. Chem.*, (2) 92, 185 (1915).

(15) *Beilstein*, 2ème série, Vol. III-IV, p. 232.

(16) S. Deswarte, C. Bellec, C. Courteix, et M. C. Paris, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 275C, 411 (1972).

(17) Quand on fait réagir l'aminopyrazole avec le propionate de méthyle, on obtient un pyrazole qui porte deux chaînes acrylate de méthyle l'une sur l'atome d'azote du cycle et l'autre sur l'atome d'azote exocyclique: les signaux correspondant aux protons du groupement fixé sur le pyrazole sont plus déblindés que ceux provenant de la partie  $\beta$ -aminoacrylate de méthyle (18).

(18) H. Reimlinger, M. A. Peiren et R. Merényi, *Chem. Ber.*, 103, 3252 (1970).

(19) J. Elguero, R. Jacquier et S. Mignonac-Mondon, *Bull. Soc. Chim. France*, 4436 (1970).

(20) L. Aspart-Pascot, *Thèse*, Faculté des Sciences, Montpellier (1970).

(21) Sasaki (22) a décrit un produit de structure proche de celle de V, le  $\beta$ -imidazolyl acrylonitrile, obtenu en faisant réagir l'imidazole et le cyanoacétylène.

(22) T. Sasaki, T. Yoshioka et K. Shoji, *J. Chem. Soc. (C)*, 1086 (1969).

(23) P. Souchay, S. Deswarte et C. Bellec, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 276C, 1457 (1973).

(24) N. A. Evans, D. J. Whelan et R. B. Johns, *Tetrahedron*, 21, 3351 (1965).

(25) J. Elguero, R. Jacquier et C. Marzin, *Bull. Soc. Chim. France*, 713 (1968).

(26) J. L. Aubagnac, P. Bouchet, J. Elguero, R. Jacquier et C. Marzin, *J. Chim. Phys.*, 64, 1649 (1967).

(27) T. Sasaki et K. Kanematsu, *J. Chem. Soc.*, (C), 2147 (1971).

(28) On sait (29) que les tautomères amino, tels V et XVIII, sont plus stables que les iminos, tels IV et VI.

(29) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, *Heteroaromatic Tautomerism*, Pergamon Press (sous presse).

(30) A. Takamizawa et S. Hayashi, *Brevet Japonais* 2680'65 (Aug. 11, 1962); *Chem. Abstr.*, 63, 1804 (1965).

(31) A. Takamizawa et Y. Sawashimo, *Brevet Japonais* 18755'65 (Aug. 19, 1963); *Chem. Abstr.*, 64, 12696 (1966).

(32) I. Hori, K. Saito et H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 43, 849 (1970).

(33) A. Takamizawa et Y. Hamashima, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 13, 142 (1965).

(34) P. Guerret, R. Jacquier et G. Maury, *Bull. Soc. Chim. France*, 3505 (1972).

(35) C. Alberti, *Gazz. Chim. Ital.*, 89, 1017 (1959).

(36) C'est vraisemblablement ce tautomère et non le tautomère énehydrazine  $\text{NH}_2\text{-NH-C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CN}$ , compte tenu des travaux déjà cités (23) sur l'équilibre  $\text{XVI} \rightleftharpoons \text{XVII}$ . D'autre part, Sasaki et Kanematsu (27) n'ont pas réussi à cycliser l'énehydrazine  $\text{NH}_2\text{-NH-CH=CH-CN}$  en amino-pyrazole.

(37) S. Hayashi, *Yakugatu Zasshi*, 85, 442 (1965).

(38) Y. Makisumi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 10, 612 (1962).

(39) A. Takamizawa, *Brevet Japonais*, 8556'65 (Sept. 24, 1962); *Chem. Abstr.*, 63, 7021 (1965).

(40) Takamizawa et coll. (11) effectuant la réaction dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique, obtiennent l'aminopyrazole I avec un rendement de 80%.

(41) Eiden et Evers (42) ont montré que le produit décrit par Anderson et coll. (43) comme étant l'azine de l' $\alpha$ -formylphényl-acetonitrile a en réalité la structure (XXIII).

(42) F. Eiden et G. Evers, *Arch. Pharm.*, 304, 121 (1971).

(43) E. L. Anderson, J. E. Casey, L. C. Greene, J. J. Lafferty, et H. E. Reiff, *J. Med. Chem.*, 7, 259 (1964).