
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

ELISABETTA FORESTI, GIAMPAOLO MARTELLI,
LODOVICO RIVADI SANSEVERINO

**La struttura cristallina e molecolare dell'amide
dell'acido 3-metilpirazol-4-bromo-5-carbossilico**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 48 (1970), n.1, p. 70–79.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1970_8_48_1_70_0>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Cristallografia. — *La struttura cristallina e molecolare dell'amide dell'acido 3-metilpirazol-4-bromo-5-carbossilico* (*). Nota di ELISABETTA FORESTI, GIAMPAOLO MARTELLI e LODOVICO RIVA DI SANSEVERINO, presentata (**) dal Socio P. GALLITELLI.

SUMMARY. — It has been reported by Garattini *et al.* (Bizzi, Codegoni and Garattini 1967) that a number of derivatives of 3-methyl-5-carboxy-pyrazole are a powerful inhibitor of lipolysis of adipose tissue.

Their action cannot be explained in terms of the chemical function of the substituents, being instead somewhat contradictory from this aspect.

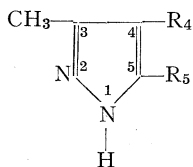
It has been thought that the stereochemistry of these compounds might in some way influence the biochemical action and a systematic study has started on a number of 3,5-substituted pyrazoles.

From another point of view, there is a considerable lack of crystallographic work on pyrazoles, after the paper by Ehrlich (1960), based only on two dimensional data.

The crystal and molecular structure of 3-methyl-4-bromo-5-carboxamide-pyrazole, $a = 14.149$, $b = 13.427$, $c = 7.807$ Å, *Pbca*, is here described and its hydrogen bonding system discussed, in the light of a recent paper by Gaultier and Hauw (1969) on intramolecular and bifurcated hydrogen bonds.

INTRODUZIONE.

È stato recentemente trovato e confermato (Rubessa 1967, Bizzi, Codegoni e Garattini 1967 e letteratura riportata) che il 3,5-dimetilpirazolo (I) è un agente potente per l'abbassamento del livello degli acidi grassi liberi nel plasma, in varie condizioni sperimentali.



(I) : $R_4 = H$, $R_5 = CH_3$

(II) : $R_4 = Br$, $R_5 = CONH_2$

Successivamente sono stati preparati (*l. c.*) molti altri derivati del pirazolo, per vedere quali variazioni subisse l'effetto suddetto se si introducevano sostituenti nell'anello pirazolico, specie in posizione 5.

(*) Lavoro eseguito nell'Istituto di Mineralogia e Petrografia dell'Università di Bologna, con il contributo del Consiglio Nazionale delle Ricerche, contratto n° 6900099, 14.66.2.

(**) Nella seduta del 10 gennaio 1970.

Tali sostituzioni hanno talvolta prodotto un notevole aumento di efficacia, soprattutto nella durata dell'azione, ma ad analoghe funzioni chimiche non corrisponde abitualmente una equivalente attività (Garattini 1969).

È stato quindi iniziato uno studio sistematico ai raggi X, per chiarire gli eventuali rapporti fra attività biochimica e proprietà steriche molecolari.

D'altra parte, la struttura chimica del pirazolo è stata messa in discussione dai risultati di Ehrlich (1960), in quanto essi lasciano intravedere la possibilità di spostamenti di cariche elettroniche. Da allora, di fronte ad un intenso studio dal punto di vista biochimico e farmacologico, la struttura molecolare del pirazolo è stata descritta solo raramente in derivati più o meno sostituiti (Galigne e Falgouttes 1969).

In questi lavori non si accenna al problema strutturistico posto da Ehrlich, le cui conclusioni non possono ritenersi definitive, in quanto basate sulle tre proiezioni bidimensionali (pirazolo, $C_3N_2H_4$, $a = 8,23$, $b = 12,84$, $c = 7,05$ Å, $P2_1$ *cn*, $Z = 8$). Sembra infatti che una rideterminazione della struttura del pirazolo sia più che opportuna per chiarire il sistema di legami ad idrogeno, che secondo Ehrlich si mantiene anche in soluzione.

In relazione a ciò, è necessario citare la recente proposta di Gaultier e Hauw (1969) su legami ad idrogeno intramolecolari in sostanze cicliche che abbiano «sostituenti amminici e carbonilici adiacenti»; essi suggeriscono che tale tipo di legame sia reso possibile dalla «diminuzione degli angoli di valenza interni allo pseudo-anello».

Una serie di derivati dell'acido 3-metilpirazol-5-carbossilico è stata gentilmente offerta dal Prof. S. Garattini, Direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri» di Milano: il presente studio riporta la determinazione strutturale dell'amide dell'acido 3-metilpirazol-4-bromo-5-carbossilico (II) e alcune considerazioni che ne seguono riguardo al sistema di legami ad idrogeno presente.

DATI SPERIMENTALI.

$C_5N_3H_6OBr$, amide dell'acido 3-metilpirazol-4-bromo-5-carbossilico, P.M. 204,2, costanti di cella $a = 14,149$ (9), $b = 13,426$ (5), $c = 7,807$ Å, ricavate raffinando 65 valori di θ , provenienti da fotogrammi Weissenberg $0kl$ e hko tarati con polvere di Al ($a = 4,0491$ Å), con il metodo dei minimi quadrati, $V = 1483$ Å³, $Z = 8$ con $d_{calc.} = 1,83$ gr/cm³, $Pbca$ dalle estinzioni sistematiche, radiazione CuK. Abito prismatico, con $\{010\}$ molto sviluppato, sfaldatura (010) facile.

Con la geometria della equinclinazione Weissenberg sono stati raccolti da due cristalli cilindrici di sezione inferiore a 0,2 mm, e misurati con un microdensitometro Nonius (Mark 1) 1349 riflessi (livelli $hko-hk5$ e $1kl-3kl$); 1105 intensità sono state usate come dati di entrata nel sistema «X ray 63» (Stewart 1964).

SOLUZIONE E RAFFINAMENTO DELLA STRUTTURA.

La struttura è stata subito risolta dall'individuazione dei vettori Br—Br nella sintesi Patterson tridimensionale e dal successivo calcolo Fourier, basato sui fattori di struttura calcolati con il solo contributo del Br (R da 38 a 25,5 %). Sei cicli di raffinamento con il metodo dei minimi quadrati a matrice completa, prima con fattori di temperatura isotropi e poi anisotropi, portavano il fattore di accordo a 9,7 %. Non è stato usato alcun schema di pesaggio. La Fourier differenza calcolata a questo stadio non ha dato chiare indicazioni per le posizioni degli atomi di idrogeno.

I parametri atomici sono elencati in Tabelle I e II e i fattori di struttura osservati e calcolati, divisi in due parti, in Tabella III.

TABELLA I.

Coordinate atomiche frazionarie; fra parentesi le deviazioni standard.

ATOMO	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Br	0,1427 (1)	0,3175 (1)	0,6025 (2)
O ₅₁₁	0,2348 (5)	0,4331 (8)	0,2802 (4)
N ₁	—0,0139 (6)	0,4459 (7)	0,2194 (15)
N ₂	—0,0804 (6)	0,4106 (7)	0,3333 (13)
N ₅₁₂	0,1515 (7)	0,4896 (9)	0,0525 (16)
C ₃	—0,0425 (7)	0,3632 (8)	0,4718 (17)
C ₃₁	—0,1006 (9)	0,3160 (11)	0,6114 (24)
C ₄	0,0541 (8)	0,3674 (8)	0,4513 (15)
C ₅	0,0708 (6)	0,4192 (8)	0,2993 (18)
C ₅₁	0,1591 (7)	0,4446 (9)	0,2047 (17)

TABELLA II.

Fattori di temperatura anisotropi.

ATOMO	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
Br . . .	0,0046	0,0068	0,0204	0,0003	—0,0026	0,0045
O ₅₁₁ . .	0,0012	0,0090	0,0203	—0,0001	—0,0011	0,0008
N ₁ . . .	0,0015	0,0050	0,0150	0,0002	—0,0010	0,0025
N ₂ . . .	0,0004	0,0006	0,0024	—0,0004	0,0008	—0,0009
N ₅₁₂ . .	0,0028	0,0087	0,0139	—0,0001	0,0012	0,0043
C ₃ . . .	0,0026	0,0030	0,0115	—0,0003	0,0007	0,0005
C ₃₁ . . .	0,0047	0,0066	0,0210	—0,0008	0,0034	0,0048
C ₄ . . .	0,0027	0,0041	0,0068	0,0003	0,0010	0,0001
C ₅ . . .	0,0009	0,0044	0,0118	0,0004	—0,0014	—0,0007
C ₅₁ . . .	0,0020	0,0061	0,0092	—0,0004	—0,0016	0,0035

TABELLA III (I parte).

Elenco dei fattori di struttura osservati e calcolati ($h k 0-h k 5$).

In ogni colonna seguono h , $10F_0$, $10F_c$. L indica « minore della intensità minima osservata ».

H,0,0	16	25L	65	8	535	-493	15	45L	-75	7	215	-241	15	111		0
2	469	385		9	696	-699	16	101	127	8	53L	79				
6	739	732		10	241	227				9	48L	23			H,5,2	
8	842	832	2	666	617		12	357	365	10	43L	56				
10	1417	-1429	4	359	-344	13	397	397		11	97	124	1	400	404	
12	181	163	6	346	-344	14	88	-105	0	12	17L	-108	2	261	235	
14	767	756	8	384	465	15	179	-192	2	51L	15		3	799	-831	
16	206	-164	10	262	296	16	50L	52	3	53L	-76		4	315	-260	
18	162	-207	12	281	-355				4	313	295		5	418	-375	
			14	42L	-40				5	56L	101	2	6	124	-48	
						H,3,1			6	216	195	4	7	460	383	
									7	60L	35	6	8	184	-112	
									8	62L	43	7	9	62L	45	
									9	63L	-0	8	10	223	-176	
									10	64L	97	9	11	324	-261	
									11	63L	67	10	12	364	-328	
									12	60L	-70	11	13	242	222	
									13	55L	19	12	14	59L	63	
									14	128	-140	13	15	118	119	
									15	40L	-59	14	16	97	-100	
												15				
												16				
												17				
												18				
												19				
												20				
												21				
												22				
												23				
												24				
												25				
												26				
												27				
												28				
												29				
												30				
												31				
												32				
												33				
												34				
												35				
												36				
												37				
												38				
												39				
												40				
												41				
												42				
												43				
												44				
												45				
												46				
												47				
												48				
												49				
												50				
												51				
												52				
												53				
												54				
												55				
												56				
												57				
												58				
												59				
												60				
												61				
												62				
												63				
												64				
												65				
												66				
												67				
												68				
												69				
												70				
												71				
												72				
												73				
												74				
												75				
												76				
												77				
												78				
												79				
												80				
												81				
												82				
												83				
												84				
												85				
												86				
												87				
												88				
												89				
												90				
												91				
												92				
												93				
												94				
												95				
												96				
												97				
												98				
												99				
												100				
												101				
												102				
												103				
												104				
												105				
												106				
												107				
												108				
												109				
												110				
												111				
												112				
												113				
												114				
												115				
												116				
												117				
												118				
												119				
												120				
												121				
												122				
												123				
												124				
												125				
												126				
												127				
												128				
												129				
												130				
												131				
												132				
												133				
												134				
												135				
												136				
												137				
												138				
												139				
												140				
												141				
												142				
												143				
												144				
												145				
												146				
												147				
												148				
												149				
												150				

Tabella III (I parte) *continuazione.*

H, 10,2			4 688 -723	6 256 -264	5 212 210	1 569 540	6 90L 37
1 313 -272	5 332 -260	7 65L 108	6 184 193	2 294 -288	7 646 633		
2 203 -160	8 862 -847	8 270 279	7 606 606	3 272 -240	8 100L 86		
3 215 -166	9 524 467	9 64L 40	8 70L 52	4 269 266	9 103L -46		
4 197 -164	10 968 982	10 61L -3	9 139 -128	5 188 -181	10 104L -139		
5 220 207	11 196 182	11 193 -210	10 76L 11	6 338 357	11 355 -390		
6 331 307	12 393 319	12 297 -345	11 164 -151	7 76L 60	12 96L -30		
7 67L 43	13 65L -62	H, 10,3		8 233 -246	13 208 216		
8 275 265	14 574 -524		12 298 294	9 155 -181			
9 184 -192	15 119 93		13 71L -87	10 176 -144			
10 62L -79	16 111 72	0 826 865	14 64L -27	11 161 -201			
11 57L 47	17 170 153	1 251 -186	15 54L -20	12 130 172			
12 52L 87	18 314 365	2 63L -69	H, 4,4				
13 114 105	H, 4,3		3 64L -70	0 234 204			
14 78 93		4 410 -431	4 179 149	1 209 -206			
H, 11,2			5 218 201	2 181 -128			
1 66L -1	1 275 -313	6 65L 52	3 236 -186	3 236 -186			
2 284 -221	2 349 -332	7 163 168	4 353 -295	4 353 -295			
3 66L 5	3 413 -376	8 174 -188	5 134 123	5 134 123			
4 67L 81	4 643 613	9 343 -373	6 218 188	6 218 188			
5 67L 69	5 702 677	H, 11,3		7 68L -1			
6 66L 62	6 54L 20		8 177 163	8 177 163			
7 65L 72	7 510 466	8 271 -289	9 75L -60	9 75L -60			
8 64L -61	8 262 -231	H, 12,3		10 76L -33			
9 61L -43	9 562 -515		11 76L 77	11 76L 77			
10 57L 16	10 65L 45	0 350 -417	12 74L 84	12 74L 84			
11 52L 181	11 244 -223		13 69L 62	13 69L 62			
12 175 181	12 216 174		14 116 127	14 116 127			
H, 12,2			15 51L -50	H, 11,4			
0 213 -175	1 216 -184	0 145 175	H, 5,4		1 154 -142	1 715 -679	
1 213 -196	2 667 -775	H, 16,3		2 203 181	2 203 181	2 81L -61	
2 142 -96	3 315 314	0 38 133	1 113 -71	3 75L 52	3 75L 52	3 668 630	
3 150 -120	4 434 415	H, 0,4		4 74L -0	4 74L -0	4 89L -127	
4 66L 38	5 50L -23		2 634 -672	5 72L 39	5 72L 39	5 338 329	
5 181 182	6 619 617	2 259 251	3 281 -244	6 244 -266	6 244 -266	6 97L -130	
6 189 186	7 508 -512	3 38L -3	4 321 300	7 125 -122	7 125 -122	7 366 -361	
7 62L -24	8 627 -628	4 1318 1410	5 169 173	8 61L 8	8 61L 8	8 103L 99	
8 104 107	9 63L -21	5 543 537	6 350 334	H, 12,4		9 104L 72	
9 125 -112	10 280 -255	6 413 -361	7 473 476	1 74L -19	1 74L -19	10 102L 161	
10 50L 72	11 278 262	7 217 -148	8 322 -318	2 73L -32	2 73L -32	11 312 324	
H, 13,2			9 76L 1	3 73L 2	3 73L 2	12 91L 43	
1 227 -192	12 352 358	8 502 -451	10 164 -124	4 184 173	4 184 173	13 181 -224	
2 130 -89	13 143 122	9 711 -646	11 75L 124	5 69L -37	5 69L -37	H, 6,5	
3 333 272	14 55L 91	10 334 270	12 349 393	6 158 -149	6 158 -149	0 86L -131	
4 63L 65	15 47L -25	11 267 241	H, 6,4		7 63L -66	1 387 341	
5 61L 56	16 173 -222	12 210 174	0 913 -896	8 58L -69	8 58L -69	2 89L -59	
6 59L 15	H, 6,3		1 381 -365	9 52L 33	9 52L 33	3 159 156	
7 225 -227	1 159 117	13 187 150	2 268 253	10 43L 134	10 43L 134	4 94L 76	
8 53L -41	2 101 -63	14 344 -332	3 212 -212	11 65 98	11 65 98	5 598 -614	
9 48L 54	3 49L 54	15 256 -270	4 541 599	H, 13,4		6 100L -37	
10 41L 31	4 395 418	16 46L 7	5 536 553	4 179 -182	4 179 -182	7 103L 6	
11 177 209	5 54L 38	H, 1,4		5 62L -24	5 62L -24	8 104L 132	
H, 1,3			6 339 -310	6 172 -199	6 172 -199	9 265 271	
1 292 -279	6 306 -316	1 390 -356	7 173 -149	7 54L -27	7 54L -27	10 100L 179	
2 474 -542	7 153 -140	2 760 829	8 473 -466	8 48L 122	8 48L 122	11 94L -174	
3 547 524	8 338 -322	3 922 789	9 181 -179	9 91 154	9 91 154	12 86L 92	
4 372 372	9 64L 56	4 433 -424	10 344 326	H, 7,5		13 176 -198	
5 510 495	10 393 406	5 290 234	11 190 216	1 224 -245	1 224 -245	1 222 169	
6 272 269	11 64L 22	6 657 -621	12 70L 49	2 381 387	2 381 387	2 225 213	
7 219 154	12 62L 50	7 452 -379	13 63L 3	3 428 422	3 428 422	3 97L -95	
8 109 -93	13 58L -79	8 683 693	14 155 -214	4 69L -13	4 69L -13	4 212 -160	
9 107 -72	14 161 -189	9 72L 63	15 143 -181	5 77L -75	5 77L -75	5 101L 55	
10 107 -72	H, 7,3		H, 7,4		6 171 -140	6 103L -138	
11 145 107	1 207 165	10 423 402	1 243 -175	7 672 -702	7 672 -702	7 296 318	
12 479 431	2 453 450	11 189 154	2 688 670	12 223 -236	12 223 -236	8 265 271	
13 262 -237	3 295 295	12 362 -337	3 434 446	H, 2,5		H, 8,5	
14 460L -53	4 131 -169	13 331 -329	4 197 -197	0 405 423	0 405 423	0 572 510	
15 145 -125	5 148 -161	14 116 -122	5 71L 1	1 480 568	1 480 568	1 256 169	
H, 2,3			6 400 -425	2 141 113	2 141 113	2 101L 62	
1 317 348	6 419 -492	15 212 225	7 318 -353	3 400 369	3 400 369	3 179 -245	
2 536 518	7 64L 97	H, 2,4		4 145 50	4 145 50	4 103L -111	
3 33L -24	8 65L -38	1 245 231	8 355 378	5 826 -825	5 826 -825	5 104L 82	
4 836 895	9 65L -38	2 211 -166	9 154 138	6 87L 6	6 87L 6	6 103L 100	
5 221 -201	10 65L 6	3 240 202	10 192 222	7 188 168	7 188 168	7 101L 52	
6 543 -522	11 63L -44	4 548 -556	11 204 268	8 211 143	8 211 143	8 97L 103	
7 50L 12	12 289 -332	5 562 -527	12 226 -289	9 529 490	9 529 490	9 91L -152	
8 737 -696	H, 8,3		H, 8,4		10 209 -182	10 83L -141	
9 551 540	0 55L -63	6 381 342	0 619 642	1 473 517	1 473 517	H, 9,5	
10 480 425	1 305 255	7 144 97	1 373 321	2 65L 19	2 65L 19	1 454 346	
11 64L 72	2 56L 66	8 530 510	2 70L -4	3 930 -929	3 930 -929	2 195 -93	
12 160 -155	3 257 201	9 179 164	3 153 126	4 182 -172	4 182 -172	3 391 -320	
13 227 -217	4 140 105	10 356 -327	4 632 -658	5 331 -290	5 331 -290	4 104L 108	
14 344 -369	5 189 -208	11 197 -163	5 74L -113	H, 3,5		5 103L 0	
15 53L 11	6 209 -228	12 75L -34	6 206 198	1 473 517	1 473 517	6 231 164	
16 119 97	7 64L 10	13 135 -92	7 76L 37	2 65L 19	2 65L 19	7 378 378	
H, 3,3			8 196 214	3 930 -929	3 930 -929	8 97L -36	
1 242 253	8 146 -120	14 43L -22	9 193 233	4 182 -172	4 182 -172	9 91L -126	
3 516 -516	H, 9,3		10 200 -279	H, 10,5			
	1 181 129	H, 3,4					
	2 533 518	1 246 222	11 118 -136				
	3 273 -251	2 495 -424	12 158 -202				
	4 318 -308	3 204 -189	13 113 -136				
	5 157 -155	4 147 112	14 105 147				

In ogni colonna seguono k , $10F_o$, $10F_c$.

	1, K, 1	8	316	-231		2, K, 1		2, K, 6	5	201	157	2	182	-160
		9	117	-66					6	36L	30	3	168	124
14	131	113	10	40L	-8	14	40L	7	7	123	-107	4	181	-141
15	86	85	11	107	-65	15	102	90	0	314	574	5	307	241
16	68	63	12	196	154				2	89	-60	6	162	109
			13	158	98		2, K, 2		3	117	-117	7	376	-327
	1, K, 3								4	86	-84	14	39L	75
									5	204	-174	15	82	70
12	43L	69				11	297	-221	6	44L	30	9	206	209
13	41L	-52	1	122	119	12	136	-96	7	328	282	10	38L	32
14	37L	61	2	175	132	13	96	-89	8	115	-84	11	163	147
15	161	175	3	172	121	15	73	62	9	336	-317	12	64	71
			4	44L	-61				10	101	101	13	167	-194
	1, K, 4		5	43L	-58		2, K, 3		11	120	123			
12	42L	-19	6	130	102	11	514	-457	12	67	68		3, K, 7	
13	256	-227	7	139	81	12	43L	30	13	73	75			
			8	181	-156	13	236	243				11	149	97
			9	131	-116					2, K, 7				
	1, K, 5													
12	269	241					2, K, 4		1	340	266			
13	262	220	2	202	-225	11	62	-76	2	94	107	12	40L	2
14	82	-77	3	41L	60	12	41L	-32	3	446	-356	13	37L	2
			4	40L	22	13	250	195	4	76	92	14	31L	3
			5	103	-92	14	33L	-9	5	467	393	15	90	-107
	1, K, 6		6	229	207	15	162	-173	6	201	-164			
0	476	360	7	187	135				7	41L	0			
1	651	491	8	152	-169		2, K, 5		8	92	-75			
2	343	-258	9	58	-87				9	239	-216	12	111	105
3	42L	-4				12	93	-54	10	73	74	13	174	-186
4	344	-252				13	78	102	11	187	191			
5	625	-499				14	112	-117						
6	307	188								2, K, 8				
7	154	124	17	19L	-113							0	241	216
												1	379	-300

Le distanze ed angoli di legame sono mostrate in fig. 1 e il sistema di legami ad idrogeno in fig. 2. I valori in fig. 1 risultano più omogenei di quelli pubblicati da Ehrlich sul pirazolo, mettendo in evidenza un carattere aromatico, confermato dalle distanze C_3-C_{31} e C_4-Br (Sutton 1965); C_5-C_{51} è leggermente più grande del valore suggerito per un legame singolo $C(sp^2)-C(sp^2)$ da Dewar e Schmeising (1959) e Cruickshank (1962).

Nel gruppo ammidico il doppio legame è ben localizzato. Nella tabella degli angoli, oltre ad una certa regolarità nell'anello pentatomico, si può notare la notevole influenza sterica del Br sugli angoli g ed l (distanze Br—C₃₁ = 3,44 Å, Br—O₅₁₁ = 3,23 Å) in contrasto con la regolarità degli angoli h ed i .

Si rileva inoltre una convergenza del legame C₅₁—N₅₁₂ verso l'anello pentatomico: rimanendo infatti intatta la planarità del gruppo ammidico si nota un aumento di ρ ed una diminuzione di η dai valori teorici. Ciò è da mettere in relazione con un legame ad idrogeno intramolecolare.

In tal maniera un idrogeno legato a N_{512} sarebbe coinvolto in un legame di tipo « bifido ». Tale interazione, sottolineata da Marsh (1958) e poi da Craven e Takei (1964), è stata recentemente discussa in termini energetici

e spettroscopici da Gaultier e Hauw (1969). Per questi ultimi, in particolare, la somma degli angoli interni allo pseudoanello formato assumendo un legame ad idrogeno intramolecolare fra due sostituenti adiacenti è fissato in 243° .

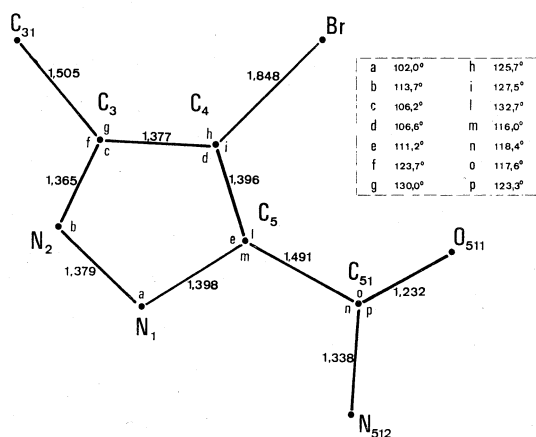


Fig. 1. – Distanze (in Å) ed angoli di legame nell'amide dell'acido 3-metilpirazol-4-bromo-5-carbossilico. Le deviazioni standard sono appena inferiori a 0,01 Å e 0,8°. La numerazione fuori dall'anello è arbitraria (si legga C₅₁ come C, cinque, uno).

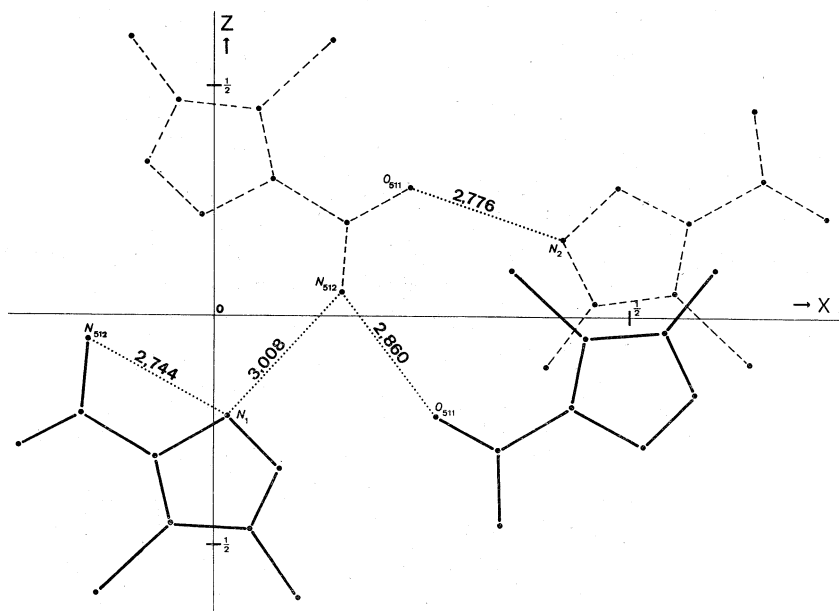


Fig. 2. – I legami ad idrogeno nella struttura cristallina e molecolare dell'amide dell'acido 3-metilpirazol-4-bromo-5-carbossilico.

Nel nostro caso $m + n = 234,6^\circ$ e questo valore, ancora minore di quello teorico, sarebbe una conferma di legame ad idrogeno intramolecolare.

Ciò potrebbe influenzare l'attività della molecola in soluzione; il legame ad idrogeno è evidentemente legato alla struttura planare e l'angolo fra l'anello

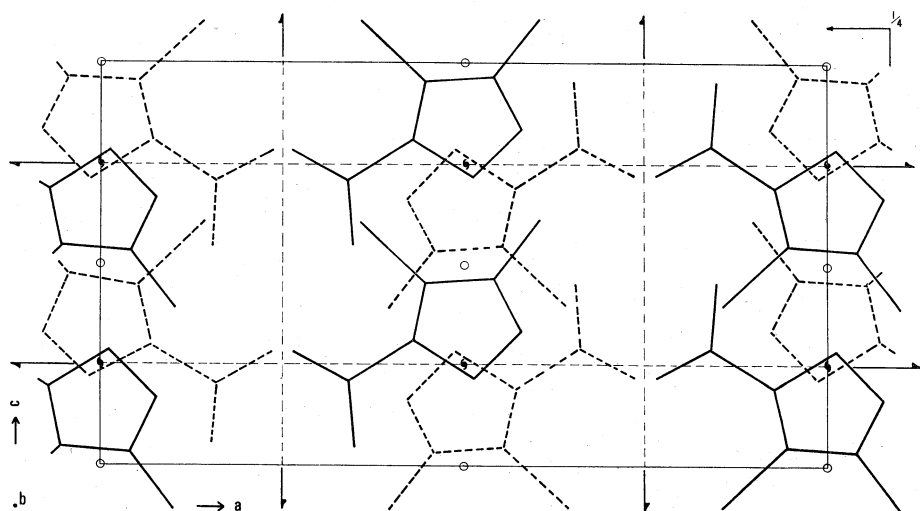


Fig. 3. - Proiezione dell'impacchettamento molecolare lungo [010].

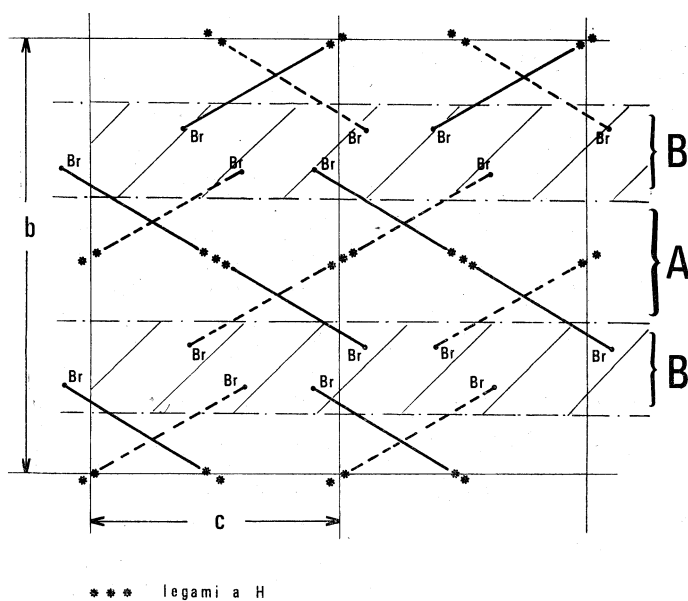


Fig. 4. - Proiezione dell'impacchettamento molecolare lungo [100].
Il piano medio della molecola, normale al piano del disegno, è rappresentato da rette continue (per $x \simeq 1/4$) e tratteggiate (per $x \simeq 3/4$).

pirazolico e il piano formato da C₅ e gruppo ammidico è di 6°. Tale rotazione non impedisce la delocalizzazione e la coniugazione elettronica (Derry e Hamor 1969).

Come conseguenza del sistema di legami ad idrogeno proposto (fig. 2), l'idrogeno sarebbe legato a N₂ e non a N₁; in questo modo si spiegherebbe la

corta distanza intermolecolare $N_2 \cdots O_{511}$. Il procedimento di sintesi dell'amide dell'acido 3-metilpirazol-4-bromo-5-carbossilico non esclude tale possibilità (Rubessa 1967).

In relazione a questa posizione dell'idrogeno, seguendo le convenzioni sulla nomenclatura, il composto qui descritto dovrebbe essere l'amide dell'acido 4-bromo-5-metilpirazol-3-carbossilico. È opportuno notare a questo proposito che altri Autori, indipendentemente da Garattini e coll., abbiano verificato notevoli proprietà farmacologiche nell'acido 5-metilpirazol-3-carbossilico (Gerritsen e Dulin, 1967).

Ehrlich aveva già sostenuto che l'idrogeno potesse essere legato a N_1 o N_2 , in base a considerazioni termodinamiche ⁽¹⁾; in questa situazione, le posizioni 3 e 5 del pirazolo sono perfettamente equivalenti.

Si ritiene d'altra parte opportuno di mantenere, almeno temporaneamente, la nomenclatura di Garattini e coll., dato che le determinazioni strutturali sono condotte in stretta collaborazione con le ricerche farmacologiche da essi effettuate.

L'impacchettamento nella struttura cristallina, visibile nelle figg. 3 e 4, spiega, con l'alternanza di strati A caratterizzati dal sistema di legami ad idrogeno illustrato dalla fig. 2, e di strati B, la facile sfaldatura (010) descritta nella parte sperimentale.

BIBLIOGRAFIA.

- BIZZI A., CODEGONI A. M. e GARATTINI S., *3-methyl-5-carboxamide-pyrazole. A long lasting inhibitor of lipolysis*, « Il Farmaco » Ed. Sci., 22, 709-716 (1967).
- CRAVEN B. M. e TAKEI W. J., *The crystal structure of perdeuterated violuric acid monohydrate: the neutron diffraction analysis*. « Acta Cryst. », 17, 415-420 (1964).
- CRUICKSHANK D. W. J., *X ray results on aromatic hydrocarbons*. « Tetrahedron », 17, 155-161 (1962).
- DERRY J. E. e HAMOR T. A., *Stereochemistry of the diquat ion in the crystalline dibromide salt*. « Nature », 221, 464-466 (1969).
- DEWAR M. J. S. e SCHMEISING H. N., *A re-evaluation of conjugation and hyperconjugation: the effects of changes in hybridization on carbon bonds*. « Tetrahedron », 5, 166-178 (1959).
- EHRLICH H. W. W., *The crystal and molecular structure of pyrazole*. « Acta Cryst. », 13, 946-952 (1960).
- GALIGNE J. L. e FALGUEIRETTES J., *Structure du (dinitro-2' 4'-phenyl)-1-bromo-4-pyrazole*. « Acta Cryst. », B25, 1637-1643 (1969).
- GARATTINI S., Comunicazione privata.
- GAULTIER J. e HAUW C., *La liaison hydrogène bifide*. « Acta Cryst. », B25, 546-548 (1969).
- GERRITSEN G. C. e DULIN W. E., *Development of tachyphylaxis to the antilipolytic, hypoglycemic agent, 5-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid, U 19425*. « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 126, (2), 524-527 (1967).

(1) Un interessante meccanismo di modificazioni molecolari nel pirazolo e negli N-alchilderivati, con passaggi attraverso anelli eterociclici diversi, è stato anche proposto da ricercatori russi (Khmel'nitskii e coll. 1967) sulla base di dati di spettrografia di massa.

- KHMEL'NITSKII R. A., KRASNOSHCHER A. P., POLYAKOVA A. A. e GRANDBERG I. I., *Mass spectra and structure of organic compounds. XX. Mass spectra of pyrazole and methylpyrazoles.* « Zh. Org. Khim. », 3 (9), 1540-1546 (1967).
- MARSH R. E., *A refinement of the crystal structure of glycine.* « Acta Cryst. », II, 654-663 (1958).
- RUBESSA F., *Sintesi di derivati pirazolici.* « Il Farmaco », Ed. Sci., 22, 692-697 (1967).
- STEWART J. M., *Program system for X ray crystallography* X ray 63, TR-64-4, University of Maryland, USA 1964.
- SUTTON L. E., *Tables of interatomic distances and configuration in molecules and ions.* The Chemical Society of London, Special Publ. n° 18, S 14s (1965).