Nouvelles synthèses de pyrimidines

par

E. Cherbuliez et K. N. Stavritch.

18. II. 22.)

En soumettant la méthylène-asparagine (I) à la réaction de *Hofmann* (traitement à l'hypobromite) dans le but de la transformer en un dérivé de l'acide diamino-propionique, nous avons obtenu un acide halogéné $C_5H_3O_3N_2Br$.

La constitution de ce corps pouvait être interprétée de deux manières. Les produits intermédiaires, dans la réaction de *Hofmann*, ont une tendance très grande à la cyclisation (p. ex. transformation de la phthal-diamide en benzoylène-urée)¹⁾. Dans notre cas, on pouvait obtenir ainsi un dérivé de la p-diazine (II)

D'autre part, la cyclisation pouvait s'effectuer sans transposition intramoléculaire d'après le schéma suivant, qui conduirait à une m-diazine ou pyrimidine (III).

¹⁾ Hoogewerff, van Dorp, R. 15, 111 (1896).

L'étude préliminaire de la réaction nous a montré qu'elle aboutit effectivement à l'acide 6-oxy-5-bromo-pyrimidine-4-carbonique (III). La présence du cycle pyrimidique dans ce corps est établie par les faits suivants. Porté à une température convenable, l'acide (III) se transforme en oxy-bromo-pyrimidine (IV) par départ d'anhydride carbonique. Par réduction, cette base est transformée en un corps connu, la 6-oxy-pyrimidine (V). Nous parlerons plus loin de la position du brome.

L'hypobromite a donc agi à la fois comme oxydant (transformation de la méthylène-asparagine en dérivé dihydro-pyrimidique et pyrimidique) et comme halogénant. Nous n'avons toutefois pas pu isoler de produits intermédiaires; en présence d'une quantité insuffisante d'hypobromite on obtient le même acide, avec diminution proportionnelle du rendement.

Cette même oxydation peut être réalisée avec le permanganate. On obtient dans ce cas, avec un rendement médiocre cependant, le corps non halogéné correspondant, l'acide 6-oxy-pyrimidine-4-carbonique (VI) transformé facilement par distillation en 6-oxy-pyrimidine (V).

Ces oxydations à l'hypobromite et au permanganate sont d'une application générale aux produits de condensation des aldéhydes avec le groupe amino de l'asparagine. Nous avons étudié les dérivés des aldéhydes formique, acétique et benzoïque. Le tableau suivant résume les réactions décrites dans cette communication.

Les acides bromés (1) obtenus par l'hypobromite se transforment vers 200° en oxy-bromo-pyrimidines (2). Traitées par l'oxychlorure de phosphore, ces bases fournissent les chloro-bromo-pyrimidines (3). Par réduction à la poudre de zinc, tous ces corps sont transformés en dérivés non halogénés correspondants (4, 5, 6). Les oxy-acides (4) d'autre part sont obtenus directement par oxydation des aldéhyde-asparagines au moyen du permanganate. Par départ d'anhydride carbonique ils se transforment en oxy-pyrimidines (5). Il est intéressant de constater que la substitution par le brome facilite le départ du groupe carboxyle.

Comme les produits de condensation avec les trois aldéhydes examinées fournissent des dérivés halogénés par l'action de l'hypobromite, le brome ne peut se trouver qu'en 1 ou en 5. L'hypobromite transforme les amides en dérivés bromés à l'azote, la position 1 pourrait par conséquent être prise en considération. La stabilité très grande des dérivés halogénés ne parle cependant pas en faveur de cette hypothèse: le sodium métallique n'attaque absolument pas l'oxy-bromo-pyrimidine

en solution alcoolique bouillante. D'autre part, on peut bromer nos acides pyrimidine-carboniques par l'hypobromite: l'acide oxy-phényl-carbonique fournit avec ce réactif presque quantitativement un corps halogéné identique à celui obtenu par oxydation directe à l'hypobromite. Dans ce cas, il n'existe plus de groupe amino primaire particulièrement accessible à la substitution par l'halogène. On connaît du reste plusieurs cas de bromuration de pyrimidines en 5 par le brome en solution aqueuse neutre¹⁾ ou alcaline²⁾.

La transformation de l'asparagine en dérivés pyrimidiques par oxydation en présence d'aldéhydes présente un intérêt particulier pour la biochimie végétale. Le rôle important des bases pyrimidiques et

¹⁾ R. Behrend, A. **229**, 17 (1885): la 2,6-dioxy-4-méthyl-pyrimidine transformée en 2,6-dioxy-4-méthyl-5-bromo-pyrimidine.

²⁾ O. Stark, A. **381**, 152 (1911): la 2-oxy-4,6-diméthyl-pyrimidine transformée en 2-oxy-4,6-diméthyl-5-bromo-pyrimidine.

de leurs dérivés, les bases puriques, comme constituants des nucléoprotéides est connu. La synthèse de ces corps se fait probablement surtout dans les cellules végétales par un mécanisme dont on ignore encore tout. Dans le règne végétal, on trouve de l'asparagine en grandes quantités, surtout dans les jeunes pousses étiolées, c'est-à-dire dans des centres végétatifs placés dans des conditions d'assimilation entravée. C'est donc très probablement un produit intermédiaire du métabolisme des plantes. La réaction décrite établit un passage très simple de ce corps au cycle pyrimidique et pourra peut-être contribuer à en éclairer la genèse.

I. OXYDATIONS A L'HYPOBROMITE.

Nous avons effectué ces oxydations en additionnant à froid le produit de condensation de l'asparagine avec l'aldéhyde en solution alcaline, de 3 molécules d'hypobromite d'après l'équation :

Les rendements ne sont bons que lorsque la solution d'hypobromite contient un grand excès d'alcali. Nous avons préparé notre oxydant en additionnant 125 cm³ de soude caustique 5-n. entre -10° et -4° de 30 gr. de brome en agitant bien. Le titrage par l'anhydride arsénieux montre que la formation d'hypobromite est quantitative. A la glacière, cette solution se conserve pendant quelques heures sans altération appréciable.

Acide 6-oxv-5-bromo-pyrimidine-4-carbonique.

9 gr. de méthylène-asparagine préparée d'après Schiff¹⁾ sont dissous à froid dans 50 cm³ d'eau et 12,50 cm³ NaOH 5-n. A cette solution on ajoute goutte à goutte, en agitant et en refroidissant, une solution de 30 gr. de brome dans 125 cm³ NaOH 5-n. La réaction est

¹⁾ H. Schiff, A. 310, 30 (1899).

accompagnée d'un dégagement perceptible de chaleur. Pendant cette opération qui dure environ 45 minutes, la température ne doit pas dépasser -4° . Après repos d'une heure, on ajoute lentement la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire pour neutraliser l'excès de soude caustique de l'hypobromite et pour mettre en liberté l'acide organique formé d'après l'équation donnée plus haut ($68,4 \text{ cm}^3 \text{ HCl } 5\text{-n.}$). Il y a dégagement d'anhydride carbonique formé par suite de réactions secondaires, avec production d'une mousse assez persistante. Vers la fin, l'acide organique commence à cristalliser. Après quelques heures, on filtre et lave à l'eau: rendement 9,5 gr. Les eaux-mères concentrées à 180 gr. (concentration à laquelle les sels inorganiques ne cristallisent pas encore) donnent encore 2,1 gr. de produit moins pur. Rendement total 11,6 gr. (78 %).

Par recristallisation dans de l'eau, on obtient de petites aiguilles incolores fondant à $206\text{--}207^{\circ}$ avec dégagement d'anhydride carbonique. L'acide est insoluble dans l'alcool, l'éther et le benzène, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans 12 parties d'eau bouillante. La réaction de la solution aqueuse est acide au tournesol. Avec le nitrate d'argent, elle donne un précipité blanc peu soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'acide nitrique et l'ammoniaque d'où il est reprécipité par l'ébullition. L'acétate de cuivre précipite un sel neutre cristallisé, très peu soluble à froid.

Pour l'analyse, l'acide a été séché dans le vide sulfurique.

0,1458 gr. de subst. ont donné 0,1343 gr. CO_2 et 0,0317 gr. H_2O

0,1293 gr. de subst. ont donné $13,9 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (733 mm, 20° , KOH 1:3)

0,1826 gr. de subst. ont donné 0,0709 gr. AgBr

0,3307 gr. de subst. à 110° perdent 0,0253 gr. H_2O

$\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_2\text{Br} + \text{H}_2\text{O}$ Calculé C 25,33 H 2,12 N 11,82 Br 33,72 H_2O 7,60%

Trouvé „ 25,12 „ 2,42 „ 11,77 „ 34,04 „ 7,65%

0,0926 gr. de subst. deshydratée à 110° ont dégagé à 200° 0,0191 gr. CO_2

$\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_2\text{Br} = \text{C}_4\text{H}_3\text{ON}_2\text{Br} + \text{CO}_2$ Calculé CO_2 20,08%

Trouvé „ 20,60%

Sel de cuivre: Les solutions chaudes de 0,25 gr. d'acide dans 5 cm^3 d'eau et de 0,20 gr. d'acétate de cuivre dans 10 cm^3 d'eau avec une goutte d'acide acétique glacial sont mélangées. La cristallisation du sel commence immédiatement. Il est filtré après refroidissement, lavé à l'eau et séché à 100° .

Cristaux microscopiques bleu clair, très peu solubles dans l'eau, perdant leur eau de cristallisation dans le vide à 100° en se ternissant.

0,1656 gr. de subst. ont donné 0,0242 gr. CuO

$(\text{C}_5\text{H}_2\text{O}_3\text{N}_2\text{Br})_2\text{Cu} + 2\text{H}_2\text{O}$ Calculé Cu 11,88%

Trouvé „ 11,70%

Ether éthylique: Obtenu en solution alcoolique par le gaz chlorhydrique. Le résidu huileux de la solution alcoolique neutralisée au carbonate de soude cristallise au contact de l'eau. Recristallisé dans l'eau.

Aiguilles incolores, fondant à 155°—156°. Peu soluble dans l'eau. La solution aqueuse donne avec le nitrate d'argent un précipité soluble dans l'eau chaude, l'acide nitrique et l'ammoniaque.

0,1420 gr. de subst.	ont donné 0,1767 gr. CO ₂	et 0,0409 gr. H ₂ O
0,1245 gr. de subst.	ont donné 12,7 cm ³ N ₂	(730 mm, 19°, KOH 1 : 3)
C ₇ H ₇ O ₃ N ₂ Br	Calculé C 34,01	H 2,85 N 11,34%
	Trouvé „ 34,01	„ 3,22 „ 11,24%

6-Oxy-5-bromo-pyrimidine.

Le départ d'anhydride carbonique a lieu lorsqu'on porte l'acide à environ 200°. Dans le vide ou en présence d'un dissolvant, il a lieu sensiblement à la même température. Pour restreindre à un minimum la décomposition partielle que la base formée subit toujours, il convient d'opérer avec de petites quantités de substance pour pouvoir la porter rapidement à la température voulue, et d'éviter une surchauffe. La présence d'un corps indifférent, liquide à 200°, permet de réaliser ces conditions.

Un mélange de 1 gr. d'acide finement pulvérisé avec 1 gr. de naphthaline est plongé dans un bain porté à 220°. Le dégagement d'anhydride carbonique très rapide fait mousser le liquide. Dès que la réaction est terminée (disparition de la mousse), on verse le contenu brunâtre de l'éprouvette dans une capsule en porcelaine.

La masse pulvérisée est reprise avec 400 cm³ de benzène bouillant. La solution filtrée à chaud laisse déposer de petites paillettes blanches. Après 3 heures de repos, on filtre et lave au benzène. Les eaux-mères fortement concentrées laissent déposer un mélange de naphthaline et de base qu'on débarrasse de la naphthaline en le chauffant au bain-marie. Rendement 0,70 gr. (94% de la théorie). Pour l'analyse, nous avons recristallisé le corps dans du xylène.

La base se présente sous forme de paillettes brillantes, du système orthorhombique, fondant à 197°. Elle est soluble, à l'ébullition, dans 250 parties de benzène, 120 parties de xylène, 10 parties d'alcool et 16 parties d'eau.

Le chlorhydrate cristallise de la solution dans l'acide chlorhydrique concentré chaud en gros cristaux, fusibles à 206—207°, très solubles dans l'eau.

L'acide acétique glacial transforme la base en acétate assez soluble dans l'eau, fondant à 200—202°.

Le picrate fond à 150—151°.

La solution aqueuse de la base donne avec le nitrate d'argent un précipité microcristallin blanc, avec l'acétate de cuivre un précipité floconneux vert.

0,1289 gr. de subst. ont donné 0,1301 gr. CO₂ et 0,0245 gr. H₂O
 0,0712 gr. de subst. ont donné 10,65 cm³ N₂ (724 mm, 19°, KOH 1 : 3)
 0,1655 gr. de subst. ont donné 0,1802 gr. AgBr

C₄H₃ON₂Br Calculé C 27,45 H 1,72 N 16,02 Br 45,67%
 Trouvé „ 27,50 „ 2,12 „ 16,29 „ 45,97%

Picrate: Le mélange des solutions chaudes de 0,20 gr. de base dans 6 cm³ d'eau et de 0,26 gr. d'acide picrique dans 15 cm³ d'eau donne par refroidissement 0,35 gr. de picrate. Recristallisé dans de l'alcool. Prismes microscopiques jaunes, fusibles à 150—151°.

0,1226 gr. de subst. ont donné 19,25 cm³ N₂ (724 mm, 21°, KOH 1 : 1)

C₁₀H₆O₃N₅Br Calculé N 17,33%
 Trouvé „ 17,35%

6-Chloro-5-bromo-pyrimidine.

Dans un tube à canon, on chauffe 5,5 gr. de base bromée avec 25 cm³ d'oxychlorure de phosphore 40 minutes à 140—145°. Le contenu liquide du tube est versé sur de la glace. La solution neutralisée au bicarbonate est épuisée à l'éther. L'extrait étheré est distillé deux fois dans le vide. On obtient 3,10 gr. (51 % de la théorie) d'un liquide presque incolore passant sous 26 mm à 95,5°.

Liquide incolore, plus dense que l'eau, à odeur aromatique pénétrante, miscible aux dissolvants organiques, peu soluble dans l'eau. Picrate très peu soluble dans l'éther.

0,1107 gr. de subst. ont donné 0,0998 gr. CO₂ et 0,0129 gr. H₂O
 0,1217 gr. de subst. ont donné 0,1126 gr. CO₂ et 0,0139 gr. H₂O
 0,1503 gr. de subst. ont donné 19,8 cm³ N₂ (733 mm, 24°, KOH 1 : 1)
 0,1546 gr. de subst. ont donné 0,2645 gr. AgCl + AgBr

C₄H₂N₂ClBr Calculé C 24,82 H 1,04 N 14,49 Cl + Br 59,65%
 Trouvé „ 24,60; 25,04 „ 1,30; 1,28 „ 14,60 „ 59,62%

Ethylidène-asparagine.

On n'obtient ce corps avec un bon rendement que lorsqu'on opère la condensation en milieu légèrement alcalin, c'est-à-dire avec l'asparaginate de soude, en ayant soin d'éviter la présence d'alcali caustique libre.

10 gr. d'asparagine sont dissous dans 45 cm³ d'eau et 13,0 cm³ NaOH 5-n. (théorie 13,30 cm³). Dans cette solution placée dans un mélange réfrigérant, on introduit à -8°, en agitant, 3 gr. d'aldéhyde acétique fraîchement distillée en un jet très mince. Il suffit de renfermer l'aldéhyde dans une ampoule étirée en un long tube capillaire dont on casse l'extrémité par une légère pression exercée contre l'agitateur. — La température monte un peu pendant cette opération.

Après repos d'une heure, on neutralise la soude caustique par 13,0 cm³ HCl 5-n. Le liquide légèrement jaune laisse déposer peu à peu de petites aiguilles incolores, d'aspect nacré. Rendement 10,4 gr. (89 % de la théorie).

L'éthylidène-asparagine ainsi obtenue cristallise avec une molécule d'eau et contient peut-être le groupement

Elle est beaucoup moins stable que la méthylène-asparagine qui renferme vraiment le groupement méthylénique. Chauffée en tube ouvert, l'éthylidène-asparagine brunit et se décompose sans fondre comme l'asparagine. En tube fermé, elle fond à 230—231°. Par recristallisation dans l'eau chaude, déjà à 50°, on n'obtient que de l'asparagine. La solution dans l'eau froide (15 parties à 20°) acide au tournesol, sent l'aldéhyde acétique, preuve d'une dissociation partielle. Par concentration dans le vide, la solution aqueuse ne laisse cristalliser que difficilement un produit qui contient toujours de l'asparagine régénérée. L'éthylidène-asparagine est insoluble dans les dissolvants organiques.

Les analyses sont faites avec le produit brut lavé à l'eau et séché sur du chlorure de calcium.

0,2150 gr. de subst. ont donné 0,3179 gr. CO₂ et 0,1311 gr. H₂O

0,1455 gr. de subst. ont donné 21,00 cm³ N₂ (738 mm, 18°, KOH 1 : 3)

C₆H₁₀O₃N₂+H₂O Calculé C 40,89 H 6,87 N 15,91 %

Trouvé „ 40,33 „ 6,82 „ 16,06 %

Acide 6-oxo-5-bromo-2-méthyl-pyrimidine-4-carbonique.

Pour l'oxydation, il n'est pas nécessaire d'isoler l'éthylidène-asparagine.

La solution de 10 gr. d'asparagine condensés avec 3 gr. d'aldéhyde acétique est oxydée avec 30 gr. de brome en solution alcaline. Rendement en produit brut: 9,4 gr. (60 % de la théorie).

Par recristallisation dans l'eau, on obtient de petits cristaux incolores prismatiques fondant à 209—210° avec dégagement de gaz. L'acide est insoluble dans les dissolvants organiques, soluble dans 15 parties d'eau bouillante. Ces propriétés le rapprochent absolument de l'acide oxy-bromo-carbonique.

1,3542 gr. de subst. séchée dans le vide sulfurique ont perdu à 120° 0,0944 gr.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_2\text{Br} + \text{H}_2\text{O}$ Calculé H_2O 7,16%

Trouvé „ 6,96%

0,1417 gr. de subst. déshydratée ont donné 0,1614 gr. CO_2 et 0,0280 gr. H_2O

0,1450 gr. de subst. ont donné 15,9 cm³ N_2 (727 mm, 17°, KOH 1:1)

0,1519 gr. de subst. ont donné 0,1228 gr. AgBr

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ Calculé C 30,91 H 2,16 N 12,03 Br 34,30%

Trouvé „ 30,92 „ 2,16 „ 12,35 „ 34,41%

0,2899 gr. de subst. chauffés à 220° ont donné 0,0550 gr. CO_2

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_2\text{Br} = \text{C}_5\text{H}_5\text{ON}_2\text{Br} + \text{CO}_2$ Calculé CO_2 18,88%

Trouvé „ 18,97%

Sel de cuivre: Les solutions bouillantes mélangées de 0,30 gr. d'acide dans 5 cm³ d'eau et de 0,25 gr. d'acétate de cuivre dans 12 cm³ d'acide acétique très étendu laissent cristalliser de petits cristaux verts. — Lavé à l'eau, séché dans le vide sulfurique.

0,1124 gr. de subst. ont donné 0,0152 gr. CuO

$(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_2\text{Br})_2\text{Cu} + 2\text{H}_2\text{O}$ Calculé Cu 11,28%

Trouvé „ 11,80%

6-Oxo-5-bromo-2-méthyl-pyrimidine.

Préparée par décomposition de l'acide oxy-bromo-méthyl-pyrimidine-carbonique comme l'oxy-bromo-pyrimidine, la nouvelle base se

présente sous forme de prismes longs, brillants, fondant à 231—232°, solubles à l'ébullition dans 125 parties de benzène, 80 parties de xylène, 70 parties d'éther, 8,5 parties d'alcool et 16 parties d'eau.

Chlorhydrate très soluble dans l'eau, fondant à 229°—230° avec décomposition.

Acétate assez soluble dans l'eau fondant à 234°.

Picrate fondant à 163°—164°.

Sel d'argent blanc, assez soluble dans l'eau chaude, sel de cuivre (par l'acétate de cuivre) vert floconneux.

0,1827 gr. de subst. ont donné 0,2115 gr. CO₂ et 0,0409 gr. H₂O
 0,1046 gr. de subst. ont donné 13,85 cm³ N₂ (725 mm, 22°, KOH 1:1)
 0,1219 gr. de subst. ont donné 0,1213 gr. AgBr

C₅H₅ON₂Br Calculé C 31,76 H 2,17 N 14,82 Br 42,29%
 Trouvé „ 31,58 „ 2,51 „ 14,16 „ 42,34%

Picrate: par addition de la solution chaude de 0,20 gr. de base dans 5 cm³ d'eau à 0,25 gr. d'acide picrique dans 15 cm³ d'eau et concentration au bain-marie.

Recristallisé dans de l'alcool, aiguilles jaunes fondant à 163°—164°.

0,1265 gr. de subst. ont donné 19,2 cm³ N₂ (730 mm, 22°, KOH 1:1)

C₁₁H₈N₅O₅Br Calculé N 16,76%
 Trouvé „ 16,80%

6-Chloro-5-bromo-2-méthyl-pyrimidine.

1,5 gr. d'oxy-bromo-méthyl-pyrimidine traités par 7 cm³ d'oxy-chlorure de phosphore comme pour la préparation de la chloro-bromo-pyrimidine donnent 0,80 gr. (48 % de la théorie) de chloro-bromo-méthyl-pyrimidine.

Liquide incolore, plus dense que l'eau, à odeur aromatique pénétrante distillant à 107,5° sous 27 mm. Miscible aux dissolvants organiques, très peu soluble dans l'eau. Picrate très peu soluble dans l'éther.

0,1278 gr. de subst. ont donné 0,1368 gr. CO₂ et 0,0255 gr. H₂O
 0,1580 gr. de subst. ont donné 19,3 cm³ N₂ (730 mm, 22°, KOH 1:3)
 0,2055 gr. de subst. ont donné 0,3263 gr. AgCl+AgBr

C₅H₄N₂ClBr Calculé C 28,94 H 1,94 N 13,50 Cl+Br 55,62%
 Trouvé „ 29,18 „ 2,23 „ 13,24 „ 55,34%

Acide 6-oxy-5-bromo-2-phényl-pyrimidine-4-carbonique.

Agitée avec une solution d'asparaginate de soude, l'aldéhyde benzoïque s'y dissout à peu près en quantité équimoléculaire. Le produit de condensation est encore moins stable que l'éthylidène-asparagine. La solution acidulée par l'acide carbonique se trouble immédiatement par régénération de l'aldéhyde. Par concentration dans le vide ou par précipitation avec de l'alcool, on n'obtient que des sirops cristallisant très difficilement. Comme on obtient les produits d'oxydation de la benzylidène-asparagine en opérant avec sa solution alcaline, nous avons renoncé à l'isoler.

10 gr. d'asparagine dans 50 cm³ d'eau et 13,0 cm³ de soude caustique 5-n. sont secoués avec 7,3 gr. d'aldéhyde benzoïque (théorie 7,1 gr.) pendant 4 heures. L'aldéhyde a presque complètement disparu. Le liquide clair obtenu par filtration sur un filtre mouillé est oxydé par 30 gr. de brome en solution alcaline.

Le produit brut est souillé d'un peu d'acide benzoïque qu'on élimine par une chauffe à l'étuve à 110°. Le résidu, légèrement coloré et cristallisant mal, a été purifié par précipitation lente de sa solution alcaline filtrée. Rendement en produit pur 6,9 gr. (environ 38 % de la théorie).

Petites aiguilles blanches fondant à 250—252° sans dégagement de gaz, très peu solubles dans l'eau bouillante (¹/₉₀₀), l'alcool bouillant (¹/₂₅₀), insolubles dans le benzène, le xylène, l'éther.

La fusion sans dégagement de gaz par une élévation lente de la température s'explique par le départ d'anhydride carbonique avant la fusion. Ce point de fusion de 252° est par conséquent celui de l'oxy-bromo-phényl-pyrimidine résultant de la décomposition de l'acide. Plongé dans un bain à 260°, l'acide fond avec dégagement de gaz. Le départ d'anhydride carbonique se fait déjà à partir de 130°.

0,0860 gr. de subst. ont donné 0,1442 gr. CO₂ et 0,0186 gr. H₂O

0,1099 gr. de subst. ont donné 9,8 cm³ N₂ (732 mm, 18°, KOH 1:3)

C ₁₁ H ₇ O ₃ N ₂ Br	Calculé C	44,76	H	2,39	N	9,50%
	Trouvé	45,01	2,41	9,86%		

6-Oxy-5-bromo-2-phényl-pyrimidine.

En chauffant l'acide à l'étuve à 130—140° à poids constant (env. 30 heures) on obtient la base avec un rendement presque quantitatif.

Recristallisé pour l'analyse dans du benzène.

Longues aiguilles prismatiques, d'aspect soyeux, fondant à 252°, solubles à l'ébullition dans 110 parties d'alcool, 80 parties de benzène, 60 parties de xylène, très peu solubles dans l'eau froide (¹/₁₂₀₀₀).

0,1155 gr. de subst. ont donné 0,2024 gr. CO₂ et 0,0301 gr. H₂O

0,1206 gr. de subst. ont donné 11,85 cm³ N₂ (730 mm, 19°, KOH 1 : 1)

0,1286 gr. de subst. ont donné 0,0958 gr. AgBr

C ₁₀ H ₇ ON ₂ Br	Calculé	C 47,82	H 2,81	N 11,16	Br 31,84%
	Trouvé	„ 47,80	„ 2,91	„ 11,07	„ 31,70%

6-Chloro-5-bromo-2-phényl-pyrimidine.

4 gr. d'oxy-bromo-phényl-pyrimidine fournissent avec 16 cm³ d'oxychlorure de phosphore 2,6 gr. (43 % de la théorie) d'un produit passant à la seconde distillation à 193,5° sous 24 mm et cristallisant immédiatement.

Longues aiguilles prismatiques à reflets nacrés, incolores, fondant à 130—131°, solubles dans les dissolvants organiques, presque insolubles dans l'eau.

0,1497 gr. de subst. ont donné 13,85 cm³ N₂ (732 mm, 22°, KOH 1 : 1)

0,1323 gr. de subst. ont donné 0,1620 gr. AgCl + AgBr

C ₁₀ H ₆ N ₂ ClBr	Calculé	N 10,39	Cl + Br 42,82%
	Trouvé	„ 10,32	„ 42,70%

2-Phényl-pyrimidine.

6 gr. de chloro-bromo-phényl-pyrimidine suspendus dans 600 cm³ d'eau sont chauffés à reflux avec 60 gr. de poudre de zinc débarrassée

d'oxyde par lavage à l'acide chlorhydrique dilué. Après 4 heures d'ébullition on distille la phényl-pyrimidine à la vapeur d'eau. La base cristallise en grande partie dans le réfrigérant.

Reprise à l'éther et distillée dans le vide, elle passe à 157,5° sous 25 mm en se solidifiant rapidement. Rendement 1,6 gr. (46 % de la théorie).

Pour l'analyse, nous avons recristallisé ce produit légèrement violacé du point de fusion 126—127° dans 18 parties d'éther de pétrole bouillant. Paillettes blanches, très légères, fondant à 128°, solubles à chaud dans l'éther de pétrole, l'éther, le benzène d'où elles cristallisent avec du benzène, solubles à froid dans l'éther acétique. Les solutions se colorent facilement en violet par oxydation. Soluble à froid dans l'acide chlorhydrique. L'acide chlorhydrique concentré chaud résinifie la base.

0,1292 gr. de subst. ont donné 0,3630 gr. CO₂ et 0,0572 gr. H₂O

C₁₀H₈N₂ Calculé C 76,89 H 5,16%

Trouvé „ 76,63 „ 4,96%

Picrate: 0,10 gr. de phényl-pyrimidine dans 4 cm³ d'éther de pétrole chaud sont additionnés de 0,16 gr. d'acide picrique dans de l'éther. La solution se colore en rouge foncé. Après évaporation de l'éther au bain-marie, la solution laisse déposer des cristaux brun foncé peu solubles dans l'éther de pétrole bouillant, très solubles dans l'éther. Recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole (1+5).

Cristaux microscopiques bruns, fondant à 108°.

0,1544 gr. de subst. ont donné 25,1 cm³ N₂ (730 mm, 24°, KOH 1:1)

C₁₆H₁₁O₇N₅ Calculé N 18,18%

Trouvé „ 17,94%

II. OXYDATIONS AU PERMANGANATE.

Nous oxydons l'aldéhyde-asparagine dissoute dans un équivalent d'alcali par addition fractionnée de la quantité théorique de permanganate de potassium (4 H) en solution à 5 % en maintenant la température à environ 15°. La décoloration est assez rapide. Après repos d'une nuit, le bioxyde de manganèse formé d'abord à l'état colloïdal s'est déposé. Pour l'agglomérer encore davantage, on chauffe au bain-marie, on filtre et reprend le précipité plusieurs fois par l'eau bouillante pour en retirer la substance organique adsorbée.

Les filtrats additionnés de la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire pour transformer tout l'alcali en chlorure laissent déposer après concentration les acides oxy-pyrimidine-carboniques souillés toujours de sels inorganiques.

Les rendements sont en thèse générale assez médiocres, surtout pour les premiers termes de la série où les cristallisations nécessaires pour obtenir des produits sans cendres entraînent des pertes considérables. Par l'augmentation de la quantité de permanganate, le rendement n'est pas amélioré.

Acide 6-oxy-pyrimidine-4-carbonique.

a) *Par oxydation au permanganate.*

10 gr. de méthylène-asparagine dans 69,5 cm³ de soude caustique normale sont oxydés par 14,75 gr. de permanganate de potasse.

Les filtrats réunis acidulés par 32,4 cm³ HCl 5-n. abandonnent après concentration 1,1 gr. de produit du point de fusion 268—270° de l'acide pur, mais contenant des sels inorganiques. Par cristallisations répétées dans de l'eau on obtient finalement 0,30 gr. de produit exempt de cendres mais dont l'analyse, après dessiccation dans le vide sulfurique, n'a pas donné de très bons résultats.

Prismes microscopiques, fondant à 268—270° avec dégagement de gaz, solubles dans 15 parties d'eau bouillante d'où ils cristallisent très lentement, insolubles dans l'alcool, l'éther et le benzène.

La solution aqueuse donne avec l'acétate de cuivre un précipité bleu verdâtre, avec le nitrate d'argent un précipité microcristallin blanc, très peu soluble dans l'eau à l'ébullition.

0,0935 gr. de subst. ont donné 0,1333 gr. CO₂ et 0,0272 gr. H₂O

0,1111 gr. de subst. ont donné 17,85 cm³ N₂ (731 mm, 23°, NOH 1 : 1)

C₅H₄O₃N₂ + H₂O Calculé C 38,02 H 3,79 N 17,72%

Trouvé „ 38,80 „ 3,25 „ 17,80%

b) *Par réduction de l'acide oxy-bromo-pyrimidine-carbonique.*

1 gr. d'acide bromé dans 120 cm³ d'eau est chauffé à reflux pendant 3 heures avec 10 gr. de poudre de zinc.

Le liquide filtré est débarrassé du zinc par l'hydrogène sulfuré. Après filtration et addition d'acide chlorhydrique, on évapore à sec. Le résidu dissous dans 2 cm³ d'eau est additionné de 7 cm³ d'alcool absolu. Un précipité floconneux se dépose qui se transforme après 36

heures de repos en prismes microscopiques. La solution de ce produit dans peu d'eau laisse déposer lentement des prismes microscopiques, fondant à 267° avec dégagement de gaz, ne contenant plus d'halogène.

6-Oxy-pyrimidine.

a) *Par décomposition de l'acide oxy-pyrimidine-carbonique.*

0,8 gr. d'acide sont distillés dans le vide. On obtient un produit jaunâtre qui passe à 210° sous 12 mm et qui se solidifie immédiatement au contact des parties froides du ballon. On dissout le distillat dans 400 cm³ d'éther bouillant. Par concentration jusqu'au commencement de la cristallisation on obtient 0,20 gr. de longues aiguilles incolores, fondant à 160—161°. Redissous dans 300 cm³ d'éther et concentré à 20 cm³: cristallisation brusque de 0,15 gr. de base correspondant aux indications bibliographiques¹⁾ à l'exception du point de fusion qui est de 161° au lieu de 164—165°.

0,1115 gr. de subst. ont donné 0,2038 gr. CO₂ et 0,0488 gr. H₂O

C ₄ H ₄ ON ₂	Calculé C	49,98	H	4,19
	Trouvé „	49,85	„	4,76

b) *Par réduction de l'oxy-bromo-pyrimidine.*

3,5 gr. de base bromée dans 350 cm³ d'eau sont réduits par 3 heures d'ébullition avec 35 gr. de poudre de zinc. Le liquide débarrassé du zinc par l'hydrogène sulfuré est additionné d'acide chlorhydrique et concentré au bain-marie à 45 cm³.

Après neutralisation par le carbonate de potasse on reprend à l'éther qui laisse un petit résidu incolore, cristallisé, fondant à 163° à 164°, ne contenant pas d'halogène.

Le picrate recristallisé dans l'éther fond à 189° au lieu de 190°²⁾.

¹⁾ H. L. Wheeler, C. 1907 II. 1529.

²⁾ loc. cit.

Acide 6-oxy-2-méthyl-pyrimidine-4-carbonique.

10 gr. d'asparagine condensés avec 3 gr. d'aldéhyde acétique et oxydés avec 14 gr. de permanganate de potasse donnent 3,4 gr. de produit brut (fondant à 243°). Après 6 cristallisations dans l'eau on obtient 1,1 gr. de produit pur, fondant à 261⁰¹) avec dégagement de gaz, retenant dans le vide sulfurique deux molécules d'eau. L'acide est soluble dans 14 parties d'eau bouillante, insoluble dans les dissolvants organiques.

Le sel de cuivre précipité par l'acétate de cuivre est de composition variable. Chauffé avec de l'oxyde de cuivre, l'acide donne un sel basique cristallisé bleu.

0,1362 gr. de subst. ont donné 0,1880 gr. CO₂ et 0,0699 gr. H₂O

C₆H₄O₃N₂+2H₂O Calculé C 37,80 H 5,68%

Trouvé „ 37,65 „ 5,74%

Sel de cuivre basique, séché dans le vide sulfurique

0,0651 gr. ont donné 0,0227 gr. CuO

C₆H₅O₃N₂ · CuOH Calculé Cu 27,23%

Trouvé „ 27,86%

6-Oxy-2-méthyl-pyrimidine.

0,5 gr. d'acide oxy-méthyl-pyrimidine-carbonique sont distillés dans le vide. Sous 22 mm il passe entre 200° et 215° 0,25 gr. d'un produit jaunâtre qui se solidifie immédiatement. Recristallisé deux fois dans 500 cm³ d'éther par concentration à 30 cm³, on obtient des aiguilles incolores du point de fusion constant de 208° avec suintement, inférieur au point de fusion 212° de la bibliographie²⁾. Chauffé dans

¹⁾ A. Pinner, B. 25, 1423 (1892), a préparé ce corps. Il indique que l'acide déshydraté est stable à 300°, ce qui est en contradiction avec nos observations et avec le fait que tous les acides pyrimidine-carboniques à groupe carboxyle voisin d'un azote se décomposent avec départ d'anhydride carbonique au-dessous de 300°.

²⁾ S. Gabriel, B. 37, 3640 (1904).

le vide à 70°, le corps est débarrassé d'une impureté qui donne une sublimation cristalline, et fond alors à 212°.

0,0792 gr. de subst. ont donné 0,1588 gr. CO₂ et 0,0412 gr. H₂O

C₅H₅ON₂ Calculé C 54,52 H 5,49%
 Trouvé „ 54,66 „ 5,83%

Acide 6-oxy-2-phényl-pyrimidine-4-carbonique.

9,35 gr. d'asparagine condensés avec 6,8 gr. d'aldéhyde benzoïque sont oxydés par 13,2 gr. de permanganate de potasse. Le produit brut est séché à 120° pour éliminer un peu d'acide benzoïque. Par reprécipitation de sa solution alcaline on obtient 3,45 gr. de produit incolore, ne contenant pas de cendres (26% de la théorie).

Cristaux microscopiques fondant à 247° avec dégagement de gaz¹⁾, solubles à chaud dans 750 parties d'eau, 43 parties d'acide acétique glacial, 44 parties de benzoate d'éthyle, insolubles dans l'éther, le benzène, le xylène, l'éther acétique.

0,0764 gr. de subst. ont donné 9,2 cm³ N₂ (729 mm., 18°, KOH 1 : 1)

C₁₁H₅O₃N₂ Calculé N 12,96%
 Trouvé „ 13,26%

Sel de cuivre: 0,15 gr. d'acide dans 5 cm³ NaOH 0,2-n. sont additionnés de 0,38 gr. de sulfate de cuivre cristallisé dans 4 cm³ d'eau. Après concentration et refroidissement on recueille de petits cristaux verts. Séché dans le vide sulfurique.

0,0877 gr. de subst. ont donné 0,0144 gr. CuO

(C₁₁H₇O₃N₂)₂Cu + 2H₂O Calculé Cu 12,88%
 Trouvé „ 13,11%

L'acide cristallisant très mal, nous l'avons transformé pour le dosage du carbone et de l'hydrogène en son éther éthylique obtenu par traitement de l'acide suspendu dans de l'alcool absolu contenant du gaz chlorhydrique. Par concentration de la solution neutralisée, on obtient des aiguilles incolores du point de fusion 84—85° qui ne change pas par recristallisation dans de l'alcool.

0,1053 gr. de subst. ont donné 0,2481 gr. et 0,0492 gr. H₂O

C₁₃H₁₂O₃N₂ Calculé C 63,91 H 4,95%
 Trouvé „ 64,27 „ 5,23%

¹⁾ A. Pinner, B. 22, 1629 (1889).

Bromuration de l'acide oxy-phényl-pyrimidine-4-carbonique: acide 6-oxy-2-phényl-5-bromo-4-carbonique.

1 gr. d'acide non bromé dans 23 cm³ de soude caustique 0,2-n. est additionné à -10° de 0,74 gr. de brome dans 18,6 cm³ de soude caustique normale.

On acidule avec 18,6 cm³ d'acide normal. Le produit qui se dépose est purifié par précipitation de sa solution alcaline: point de fusion 252°, rendement 1,25 gr. (92 % de la théorie).

0,1329 gr. de subst. ont donné 0,0822 gr. AgBr

C₁₁H₇O₃N₂Br Calculé Br 27,09%

Trouvé „ 27,12%

0,30 gr. d'acide décomposés par la chaleur donnent un produit qui cristallisé dans du benzène fond à 252° de même que son mélange avec la 6-oxy-2-phényl-5-bromo-pyrimidine.

6-Oxy-2-phényl-pyrimidine.

Par distillation de 1 gr. d'acide oxy-phényl-pyrimidine-carbonique dans le vide, à 12 mm, on obtient 0,60 gr. de base passant vers 245°. Le produit jaune qui n'est pas décoloré par le noir animal, est recristallisé dans du benzène en présence d'oxyde de cuivre en poudre.

On obtient ainsi de fines aiguilles incolores, point de fusion 206° à 207° (au lieu de 207—208°), conformes à la bibliographie¹⁾. Séché dans le vide sur de la paraffine.

0,0953 gr. de subst. ont donné 0,2442 gr. CO₂ et 0,0415 gr. H₂O

C₁₀H₈ON₂ Calculé C 69,75 H 4,68%

Trouvé „ 69,88 „ 4,81%

Picrate: 0,10 gr. de base dans 6 cm³ d'alcool à chaud sont additionnés de 0,18 gr. d'acide picrique dans 7 cm³ d'alcool chaud. Par refroidissement, il cristallise 0,15 gr. de picrate qui sont recristallisés dans de l'alcool.

Aiguilles jaunes fondant à 151°.

0,0936 gr. de subst. ont donné 14,40 cm³ N₂ (733 mm, 20°, KOH 1:1)

C₁₆H₁₁O₈N₅ Calculé N 17,46%

Trouvé „ 17,17%

Genève, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

¹⁾ A. Pinner, B. 22, 2617 (1889). — S. Ruhemann, A. S. Hemmy, B. 30, 1491 (1897).