Die Verbindung mit äquatorialer Hydroxylgruppe, z. B. an C-Atom 11 oder 6, besitzt einen kleineren Rf-Wert als die entsprechende Verbindung mit axialer Hydroxylgruppe. Zu den gleichen Resultaten führte eine eingehende Untersuchung an Glykolen und α-Ketolen im Ring C von Sapogenin-Derivaten[21]).

Wir danken Herrn Prof. *W. Kuhn*, Basel, für anregende Diskussionen.

Zusammenfassung.

Die Wanderungsgeschwindigkeit von Zuckern im Papierchromatogramm wird in Beziehung gebracht zu der Konstellation der Hydroxylgruppen in der pyranosiden Form.

Die Tatsache, dass Zucker im Papierchromatogramm als einheitliche Substanz wandern, obgleich sie in Lösung in verschiedenen im Gleichgewicht stehenden Formen existieren, wird theoretisch begründet.

Organisch-chemische und physikalisch-chemische Anstalt
der Universität Basel.

[21]) *S. G. Brooks, J. S. Hunt, A. G. Long & B. Mooney*, J. chem. Soc. **1957**, 1175.

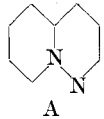
148. Synthese von Pyrido-[1,2-c]-pyrimidonen

von **A. Hunger** und **K. Hoffmann.**

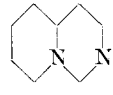
Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

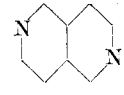
Von den vierzehn möglichen annelliert bicyclischen Sechsring-Heterocyclen mit zwei Stickstoffatomen sind deren elf in Form von Derivaten beschrieben worden. Über einige, wie die Cinnoline, die Phtalazine, die Chinazoline und die Chinoxaline, liegt ein ausgedehntes Schrifttum vor; andere wurden zumindest vereinzelt bearbeitet. Von den Pyrido-[1,2-b]-pyridazinen (A), den Pyrido-[1,2-c]-pyrimidinen (B) und den 2,6-Naphtyridinen (C) waren unseres Wissens bis zum Abschluss dieser Arbeit noch keine Vertreter bekannt[1]).



A



B

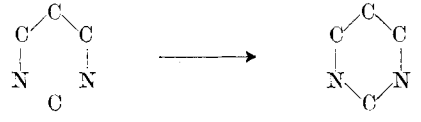


C

[1]) Inzwischen ist eine Arbeit von *K. Winterfeld & W. Göbel*, Chem. Ber. **89**, 1642 (1956), erschienen, in der die Synthese von 2,4-Dioxo-3-aza-chinolizidin (= Octahydro-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3-dion) durch Reaktion von Piperidyl-(2)-essigsäure-methylester und Natrium-Urethan beschrieben wurde.

Die vorliegende Untersuchung befasst sich mit der Synthese von Verbindungen mit dem Ringsystem B. Sie wurde vor allem deshalb unternommen, weil Pyrido-[1,2-c]-pyrimidine als 3,4-benzannellierte Pyrimidin-Derivate betrachtet werden können und damit gewisse strukturelle Verwandtschaft mit den in der Biologie so bedeutenden Pyrimidin-, Purin- und Pteridin-Derivaten besitzen.

Für die Synthese dieses Ringsystems steht zum Beispiel im Phenyl-pyridyl-(2)-acetamid (I) ein bequem zugängliches Ausgangsmaterial zur Verfügung[2]). Einführung eines C-Atoms zwischen dem Amid- und dem Pyridin-Stickstoff unter Ringbildung würde zu diesem Heterocyclus führen. Dies entspräche nach *Lythgoe*[3]) formal dem nachstehenden, sonst wenig benutzten Typ der prinzipiell möglichen Pyrimidin-Synthesen:



Als zweite Ringschlusskomponente schien ein Kohlensäure-Derivat geeignet. Weiter wäre, da eine solche Ringschlussreaktion am ehesten über ein Anion der möglichen Formeln II, III oder IV verlaufen würde, die Verwendung eines basischen Kondensationsmittels angezeigt.

Wir haben deshalb zunächst Phenyl-pyridyl-(2)-acetamid (I) mit Chlorkohlensäure-äthylester in Pyridin umgesetzt; als dies keinen Erfolg zeitigte, versuchten wir die Reaktion in Gegenwart des stärker basischen Triäthylamins. Aber auch dies misslang. Erst bei Verwendung von mindestens einem Äquivalent Natriumalkoholat und von Diäthylcarbonat als Kohlensäure-Derivat in siedendem Alkohol konnte in ausgezeichneter Ausbeute ein intensiv gelb gefärbtes, wasserlösliches Natriumsalz isoliert werden. Dieses lieferte nach Ansäuern eine schwerlösliche, hochschmelzende, ebenfalls gelbe Verbindung. Sie löst sich in konz. HCl, fällt beim Verdünnen wieder aus und ist auch in verdünnter NaOH löslich. Die Verbrennungswerte stimmen auf die Summenformel $C_{14}H_{10}N_2O_2$; das IR.-Spektrum (Nujol) mit den Carbonyl-Banden bei 5,78 μ und 6,00 μ und dem Bandenreichtum zwischen 6 und 7 μ (siehe Fig. 2) macht das Vorhandensein zweier CO-Gruppen (zumindest im kristallisierten Zustand) und eines komplizierteren aromatischen Systems wahrscheinlich. Auch die langwellige Absorption im Ultravioletten (siehe Fig. 1) steht damit in Übereinstimmung. Alle diese Eigenschaften passen auf eine Verbindung der Formel VI oder der dazu tautomeren Strukturen VIa oder VIb. Das UV.-Spektrum ist weiter deckungsgleich mit demjenigen des weiter unten beschriebenen N-Methyl-Derivates VII. Es ist da-

[2]) *L. Panizzon*, Helv. **27**, 1748 (1944).

[3]) *B. Lythgoe*, Quart. Reviews **3**, 181 (1949).

gegen verschieden von denjenigen der O-Alkyl-Derivate XIVa und XIVb. Wir nehmen deshalb an, dass in alkoholischer Lösung die Dicarbonyl-Form VI vorliegt, wie sie auch für den kristallisierten Zustand durch das IR.-Spektrum wahrscheinlich gemacht wird.

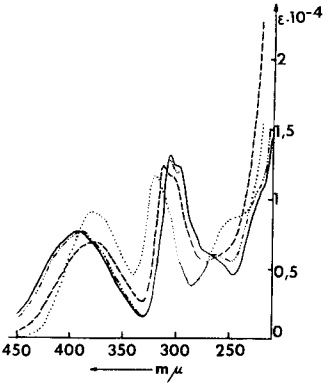


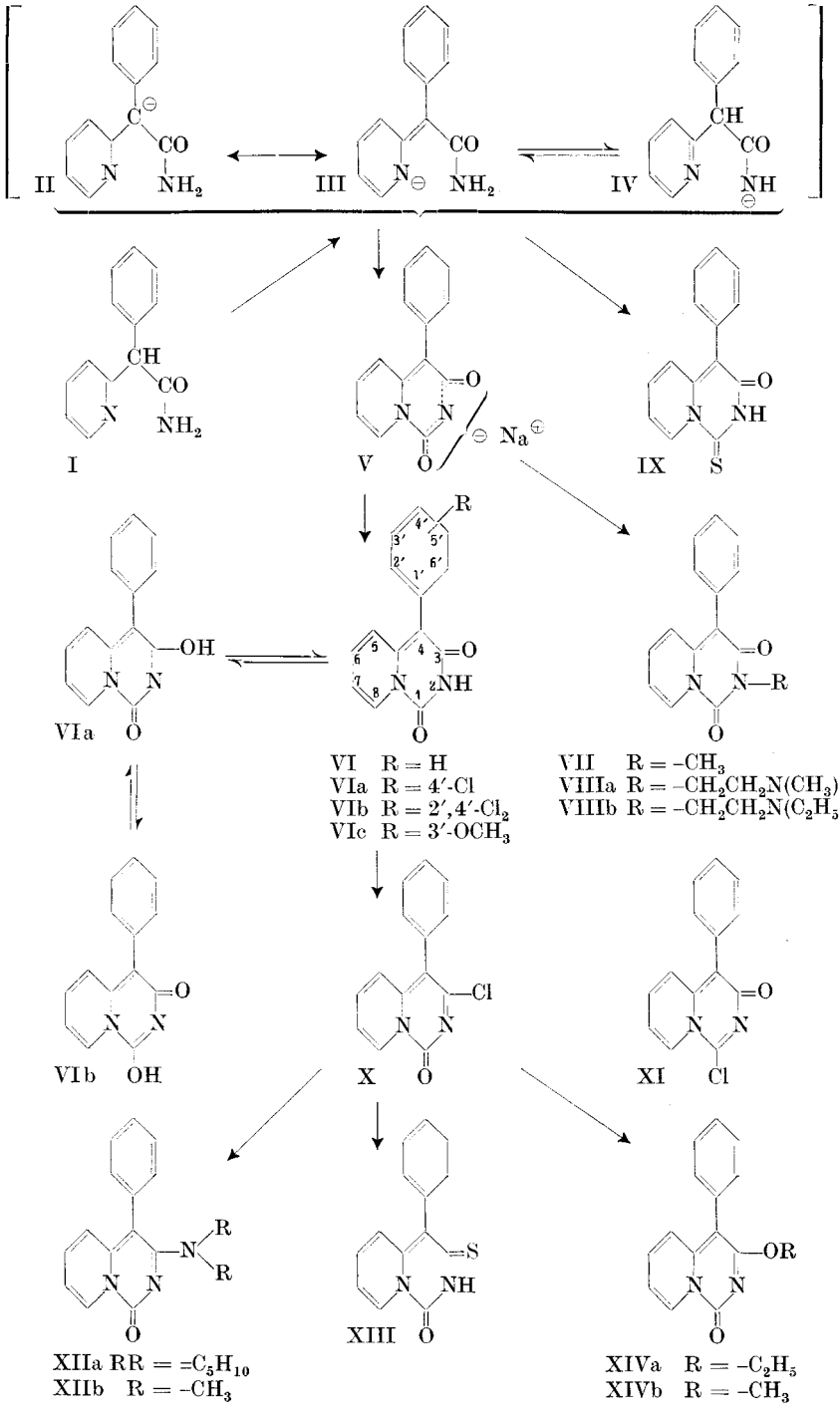
Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren.

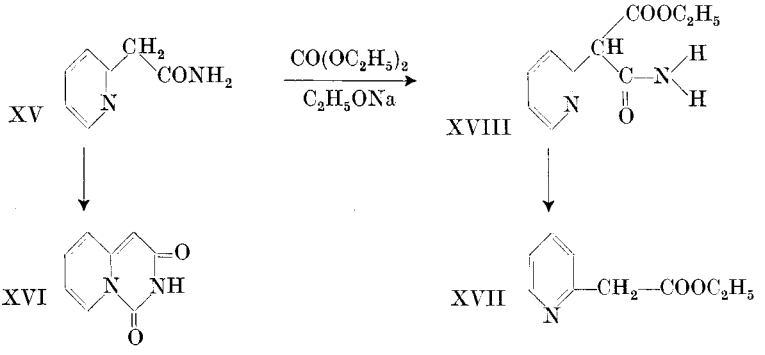
———— 1 H-4-Phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VI) in Alkohol.
– – – – 1 H-4-Phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VI) in 0,1-n. NaOH.
—·····— 1 H-2-Methyl-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VII) in Alkohol.
····· 3-Äthoxy-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (XIVa) in Alkohol.

Der überraschend glatt verlaufende Ringschluss dürfte so vor sich gehen, dass das Diäthylcarbonat mit dem durch die starke Base $C_2H_5O^-$ gebildeten Anion II$\leftrightarrow$III zuerst am Pyridyl-Stickstoff reagiert. Das als Zwischenprodukt formulierbare Urethan-Derivat cyclisiert, und das intermediär gebildete VI geht durch Umsetzung mit $NaOC_2H_5$ sofort in das Anion V über. Entscheidend für den Ringschluss ist vielleicht die Bildung des resonanz-stabilisierten Anions V. Ein Mechanismus über das Anion IV kann natürlich auch formuliert werden, scheint aber weniger wahrscheinlich.

Diese Ringschlussreaktion lässt sich in ebensoguter Ausbeute auch mit Phenyl-pyridyl-(2)-acetamiden durchführen, die im Phenylrest substituiert sind. Geprüft wurde dies durch die Synthese von 1H-4-(4′-Chlorphenyl)-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VIa) sowie des entsprechenden 2′,4′-Dichlorphenyl- und 3′-Methoxyphenyl-Derivates (VIb und VIc). Die Reaktion nimmt jedoch einen ganz anderen Verlauf, wenn der Phenylrest des Pyridyl-(2)-acetamid-Derivates durch Wasserstoff ersetzt ist. Bei der Umsetzung von Pyridyl-(2)-acetamid (XV) mit Diäthylcarbonat und Natriumalkoholat in Alkohol wurde überraschenderweise XVI höchstens in Spuren gewonnen; Hauptprodukt war der Pyridyl-(2)-essigsäure-äthylester (XVII). Die Bildung von XVII lässt sich vielleicht so erklären, dass Pyridyl-(2)-


II
III
IV
I
V
IX
VIa
VI R = H
VIa R = 4′-Cl
VIb R = 2′,4′-Cl2
VIc R = 3′-OCH3
VII R = -CH3
VIIIa R = -CH2CH2N(CH3)2
VIIIb R = -CH2CH2N(C2H5)2
VIb
X
XI
XIII
XIIa RR = =C5H10
XIIb R = -CH3
XIVa R = -C2H5
XIVb R = -CH3

acetamid zunächst mit Diäthylcarbonat und Natriumalkoholat zum Pyridyl-(2)-malonsäureamid-äthylester (XVIII) kondensiert. Das Anion von XV reagiert also in der der Formel II entsprechenden Extremform. XVIII würde sich weiter mit Natriumalkoholat unter Bildung von Natriumcyanat (entstanden entweder *via* Abspaltung von Urethan oder von HNCO) zum Ester XVII umsetzen.



Dass Diäthylcarbonat bei der Umwandlung des Amids XV in den Ester XVII eine Rolle spielt und nicht etwa nur Alkoholyse der Amidgruppe stattfindet, wird unterstützt durch die Tatsache, dass sich XV mit Natriumalkoholat in Alkohol allein viel langsamer in den Ester XVII überführen lässt, als wenn Diäthylcarbonat in der Lösung vorhanden ist.

An Stelle von Diäthylcarbonat lassen sich auch andere Kohlensäure-Derivate für den Ringschluss mit Phenyl-pyridyl-(2)-acetamid (I) verwenden. So gab Thiophosgen, wenn mindestens drei Äquivalente $NaOC_2H_5$ verwendet wurden, in ebenfalls guter Ausbeute ein orangerotes Produkt $C_{14}H_{10}N_2OS$, welchem auf Grund der Analyse, der UV.- und IR.-Spektren (siehe exp. Teil, S. 1328) die Struktur IX zukommt.

Bei der Umsetzung von VI mit $POCl_3$ in Gegenwart von Dimethylanilin entstand eine Verbindung $C_{14}H_9N_2OCl$, welche die Struktur X (oder die damit isomere Formel XI) besitzen muss. Sie lieferte beim Verschmelzen mit Thioharnstoff ein mit IX isomeres Thioketon. Da die Struktur von IX wegen seiner eindeutigen Synthese gesichert ist, kann dem neuen Thioketon nur die Formel XIII zukommen; damit ist auch die Konstitution X des Chlor-Derivates gesichert. Dies gilt auch für alle aus X durch nukleophile Substitution herstellbaren Derivate, wie z. B. die Amine XIIa und XIIb.

Alkylierung des Natriumsalzes V mit Dimethylsulfat kann drei Produkte, nämlich das O-Methyl-Derivat XIVb, das dazu isomere O-Methyl-Derivat mit der Methoxygruppe in 1-Stellung und das N-Methyl-Derivat VII liefern. Gebildet wurde in überwiegender Menge

Fig. 2 bis 4.
IR.-Absorptionsspektren.

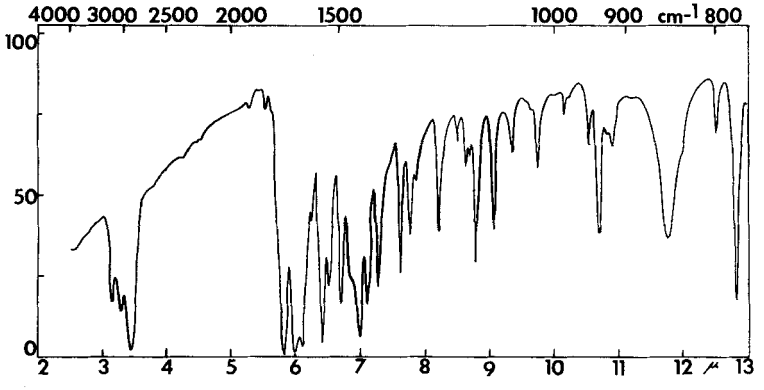


Fig. 2: 1 H-4-Phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2 H)-dion (VI) in Nujol.

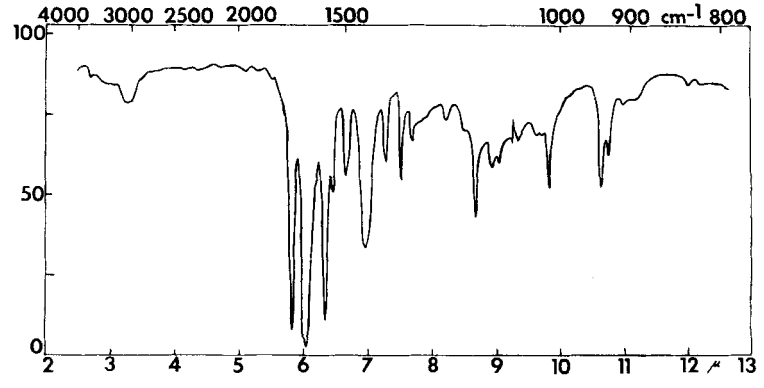


Fig. 3: 1 H-2-Methyl-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2 H)-dion (VII) in Methylenchlorid.

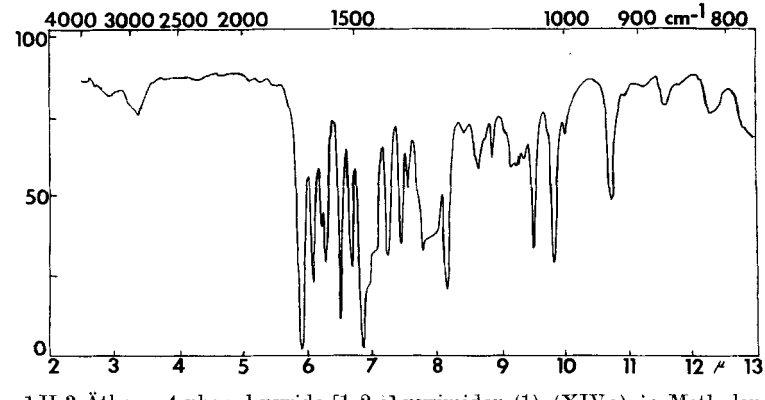
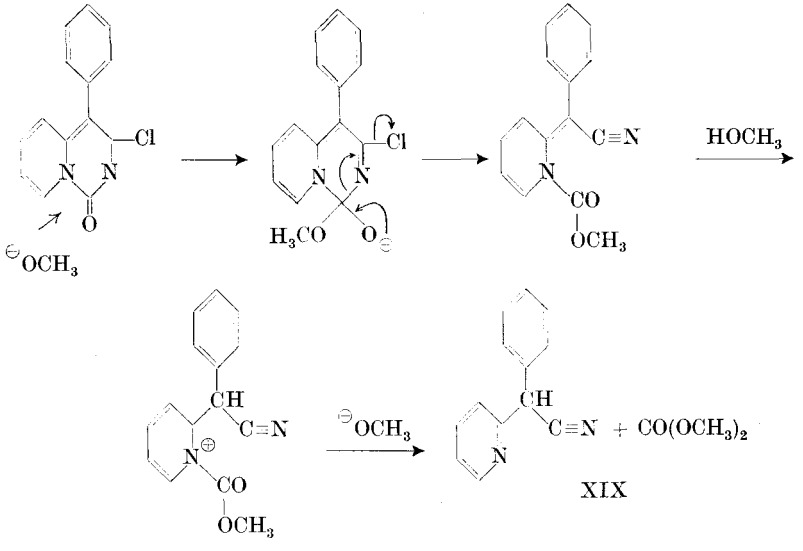


Fig. 4: 1 H-3-Äthoxy-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (XIV a) in Methylenchlorid.

nur ein Stoff, dem wir die Formel VII zuschreiben. Dafür spricht, dass in der Bestimmung nach *Zeisel-Vieböck-Pregl* keine Methoxyl-, dafür aber eine N-Methylgruppe nachgewiesen werden kann. Weiter beweisend sind die beiden Carbonylbanden im IR.-Spektrum bei 5,84 und 6,05 μ (siehe Fig. 3). Im Gegensatz dazu besitzen die auf eindeutigem Weg (siehe unten) hergestellten O-Alkyl-Derivate XIVa und XIVb nur eine CO-Bande bei 5,92 μ (siehe Fig. 4). Alkyliert man V mit Chloräthyl-dimethylamin oder Chloräthyl-diäthylamin, so werden die Verbindungen VIIIa und VIIIb gewonnen. Auch bei diesen Substanzen muss es sich um N-alkylierte Produkte handeln, denn ihre IR.- und UV.-Spektren haben grosse Ähnlichkeit mit denjenigen von VII.

1H-3-Äthoxy-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (XIVa) und das Methoxy-Derivat (XIVb) lassen sich auf eindeutige Weise aus X durch nukleophile Substitution mit $C_2H_5O^{\ominus}$ bzw. $CH_3O^{\ominus}$ gewinnen. Man isoliert dabei als Nebenprodukt interessanterweise das durch Ringöffnung entstandene Phenyl-pyridyl-(2)-acetonitril (XIX), dessen Bildung durch das folgende Reaktionsschema erklärt werden kann:



Der an sich ebenfalls mögliche Weg, dass zuerst das Chlor-Atom durch Methylat zu XIVb ausgetauscht wird, gefolgt von einer analogen Ringöffnung zum Nitril unter Elimination von $CH_3O^{\ominus}$, ist wenig wahrscheinlich, da XIVb – das Zwischenprodukt in dieser Reaktionsfolge – gegen Natriumalkoholat in Alkohol beständig ist.

Die hier beschriebenen Derivate wurden in unserer Biologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. *R. Meier*) in verschiedenen Testen

pharmakologisch untersucht[4]). Die schwefelhaltigen Derivate IX und XIII zeigten an der Ratte stoffwechselsenkende Wirkung. Im Amin XIIb wurde eine Substanz mit blutdrucksteigernder Aktivität, ähnlich derjenigen von Nikotin, gefunden. In den übrigen Testen wies diese neuerschlossene Substanzklasse keine signifikanten Effekte auf.

Experimenteller Teil[5]).

1H-4-Phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VI): 41 g Natrium werden in 800 cm³ abs. Alkohol gelöst, 200 g Diäthylcarbonat und 212 g Phenyl-pyridyl-(2)-acetamid[2]) zugegeben und unter Feuchtigkeitsausschluss 14 Std. am Rückfluss gekocht.

a) Isolierung des Natriumsalzes V: Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand aus Wasser bei 0° kristallisiert, das ausgeschiedene V abgenutscht und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Erhalten werden so 250 g gelbes Natriumsalz V in Blättchen vom Smp. 117—131° (Zers.). V ist in warmem Wasser leicht löslich, pH der wässerigen Lösung: 9—10.

b) Isolierung von 1H-4-Phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VI): Das Reaktionsgemisch wird portionenweise bis zur kongosauren Reaktion mit konz. HCl versetzt, mit 1 l Wasser verdünnt, abgenutscht und gründlich mit Wasser gewaschen. Erhalten werden 200 g gelbe Kristalle (85% d. Th.). Eine aus Dimethylformamid-Aceton umkristallisierte Probe zeigt Smp. 267—270° (Zers.).

$C_{14}H_{10}N_2O_2$ Ber. C 70,58 H 4,23 N 11,76%
Gef. „ 70,31 „ 4,43 „ 11,76; 11,85%

Die Substanz ist löslich in Eisessig, Dimethylformamid und Glykolmonoäthyläther; in den meisten anderen organischen Lösungsmitteln ist sie schwer löslich. Ferner ist VI löslich in verd. NaOH und in konz. HCl, fällt aber beim Verdünnen der Salzsäure mit Wasser wieder aus.

UV.-Spektren: Maxima in Alkohol: 392 mμ ($\varepsilon = 7500$), 307 mμ ($\varepsilon = 13100$), 298 mμ ($\varepsilon = 12200$); Maxima in 0,1-n. NaOH: 377 mμ ($\varepsilon = 6800$), 313 mμ ($\varepsilon = 12300$), 305 mμ ($\varepsilon = 11500$) (siehe Fig. 1).

IR.-Spektrum: siehe Fig. 2.

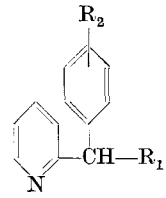
Auf analoge Weise werden die folgenden im Phenylrest substituierten Derivate hergestellt (R = Substituent im Phenylrest):

Nr.	R	Smp.	Summenformel	Berechnet			Gefunden		
				C %	H %	N %	C %	H %	N %
VIa	-4'-Cl	290°	$C_{14}H_9ClN_2O_2$	61,66	3,33	10,27	61,42	3,26	10,30
VIb	-2',4'-Cl_2	232°	$C_{14}H_8Cl_2N_2O_2$	54,74	2,63	9,12	54,80	2,70	8,96
VIc	-3'-OCH_3	256°	$C_{15}H_{12}N_2O_3$	67,15	4,51	10,44	67,33	4,36	10,38

Hiefür mussten auf dem von *Panizzon*[2]) vorgeschlagenen Weg die folgenden als Ausgangsmaterialien benötigten substituierten Pyridyl-(2)-acetonitrile und daraus die entsprechenden Amide hergestellt werden:

[4]) Wir danken den Herren unserer Biologischen Abteilung für die Durchführung dieser Versuche.

[5]) Die Smp. wurden in der Kapillare in einem Heizbad bestimmt; sie sind nicht korrigiert.



R_1	R_2	Smp.	Summenformel	Berechnet C %	Berechnet H %	Berechnet N %	Gefunden C %	Gefunden H %	Gefunden N %	Lit.
-CN	-4-Cl	29–30°	$C_{13}H_9ClN_2$	—	—	—	—	—	—	a)
-CN	-2,4-Cl_2	73–75°	$C_{13}H_8Cl_2N_2$	59,34	3,06	10,65	59,16	3,05	10,68	b)
-CN	-3-OCH_3	54–55°	$C_{14}H_{12}N_2O$	—	—	—	—	—	—	c)
-$CONH_2$	-4-Cl	106–108°	$C_{13}H_{11}ClN_2O$	63,29	4,49	11,36	63,28	4,55	11,32	b)
-$CONH_2$	-2,4-Cl_2	177–178°	$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O$	55,53	3,59	9,97	55,54	3,70	9,94	b)
-$CONH_2$	-3-OCH_3	roh	$C_{14}H_{14}N_2O_2$	—	—	—	—	—	—	d)

a) *N. Sperber et al.*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5752 (1951).
b) Hergestellt auf dem von *Panizzon*[2]) beschriebenen Weg.
c) *M. Hartmann & L. Panizzon*, U.S. Patent Nr. 2507631.
d) Hergestellt durch Erhitzen von 50 g Nitril, 150 cm³ Eisessig und 50 cm³ konz. H_2SO_4 während einer Std. auf 100°, Abkühlen, Einrühren in eine wässerige Ammoniak-Lösung, Extraktion mit Chloroform und Eindampfen des mit $MgSO_4$ getrockneten Auszugs. Das so erhaltene sirupöse, rohe Amid wurde ohne Reinigung weiter verwendet.

Versuch zur Synthese von 1H-Pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (XVI): 1,60 g Natrium werden in 20 cm³ abs. Alkohol gelöst und mit 2,72 g Pyridyl-(2)-acetamid[6]) und 9,5 g Diäthylcarbonat 14 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss gekocht. Das Ganze wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Chloroform und Eiswasser versetzt, abgetrennt, mit Chloroform nachextrahiert und die mit $MgSO_4$ getrockneten Chloroformextrakte im Vakuum eingedampft. Zurück bleiben 2,0 g rötliches Öl, dessen UV.-Spektrum keine Absorption über 300 mμ aufweist, das also kein XVI enthalten sollte. Das im Kugelrohr bei 100—120°/12 Torr destillierte Öl erweist sich als identisch mit Pyridyl-(2)-essigsäure-äthylester (XVII) (IR.-Spektrum).

$C_9H_{11}NO_2$ Ber. N 8,48 Gef. N 8,21%

Die mit Chloroform extrahierte wässerige Lösung wird mit Eisessig neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der über $MgSO_4$ getrocknete Extrakt gibt nach Eindampfen 0,1 g Rückstand. Aus Chloroform werden 20 mg orangebraune Kristalle vom Smp. 200 bis 210° erhalten. UV.-Spektrum in Alkohol: 380 mμ ($\varepsilon = 6900$), 302 mμ ($\varepsilon = 13900$), 290 mμ ($\varepsilon = 13400$). Es könnte sich um noch nicht ganz reines XVI handeln.

1H-4-Phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1-thion-3(2H)-on (IX): 20 g Natrium werden unter Feuchtigkeitsausschluss in 400 cm³ abs. Alkohol gelöst, dann werden 21,2 g Phenyl-pyridyl-(2)-acetamid[2]) zugegeben und in die gerührte Lösung langsam 22,8 g Thiophosgen eingetropft. Durch Kühlen wird die Reaktionslösung unter 40° gehalten. Anschliessend wird noch 4 Std. unter Rückfluss gekocht, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Wasser kristallisiert. Erhalten werden 16 g rohes Natriumsalz von IX; aus Wasser (Tierkohle) gelbe Plättchen vom Smp. 247—250°.

[6]) *D. B. Pattison & M. Carmack*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2033 (1946).

Freies IX wird durch Lösen des Natriumsalzes in Wasser, Fällen mit Essigsäure und Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol in gelben Kristallen vom Smp. 229—231° gewonnen.

$C_{14}H_{10}N_2OS$ Ber. C 66,12 H 3,96 N 11,02 S 12,61%
Gef. ,, 66,68 ,, 4,12 ,, 10,86 ,, 12,69%

UV.-Spektren: Maxima in Alkohol: 422 mμ ($\varepsilon = 7700$), 405 mμ ($\varepsilon = 7800$), 325 mμ ($\varepsilon = 12500$), 250 mμ ($\varepsilon = 13200$); Maxima in 0,1-n. NaOH: 382 mμ ($\varepsilon = 6600$), 331 mμ ($\varepsilon = 11500$), 260 mμ ($\varepsilon = 22600$).

IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 6,10, 6,23, 6,37, 6,80, 6,90, 7,00, 7,25, 7,56, 7,63, 7,72, 7,82 μ usw.

1H-3-Chlor-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (X): In einem Rührkolben mit Kühler, $CaCl_2$-Rohr, Tropftrichter und Thermometer werden 400 g $POCl_3$ vorgelegt, unter Rühren 119 g VI eingetragen und 72,5 g Dimethylanilin eingetropft. Durch Kühlen wird dabei die Temperatur unter 30° gehalten. Nach Ende des Zutropfens wird noch 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Eis ausgetragen und mit Wasser auf 5 l verdünnt. Nach 3 Std. wird abgenutscht, mit Wasser und dann mit Aceton gründlich gewaschen. Erhalten werden so nach Trocknen bei 80°/12 Torr 110 g rohes X. Eine Probe gibt aus Dimethylformamid umkristallisiert gelbe Plättchen vom Smp. 286—290° (Zers.).

$C_{14}H_9N_2OCl$ Ber. C 65,51 H 3,53 Cl 13,81% Gef. C 65,28 H 3,58 Cl 13,51%

Verbindung X ist in den meisten Lösungsmitteln schwerlöslich; sie löst sich in konz. HCl, ist dagegen unlöslich in verd. NaOH.

UV.-Spektrum: Maxima in Alkohol: 380 mμ ($\varepsilon = 12900$), 324 mμ ($\varepsilon = 7900$), 246 mμ ($\varepsilon = 10750$).

IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 5,90, 6,12, 6,22, 6,30, 6,68, 6,84, 6,94, 7,05, 7,15, 7,27, 7,44, 7,68 μ usw.

1H-3-Piperidino-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (XIIa): 10 g X werden in 50 cm³ Piperidin 14 Std. unter Rückfluss gekocht, der Überschuss Piperidin wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 2-n. HCl und Äther aufgenommen, die salzsaure Lösung mit wässerigem Ammoniak bei 0° alkalisch gestellt, mit Chloroform extrahiert und der mit Sodalösung gewaschene und über $MgSO_4$ getrocknete Chloroform-Auszug eingedampft. Aus Äther kristallisieren 8 g XIIa; aus Methanol-Äther gelbe Kristalle vom Smp. 177—178°.

$C_{19}H_{19}N_3O$ Ber. C 74,73 H 6,27 N 13,76% Gef. C 75,53 H 6,22 N 13,91%

Das Hydrochlorid zeigt Smp. 164—167° (Zers.).

UV.-Spektrum: Maxima in Alkohol: 388 mμ ($\varepsilon = 8350$), 330 mμ ($\varepsilon = 15800$), 255 mμ ($\varepsilon = 18700$); in 0,1-n. HCl: 412 mμ ($\varepsilon = 14600$), 323 mμ ($\varepsilon = 17000$), 223 mμ ($\varepsilon = 16950$).

IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 5,94, 6,10, 6,25, 6,34, 6,51, 6,70, 7,00, 7,28, 7,40, 7,63, 7,85 μ usw.

1H-3-Dimethylamino-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (XIIb): 20 g X werden mit 400 cm³ mit Dimethylamin gesättigtem Alkohol in einem Schüttelautoklaven 4 Std. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 2-n. HCl und Äther aufgenommen, die salzsaure Lösung mit wässerigem Ammoniak alkalisch gestellt, mit Chloroform extrahiert und der mit Sodalösung gewaschene und über $MgSO_4$ getrocknete Chloroformauszug eingedampft. Aus Aceton-Äther 17,8 g gelbe Kristalle, welche nach Umkristallisation aus Methanol-Äther den Smp. 207—208° zeigen.

$C_{16}H_{15}N_3O$ Ber. C 72,43 H 5,70 N 15,84% Gef. C 72,19 H 5,49 N 15,76%

Hydrochlorid: Smp. 206—210°.

UV.-Spektrum in Alkohol: 385 mμ ($\varepsilon = 7000$), 328 mμ ($\varepsilon = 14000$), 250 mμ ($\varepsilon = 16400$).

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 3,30, 3,40, 5,95, 6,10, 6,25, 6,35, 6,50, 6,62, 6,70, 7,15, 7,28, 7,48 μ usw.

1H-4-Phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1-on-3(2H)-thion (XIII): 30 g X werden mit 60 g Thioharnstoff in einem 500-cm³-Kolben 5 Min. in einem Ölbad auf 220—230° erwärmt. Die Schmelze wird abgekühlt, in 300 cm³ Wasser aufgenommen und auf dem Wasserbad erwärmt, wobei die entstandenen Klumpen zerdrückt werden, bis eine pulverige Aufschlämmung erhalten wird. Das orangerote Pulver wird abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und bei 60°/12 Torr getrocknet. Die so erhaltenen 29 g rohes XIII geben aus Dimethylformamid 19 g reines XIII in orangeroten Blöcken vom Smp. 241 bis 245° (Zers.).

$C_{14}H_{10}N_2OS$	Ber. C 66,12	H 3,96	N 11,02	S 12,61%
	Gef. ,, 65,95	,, 3,74	,, 10,81	,, 12,60%

XIII ist löslich in konz. HCl und in 2-n. NaOH. Das in üblicher Weise in Alkohol durch Zugabe von einem Äquivalent NaOH hergestellte wasserlösliche Natriumsalz zersetzt sich bei 196—212°.

UV.-Spektren: Maxima in Alkohol: 435 mμ (ε = 10400), 352 mμ (ε = 19700), 251 mμ (ε = 11000); Maxima in 0,1-n. NaOH: 392 mμ (ε = 9800), 341 mμ (ε = 10500), 265 mμ (ε = 12700).

IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 5,75, 6,10, 6,22, 6,40, 6,55, 6,68, 6,89, 7,07, 7,21, 7,26 μ usw.

1H-2-Methyl-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VII): Zu einer gerührten Suspension von 26 g V in 200 cm³ Benzol tropft man 14 g Dimethylsulfat und rührt dann noch 14 Std. bei 50°. Darauf werden 20 cm³ wässerige Methylamin-Lösung zugetropft, es wird 1 Std. bei 50° gerührt, mit Wasser versetzt, abgetrennt und die benzolische Lösung nochmals mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gibt, aus Methanol-Äther, 18,5 g gelbe Kristalle; aus Chloroform-Methanol-Äther, Smp. 199—200°.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$	Ber. C 71,41	H 4,80	N 11,11	—OCH_3 0	—NCH_3 5,73%
	Gef. ,, 71,17	,, 4,57	,, 11,32	,, 0	,, 5,10%

V löst sich nicht in Wasser, 2-n. HCl, 2-n. NaOH; dagegen ist es löslich in konz. HCl.

UV.-Spektrum: Maxima in Alkohol: 390 mμ (ε = 7500), 308 mμ (ε = 12600), 297 mμ (ε = 11700), siehe Fig. 1. IR.-Spektrum: siehe Fig. 3.

1H-2-(β-Dimethylamino-äthyl)-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VIIIa): 26 g V, 16 g Chloräthyl-dimethylamin-hydrochlorid, 27 g K_2CO_3 und 200 cm³ Essigester werden 14 Std. bei 50° energisch gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, abgetrennt, die wässerige Lösung nochmals mit Essigester extrahiert, und die nochmals mit Wasser gewaschenen und über $MgSO_4$ getrockneten Essigester-Auszüge werden eingedampft. Der Rückstand gibt aus Methanol-Äther 15,3 g gelbe Kristalle vom Smp. 127—128°.

$C_{18}H_{19}N_3O_2$	Ber. C 69,88	H 6,19	N 13,58%
	Gef. ,, 69,81	,, 6,26	,, 13,32%

VIIIa ist nicht löslich in Wasser und 2-n. NaOH, dagegen leicht löslich in 2-n. HCl. Das Hydrochlorid (wasserlöslich) zeigt den Smp. 258—259°.

UV.-Spektrum in Alkohol: 391 mμ (ε = 7300), 308 mμ (ε = 12700), 297 mμ (ε = 11900); die Kurve ist praktisch identisch mit derjenigen von VII.

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 3,38, 3,60, 5,84, 6,08, 6,34, 6,47, 6,67, 7,00, 7,25, 7,40, 7,54 μ usw.

1H-2-(β-Diäthylamino-äthyl)-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dion (VIIIb) wird analog VIIIa hergestellt. Aus Äther-Hexan gelbe Kristalle vom Smp. 67—68°.

$C_{20}H_{23}N_3O_2$	Ber. C 71,19	H 6,87	N 12,45%
	Gef. ,, 70,98	,, 6,82	,, 12,67%

Pikrat Smp. 143—144°.

UV.-Spektrum in Alkohol: 392 mμ ($\varepsilon = 7300$), 308 mμ ($\varepsilon = 12600$), 298 mμ ($\varepsilon = 12000$); die Kurve ist praktisch identisch mit derjenigen von VIIa. Das IR.-Spektrum ist demjenigen von VIIIa sehr ähnlich.

1H-3-Methoxy-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (XIVb) und Phenyl-pyridyl-(2)-acetonitril (XIX) aus 1H-3-Chlor-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (X): Zu einer gerührten und gekochten Aufschlämmung von 13,3 g X in 100 cm³ abs. Methanol wird unter Feuchtigkeitsausschluss innert 3 Std. eine aus 1,15 g Natrium und 30 cm³ abs. Methanol hergestellte Natriummethylat-Lösung getropft. Dann wird weitere 14 Std. unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform und Eiswasser aufgenommen und der mit Wasser gewaschene und über $MgSO_4$ getrocknete Chloroform-Extrakt eingedampft. Der Rückstand gibt aus Methanol zunächst 6,3 g gelbe Kristalle vom Smp. 220 bis 224°. Aus der Mutterlauge kristallisieren weitere 1,6 g vom Smp. 80—90°.

Das Kristallisat vom Smp. 220—224° gibt nach Umlösen aus Aceton Verbindung XIVb in gelben Nadeln vom Smp. 240—242°.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$	Ber.	C 71,41	H 4,80	N 11,11%
	Gef.	,, 70,30	,, 4,64	,, 11,08%

UV.-Spektrum in Alkohol: 380 mμ ($\varepsilon = 9200$), 320 mμ ($\varepsilon = 10300$), 246 mμ ($\varepsilon = 8900$). Das Spektrum ist ähnlich demjenigen von XIVa in Fig. 1.

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 3,35, 5,90, 6,10, 6,25, 6,30, 6,52, 6,70, 6,85, 7,20, 7,30, 7,37, 7,56, 7,80 μ usw.

Die Kristalle mit Smp. 80—90° zeigen nach Umkristallisation aus Aceton-Äther Smp. 86—88° und erweisen sich im Misch-Smp. und IR.-Spektrum als identisch mit Phenyl-pyridyl-(2)-acetonitril (XIX).

1H-3-Äthoxy-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimidon-(1) (XIVa): In eine gerührte und gekochte Aufschlämmung von 26,6 g X in 200 cm³ abs. Alkohol wird unter Feuchtigkeitsausschluss innert 3 Std. eine aus 2,3 g Natrium und 50 cm³ abs. Alkohol hergestellte Natriumalkoholat-Lösung getropft und weitere 14 Std. unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform und Wasser aufgenommen, mit Äther verdünnt, von 2 g abgeschiedenem X filtriert, abgetrennt, die Chloroform-Äther-Lösung mit 2-n. HCl und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert aus Äther 17 g gelbe Kristalle XIVa. Zur Analyse wird aus Aceton umkristallisiert; gelbe Blättchen vom Smp. 126 bis 127°.

$C_{16}H_{14}N_2O_2$	Ber.	C 72,16	H 5,30	O 12,02%
	Gef.	,, 71,80	,, 5,49	,, 11,92%

XIVa ist schwerlöslich in 2-n. NaOH und 2-n. HCl, löslich dagegen in konz. HCl.

UV.-Spektrum in Alkohol: 380 mμ ($\varepsilon = 8900$), 320 mμ ($\varepsilon = 11600$), 245 mμ ($\varepsilon = 8700$), siehe Fig. 1. IR.-Spektrum: siehe Fig. 4.

Die Analysen verdanken wir Herrn Dr. *H. Gysel*; für die Aufnahme der UV.-Spektren sind wir Herrn Dr. *R. Rometsch*, für diejenige der IR.-Spektren Herrn Dr. *E. Ganz* zu Dank verpflichtet.

SUMMARY.

The synthesis of 1H-4-phenyl-pyrido-[1,2-c]-pyrimido-1,3(2H)-dione (VI) by condensation of phenyl-pyridyl-(2)-acetamide (1) with diethyl carbonate and sodium ethoxide, as well as the preparation of some of its derivatives, is described.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.