



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **232 268 A1**

4(51) C 07 D 239/90

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 239 980 0 (22) 19.05.82 (44) 22.01.86

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD

(72) Süße, Manfred, Dr. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-essigsäuren und deren Estern

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Chinazolin-4-on-3-essigsäuren und deren Ester für die Praxis in ausreichender Menge und kostengünstig zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird ein Isatosaureanhydrid mit Glycin in Lösung oder Suspension bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 umgesetzt und anschließend mit einem eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittel in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen zu den Chinazolin-4-on-3-essigsäuren oder deren Estern cyclisiert. Diese Verbindungen sind sowohl für die Medizin als auch für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-essigsäuren und deren Estern der allgemeinen Formel II, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit Glycin in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung umgesetzt und durch anschließende Zugabe eines eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittels und Erwärmen die entsprechende Chinazolin-4-on-3-essigsäure oder ein Ester dieser Säure der allgemeinen Formel II hergestellt wird, wobei in den Formeln I und II R für H, Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO₂, CN oder OH, R¹ für H oder Alkyl (C₁-C₄) und n für 1 bis 4 steht.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der pH-Wert durch Zugabe eines tertiären Amins oder Einsetzen der Salze des Glycins oder Verwendung eines Puffersystems eingestellt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß vor der Zugabe des Methingruppen liefernden Kondensationsmittels das Lösungsmittel abgetrennt wird.
4. Verfahren nach einem der Punkte 1, 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Kondensationsmittel Ethoxymethylenmalonsäuredinitril, Ethoxymethylencyanessigsäureethylester, Orthoameisensäuretrialkylester oder Ameisensäure eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Punkt 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei Verwendung eines Orthoameisensäuretrialkylesters zur Herstellung der Säuren der allgemeinen Formel II (R¹ = H) bei Badtemperaturen unterhalb 120°C und Reaktionszeiten bis zu 2 Stunden gearbeitet wird.
6. Verfahren nach Punkt 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei Verwendung eines Orthoameisensäuretrialkylesters zur Herstellung der Ester der allgemeinen Formel II (R¹ = Alkyl) bei Badtemperaturen über 130°C und Reaktionszeiten über 2 Stunden gearbeitet wird.
7. Verfahren nach Punkt 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei Verwendung von Ameisensäure oder deren wäßrigen Lösungen durch Kochen am Rückfluß Säuren der allgemeinen Formel II (R¹ = H) hergestellt werden.
8. Verfahren nach einem der Punkte 4 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei der Reaktion entstehende Alkohole während der Umsetzung abdestilliert werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-essigsäuren und deren Estern der allgemeinen Formel II.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind biologisch aktiv. Sie besitzen insbesondere pflanzenwachstumsregulatorische Eigenschaften und sind deshalb für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse. Außerdem gewinnen sie Bedeutung für die Medizin z. B. als Antiallergika.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es gibt eine große Anzahl von Chinazolin, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln eingesetzt werden (S. JOHNE, Pharmazie **36**, 585 (1981); S. JOHNE, Fortschr. Arzneimittelforschung **26**, [1982]). Andere Chinazoline sind als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide verwendbar (M. SÜSSE und S. JOHNE, Z. Chem. **21**, 431 [1981]).

So zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel II u. a. auch wachstumsregulatorische Eigenschaften (W. LEHR-SPLAWINSKI, Zeszyty Nauk Uniw. Jagiel., Ser. Nauk Mat.-Przyrod., Mat., Fiz., Chem., (6), 53 (1959), Chem. Abstr. **55**, 3602 (1961); M. SÜSSE und S. JOHNE, Z. Chem. **21**, 431 [1981]).

B. R. BAKER, M. V. QUERRY, A. F. KADISCH und J. H. WILLIAMS (J. org. Chem. **17**, 35 [1952]) synthetisierten Chinazolin-4-on-3-essigsäure (II, R = H, R¹ = H). Ausgehend von 4(3H)-Chinazolinon, wurde das Natriumsalz gebildet und mit Brommalonester in 34%iger Ausbeute zum entsprechenden Chinazolin-4-on-3-malon-ester umgesetzt, der durch saure Hydrolyse und Decarboxylierung obige Säure ergab.

W. LEHR-SPLAWINSKI (Zeszyty Nauk Uniw. Jagiel., Ser. Nauk Mat.-Przyrod., Mat., Fiz., Chem., (6), 53 [1959]) stellte eine Reihe von Chinazolin-4-on-3-essigsäurederivaten dar. Verschiedene Anthranilsäuren wurden mit Formamid zu den entsprechenden Chinazolin-4-onen umgesetzt, die nach Überführung in ihr Natriumsalz durch Reaktion mit Bromessigsäureester die Chinazolin-4-on-3-essigsäureester lieferten. Durch saure Hydrolyse erhielt man daraus die Carbonsäuren.

Diese Synthesen bestehen aus 4 bzw. 5 Reaktionsschritten, wobei im ersteren Falle die Gesamtausbeute unter 20% und im letzteren nicht über 40% liegt.

Chinazolin-4-on-3-essigsäureethylester (II, R = H, R¹ = C₂H₅) wurde auch von B. R. BAKER und M. V. QUERRY (US-Pat. 2651633) durch Reaktion von Chloressigsäureethylester mit 4(3H)-Chinazolinon in abs. Ethanol in Gegenwart von Natriummethylat und anschließende Extraktion mit Chloroform und Reinigung erhalten (siehe auch J. MAILLARD, M. BENARD, M. VINCENT, Vo Va TRI, R. JOLLY, R. MORIN, C. MENILLET und Mrs. BENHARKATE, Chim. Ther. **2** (3), 202 [1967]).

Ebenfalls wurde Chinazolin-4-on-3-essigsäureethylester (II, R = H, R¹ = C₂H₅) aus 4(3H)-Chinazolinon mit Chloressigsäureethylester in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat erhalten (Belg. Pat. 713387).

S. JOHNE und B. JUNG (Pharmazie **33**, 299 [1978]) synthetisierten unsubstituierte und in 6-Stellung substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Reaktion des entsprechenden Isatosäureanhydrids mit Glycinmethylesterhydrochlorid in abs. Ethanol in Gegenwart von Triethylamin zu den entsprechenden o-Aminohippursäureestern, die mit Orthoameisensäuretriethylester Chinazolin-4-on-3-essigsäuremethylester ergaben. Durch Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure wurden die entsprechenden Säuren erhalten.

Der Nachteil dieser drei Verfahren besteht vor allem darin, daß absolute Lösungsmittel sowie teure oder technisch schwer handhabbare Ausgangsstoffe verwendet werden müssen.

Weiterhin ist bekannt, daß durch Reaktion von Chlorisatorsäureanhydrid mit Glycin in Gegenwart von Triethylamin und anschließendes Rückflußkochen mit Eisessig 7-Chlor-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion dargestellt wurde (M. GATES, J. org. Chem. **45**, [1980]).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der biologisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel II zu entwickeln, dessen technisch-ökonomische Parameter es ermöglichen, der Praxis diese Verbindungen in ausreichender Menge und kostengünstig zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-3-essigsäuren und deren Estern der allg. Formel II zu entwickeln, das durch technisch leicht handhabbare und kostengünstige Ausgangsstoffe, eine nur geringe Anzahl von Reaktionsschritten und gute Ausbeuten gekennzeichnet ist. Erfindungsgemäß wird durch Umsetzung eines Isatosäureanhydrids der allgemeinen Formel I mit Glycin in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung und anschließende Zugabe eines eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittels und Erwärmen die entsprechende Chinazolin-4-on-3-essigsäure oder ein Ester dieser Säure der allgemeinen Formel II hergestellt. In den Formeln I und II stehen R für H, Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO₂, CN oder OH, R¹ für H oder Alkyl (C₁-C₄) und n für 1 bis 4.

Die Einstellung auf pH 7–12 erfolgt auf bekannte Weise. Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, den pH-Wert durch Zugabe eines tertiären Amins oder Verwendung der Salze des Glycins, z. B. des Ammoniumsalzes, zu realisieren. Auch die Verwendung eines Puffersystems ist möglich. Die Umsetzung des Isatosäureanhydrids der allgemeinen Formel I mit dem Glycin erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen unter 80°C. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird das Lösungsmittel abgetrennt. Eine Reinigung des Rückstandes vor der Zugabe des Methingruppen liefernden Kondensationsmittels ist nicht erforderlich. Geeignete Kondensationsmittel sind z. B. Ethoxymethylenmalonsäuredinitril, Ethoxymethylencyanessigsäureethylester, Orthoameisensäuretrialkylester oder Ameisensäure selbst. Mit Ameisensäure oder deren wäßrigen Lösungen werden Chinazolin-4-on-3-essigsäuren der allgemeinen Formel II (R¹ = H) hergestellt, wobei man im allgemeinen am Rückfluß kocht, um die erforderlichen Reaktionstemperaturen zu gewährleisten. Bei Verwendung eines Orthoameisensäuretrialkylesters werden Reaktionstemperatur und Umsetzungsdauer in Abhängigkeit vom gewünschten Endprodukt gewählt. Zur Herstellung der Säuren (II, R¹ = H) arbeitet man bei Badtemperaturen von maximal 120°C und kurzen Reaktionszeiten, im allgemeinen 1 bis 2 Stunden. Zur Herstellung der Ester (II, R¹ = Alkyl) dagegen sind längere Reaktionszeiten und Badtemperaturen um 130°C und höher erforderlich.

Es ist zweckmäßig, entstehende Alkohole während der Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II ständig aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen, vorzugsweise durch Abdestillieren. Deshalb ist eine Destillationsapparatur als Reaktionsgefäß besonders geeignet.

Das erfindungsgemäße Verfahren geht von leicht handhabbaren und kostengünstigen Ausgangsstoffen aus. Es umfaßt nur zwei Reaktionsschritte und liefert je nach den gewählten Bedingungen die gewünschte Chinazolin-4-on-3-essigsäure oder ihren Ester. Es ist dabei nicht erforderlich, die Säure erst durch Hydrolyse des Esters herzustellen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß keine absoluten Lösungsmittel erforderlich sind, sondern man die Umsetzung auch in wäßrigen Lösungen oder sogar in Wasser durchführen kann. Die Gesamtausbeute des Verfahrens ist gut, in vielen Fällen liegt sie über 80% d. Th.

Die Erfindung wird nachstehend durch Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3,2g Isatosäureanhydrid, 1,8g Glycin, 3,4ml Triethylamin werden in 30ml Wasser bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung gerührt (2 Std.). Gegen Ende wird auf 35–40°C erwärmt. Das Wasser wird abdestilliert und der Rückstand mit 20ml Orthoameisensäuretrimethylester in einer Destillationsapparatur langsam auf 100°C Badtemperatur erhitzt. Wenn kein Methanol mehr abdestilliert (1 bis 2 Std.), wird der Überschuß an Orthoester im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 243–245°C. Ausbeute: 3,2g (79% d. Th.)^a Chinazolin-4-on-3-essigsäure (II, R = H, R¹ = H).

Beispiel 2

4g 6-Chlor-isatosäureanhydrid (I, (R)_n = 6-Cl), 1,9g Glycin, 3,5ml Triethylamin werden in 40ml Wasser bei 30–40°C 2 Std. gerührt. Das Wasser wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 30ml Orthoameisensäuretriethylester in einer Destillationsapparatur langsam auf 140°C erhitzt. Nach 6 Std. wird der Überschuß an Orthoester im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 146–148°C. Ausbeute: 3,5g (66% d. Th.)^a 6-Chlor-chinazolin-4-on-3-essigsäureethylester (II, (R)_n = 6-Cl, R¹ = C₂H₅).

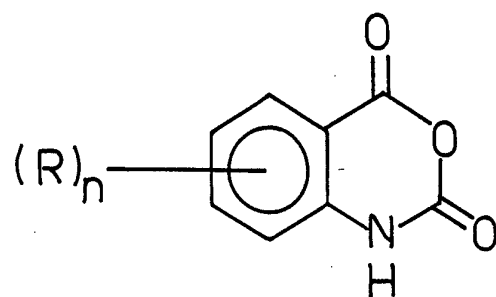
Beispiel 3

4,6g 6,8-Dichlor-isatosäureanhydrid (I, (R)_n = 6,8-Cl₂), 1,9g Glycin, 3,5ml Triethylamin werden in 150ml Wasser anfangs bei 30–40°C, gegen Ende bei 50°C bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung (ca. 2 bis 3 Std.) gerührt. Das Wasser wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 100ml 80–85%iger Ameisensäure 6–10 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 284–286°C. Ausbeute: 5,1g (93% d. Th.)^a an 6,8-Dichlor-chinazolin-4-on-3-essigsäure (II, (R)_n = 6,8-Cl₂, R¹ = H).

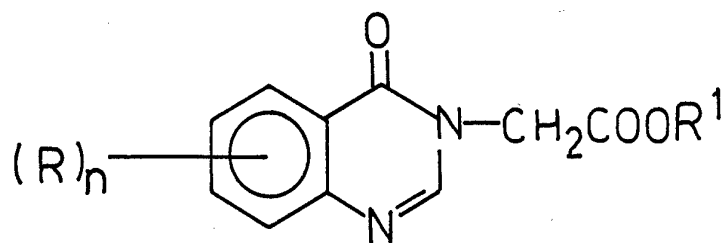
Die folgende Tabelle enthält weitere Beispiele für erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen der allgemeinen Formel II. Sie werden auf die gleiche Weise synthetisiert, wie in den Beispielen 1 bis 3 beschrieben.

(R) _n	R ¹	Schmp. (°C)	Ausbeute (%) ^a
H	C ₂ H ₅	75–77	73
6-Br	CH ₃	160–162	49
6-Br	H	275–277	91
6-Cl	H	274–276	88
6,8-Br ₂	H	283–285	89

^a bezogen auf das entsprechende substituierte Isatosäureanhydrid



I



II