



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 034 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

4(51) C 07 D 239/96

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

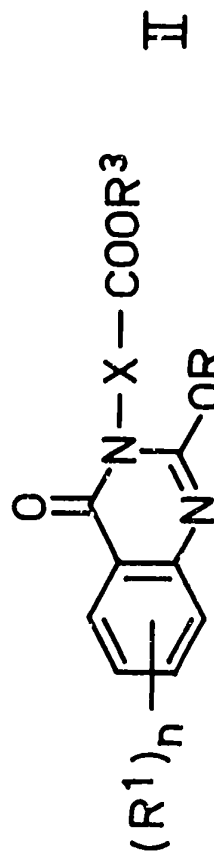
(21)	DD C 07 D / 331 860 8	(22)	17.08.89	(44)	14.02.91
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Süße, Manfred, Dr. sc. Dipl.-Päd.; Cleve, Dorothee, Dipl.-Chem.; Jöhne, Siegfried, Prof. Dr. habil. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie der Pflanzen, BfSR, Weinberg 3, O - 4050 Halle (Saale), DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und -estern				

(55) 2-Alkoxy-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und -ester; N-(2-Amino-benzoyl)-aminosäuren und -ester; Orthokohlensäuretetraalkylester

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und -estern.

Erfindungsgemäß wird eine N-(2-Amino-benzoyl)-aminoalkansäure oder deren Ester mit einem Orthokohlensäuretetraalkylester in einem inerten organischen Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel unter Erwärmen zu einem

2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der allgemeinen Formel II umgesetzt. Durch anschließende Hydrolyse im basischen Medium werden die entsprechenden Säuren ($R^3=H$) der allgemeinen Formel II erhalten. Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel II befinden sich fungizid oder pflanzenwachstumsregulatorisch wirksame Substanzen.
Formel II



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und deren -estern der allgemeinen Formel II, dadurch gekennzeichnet, daß man eine N-(2-Amino-benzoyl)-aminoalkansäure oder deren Ester der allgemeinen Formel I mit einem Orthokohlensäuretetraalkylester bei Temperaturen von 110 bis 130°C zu einem 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der allgemeinen Formel II umsetzt, aus dem durch anschließende Hydrolyse im basischen Medium die entsprechende 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäure der allgemeinen Formel II ($R^3 = H$) erhalten wird, wobei in den allgemeinen Formeln I und II R für Alkyl, R^2 und R^3 unabhängig voneinander für H oder Alkyl, X für Alkylen (geradkettig $[C_1-C_{10}]$ oder verzweigt, gegebenenfalls substituiert), R^1 für Alkyl, Alkoxy, Halogen, CF_3 , NO_2 , CN oder Dialkylamino und n für 0 bis 4, wobei in den Fällen $n = 2, 3$ oder 4 die R^1 gleich oder verschieden sind stehen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Rohprodukte einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel I mit dem Orthokohlensäuretetraalkylester in einem inerten organischen Lösungsmittel durchführt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man den Orthokohlensäuretetraalkylester im Überschuß einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man niedrigsiedende Produkte (Alkohole) kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch entfernt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ester ($R^3 = \text{Alkyl}$) der allgemeinen Formel II bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen mit einem Alkalihydroxid, -alkoholat oder -carbonat zu einer Säure ($R^3 = H$) der allgemeinen Formel II umsetzt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und -estern der allgemeinen Formel II.

Die Erfindung ist für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse, wo erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen z. B. als Fungizide oder Pflanzenwachstumsregulatoren einsetzbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Eine große Anzahl von Chinazolinen mit potentieller Wirkung als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide ist bekannt (M. Süße, S. John, Z. Chem. 21, 431 (1981)).

Einige 4-Alkoxy- und 2,4-Dialkoxy-chinazoline wurden bisher aus den entsprechenden Halogenchinazolinen und Alkoholaten erhalten (W. L. F. Armarego, „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, 24. Band „Fused Pyrimidines, I. Quinazolines“, New York, London, Sydney, (1967)).

2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und -ester der allgemeinen Formel II sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue, biologisch aktive 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und -ester der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren und -estern der allgemeinen Formel II zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird eine N-(2-Amino-benzoyl)-aminoalkansäure oder deren Ester der allgemeinen Formel I mit einem Orthokohlensäuretetraalkylester bei Temperaturen von 110 bis 130°C zu einem 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der allgemeinen Formel II umgesetzt. Überraschend ist dabei, daß neben der Cyclisierung gleichzeitig eine Veresterung der Carboxylgruppe stattfindet. Im Vergleich mit bisher bekannten Reaktionen des Orthokohlensäuretetraalkylesters ist weiter überraschend, daß die erfindungsgemäße Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II nur in dem engen Temperaturbereich verläuft.

Die 2-Alkoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäuren der allgemeinen Formel II werden durch Hydrolyse der entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I im basischen Medium erhalten.

In den allgemeinen Formeln I und II stehen R für Alkyl, R² und R³ unabhängig voneinander für H oder Alkyl, X für Alkylen (geradkettig [C₁-C₁₀] oder verzweigt, gegebenenfalls substituiert), R¹ für Alkyl, Alkoxy, Halogen, CF₃, NO₂, CN oder Dialkylamino und n für 0 bis 4, wobei in den Fällen n = 2, 3 oder 4 die R¹ gleich oder verschieden sind.

Es ist möglich, die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel I mit dem Orthokohlensäuretetraalkylester ohne Zusatz eines Lösungsmittels oder in einem inerten organischen Lösungsmittel durchzuführen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Xylol, DMF, DMSO oder Acetanhydrid. Der Orthokohlensäuretetraalkylester wird im Überschuß eingesetzt. Es ist zweckmäßig, niedrigsiedende Produkte, insbesondere Alkohole ROH und Wasser, aus dem Reaktionsgemisch kontinuierlich zu entfernen, beispielsweise durch Destillation.

Die Hydrolyse der Ester der allgemeinen Formel II (R³ = Alkyl) zu den entsprechenden Säuren (R³ = H) erfolgt bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen z. B. mit einem Alkalihydroxid, -alkoholat oder -carbonat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind aus Isatonsäureanhydriden und aliphatischen Aminosäuren leicht zugänglich (M. Süße, S. Johné, Helv. Chim. Acta 68, 812 [1985]) und können als Rohprodukte eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht erstmalig die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind biologisch aktiv. Unter ihnen befinden sich solche, die eine fungizide oder pflanzenwachstumsregulatorische Wirkung zeigen.

Die Erfindung wird nachstehend durch Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2,08 g 2-Amino-hippursäuremethylester (I: n = 0, X = CH₂, R² = CH₃) werden mit 4,08 g Orthokohlensäuretetramethylester in einer Destillationsapparatur 2 Stdn. auf 110°C erhitzt und das entstehende Methanol abdestilliert. Der Überschuß an Orthokohlensäureester wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel 60, Elution mit Chloroform, dem steigende Mengen an Methanol zugegeben werden) getrennt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. R_f = 0,65 (Benzen/Aceton = 20:7), Schmp.: 113-116°C, Ausbeute: 420 mg an (3,4-Dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-essigsäuremethylester (II: n = 0, R = R³ = CH₃, X = CH₂).

Beispiel 2

1,94 g 2-Amino-hippursäure (I: n = 0, R² = H, X = CH₂) werden mit 4,08 g Orthokohlensäuretetramethylester in einer Destillationsapparatur 3 Stdn. beginnend bei 110 und steigend auf 130°C erhitzt unter kontinuierlichem Abdestillieren aller niedrigsiedenden Produkte. Weiter wie unter Beispiel 1. Ausbeute: 400 mg an (3,4-Dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-essigsäuremethylester (II: n = 0, R = R³ = CH₃, X = CH₂).

Beispiel 3

2,22 g 2-Amino-hippursäureethylester (I: n = 0, R² = C₂H₅, X = CH₂) werden mit 5,86 g Orthokohlensäuretetraethylester in einer Destillationsapparatur 3 Stdn. auf 130°C (Badtemperatur) erhitzt. Weiter wie unter Beispiel 1. R_f = 0,7 (Benzen/Aceton = 20:7), Schmp.: 75-77°C, Ausbeute: 970 mg an (2-Ethoxy-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl)-essigsäureethylester (II: n = 0, R = R³ = C₂H₅, X = CH₂).

Beispiel 4

2,42 g (2-Amino-5-chlor)-hippursäuremethylester (I: [R¹]_n = 5-Cl, R² = CH₃, X = CH₂) werden mit 4,08 g Orthokohlensäuretetramethylester nach Beispiel 2 umgesetzt. R_f = 0,65 (Benzen/Aceton = 20:7), Schmp.: 113-115°C, Ausbeute: 480 mg an (6-Chlor-3,4-dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-essigsäuremethylester (II: [R¹]_n = 6-Cl, X = CH₂, R = R³ = CH₃).

Beispiel 5

2,22 g N-(2-Amino-benzoyl)-aminopropansäure (I: n = 0, X = CH₂CH₂, R² = H) und 3 g Orthokohlensäuretetramethylester werden in 20 ml Acetanhydrid in einer Destillationsapparatur langsam auf 120°C (Bad) erhitzt und noch 1 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Im Vakuum wird zur Trockne eingedampft und nach Beispiel 1 aufgearbeitet. R_f = 0,6 (Benzen/Aceton = 20:7), Schmp.: 52-56°C, Ausbeute: 430 mg an 3-(3,4-Dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-propansäuremethylester (II: n = 0, X = CH₂CH₂, R = R³ = CH₃).

Beispiel 6

1,63 g 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion werden unter Rühren zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 1,1 g 4-Amino-buttersäure und 1,1 g Triethylamin gegeben und bei 30-50°C bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung (2 Stdn.) gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit 4,08 g Orthokohlensäuretetramethylester nach Beispiel 2 umgesetzt. R_f = 0,6 (Benzen/Aceton = 20:7), Ausbeute: 310 mg (Öl) an 4-(3,4-Dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-butansäuremethylester (II: n = 0, X = CH₂CH₂CH₂, R = R³ = CH₃).

Beispiel 7

1,63 g 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion werden unter Rühren zu einer Lösung von 1,7 g 4-Amino-buttersäuremethylesterhydrochlorid und 1,1 g Triethylamin in 50 ml abs. Methanol gegeben. Es wird bei 30-50°C bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung (2-3 Stdn.) gerührt. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und mit Chloroform aufgenommen, filtriert und erneut das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird mit 4 g Orthokohlensäuretetramethylester und 10 g Acetanhydrid nach Beispiel 2 weiter umgesetzt. Ausbeute: 400 mg an 4-(3,4-Dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-butansäuremethylester (II: n = 0, X = CH₂CH₂CH₂, R = R³ = CH₃).

Beispiel 8

100 mg (3,4-Dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-essigsäuremethylester (II: $n = 0$, $R = R^3 = \text{CH}_3$, $X = \text{CH}_2$) werden in 5 ml Methanol gelöst und 2 ml 2N Natronlauge zugegeben. Nach Stehen über Nacht wird mit Essigsäure angesäuert (pH 6–7), im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an 40 g Kieselgel 60 (Merck, 0,063–0,2 mm Korngröße) mit Chloroform/Methanol/25%igem Ammoniak = 80/20/0,5 chromatografiert. Ausbeute: 40 mg an (3,4-Dihydro-2-methoxy-4-oxo-chinazolin-3-yl)-essigsäure (II: $n = 0$, $R = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{CH}_2$).

