DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **232 701 A1**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 239/96**

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 243 373 2	(22)	20.09.82	(44)	05.02.86

(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.; Hillmann, Birgit, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureestern

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureester für die Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß werden 1-Alkoxycarbonylmethylisatosäureanhydride in Lösung, Suspension oder Schmelze mit Harnstoff unter Erhitzen umgesetzt und 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureester oder ein Gemisch dieser Ester mit N-(2-Aminocarbonylphenyl)-glycinester erhalten, der ggf. am Phenylring substituiert ist. Die neuen Verbindungen sind für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Bedeutung.

ISSN 0433-6461

7 Seiten

Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureestern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureestern der allgemeinen Formel III.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung ist für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine große Anzahl von Chinazolinen werden bereits in der pharmazeutischen Praxis eingesetzt (S. JOHNE, Pharmazie 36, 585 (1981); S. JOHNE, Fortschr. Arzneimittelforschung 26, (1982)). Chinazoline mit potentieller Wirkung als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide sind ebenfalls bekannt (M. SÜSSE und S. JOHNE Z. Chem. 21, 431 (1981)).

1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureester sind bisher noch nicht bekannt. Von den zu Grunde liegenden Säuren wurde lediglich eine bereits synthetisiert, G. DOLESCHALL und K. LEMPERT (Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 45 (4), 357 (1965)) erhielten die unsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäure durch Hydrolyse aus 1,2,3,4-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]chinazolin-2,5-dion, das über vier Stufen aus Phenylglycinamid-o-carbonsäure darge-

20 SEP. 1989 * 035277

stellt wurde.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureester der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureestern der allgemeinen Formel III zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I in Lösung, Suspension oder Schmelze mit Harnstoff unter Erhitzen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III oder zu einem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III umgesetzt. In den Formeln I, II und III stehen R für Halogen, Alkyl, Alkoxy, NO_2, CN, R^1 für Alkyl (C_1-C_4) und n für 0-4.

Werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Harnstoff durch Schmelzen bei Temperaturen von 150-250 °C, vorzugsweise 180-200 °C, zur Reaktion gebracht, so erhält man ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III. Die Trennung des Gemisches kann durch Umkristallisieren und/oder Säulenchromatographie an Kieselgel erfolgen.

Läßt man die Reaktion der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Harnstoff in einem Lösungsmittel, vorzugsweise einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise DMF, DMSO oder Dimethylacetamid, bei Temperaturen von 150-200 °C ablaufen, entstehen praktisch nur die Verbindungen der allgemeinen Formel III. Diese Umsetzung kann vorteilhaft durch Kochen unter Rückfluß ausgeführt werden. Sie stellt eine Eintopf-Reaktion dar und führt in einem Schritt bzw. durch eine Operation zum gewünschten Endprodukt. Wird Harnstoff

im Überschuß eingesetzt, läßt sich eine Verbesserung der Ausbeute erzielen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III in guten Ausbeuten. Die Ausgangsstoffe sind handelsübliche Produkte bzw. können auf einfache Weise dargestellt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind biologisch aktiv. Unter ihnen befinden sich solche, die eine fungizide und/oder eine das Längenwachstum bei Pflanzen beeinflussende Wirkung zeigen. Gegebenenfalls kommen die Verbindungen der allgemeinen Formel III in Form ihrer Säuren (III, R^1=H), die durch alkalische Hydrolyse und anschließende Behandlung mit Mineralsäuren erhalten werden, oder deren Salze zum Einsatz.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1.25 g 1-Ethoxycarbonylmethyl-3,1-benzoxazin-2,4-dion (I, n=0, $R^1=C_2H_5$) und 450 mg Harnstoff werden durch allmähliche Temperatursteigerung innerhalb 15 Minuten auf 180-200 °C erhitzt. Die Schmelze wird noch 20 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, Chloroform/Aceton) und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.
Schmp. 148-150 °C, Ausbeute: 480 mg (43 % d. Th.) an N-(2-Aminocarbonyl-phenyl)-glycinethylester (II, n=0, $R^1=C_2H_5$) und
Schmp. 252 °C, Ausbeute: 350 mg (28 % d. Th.) 1-Ethoxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion (III, n=0, $R^1=C_2H_5$).

Beispiel 2

1.35 g 6-Chlor-1-methoxycarbonylmethyl-3,1-benzoxazin-2,4-dion (I, $(R)_n$=6-Cl, R^1=CH_3) und 400 mg Harnstoff werden in 25 ml DMF 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. DMF wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.
Schmp. 265-268 °C, Ausbeute: 730 mg (54 % d. Th.) 6-Chlor-1-methoxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion (III, $(R)_n$=6-Cl, R^1=CH_3).

Beispiel 3

3.14 g 6-Brom-1-methoxycarbonylmethyl-3,1-benzoxazin-2,4-dion (I, $(R)_n$=6-Br, R^1=CH_3) und 0.8 g Harnstoff werden in 35 ml DMSO 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der größte Teil des DMSO wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Chloroform/Aceton).
Schmp. 260-265 °C, Ausbeute: 1,42 g (45 % d. Th.) 6-Brom-1-methoxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion (III, $(R)_n$=6-Br, R^1=CH_3).

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureestern der allgemeinen Formel III, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit Harnstoff in Lösung, Suspension oder Schmelze unter Erhitzen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III oder zu einem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III umsetzt, wobei in den Formeln I bis III R für Halogen, Alkyl, Alkoxy, NO_2, CN, R^1 für Alkyl (C_1-C_4) und n für 0-4 stehen.

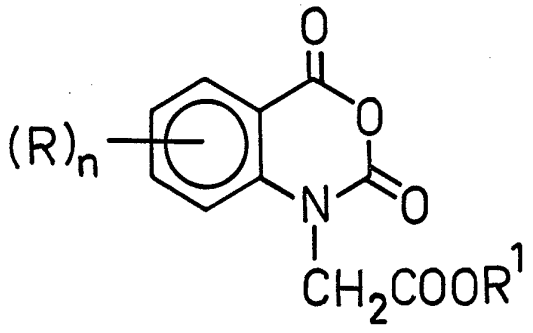
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in der Schmelze ausgeführt wird und ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III ergibt.

3. Verfahren nach Punkt 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei 150-250 °C, vorzugsweise bei 180-200 °C, durchgeführt wird.

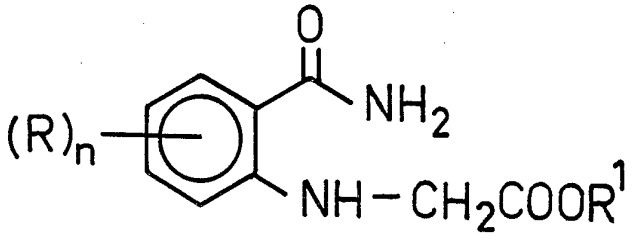
4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen von 150-200 °C in einem Lösungsmittel, vorzugsweise einem dipolar aprotischen, ausgeführt wird, wobei man die Verbindungen der allgemeinen Formel III erhält.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Harnstoff im Überschuß eingesetzt wird.

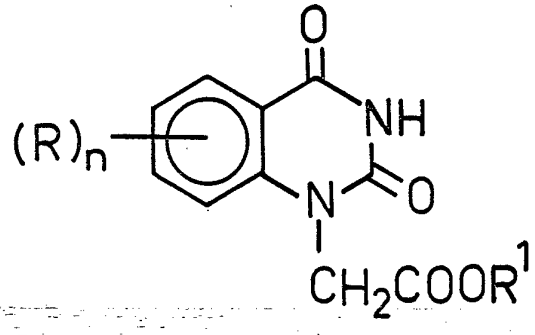
Hierzu 1 Seite Formeln



I



II



III

20 SEP 1982 * 035377