



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 291 084 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27. 10. 1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden

Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 239/96

DEUTSCHES PATENTAMT

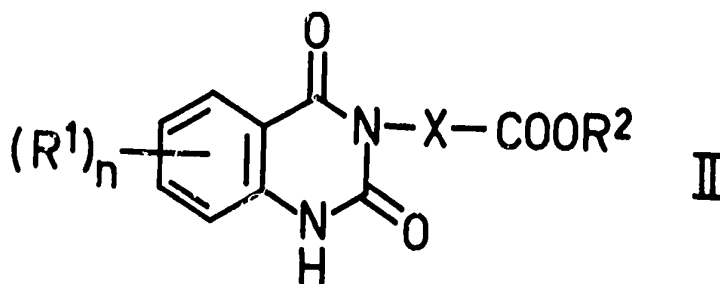
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 336 571 0	(22)	28. 12. 89	(44)	20. 06. 91
(71)	Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Süße, Manfred, Dr. sc. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. habil. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften, Institut für Biochemie der Pflanzen, BfSR, Weinberg 3, O - 4050 Halle (Saale), DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäureestern				

(55) 2-Alkylthio-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäure-
ester;

1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäure-
ster; Oxydationsmittel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäure-
estern. Erfindungsgemäß wird ein
2-Alkylthio-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäure-
ester mit einem Oxydationsmittel zu einem
1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester
der allgemeinen Formel II umgesetzt. Unter den
Verbindungen der allgemeinen Formel II befinden sich
fungizid oder pflanzenwachstumsregulatorisch wirksame
Substanzen. Formel II



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxochinazolin-3-yl-alkansäureestern der allgemeinen Formel II, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen 2-Alkylthio-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel mit einem Oxydationsmittel zu einem 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der allgemeinen Formel II umsetzt, wobei in den allgemeinen Formeln I und II R für Alkyl (C_1-C_4 , gegebenenfalls substituiert), R^2 für Alkyl, X für Alkyl (geradkettig [C_1-C_{10}] oder verzweigt, gegebenenfalls substituiert), R^1 für Alkyl, Alkoxy, Halogen, CF_3 , NO_2 , CN oder N (Alkyl) $_2$ 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 das Oxydationsmittel im Überschuß einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man bei Raumtemperatur und/oder unter Erwärmen arbeitet.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäureestern 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 Chinazolin-Verbindungen mit potentieller Wirkung als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide ist bekannt (M. Süße, S. John, Z. Chem. 21, 431 [1981]).

Von den Verbindungen der allgemeinen Formel II sind bereits einige Vertreter bekannt. Ausgehend vom Chinazolin-2,4(1H, 3H)-dion, wurde nach dessen Salzbildung entweder mit Bromessigsäureethylester der 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-essigsäureethylester (II: n = 0, X = CH_2 , $R^2 = C_2H_5$) (M. Süße, S. John, B. Hillmann, DDR-PS, 232 269) erhalten oder mit 4-Brombutyronitril im Gemisch neben anderen Verbindungen das entsprechende Chinazolin-3-yl-essigsäureethylester hergestellt, dessen Hydrolyse die entsprechende Butansäure und durch Veresterung den 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl)-butansäureethylester (II: n = 0, X = $CH_2CH_2CH_2$, $R^2 = C_2H_5$) ergab (L. R. Crook, A. B. A. Jansen, K. E. V. Spencer, D. H. Watson, Brit.-PS 1036 694).

Ausgehend von 2-Aminobenzonitril und Isocyanatoessigsäureethylester, wurde über mehrere Stufen der 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-essigsäureethylester (II: n = 0, X = CH_2 , $R^2 = C_2H_5$) erhalten (E. P. Papadopoulos, J. Heterocycl. Chem. 18, 515 [1981]; E. P. Papadopoulos, C. D. Torres, J. Heterocycl. Chem. 19, 269 [1982]).

Einige Ester der allgemeinen Formel II wurden aus Anthranilsäureestern über die o-Isocyanatobenzoessäureester, deren Reaktion mit Aminosäureestern zu den entsprechenden o-Ureidobenzoessäureestern oder deren Derivaten und anschließende Cyclisierung dargestellt (E. Wolf, H. Kohl, J. Liebigs Ann. Chem. 1975, 1245; N. Yamaya, N. Chau, Y. Iwakura, Seikei Daigaku Kogakubu Kogaku Hokoku 33, 2239 [1982], Chem. Abstr. 97, 72 322 g [1982]; F. Kienle, A. Kaiser, R. E. Minder, Helv. Chim. Acta 66, 148 [1983]).

Diese Verfahren sind jedoch nicht allgemein anwendbar.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der Praxis in der gewünschten Vielfalt, in ausreichender Menge und unter Verwendung von ungefährlicheren Agenzien zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einfaches, allgemein anwendbares Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II zu entwickeln, das durch technisch leicht handhabbare Ausgangsstoffe gekennzeichnet ist.

Erfindungsgemäß wird ein 2-Alkylthio-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel mit einem Oxydationsmittel zu einem 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-alkansäureester der allgemeinen Formel II umgesetzt.

In den allgemeinen Formeln I und II stehen R für Alkyl (C_1-C_4 , gegebenenfalls substituiert), R^2 für Alkyl, X für Alkyl (geradkettig [C_1-C_{10}] oder verzweigt, gegebenenfalls substituiert), R^1 für Alkyl, Alkoxy, Halogen, CF_3 , NO_2 , CN oder N (Alkyl) $_2$ und n für 0 bis 4, wobei in den Fällen n = 2, 3 oder 4 die R^1 gleich oder verschieden sind.

Überraschenderweise führt die Oxydation nicht zu einem Sulfon oder Sulfoxid, sondern unter Austausch der gesamten Gruppe in 2-Stellung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II. Als Oxydationsmittel werden insbesondere Perbenzoesäuren, Peressigsäure, Wasserstoffperoxid oder Chromtrioxid verwendet.

Als Lösungsmittel eignen sich für das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Alkansäuren, Ether, Acetonitril, Aceton oder DMF.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit dem Oxydationsmittel erfolgt bei Raumtemperatur und/oder unter Erwärmen. Von Vorteil ist, das Oxydationsmittel im Überschuß einzusetzen und für eine gute Durchmischung zu sorgen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist allgemein anwendbar und geht von leicht handhabbaren und, im Vergleich zu den bekannten Verfahren, ungefährlicheren Ausgangsstoffen aus, die handelsübliche Produkte sind bzw. nach bekannten Verfahren hergestellt werden können. Es liefert die Verbindungen der allgemeinen Formel II in der gewünschten Vielfalt und in ausreichenden Mengen.

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

Zu 264 mg 3,4-Dihydro-2-methylthio-4-oxo-chinazolin-3-yl-essigsäuremethylester (I: $n = 0$, $X = CH_2$, $R = R^2 = CH_3$) in 20 ml Chloroform werden 470 mg m-Chlorperbenzoesäure portionsweise zugegeben und unter Rühren 1 Stunde im Wasserbad auf 50°C erhitzt. Im Vakuum wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Schmp.: 203–205°C, Ausbeute: 150 mg an 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-essigsäuremethylester (II: $n = 0$, $X = CH_2$, $R^2 = CH_3$).

Beispiel 2

276 mg 3,4-Dihydro-2-methylthio-4-oxo-chinazolin-3-yl-essigsäureethylester (I: $n = 0$, $X = CH_2$, $R = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$), 2 ml Wasserstoffperoxid (30%ig) und 25 ml Essigsäure werden langsam erwärmt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Im Vakuum wird zur Trockne einrotiert und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Schmp.: 228–230°C, Ausbeute: 170 mg an 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-essigsäureethylester (II: $n = 0$, $X = CH_2$, $R^2 = C_2H_5$).

Beispiel 3

Zu 2,88 g 3-(3,4-Dihydro-2-methylthio-4-oxo-chinazolin-3-yl)-propansäuremethylester (I: $n = 0$, $X = CH_2CH_2$, $R = R^2 = CH_3$) in 40 ml Essigsäure werden unter Rühren und Kühlen portionsweise 2 g Chromtrioxid gegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Essigsäure abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es wird abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp.: 179–181°C, Ausbeute: 1,5 g an 3-(1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl)-propansäuremethylester (II: $n = 0$, $X = CH_2CH_2$, $R^2 = CH_3$).

