DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 248 585 A1

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 217/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

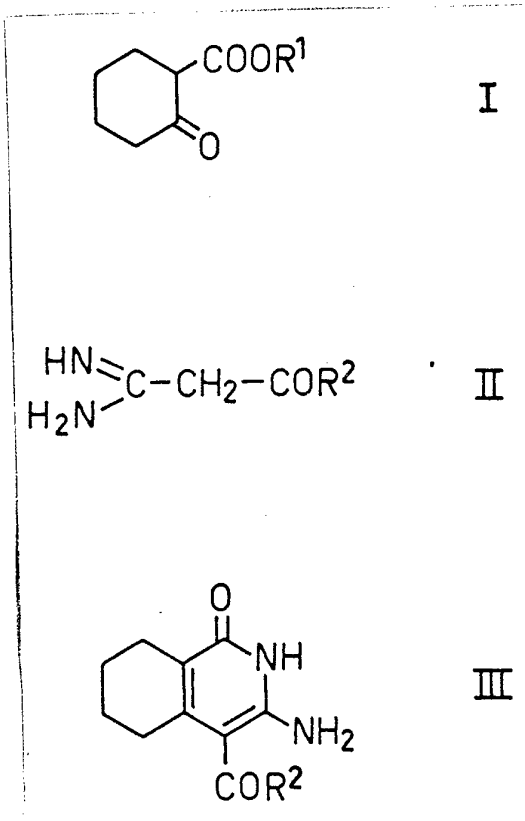
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 289 571 0 (22) 24.04.86 (44) 12.08.87

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD
(72) Süße, Manfred, Dr. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem.; Ermisch, Christine, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-1-oxo-isochinolin-4-carbonsäurederivaten

(57) Ziel der Erfindung ist es, neue biologisch aktive hydrierte 1-Oxo-isochinolin-4-carbonsäurederivate der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird ein 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel mit oder ohne Zusatz einer Base unter Erwärmen mit einem Amidin der allgemeinen Formel II oder dessen Salz zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt. Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel III befinden sich fungizid wirksame Substanzen. Formeln I, II und III



ISSN 0433-6461

4 Seiten

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-1-oxo-isochinolin-4-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III, **dadurch gekennzeichnet,** daß man einen 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel mit oder ohne Zusatz eine Base unter Erwärmen mit einem Amidin der allgemeinen Formel II oder dessen Salz umsetzt, wobei in den allgemeinen Formeln I, II und III R^1 für Alkyl (C_1-C_4) und R^2 für OH, OAlkyl (C_1-C_4), NH_2, NHAlkyl, oder $N(Alkyl)_2$ stehen.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Verbindungen der allgemeinen Formel II als Salze eingesetzt werden, wobei eine Hilfsbase zugegeben wird.
3. Verfahren nach einem der Punkte 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Umsetzung basisch katalysiert wird, z. B. durch Verwendung von Alkalimetallhydridren oder -alkoholaten.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

A. Dornow und E. Neuse (Arch. Pharm. **287**, 361 [1954]) setzten in wäßrigem Ethanol Malonamidamidinhydrochlorid in Gegenwart von KOH mit 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester zum entsprechenden Amid um, das in Essigsäure zum 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-isochinolin-4-carbonsäureamid cyclisiert wurde.
Bekannt sind Umsetzungen von 2-Oxo-cyclohexancarbonsäurederivaten mit aromatischen Amidinen zu hydrierten Chinazolinonen (W. L. F. Armarego: „The Chemistry of Heterocyclic Compounds", 24. Band „Fused Pyrimidines, I. Quinazolines", New York, London, Sydney 1967).
1,2,5,6,7,8-Hexahydro-1-oxo-isochinolin-4-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel III sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue biologisch aktive, hydrierte 1-Oxo-isochinolin-4-carbonsäurederivate der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-1-oxo-isochinolin-4-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III zu entwickeln.
Erfindungsgemäß wird ein 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel mit oder ohne Zusatz einer Base unter Erwärmen mit einem Amidin der allgemeinen Formel II oder dessen Salz zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt.
In den allgemeinen Formeln I bis III stehen R^1 für Alkyl (C_1-C_4) und R^2 für OH, OAlkyl (C_1-C_4), NH_2, NHAlkyl oder $N(Alkyl)_2$.
Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 50 und 160 °C durchgeführt. Werden Amidinsalze eingesetzt, so werden äquivalente Mengen einer Hilfsbase zugegeben.
Man kann die Reaktion basisch katalysieren, z. B. unter Verwendung von Alkalimetallhydriden oder -alkoholaten.
Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht erstmalig die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind biologisch aktiv. Unter ihnen befinden sich solche, die eine fungizide Wirkung zeigen.
Die Erfindung wird nachstehend durch Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2,55 g 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester (I: $R^1 = C_2H_5$) und 2,93 g Malonsäureethylesteramidinhydrochlorid in 80 ml abs. Ethanol werden mit 2,5 g Natriumethylat versetzt und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Ethanol wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigsäure angesäuert. Es wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 222–225 °C, Ausbeute: 0,65 g (18 % d. Th.) an 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-1-oxo-isochinolin-4-carbonsäureethylester (III: $R^2 = OC_2H_5$).

IR: 3 380, 3 275, 1 665, 1 640, 1 575

MS: 236 ($M^{+\bullet}$, 81), 221 (6), 207 (7), 190 (100), 179 (31), 175 (20), 162 (53), 147 (15), 134 (22)

^{1}H–NMR (200MHz): 1,26 (3H, t, J=7); 1,48–1,66 (4H, m); 2,17–2,30 (2H, m); 2,66–2,76 (2H, m); 4,15 (2H, q, J=7); 6,93 (2H, s(br)); 10,73 (1H, s(br))

^{13}C–NMR: 14,3 (q); 21,3 (t); 22,7 (t); 23,2 (t); 29,7 (t); 59,5 (t); 88,9 (s); 113,8 (s); 149,2 (s); 153,2 (s); 161,2 (s); 167,1 (s).

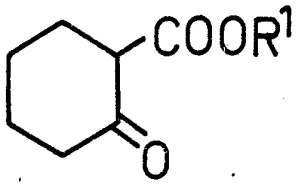
Beispiel 2

Zu einer Lösung von 1 g Natrium in 80 ml Ethanol werden 3,4 g 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester (I: $R^1 = C_2H_5$) und 3,44 g Malonamidamidinhydrochlorid gegeben und 3,5 Stunden unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Es wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigsäure angesäuert (*p*H 6). Es wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und umkristallisiert. Schmp.: 253–256 °C (Zers.), Ausbeute: 0,9 g (22 % d. Th.) an 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-1-oxo-isochinolin-4-carbonsäureamid (III: $R^2 = NH_2$).

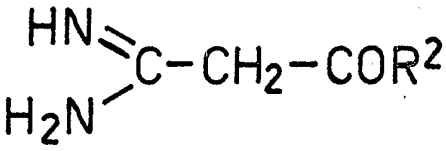
IR: 3 475, 3 370(br), 3 180(br), 1 675, 1 640–1 615, 1 575

MS: 207 ($M^{+\bullet}$, 72), 190 (100), 164 (49), 162 (42), 149(13), 136(22), 119(9), 108(10), 91(8)

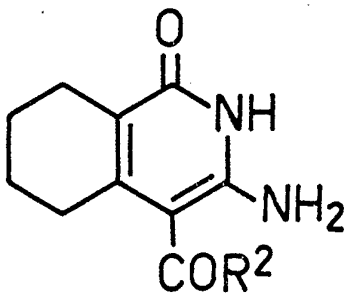
^{1}H–NMR (100 MHz): 1,70–2,02 (4H, m); 2,38–2,61 (2H, m); 2,70–2,93 (2H, m); 6,16 (2H, s(br)); 7,35 (2H, s(br)).



I



II



III