



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 245 625 7

(22) 07.12.82

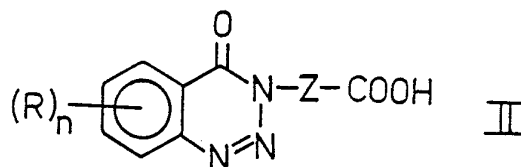
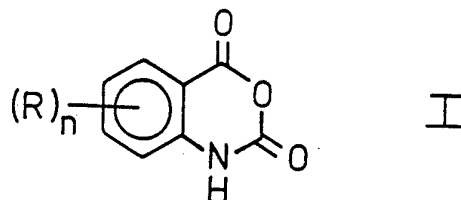
(44) 05.02.86

(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.; Schaks, Angela, DD

(54) Verfahren zur Herstellung aliphatischer 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-carbonsäuren

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II für die Praxis in ausreichender Menge und kostengünstig zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einer aliphatischen Aminosäure, die eine primäre Aminogruppe enthält, bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 umgesetzt und anschließend in Lösung oder Suspension durch Umsetzung mit salpetriger Säure die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt. Diese Verbindungen sind sowohl für die Medizin als auch die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.





(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 232 703 A1

4(51) C 07 D 253/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 245 625 7

(22) 07.12.82

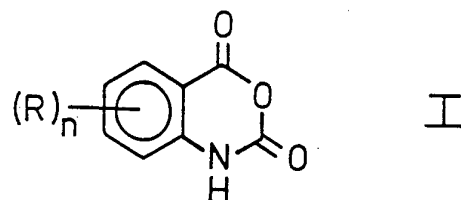
(44) 05.02.86

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

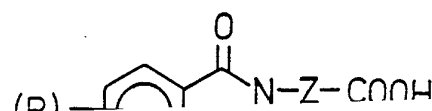
(72) Süße, Manfred, Dr. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem.; Schaks, Angela, DD

(54) Verfahren zur Herstellung aliphatischer 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-carbonsäuren

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II für die Praxis in ausreichender Menge und kostengünstig zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einer aliphatischen Aminosäure, die eine primäre Aminogruppe enthält, bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 umgesetzt und anschließend in Lösung oder Suspension durch Umsetzung mit salpetriger Säure die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt. Diese Verbindungen sind sowohl für die Medizin als auch die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.



I



II

Zur PS Nr. 232 703

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs.1 d.Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von aliphatischen 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel II, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einer aliphatischen Aminosäure, die eine primäre Aminogruppe enthält, in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem organischen Lösungsmittel bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung umsetzt und anschließend durch Umsetzung mit salpetriger Säure die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel II herstellt, wobei in den Formeln I und II R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO₂, CN, OH, SO₃H oder SO₂NH₂ und n für 0 bis 4 steht, in den Fällen n = 2-4 die R gleich oder verschieden sind, und Z Alkyl (geradkettig [C₁-C₁₀] oder verzweigt) bedeutet, das gegebenenfalls durch OH, Alkoxy, Dialkylamino, CN, COOH, COOAlkyl, CONH₂, CON(Alkyl)₂, Halogen, einen gegebenenfalls substituierten Aromaten oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus substituiert ist.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß vor der Umsetzung der aliphatischen Aminosäure mit dem Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I der pH-Wert durch Zugabe eines tertiären Amins oder Einsetzen der Salze der Aminosäuren oder Verwendung eines Puffersystems auf pH 7-12 eingestellt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung der aliphatischen Aminosäure mit dem Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I bei Raumtemperatur oder Temperaturen bis 80°C und unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die salpetrige Säure erst im Reaktionsgemisch erzeugt wird, indem man Salze der salpetrigen Säure in Gegenwart mindestens äquivalenter Mengen Mineralsäure einsetzt.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß vor Zugabe der salpetrigen Säure oder der Salze der salpetrigen Säure und mindestens äquivalenter Mengen Mineralsäure das Reaktionsgemisch auf -10 bis +15°C abgekühlt wird.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Verfahren als Eintopfverfahren ausgestaltet, indem man alle Reaktionskomponenten nacheinander zusetzt und weder ein Zwischenprodukt isoliert noch vor Abschluß der Umsetzung zur Verbindung der allgemeinen Formel II Reinigungsoperationen durchführt oder Komponenten aus dem Reaktionsgemisch entfernt.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzungen in Wasser durchführt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Als Antidepressiva wurden 1,2,3-Benzotriazin-4-one synthetisiert, die in 3-Stellung durch die Gruppen -CH₂NR¹R², -CH₂OCOR³, -CH₂OR⁴ oder -COOR⁵ substituiert sind (Neth. Appl. 6702.189).

Bestimmte Benzotriazin-derivate sind auch als Akarizide bzw. Insektizide bekannt (R. WEGLER: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 1, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1970; M. SÜSSE und S. JOHNE: Z. Chem. 21, 431 [1981]).

E. M. van HEYNINGEN (J. Amer. chem. Soc. 77, 6562 [1955]) diazotierte Anthranilsäureethylester und erhielt durch anschließende Reaktion mit Aminoessigsäureethylester in einer Ausbeute von 17,5% 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-essigsäureethylester. Durch Hydrolyse wurde die freie Säure (II n = O, Z = CH₂) erhalten. Das bekannte Verfahren liefert jedoch nur geringe Ausbeuten. Der von den Autoren mitgeteilte Schmelzpunkt weist außerdem auf eine unbefriedigende Reinheit des Produktes hin.

Einige 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-propionsäuren und deren Ester der allgemeinen Formel II mit Z = CH₂CH₂ und Z = CHCH₃ mit entzündungshemmender Wirkung wurden von F. G. KATHAWALA (US-Pat. 3772279) beschrieben. Die Synthese erfolgte durch Umsetzung des in 3-Stellung unsubstituierten 1,2,3-Benzotriazin-4-ons in Gegenwart starker Basen (NaH oder NaOH) in inerten organischen Lösungsmitteln mit einem Halogenpropionsäureester zum entsprechenden 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-propionsäureester. Die freien Säuren wurden durch Hydrolyse mit einem Alkalimetallhydroxid in einem inerten organischen Lösungsmittel und anschließendes Ansäuern mit einer starken Mineralsäure erhalten. In Abhängigkeit vom Syntheseweg des unsubstituierten 1,2,3-Benzotriazin-4-ons verläuft die Gesamtsynthese über vier bzw. fünf Reaktionsstufen.

F. G. M. STEVENS und A. C. MAIR (J. chem. Soc. C 1971, 2317) synthetisierten die Verbindung II mit n = O, Z = CHCH₂C₆H₅ und deren Ester, ausgehend von o-Nitrobenzoylchlorid, über vier Reaktionsstufen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II zu entwickeln, dessen 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 aliphatischen 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-carbonsäuren der allgemeinen 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 einer aliphatischen Aminosäure, die eine primäre Aminogruppe enthält, in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem organischen Lösungsmittel bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung und anschließende Umsetzung mit salpetriger Säure die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt. In den Formeln I und II stehen R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO₂, CN, OH, SO₃H oder SO₂NH₂ und n für 0 bis 4, wobei in den Fällen n = 2-4 die R gleich oder verschieden sind, und Z für Alkyl (geradkettig [C₁-C₁₀] oder verzweigt), das gegebenenfalls durch OH, Alkoxy, Dialkylamino, CONH₂, CN, CON(Alkyl)₂, Halogen, COOH, COOAlkyl, einen gegebenenfalls substituierten Aromaten oder einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus substituiert ist.

Die Einstellung des pH-Wertes auf pH 7 bis 12 erfolgt vorzugsweise durch Zugabe eines tertiären Amins oder Einsetzen der Salze der umzusetzenden aliphatischen Aminosäuren, z. B. des Ammoniumsalzes. Auch die Verwendung eines Puffersystems ist möglich.

Die Umsetzung des Isatosäureanhydrids der allgemeinen Formel I mit der aliphatischen Aminosäure wird unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches, z.B. durch Rühren, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt, wobei zweckmäßigerweise 80°C nicht überschritten werden sollten.

Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und salpetrige Säure zugegeben. Vorteilhaft ist es, die salpetrige Säure erst im Reaktionsgemisch zu erzeugen, indem man statt der salpetrigen Säure Salz der salpetrigen Säure und mindestens äquivalente Mengen Mineralsäure zusetzt. Als günstig haben sich für diese Umsetzung Reaktionstemperaturen zwischen –10 und +15°C erwiesen. Es kann jedoch auch bei Raumtemperatur gearbeitet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann als Eintopfverfahren ausgestaltet werden, indem man alle Reaktionskomponenten nacheinander zusetzt und weder ein Zwischenprodukt isoliert noch vor Abschluß der Umsetzung zur Verbindung der allgemeinen Formel II Reinigungsoperationen durchführt oder Komponenten aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

Das erfindungsgemäße Verfahren geht von leicht handhabbaren und kostengünstigen Ausgangsstoffen aus, die handelsübliche Produkte sind bzw. nach bekannten Verfahren hergestellt werden können, und liefert die Verbindungen der allgemeinen Formel II in guten Ausbeuten. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die Umsetzung in Wasser oder in wäßrigen organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden kann.

Außer den in der Charakteristik der bekannten technischen Lösungen erwähnten Vertretern sind die Verbindungen der allgemeinen Formel II neu. Sie sind biologisch aktiv und als Pflanzenwachstumsregulatoren, Fungizide oder Antiallergika verwendbar.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3,3 g Isatosäureanhydrid werden unter Rühren zu 30 ml einer wäßrigen Lösung von 1,9 g Glycin und 3,5 ml Triethylamin gegeben und 1 Stunde auf 30–40°C erwärmt. Es wird abgekühlt und 10 ml konz. Salzsäure zugegeben. Bei –5 bis 0°C werden 1,4 g Natriumnitrat in 10 ml Wasser langsam zugetropft. Man läßt langsam erwärmen, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Wasser um. Schmp. 197–200°C. Ausbeute: 3,5 g (85% d. Th.)^a 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl-essigsäure (Z = CH₂).

Beispiel 2

2,9 g Isatosäureanhydrid werden unter Rühren zu 40 ml einer wäßrigen Lösung von 2,1 g L-Serin und 2,8 ml Triethylamin gegeben. Es wird 2 Stunden bei 40°C und danach 15 Minuten bei 50°C gerührt, auf 0°C abgekühlt, mit 12 ml konz. Salzsäure versetzt und bei –5°C 1,2 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser langsam zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Wasser um. Schmp. 183–186°C. Ausbeute: 2,9 g (69% d. Th.)^a 2-(1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl)-3-hydroxy-propionsäure (Z = CHCH₂OH).

Beispiel 3

2,9 g Isatosäureanhydrid werden zu 100 ml einer wäßrigen Lösung von 1,8 g α-Alanin und 2,8 ml Triethylamin zugegeben und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Bei 0°C werden 6 ml konz. Salzsäure und 1,2 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser langsam zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, saugt ab und kristallisiert um. Schmp. 166–168°C. Ausbeute: 2,2 g (56% d. Th.)^a 2-(1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-yl)-propionsäure (Z = CHCH₃).

Analog diesen Beispielen wurden unter anderen die Verbindungen der allgemeinen Formel II hergestellt, die in Tabelle 1 enthalten sind.

^a bezogen auf die Verbindungen der allgemeinen Formel I

Tabelle 1

R	Z	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.) ^a
6-Br	CH ₂	185–186	62
6-Cl	CH ₂	195–197	90
6,8-Br ₂	CH ₂	210–212	51
6,8-Cl ₂	CH ₂	209–211	45
H	CH ₂ CH ₂	194–197	55
6,8-Br ₂	CH ₂ CH ₂	190–192	51
6,8-Cl ₂	CH ₂ CH ₂	183–185	42
H	CH-CH ₃	167–170	80
6-Br	CH-CH ₃	180–184	41
H	CH-CH ₂ OH	183–186	69
6-Br	CH-CH ₂ OH	190–194	43
6,8-Br ₂	CH-CH ₂ OH	198–204	38
H	CH-CH(CH ₃) ₂	153–155	56
6-Br	CH-CH(CH ₃) ₂	144–148	44
H	CH-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	60–62	50
H	CH-CH ₂ -C ₆ H ₅	150–152	22
H	CH-CH ₂ -COOH	187–193	20
H	CH-CH ₂ CONH ₂	200–203	21
H	CH ₃ -CH-CH ₂	145–147	53
H	CH-CH ₂ CH ₃	104–107	41
H	CH ₂ (¹⁵ N-markiert in 3-Stellung) ^b	190–195 (Zers.)	31
H	CH-CH ₃ (¹⁵ N-markiert in 2-Stellung) ^c	167–170	55
6,8-Br ₂	CH-CH ₃	183–187	63
6-Cl	CH ₂ CH ₂	180–182	57
6-Cl	CH-CH ₂ OH	160–162	47
6,8-Cl ₂	CH-CH ₂ OH	190–193	27
H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	127	68
6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	158–162	54
6,8-Cl ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂	158–160	41
H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	153–155	68

^abezogen auf die Verbindungen der allgemeinen Formel I^b durch Verwendung von ¹⁵N-Glycin^c durch Verwendung von ¹⁵N-markierten Na¹⁵NO₂

