



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 243 928 A1

4(51) C 07 D 239/90
C 07 D 253/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

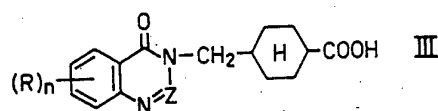
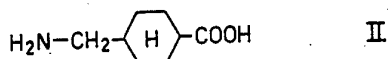
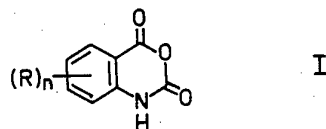
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 283 685 4 (22) 04.12.85 (44) 18.03.87

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

(54) Verfahren zur Herstellung von trans-4-[3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder 1,2,3-benzotriazin)-3-methyl]-cyclohexancarbonsäuren

(57) Ziel der Erfindung ist es, neue, biologisch aktive trans-4-[3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder 1,2,3-benzotriazin)-3-methyl]-cyclohexancarbonsäuren der allgemeinen Formel III der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit der trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure der Formel II 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 umgesetzt und anschließend entweder mit salpetriger Säure oder unter Erwärmen mit einem eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittel zur Reaktion gebracht. Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel III befinden sich fungizid wirksame Substanzen. Formeln I, II. und III.



III a Z = N

III b Z = CH

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von trans-4-[3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder 1,2,3-benzotriazin)-3-methyl]-cyclohexancarbonsäuren der allgemeinen Formel III, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure der Formel II in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem organischen Lösungsmittel bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 und bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung umsetzt und anschließend zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa mit salpetriger Säure oder zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III b unter Erwärmen mit einem eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittel zur Reaktion bringt, wobei in den allgemeinen Formeln I und III Z für N oder CH, R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, OH, CN, NO₂, CF₃, N(Alkyl)₂ oder SO₂N(Alkyl)₂ und n für 0 bis 4 stehen und in den Fällen n = 2, 3 oder 4 die R gleich oder verschieden sind.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man vor der Umsetzung den pH-Wert durch Zugabe eines tertiären Amins oder Einsetzen der Salze der trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure oder Verwendung eines Puffersystems auf pH 7 bis 12 einstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**; daß man die Umsetzung der trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure mit dem Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I bei Raumtemperatur oder Temperaturen bis 80°C und unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches durchführt.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa die zur Umsetzung erforderliche salpetrige Säure erst im Reaktionsgemisch erzeugt, indem man Salze der salpetrigen Säure in Gegenwart mindestens äquivalenter Mengen Mineralsäure einsetzt.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man vor Zugabe der salpetrigen Säure oder der Salze der salpetrigen Säure und mindestens äquivalenter Mengen Mineralsäure das Reaktionsgemisch auf -10 bis +15°C abkühlt oder bei Raumtemperatur arbeitet.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Verfahren als Eintopfverfahren ausgestaltet, indem man die Reaktionskomponenten nacheinander zusetzt und weder ein Zwischenprodukt isoliert noch vor Abschluß der Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III a Reinigungsoperationen durchführt oder Komponenten aus dem Reaktionsgemisch entfernt.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzungen in Wasser durchführt.
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man im Falle der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III b vor der Zugabe des Methingruppen liefernden Kondensationsmittels das Lösungsmittel abtrennt.
9. Verfahren nach Punkt 1 bis 3 und 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Kondensationsmittel Orthoameisensäuretrialkylester oder Ameisensäure bzw. deren wäßrige Lösungen einsetzt.
10. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, 8 und 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man bei der Reaktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III b entstehende Alkohole während der Umsetzung abdestilliert.

Hierzu 1 Seite Formeln

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von trans-4-(3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäuren und trans-4-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäuren der allgemeinen Formel III.

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

Eine große Anzahl von Chinazolininen mit potentieller Wirkung als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide sind bekannt (M. Süße, S. Johne, Z. Chem. **21**, 431 [1981]).

Auch bestimmte Benzotriazinderivate sind als Akarizide bzw. Insektizide bekannt (R. Wegler: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 1, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1970).

Durch Hydroxy- und Aminomethylierung 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).

3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin- bzw. 1,2,3-benzotriazin-3-yl)-alkansäuren und deren Ester wurden erhalten durch Reaktion von Isatosäureanhydriden der allgemeinen Formel I mit aliphatischen Aminosäuren und anschließende Cyclisierung mit salpetriger Säure bzw. Ameisensäure oder Orthoameisensäureester (M. Süße, S. Johne, Helv. Chim. Acta **68**, 892 [1985]).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue, biologisch aktive trans-4-(Chinazolin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäuren und trans-4-(1,2,3-Benzotriazin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäuren der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von trans-4-[3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder 1,2,3-benzotriazin)-3-methyl]-cyclohexancarbonsäuren der allgemeinen Formel III zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit der trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure der Formel II in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem organischen Lösungsmittel bei einem pH-Wert zwischen 7 und 12 bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung umgesetzt und anschließend zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III a mit salpetriger Säure oder zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III b unter Erwärmen mit einem eine Methingruppe liefernden Kondensationsmittel zur Reaktion gebracht. In den allgemeinen Formeln I und III stehen Z für N oder CH, R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, OH, CN, NO₂, CF₃, N(Alkyl)₂ oder SO₂N(Alkyl)₂ und n für 0 bis 4, wobei in den Fällen n = 2, 3 oder 4 die R gleich oder verschieden sind.

Die Einstellung des pH-Wertes auf pH 7 bis 12 erfolgt vor der Umsetzung, vorzugsweise durch Zugabe eines tertiären Amins oder Einsetzens der Salze der trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure, z. B. des Ammoniumsalzes. Auch die Verwendung eines Puffersystems ist möglich.

Die Umsetzung des Isatosäureanhydrids der allgemeinen Formel I mit der trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure wird unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches, z. B. unter Rühren, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt, wobei zweckmäßigerweise 80°C nicht überschritten werden sollten.

Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird im Falle der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III a das Reaktionsgemisch abgekühlt und salpetrige Säure zugegeben. Vorteilhaft ist es, die salpetrige Säure erst im Reaktionsgemisch zu erzeugen, indem man statt der salpetrigen Säure Salze 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 zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III a Reinigungsoperationen durchführt oder Komponenten aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird im Falle der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III b das Lösungsmittel im allgemeinen abgetrennt und anschließend ein Methingruppen lieferndes Kondensationsmittel zugegeben. Eine Reinigung des Rückstandes vor der Zugabe dieses Kondensationsmittels ist nicht erforderlich. Bevorzugte Kondensationsmittel sind Orthoameisensäuretrialkylester oder Ameisensäure (auch deren wäßrige Lösungen).

Die Kondensation mit Ameisensäure wird im Überschuß und unter Rückflußkochen ausgeführt, die Umsetzung mit Orthoameisensäuretrialkylester durch langsames Erwärmen (Badtemperaturen bis 150°C) bei guter Durchmischung des Reaktionsgemisches. Es ist zweckmäßig, die entstehenden Alkohole ständig aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen, beispielsweise durch Abdestillieren.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht erstmals 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

1,57 g trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (II), 1,63 g Isatosäureanhydrid (I: n = 0) und 1,36 ml Triethylamin werden in 80 ml Wasser bei 40–50°C 2 Stunden gerührt. Es wird auf 0°C gekühlt, 4,3 ml konz. Salzsäure zugegeben und unter Rühren bei -5°C 0,7 g Natriumnitrit (gelöst in 5 ml Wasser) langsam zugepöft. Danach wird 4 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt, abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp.: 182–183°C, Ausbeute: 1,1 g (38,2% d. Th., bezogen auf II) an trans-4-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäure (III: n = 0, Z = N).

Beispiel 2

0,52 g trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (II), 0,54 g Isatosäureanhydrid (I: n = 0) und 0,45 ml Triethylamin werden in 30 ml Wasser bei 40–50°C 2 Stunden gerührt. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 15 ml Ameisensäure versetzt und 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Schmp.: 191–193°C, Ausbeute: 0,6 g (63,4% d. Th., bezogen auf II) trans-4-(3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäure (III: n = 0, Z = CH).

Beispiel 3

785 mg trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (II), 1,03 g 6-Chlor-isatosäureanhydrid (I: (R)_n = 6-Cl) und 0,68 ml Triethylamin werden entsprechend Beispiel 1 umgesetzt:

Schmp.: 210–216°C, Ausbeute: 1,04 g (65% d. Th., bezogen auf II) an trans-4-(6-Chlor-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäure (III: (R)_n = 6-Cl; Z = N).

Beispiel 4

785 mg trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (II), 1,69 g 6,8-Dibrom-isatosäureanhydrid (I: (R)_n = 6,8-Br₂) und 0,68 ml Triethylamin werden entsprechend Beispiel 1 umgesetzt.

Schmp.: 242–246°C, Ausbeute: 0,912 g (41% d. Th., bezogen auf II) an trans-4-(6,8-Dibrom-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäure (III: (R)_n = 6,8-Br₂; Z = N).

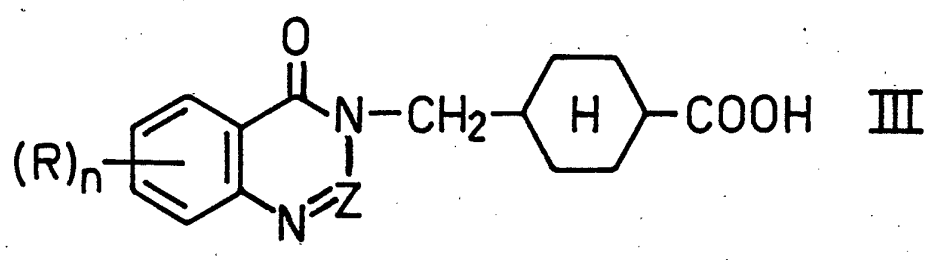
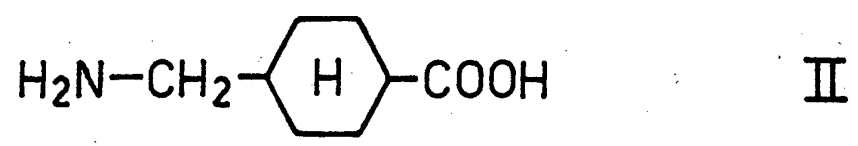
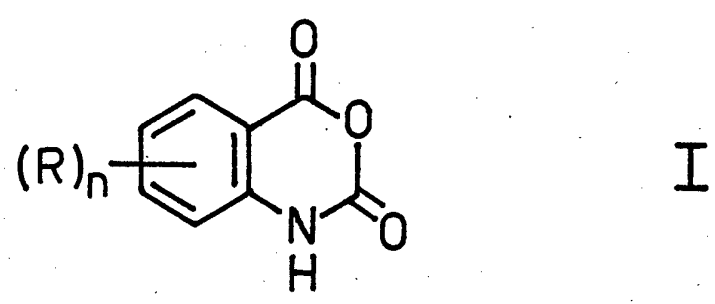
Beispiel 5

1,57 g trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (II), 1,98 g 6-Chlor-isatosäureanhydrid (I: $(R)_n = 6\text{-Cl}$) und 1,36 ml Triethylamin werden in 60 ml Wasser bei 50–60°C 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 20 ml Orthoameisensäuretriethylester 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Orthoester wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Schmp.: 234–240°C, Ausbeute: 2,02 g (63% d. Th., bezogen auf I) an trans-4-(6-Chlor-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäure (III: $(R)_n = 6\text{-Cl}$; Z = CH).

Beispiel 6

0,52 g trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (II), 1,2 g 6,8-Dibrom-isatosäureanhydrid (I: $(R)_n = 6,8\text{-Br}_2$) und 0,45 ml Triethylamin werden in 70 ml Wasser bei 60–65°C 3 Stunden gerührt. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 30 ml Ameisensäure 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp.: 285–287°C, Ausbeute: 0,4 g (27% d. Th., bezogen auf II) an trans-4-(6,8-Dibrom-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-methyl)-cyclohexancarbonsäure (III: $(R)_n = 6,8\text{-Br}_2$; Z = CH).



III a Z = N

III b Z = CH