



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 249 478 A1

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

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 290 691 6	(22)	29.05.86	(44)	09.09.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

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

(54)	Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder 1,2,3-benzotriazin)-3-yl-(malon- oder essigsäureestern)
------	--

(57) Ziel und Aufgabe der Erfindung ist es, der Praxis biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel IV zur Verfügung zu stellen und ein universelles Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen zu entwickeln, das gute Ausbeuten liefert. Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einem Aminomalonsäureester der allgemeinen Formel II in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem wäßrigen organischen Lösungsmittel oder einem polar-protischen Lösungsmittel zur Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt und anschließend zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IVa mit einem Orthoameisensäureester unter Erwärmen oder zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IVb mit salpetriger Säure in Gegenwart einer Alkansäure oder zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IVc mit salpetriger Säure in Gegenwart einer Mineralsäure zur Reaktion gebracht. Diese Verbindungen sind für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder 1,2,3-benzotriazin)-3-yl-(malon- oder essigsäureestern) der allgemeinen Formel IV, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einem Aminomalonsäureester der allgemeinen Formel II in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem wäßrigen organischen Lösungsmittel oder einem polar-protischen Lösungsmittel zur Verbindung der allgemeinen Formel III umsetzt und anschließend zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IVa mit einem Orthoameisensäureester unter Erwärmen oder zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IVb mit salpetriger Säure in Gegenwart einer Alkansäure oder zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IVc mit salpetriger Säure in Gegenwart einer Mineralsäure zur Reaktion bringt, wobei in den allgemeinen Formeln I bis IV Z für CH oder N, R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, OH, CN, NO₂ oder CF₃, R¹ für Alkyl (C₁–C₄), R² für H oder COOR¹ 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 die Umsetzung des Aminomalonsäureesters der allgemeinen Formel II mit dem Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I zunächst bei Raumtemperatur unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches durchführt und durch anschließendes Erwärmen auf Temperaturen bis 80°C vervollständigt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei Verwendung der Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II eine Hilfsbase zugegeben wird.
4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IVb und IVc die zur Umsetzung erforderliche salpetrige Säure erst im Reaktionsgemisch erzeugt, indem man Salze der salpetrigen Säure in Gegenwart mindestens äquivalenter Mengen Alkansäure bzw. Mineralsäure einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man vor Zugabe der salpetrigen Säure oder der Salze der salpetrigen Säure und mindestens äquivalenter Mengen Alkansäure bzw. Mineralsäure das Reaktionsgemisch auf –5 bis +15°C abkühlt oder bei Raumtemperatur arbeitet.
6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IVc das Verfahren als Eintopfverfahren ausgestaltet, indem man alle Reaktionskomponenten nacheinander zusetzt und weder ein Zwischenprodukt isoliert noch vor Abschluß der Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IVc Reinigungsoperationen durchführt oder Komponenten aus dem Reaktionsgemisch entfernt.
7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzungen in Wasser durchführt.
8. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man im Falle der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IVa vor der Zugabe des Orthoameisensäureesters das Lösungsmittel abtrennt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, d. h. von 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-malonsäureestern der allgemeinen Formel IVa, 3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl-essigsäureestern der allgemeinen Formel IVc oder 3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl-malonsäureestern der allgemeinen Formel IVb.

Anwendungsgebiet der Erfindung

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine große Anzahl von Chinazolin- und Benzotriazin-Verbindungen mit potentieller Wirkung als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide ist bekannt (M. Süße, S. Johne, Z. Chem. 21, 431 [1981]). Auch bestimmte Benzotriazin-derivate sind als Akarizide bzw. Insektizide einsetzbar (R. Wegler: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 1, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1970).

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]). Das Verfahren ermöglicht jedoch nicht die Herstellung der Vielfalt von Carbonsäure- und Dicarbonsäureestern der allgemeinen Formel IV. 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-malonsäurediethylester (IV: $n=O$, $R^1=C_2H_5$, $R^2=COOC_2H_5$, $Z=CH$) wurde durch Reaktion des Natriumsalzes von Chinazolin-4-on und Brommalonsäurediethylester ohne Lösungsmittel im Überschuß unter Erhitzen in 34%iger Ausbeute erhalten (B. R. Baker, M. V. Querry, A. F. Kadish, J. H. Williams, *J. Org. Chem.* **17**, 35 [1952]). Dieses Verfahren ist nicht auf am Phenylring substituierte Vertreter anwendbar.

Durch Hydroxy- und Aminomethylierung wurden 1,2,3-Benzotriazin-4-one synthetisiert, die in 3-Stellung durch die Gruppen $-CH_2NR^1R^2$, $-CH_2OCOR^3$, $-CH_2OR^4$ oder $-COOR^5$ substituiert sind (Neth. Appl. 6 702 189).

E. M. van Heyningen (*J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 6562 [1955]) diazotierte Anthranilsäureethylester und erhielt durch anschließende Reaktion mit Aminoessigsäureethylester 1,2,3-Benzotriazin-4-on-3-essigsäureethylester (IV: $n=O$, $R^1=C_2H_5$, $R^2=H$, $Z=N$) (Schmp. 98–100°C).

Dieses Verfahren liefert nur geringe Ausbeuten (17,5%).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, der Praxis eine Vielfalt von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, darunter auch neue biologisch aktive Verbindungen, zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein universelles Verfahren zu entwickeln, das

3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-malonsäureester, 3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl-essigsäureester und -malonsäureester der allgemeinen Formel IV in guten Ausbeuten liefert.

Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einem Aminomalonsäureester der allgemeinen Formel II in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem wäßrigen organischen Lösungsmittel oder einem polarprotischen Lösungsmittel zur Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt und anschließend zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IVa mit einem Orthoameisensäureester unter Erwärmen oder zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IVb mit salpetriger Säure in Gegenwart einer Alkansäure oder zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IVc mit salpetriger Säure in Gegenwart einer Mineralsäure zur Reaktion gebracht.

In den allgemeinen Formeln I bis IV stehen Z für CH oder N, R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, OH, CN, NO_2 oder CF_3 , R^1 für Alkyl (C_1-C_4), R^2 für H oder $COOR^1$ und n für 0 bis 4, wobei in den Fällen $n=2, 3$ oder 4 die R gleich oder verschieden sind.

Die Umsetzung des Isatosäureanhydrids der allgemeinen Formel I mit dem Aminomalonsäureester der allgemeinen Formel II zur Verbindung der allgemeinen Formel III wird unter gründlicher Durchmischung des Reaktionsgemisches, z. B. unter Rühren, bei Raumtemperatur durchgeführt. Anschließend erwärmt man zur Vervollständigung der Umsetzung, wobei zweckmäßigerweise 80°C nicht überschritten werden sollten. Werden die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II verwendet, so wird eine Hilfsbase zugegeben.

Vor der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IVa trennt man das Lösungsmittel ab. Anschließend setzt man einen Orthoameisensäureester zu und erwärmt langsam bei guter Durchmischung.

Für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln IVb und IVc ist es vorteilhaft, die salpetrige Säure erst im Reaktionsgemisch zu erzeugen, indem man statt der salpetrigen Säure Salze der salpetrigen Säure sowie mindestens äquivalente Mengen Alkansäure bzw. Mineralsäure einsetzt. 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 IVc Reinigungsoperationen durchführt oder Komponenten aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist universell anwendbar und ermöglicht die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV in guten Ausbeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IVb sind bisher nicht bekannt. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv. Unter ihnen befinden sich solche, die als Pflanzenwachstumsregulatoren oder als Fungizide verwendbar sind.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 2,12 g Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid und 1,38 ml Triethylamin in 60 ml Wasser werden langsam 1,63 g Isatosäureanhydrid (I: $n=O$) gegeben. Es wird noch 4–6 Stunden bei 40–50°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf die Hälfte eingeeengt, abgekühlt, abgesaugt und der Rückstand umkristallisiert. Schmp. 95–96°C, Ausbeute: 1,12 g (38% d. Th.) 2-Amino-benzoylaminalonsäurediethylester (III: $n=O$; $R^1=C_2H_5$).

Beispiel 2

1,47 g 2-Amino-benzoylaminalonsäurediethylester (III: $n=O$; $R^1=C_2H_5$) werden in 50 ml Wasser und 20 ml Ethanol suspendiert und unter Rühren und Kühlen 6 ml konz. Salzsäure und anschließend bei 5°C 0,6 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser zugetropft. Die Kühlung wird entfernt und 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Es wird im Vakuum eingeeengt, abgesaugt und aus Wasser/Ethanol umkristallisiert, Schmp.: 98–103°C. Ausbeute: 0,8 g (68% d. Th.)

3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl-essigsäureethylester (IV: $n=O$; $Z=N$; $R^1=C_2H_5$; $R^2=H$).

Beispiel 3

2,12 g Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid, 1,38 ml Triethylamin und 1,97 g 6-Chlor-isatosäureanhydrid (I: $(R)_n=6\text{-Cl}$) werden in 100 ml Wasser 4–5 Stunden bei 50 bis 60°C gerührt. Es wird abgekühlt und mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Bei 0 bis –5°C werden 1,4 g NaNO_2 in 10 ml Wasser langsam zugetropft und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Schmp.: 106°C, Ausbeute: 0,9 g (34% d. Th., bezogen auf I)
6-Chlor-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl-essigsäureethylester (IV: $Z=N$; $(R)_n=6\text{-Cl}$; $R^1=C_2H_5$; $R^2=H$).

Beispiel 4

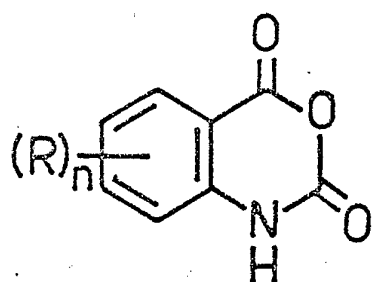
2,12 g Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid, 1,38 ml Triethylamin und 3,21 g 6,8-Dibrom-isatosäureanhydrid (I: $(R)_n=6,8\text{-Br}_2$) werden in 100 ml Wasser 6–7 Stunden bei 60–70°C gerührt. Es wird abgekühlt und mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Bei 0 bis +5°C werden 1,4 g NaNO_2 in 10 ml Wasser langsam zugetropft und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert, Schmp.: 107–111°C, Ausbeute: 1,45 g (37% d. Th., bezogen auf I)
6,8-Dibrom-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl-essigsäureethylester (IV: $Z=N$; $(R)_n=6,8\text{-Br}_2$; $R^1=C_2H_5$; $R^2=H$).

Beispiel 5

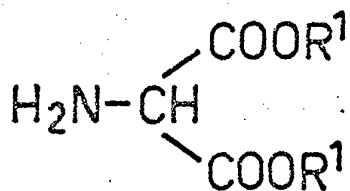
Zu 300 mg 2-Amino-benzoylaminomalonsäurediethylester (III: $n=O$; $R^1=C_2H_5$) in 10 ml Eisessig werden bei 10 bis 15°C 70 mg NaNO_2 in wenig Wasser zugetropft. Es wird weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Essigsäure im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an 50 g Kieselgel 40 (Merck, 0,063–0,2 mm) chromatografiert (Elution mit CHCl_3), Öl, Ausbeute: 160 mg (51% d. Th.)
3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl-malonsäurediethylester (IV: $n=O$; $Z=N$; $R^1=C_2H_5$; $R^2=\text{COOC}_2\text{H}_5$).

Beispiel 6

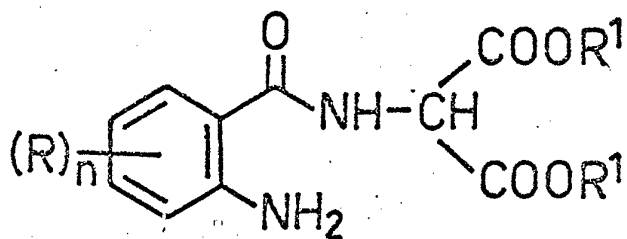
200 mg 2-Amino-benzoylaminomalonsäurediethylester (III: $n=O$; $R^1=C_2H_5$) werden mit 15 ml Orthoameisensäuretriethylester 4–6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Orthoester wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an 30 g Kieselgel 40 (Merck, 0,063–0,2 mm) chromatografiert (Elution mit Benzen, dem steigende Mengen an Aceton bis 2% zugegeben werden), Öl erstarrt amorph. Schmp.: 69–72°C, Ausbeute: 120 mg (58% d. Th.) 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-malonsäurediethylester (IV: $n=O$; $Z=CH$; $R^1=C_2H_5$; $R^2=\text{COOC}_2\text{H}_5$).



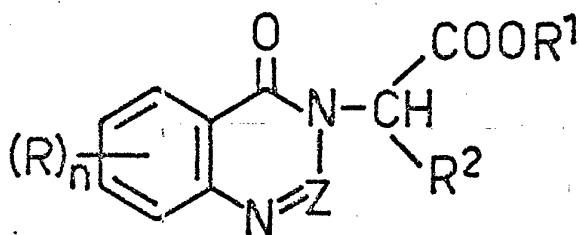
I



II



III



IV

IVa Z=CH; R²=COOR¹

IVb Z=N; R²=COOR¹

IVc Z=N; R²=H