DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **252 603 A1**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 239/95**

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

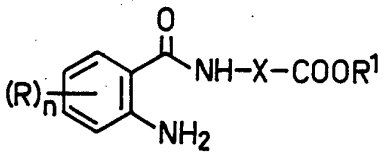
(21) WP C 07 D / 294 469 8 (22) 17.09.86 (44) 23.12.87

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

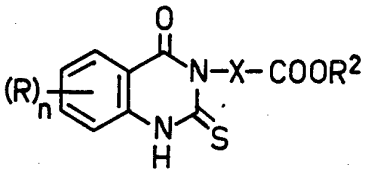
(54) Verfahren zur Herstellung von (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-alkansäuren und deren Estern

(55) N-(o-Amino-benzoyl)-aminosäure und -ester, Thiophosgen, (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-alkansäuren und -ester, Isatosäureanhydride, Aminosäuren und -ester,

(57) Ziel und Aufgabe der Erfindung ist es, der Praxis biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II zur Verfügung zu stellen. Diese Verbindungen sind für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse. Erfindungsgemäß wird eine N-(o-Amino-benzoyl)-aminosäure bzw. deren Ester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit Thiophosgen zur entsprechenden Säure bzw. zum entsprechenden Ester der allgemeinen Formel II umgesetzt, aus dem durch Hydrolyse ebenfalls die Säure der allgemeinen Formel II erhältlich ist. Formeln I und II



I



II

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-alkansäuren und deren Estern der allgemeinen Formel II, **dadurch gekennzeichnet,** daß man eine N-(o-Aminobenzoyl)-aminosäure bzw. einen Ester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit Thiophosgen zur entsprechenden Säure bzw. zum entsprechenden Ester der allgemeinen Formel II umsetzt, aus dem durch Hydrolyse ebenfalls die Säure der allgemeinen Formel II erhältlich ist, wobei in den allgemeinen Formeln I und II R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO_2, CN, CF_3, COAlkyl, COOAlkyl oder $N(Alkyl)_2$; R^1 und R^2 (gleich oder verschieden) für H oder Alkyl; n für 0 bis 4, wobei in den Fällen n = 2, 3 oder 4 die R gleich oder verschieden sind, X für Alkylen (geradkettig [C_1–C_{10}] oder verzweigt), das gegebenenfalls durch Alkoxy, Halogen, Alkylthio, COOAlkyl, $CON(Alkyl)_2$, einen Heterocyclus (gegebenenfalls substituiert) oder Aryl (gegebenenfalls substituiert) substitutiert ist, stehen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß man die Umsetzung mit Thiophosgen bei bis 10°C und anschließend bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung durchgeführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß man die Umsetzung mit Thiophosgen in Gegenwart von mindestens zwei Äquivalenten Base durchführt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß man die Säure der allgemeinen Formel II (R^2 = H) aus den Estern der allgemeinen Formel II (R^2 = Alkyl) durch alkalische Hydrolyse herstellt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-tioxo-chinazolin-3-yl)-alkansäuren und deren Estern der allgemeinen Formel II.
Die Erfindung ist für die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse, wo erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen z. B. als Fungizide einsetzbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Eine große Anzahl von Chinazolinen sind potentielle Wirkstoffe für Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide (M. Süße, S. Johne, Z. Chem. **21**, 431 [1981]).
(1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-essigsäuremethylester der allgemeinen Formel II mit X = CH_2 und R^2 = CH_3 wurden durch Reaktion von o-Isothiocyanato-benzoesäureester, dargestellt aus den jeweiligen Anthranilsäureestern und Thiophosgen, mit Glycinmethylester in abs. THF hergestellt (F. Kienzle, A. Kaiser, R. E. Minder, Helv. Chim. Acta **66**, 148 [1983]).
o-Isothiocyanato-benzoesäuremethylester, erhalten aus Anthranilsäuremethylester und Thiophosgen, wurde in Dioxan mit Salzen von α-Aminosäuren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II mit R^2 = H umgesetzt (E. Cherbuliez, O. Espejo, B. Willhalm, J. Rabinowitz, Helv. Chim. Acta **51**, 241 [1968]). Solche Verbindungen der allgemeinen Formel II mit n = O, R^2 = H, X = $(CH_2)_3$ und X = $(CH_2)_5$ sind als Stabilisatoren für photografische Emulsionen verwendbar (A. v. Koenig, H. J. Kabbe, H. Maeder, R. Otto, H. Reuss, BRD-Offenlegungsschrift 1962605).
Der (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-essigsäureethylester wurde durch Reaktion von Isothiocyanatoessigsäureethylester mit Anthranilsäureester in Alkohol erhalten (G. Doleschall, L. Lang, K. Lempert, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **47**, 405 [1966]; K. Lempert, G. Doleschall, Experientia **18**, 401 [1962]).
Diese Verfahren benötigen z. T. teure Lösungsmittel bzw. sind nicht zur Herstellung der Verbindungen in der Vielfalt der allgemeinen Formel II geeignet.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, der Praxis die bekannten Verbindung der allgemeinen Formel II in einem einfachen Verfahren sowie auch neue biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-alkansäuren und deren Estern der allgemeinen Formel II zu entwickeln, nach dem sowohl unsubstituierte Verbindungen als auch substituierte Verbindungen mit verschiedener Alkansäurekettenlänge zugänglich sind.

Erfindungsgemäß wird eine N-(o-Amino-benzoyl)-aminosäure bzw. deren Ester der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in Wasser und/oder einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit Thiophosgen zur entsprechenden Säure bzw. zum entsprechenden Ester der allgemeinen Formel II umgesetzt. Die aus Estern der allgemeinen Formel I erhaltenen Ester der allgemeinen Formel II (R^2 = Alkyl) lassen sich durch Hydrolyse in die zu Grunde liegenden Säuren der allgemeinen Formel II (R^2 = H) überführen.
In den allgemeinen Formeln I und II stehen R für Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO_2, CN, CF_3, COAlkyl, COOAlkyl oder $N(Alkyl)_2$; R^1 und R^2 (gleich oder verschieden) für H oder Alkyl; n für 0 bis 4, wobei in den Fällen n = 2, 3 oder 4 die R gleich oder verschieden sind; X für Alkylen (geradkettig [C_1–C_{10}] oder verzweigt), das gegebenenfalls durch Alkoxy, Halogen, Alkylthio, COOAlkyl, $CON(Alkyl)_2$, einen Heterocyclus (gegebenenfalls substituiert) oder Aryl (gegebenenfalls substituiert) substituiert ist.
Die Umsetzung mit Thiophosgen erfolgt anfangs unter Kühlung, im allgemeinen auf 0 bis 10°C, und dann bei Raumtemperatur. Es kann aber auch erwärmt werden, wobei Temperaturen von 80°C nicht überschritten werden sollten.
Die Umsetzung mit Thiophosgen wird in Gegenwart von mindestens zwei Äquivalenten Base durchgeführt. Als Basen eignen sich tertiäre Amine, Alkalimetallhydroxide, -alkoholate, -hydride und -carbonate.
Die Säuren der allgemeinen Formel II (R^2 = H) werden entweder aus den Säuren der allgemeinen Formel I (R^1 = H) oder durch alkalische Hydrolyse der Ester der allgemeinen Formel II (R^2 = Alkyl) dargestellt.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können aus Isatosäureanhydriden und den entsprechenden Aminosäuren oder -estern hergestellt werden (M. Süße, S. Johne, Helv. Chim. Acta **68**, 892 [1985], S. Johne, B. Jung, Pharmazie **33**, 299 [1978]) und als Rohprodukte oder als deren Reaktionslösung eingesetzt werden.
Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II auf einfache Weise und in einem Reaktionsschritt. Teure Lösungsmittel sind nicht erforderlich. Dabei sind, in Abhängigkeit von den Ausgangsstoffen, sowohl unsubstituierte Verbindungen als auch substituierte Verbindungen mit verschiedener Alkansäurekettenlänge zugänglich.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind biologisch aktiv. Unter ihnen befinden sich solche, die eine fungizide Wirkung zeigen.
Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
Zu einer Lösung von 10 mmol o-Amino-hippursäuremethylester (I: n = O; R^1 = CH_3; X = CH_2) und 2,76 ml Tiethylamin in 65 ml Chloroform werden bei 5°C unter Rühren 1,15 g Thiophosgen in 15 ml Chloroform zugetropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur und 30 Minuten bei 35°C gerührt, im Vakuum eingeengt, abgesaugt und aus Ethylacetat umkristallisiert.
Schmp.: 221–223°C, Ausbeute: 1,1 g (44% d. Th.) an (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-essigsäuremethylester (II: n = O; R^2 = CH_3; X = CH_2).

Beispiel 2
Zu einer Lösung von 128 mg (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxochinazolin-3-yl)-essigsäuremethylester (II: n = O; R^2 = CH_3; X = CH_2) in 20 ml Ethanol werden 250 mg KOH in 3 ml Wasser gegeben. Es wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert.
Schmp.: 305–306°C, Ausbeute 100 mg (83% d. Th.) an (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-essigsäure (II: n = O; R^2 = H; X = CH_2).

Beispiel 3
0,75 g Glycin, 1,63 g Isatosäureanhydrid und 1,38 ml Triethylamin werden in 50 ml Wasser bei 45°C bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung (3 Stunden) gerührt. Es werden 2,76 ml Triethylamin zugegeben und bei 5–10°C 0,76 ml Thiophosgen zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und 30 Minuten bei 35°C wird im Vakuum auf ein Drittel eingeengt und mit Essigsäure angesäuert (*p*H 5–6). Es wird abgesaugt und umkristallisiert.
Schmp.: 304–305°C, Ausbeute: 0,5 g (21% d. Th. bezogen auf Isatosäureanhydrid) an (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxochinazolin-3-yl)-essigsäure (II: n = O; R^2 = H; X = CH_2).

Beispiel 4
Zu einer Lösung von 10 mmol 2-Amino-5-brom-benzoylaminoessigsäuremethylester (I: $(R)_n$ = 5-Br; R^1 = CH_3; X = CH_2) und 2,76 ml Triethylamin in 50 ml Chloroform werden bei 0 bis 5°C unter Rühren 1,15 g Thiophosgen in 10 ml Chloroform zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur und 30 Minuten bei 35°C wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether versetzt, abgesaugt und aus Ethylacetat umkristallisiert.
Schmp.: 218–222°C, Ausbeute: 1,2 g (36% d. Th.) an (6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-essigsäure-methylester (II: $(R)_n$ = 6-Br; R^2 = CH_3; X = CH_2).

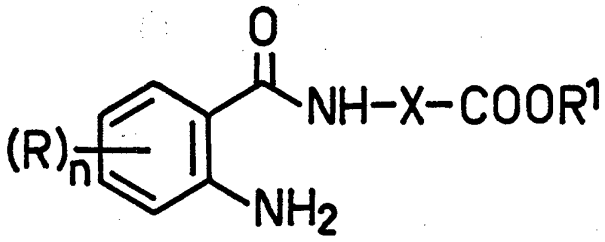
Beispiel 5
Zu einer Lösung von 1,25 g 2-(2-Amino-benzoylamino)-3-methyl-butansäuremethylester (I: n = 0; R^1 = CH_3; X = CH - $CH(CH_3)_2$) und 1,38 ml Triethylamin in 60 ml Chloroform werden unter Rühren bei 5°C 0,76 ml Thiophosgen in 15 ml Chloroform zugetropft. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wird noch 30 Minuten bei 35°C gerührt. Es wird im Vakuum eingeengt, mit wenig Wasser versetzt, mit Ether extrahiert, der Etherextrakt gewaschen, und eingedampft. Der Rückstand wird aus Hexan/Ethylacetat umkristallisiert.
Schmp.: 110–113°C, Ausbeute: 0,6 g (41% d. Th.) an 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-3-methyl-butansäuremethylester (II: n = 0; R^2 = CH_3; X = CH – $CH(CH_3)_2$).

Beispiel 6
Entsprechend Beispiel 4 werden 10 mmol 2-Amino-5-chlor-benzoyl-aminoessigsäureethylester (I: $(R)_n$ = 5-Cl; $R^1 = C_2H_5$; $X = CH_2$) umgesetzt. Das Rohprodukt wird an 50 g Kieselgel 40 (Merck 0,063–0,2 mm) chromatographiert (Elution mit Chloroform).
Schmp. 213–215 °C, Ausbeute: 1,1 g (36,8% d. Th.) an (6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-essigsäureethylester (II: $(R)_n$ = 5-Cl; $R^2 = C_2H_5$; $X = CH_2$).

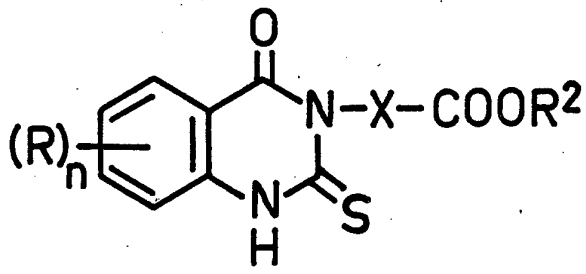
Beispiel 7
Entsprechend Beispiel 3 werden 1,17 g Valin und 1,63 g Isatosäureanhydrid umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 40 (Merck 0,063–0,2 mm) chromatographiert (Elution mit Chloroform, dem steigende Mengen am Methanol zugegeben werden).
Schmp.: 190–195 °C, Ausbeute: 0,3 g (11% d. Th. bezogen auf Isatosäureanhydrid) an 2- (1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-3-methyl-butansäure (II: n = 0; R^2 = H; $X = CH\text{-}CH(CH_3)_2$).

Beispiel 8
Entsprechend Beispiel 3 werden 1,63 g Isatosäureanhydrid und 1,03 g 4-Aminobuttersäure umgesetzt.
Schmp.: 210–214 °C, Ausbeute: 2,3 g (87% d. Th. bezogen auf Isatosäureanhydrid7 an 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-thioxo-chinazolin-3-yl)-butansäure (II: n = 0; R^2 = H; $X = (CH_2)_3$).

252603



I



II