



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 305 358 5	(22)	27.07.87	(44)	21.12.88
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht“ Potsdam, Am Neuen Palais, Potsdam, 1571, DD
(72)	Spindler, Jürgen, Dr.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr.; Schroeder, Christine, Dipl.-Päd., DD

(54)	Verfahren zur Synthese von 1,2,4-Triazino[3,4-b]chiazolin-4-onen
------	--

(55) Syntheseverfahren, 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazoline, 2-Halogen-carbonsäuren, Cyclisierungsreaktion, Lösungsmittel Toluol, Rückfluß, 1,2,4-Triazino[3,4-b]chinazolin-4-on, Zwischenprodukte für biologisch aktive Präparate

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bisher nicht bekannten substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-one der allgemeinen Formel 2, die als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Umsetzung substituierter 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazoline der allgemeinen Formel 1 mit 2-Halogen-alkansäuren in Toluol.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-onen, **gekennzeichnet dadurch**, daß halogen- und/oder arylsubstituierte 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazoline der allgemeinen Formel 1 mit in 2-Stellung monohalogenierten aliphatischen Monocarbonsäuren umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung des substituierten Hydrazins der allgemeinen Formel 1 mit einer 2-Halogen-alkansäure bei Temperaturen zwischen 80°C und 125°C durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion in einem unpolaren Lösungsmittel, bevorzugt Toluol, durch 5stündiges Erhitzen unter Rückfluß durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das zur Verwendung kommende Lösungsmittel in handelsüblicher Art Verwendung findet und die Endstoffe in hoher Reinheit anfallen.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Endprodukte entstehenden 1,2,4-Triazino[3,4-b]chinazolin-4-one der allgemeinen Formel 2 entsprechen, wobei R^1 , R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung haben.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-on-hydrochloriden der allgemeinen Formel 2, die in glatter Reaktion und guten Ausbeuten durch Umsetzung von 2-Halogenalkansäuren mit 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazolin erhalten werden. Diese Verbindungen sind als organisch-chemische Zwischenprodukte für die Zubereitung potentiell biologisch aktiver Präparate einsetzbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die erfindungsgemäß beschriebenen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-one der allgemeinen Formel 2 und deren Hydrochloride sind noch nicht bekannt, es existiert somit noch kein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung potentiell biologisch aktiver substituerter 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-one bzw. deren Hydrochloride zu finden, da derartige Verbindungen bisher nicht zugänglich sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung**a) Lösung der technischen Aufgabe**

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß ein einfaches, ökonomisch günstiges und leicht durchführbares Verfahren zur Synthese bisher nicht zugänglicher substituerter 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-one gefunden wurde und ein nützlicher Effekt durch die beschriebene Verwendung von handelsüblichem Toluol als Lösungsmittel und direkt einsetzbaren α -Halogen-carbonsäuren eintritt.

b) Merkmale der Erfindung

Entsprechend der Erfindung erfolgt die Lösung der Aufgabe dadurch, daß alkyl-, aryl- oder halogensubstituierte 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazoline der allgemeinen Formel 1 mit 2-Halogenalkansäuren zu den entsprechend substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-onen der allgemeinen Formel 2, die aus den Hydrochloriden mit NaHCO_3 -Lösung darstellbar sind, durch 5stündiges Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Toluol, umgesetzt werden.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

6-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-on-hydrochlorid (2a) 0,24 g (0,001 mol) 2-Hydrazino-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (1a) werden mit 0,1 g (0,001 mol) Monochloressigsäure in 20 ml wasserfreiem Toluol 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer ab, nimmt das zurückbleibende gelbe Öl in wenig Ethanol oder i-Propanol durch kurzes Erwärmen bis zur vollständigen Lösung auf und saugt das beim Abkühlen anfallende Produkt ab. Zur Vervollständigung der Fällung kann mit etwas Wasser verdünnt werden.

Ausbeute: 72 % der Theorie

Schmelzpunkt: 223–225°C (Ethanol)

Die freie Base erhält man auf die übliche Art durch Alkalisieren mit NaHCO_3 -Lösung.

Beispiel 2

3-Methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]-chinazolin-4-on-hydrochlorid (2b)

Analog Beispiel 1 aus 2-Hydrazino-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (1 a) und 2-Chlor-propionsäure

Ausbeute: 65% der Theorie

Schmelzpunkt: 211–214°C (Ethanol)

Beispiel 3

8-Chlor-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-on-hydrochlorid (2c)

Analog Beispiel 1 aus 6-Chlor-2-hydrazino-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (1 b) und Monochloressigsäure

Ausbeute: 69% der Theorie

Schmelzpunkt: 231–233°C (Ethanol)

Beispiel 4

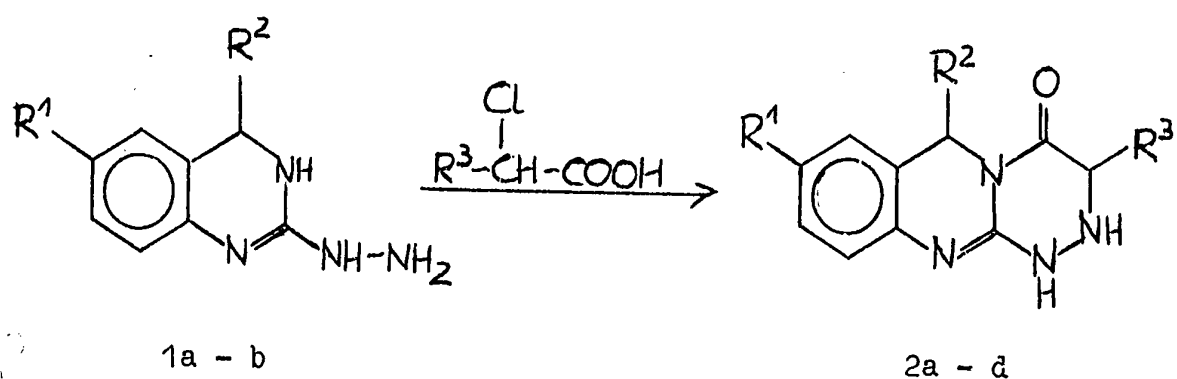
8-Chlor-3-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-1,2,4-triazino[3,4-b]chinazolin-4-on-hydrochlorid (2d)

Analog Beispiel 1 aus 6-Chlor-2-hydrazino-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (1 b) und 2-Chlor-propionsäure

Ausbeute: 78% der Theorie

Schmelzpunkt: 218–221°C (Ethanol)

Formelbild



1	R ¹	R ²
a	H	C ₆ H ₅
b	Cl	C ₆ H ₅

2	R ¹	R ²	R ³
a	H	C ₆ H ₅	H
b	H	C ₆ H ₅	CH ₃
c	Cl	C ₆ H ₅	H
d	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃