

# Chinazolinderivate, ihre Herstellung und biologische Wirkung

Quinazolines, their Preparation and Biological Activity

Hubert Schönowsky\* und Burkhardt Sachse

Pflanzenschutzforschung-Chemie, G 830, Hoechst AG, D-6230 Frankfurt (Main) 80

Herrn Prof. Dr. Klaus Weissermel zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **37b**, 907–911 (1982); eingegangen am 14. Januar 1982

Quinazolines, Biological Activity

Quinazolines are fungicides with high activity. Methods to synthesis these compounds are reviewed.

## Einleitung

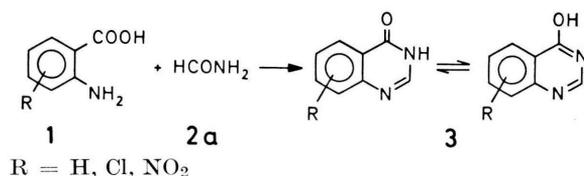
Neben einigen herbizid wirksamen 2,4-Dioxytetrahydro- bzw. -decahydrochinazolinen [1], dem Wachstumsregler 6,8-Dichlor-2-methyl-4-(3H)-chinazolinen [2] und dem fungizid wirkenden 4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin [3] waren bisher nur wenige Verbindungen der Chinazolinreihe für den Pflanzenschutz von Bedeutung.

Bei der Herstellung einiger Derivate dieser Stoffklasse wurde eine zum Teil beachtliche fungizide Wirkung gegen eine Reihe phytopathogener Pilze festgestellt.

Als Ausgangsprodukte wurden die leicht zugänglichen Anthranilsäuren bzw. ihre Ester verwendet.

## 1. 4-Hydroxychinazoline

Durch Umsetzung der Anthranilsäuren (1) mit aliphatischen Amid (2a) z. B. Formamid (2a) werden nach der Niementowski-Reaktion [4] in guten Ausbeuten die 4-Hydroxychinazoline (3) erhalten [5]. Dabei wurde beobachtet, daß auf 1 mol Anthranilsäure etwa 4 mole Amid für einen vollständigen Umsatz notwendig waren. Die Kondensationsreaktion verläuft optimal, wenn das Reaktionsgemisch zuerst 2 h auf 120–130 °C und dann weitere 2 h auf 170–180 °C erhitzt wird. In Lösung liegen die Hydroxychinazoline als tautomeres Gemisch der Lactam- und Lactim-Form vor.



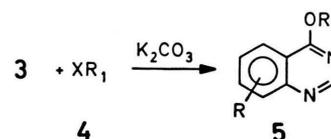
\* Sonderdruckanforderungen an Dr. H. Schönowsky, 0340-5087/82/0700-0907/\$ 01.00/0

Tab. I. 4-Hydroxychinazoline.

Beispiel Nr.	R	Schmp. [°C]
<b>1</b>	H	213–214
<b>2</b>	7-Cl	251–253
<b>3</b>	6,8-Cl	337–340
<b>4</b>	6-Cl	266–269
<b>5</b>	7-NO <sub>2</sub>	273–275

## 2. 4-Alkyl- und Aryloxychinazoline

Ausgehend von den 4-Hydroxychinazolinen (3) werden nach der von Claisen angegebenen Carbonatmethode [6] mit aktivierten Halogenverbindungen (4) die entsprechenden Alkyl- bzw. Arylether (5) hergestellt. Dabei wird das betreffende Chinazolin (3) in einem geeigneten Lösungsmittel z. B. Aceton, Butanon u. a. mit Kaliumcarbonat und der Halogenverbindung (4) bis zum vollständigen Umsatz am Rückfluß erhitzt. Ein Zusatz von Natriumiodid oder Kupferpulver beschleunigt diese Reaktion.

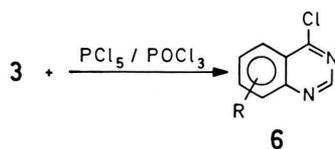


R = H, Cl  
 R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>COOR<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)COOR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-R<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>, subst. Phenyl,  
 R<sub>2</sub> = Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl etc.  
 X = Halogen

## 3. 4-Chlorchinazoline

Aus den 4-Hydroxychinazolinen (3) werden durch Umsatz mit Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychlorid die 4-Chlorchinazoline (6) hergestellt [5]. Dabei ist die Reaktionszeit von der Löslichkeit der jeweiligen Hydroxyverbindung (3) abhängig.

Beispiel Nr.	R	R <sub>1</sub>	Schmp./Sdp. [°C]	Tab. II. 4-Alkoxy- und Aryloxychinazoline.
6	H	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92-93	
7	H	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	(0,4) 169-175	
8	H	-CH(CH <sub>3</sub> )-COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	(0,3) 176-181	
9	H	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ( <i>n</i> )	(0,15) 162-168	
10	H	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOH	226-229	
11	H	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (cyclo)	(0,35) 168-171	
12	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(0,1) 152-160	
13	H	-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	165-166	
14	H	-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	155-156	
15	H	-CH <sub>2</sub> -2,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	146-148	
16	H	-4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	259-261	
17	H	-2,6-NO <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	165-170 (Zers.)	
18	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-OCH(CH <sub>3</sub> )-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	53-57	
19	7-Cl	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-OCH(CH <sub>3</sub> )-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	106-107	
20	6,8-Cl	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4-OCH(CH <sub>3</sub> )-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	90-92	
21	7-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> )COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ( <i>iso</i> )	88-89	
22	7-Cl	-2,6-NO <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	204-206	
23	6-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ( <i>n</i> )	51-53	
24	6-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> )-COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	61-63	
25	6-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub>	99-101	
26	7-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> )-COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	79-82	



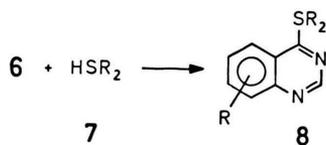
R = H, Cl

Tab. III. 4-Chlorchinazoline.

Beispiel Nr.	R	Schmp. [°C]
27	H	95-97
28	7-Cl	132-134
29	6,8-Cl	138-141
30	6-Cl	155-157

#### 4. 4-Merkaptochinazoline

Chinazoline (6) mit dem reaktionsfähigen Chlor in 4-Positionen lassen sich in alkoholischer Lösung oder Suspension in Gegenwart von Natronlauge oder Kaliumcarbonat durch Zusatz von Mercaptanen (7) in die entsprechenden Thioverbindungen (8) umsetzen [7].

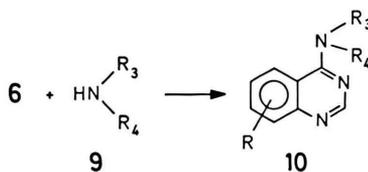
R<sub>2</sub> = Alkyl, Aryl, Benzyl *etc.*  
R = H

Tab. IV. 4-Merkaptochinazoline.

Beispiel Nr.	R <sub>2</sub>	Schmp./Sdp. [°C]
31	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(1,5) 133-135
32	-CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	107-108
33	-CH <sub>2</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	102-104
34	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	135-137
35	-2-pyridyl-N-oxyd	128 (Zers.)

#### 5. 4-Aminochinazoline

Bei der Umsetzung [7] von 4-Chlorchinazolinen (6) mit Aminen (9) wird in Dimethoxyethan als Lösungsmittel gearbeitet. Die Aminkomponente wird im Überschuß zugesetzt, um den entstehenden Chlorwasserstoff zu binden. Bei der Aufarbeitung wird das Aminhydrochlorid durch Waschen mit Wasser vom gewünschten Reaktionsprodukt (10) entfernt.

R = H, Cl  
R<sub>3</sub> = H, Alkyl, Alkoxy  
R<sub>4</sub> = Alkyl  
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> = Heterocyclus *etc.*

Tab. V. 4-Aminochinazoline.

$$A = -N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix} = \text{Aminkomponente}$$

Bsp. Nr.	R	A	Schmp. [°C]/ <i>n</i> <sub>D</sub>
36	6.8-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> ( <i>n</i> )	50-52
37	7-Cl	-imidazolyl	196-198
38	7-Cl	-triazolyl	179-180
39	7-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> ( <i>n</i> )	37-38
40	7-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )OCH <sub>3</sub>	75-76
41	7-Cl	-morpholino	101-102
42	7-Cl	-2.6-(CH <sub>3</sub> )morpholino	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>26</sup> : 1,6140
43	6.8-Cl	-imidazolyl	203-204
44	6.8-Cl	-triazolyl	204-207
45	H	-N(CH <sub>3</sub> )-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> ( <i>n</i> )	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>24</sup> : 1,5368
46	6.8-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )-OCH <sub>3</sub>	131-133
47	6.8-Cl	-morpholino	169-171

## 6. Biologische Wirksamkeit

Zur Ermittlung der fungiziden Eigenschaften wurden die Chinazoline im Gewächshaus einer breiten Prüfung unterzogen. Dabei wurde eine sehr gute Wirkung einiger Vertreter dieser Stoffklasse gegen verschiedene phytopathogene Pilze wie z.B. *Pythium ultimum*, *Phytophthora infestans*, *Plasmopara viticola*, *Erysiphe graminis*, *Piricularia oryzae*, *Puccinia triticina*, *Cercospora beticola* und *Venturia inaequalis* festgestellt. In einigen Großkulturen, wie z.B. Getreide, Obst, Gemüse, Kartoffel und Wein können diese wirtschaftlich bedeutenden Pilze gut bekämpft werden.

### a) Methodik

Verschiedene Versuchspflanzen wurden im 3-4-Blattstadium mit Chinazolinderivaten in unterschiedlichen Konzentrationen behandelt. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages wurden die jeweiligen Pflanzen mit einer Zoosporangiensuspension von *Phytophthora infestans* oder *Plasmopara viticola* oder mit Konidiosporen von *Puccinia triticina* oder *Venturia inaequalis* inokuliert und für einige Stunden in eine Klimakammer gestellt. Anschließend kommen die Pflanzen in ein Gewächshaus. Nach 7 bzw. 14 Tagen erfolgt die Befallsauswertung der inokulierten und behandelten Pflanzen nach Anzahl und Größe der Infektionsstellen auf den Blättern.

### b) Ergebnisse der fungiziden Prüfung

In den Tabn. VII-X ist die prophylaktische Wirkung der Verbindungen (in Prozent Wirkungsgrad)

im Vergleich zur Kontrolle (unbehandelte, infizierte Pflanzen) ausgedrückt. Die Anwendungskonzentration in ppm Wirkstoff.

### Prüfung gegen *Phytophthora infestans*

Versuchspflanze: Tomate, Sorte „Rheinlandsruhm“ im 3-Blattstadium;

Klimakammer: 24 h, Temp. 16 °C, Luftfeuchte ca. 100%;

Gewächshaus: 7 d, Temp. 16 °C, Luftfeuchte 90 bis 95%.

Tab. VII. Proz.-Wirkungsgrad, bei ppm Wirkstoff.

Beispiel Nr.	1000	500	250	125	60
29	100	100	97	95	85
30	100	100	97	90	85
Kontrolle			0		

### Prüfung gegen *Plasmopara viticola*

Versuchspflanze: Weinstecklinge, Sorte „Müller-Thurgau“, im 4-Blattstadium;

Klimakammer: 24 h, Temp. 20 °C, Luftfeuchte ca. 100%;

Gewächshaus: 7 d, Temp. ca. 23 °C, Luftfeuchte ca. 70%.

Tab. VIII. Proz.-Wirkungsgrad, bei ppm Wirkstoff.

Beispiel Nr.	1000	500	250	125	60	30
28	100	100	100	100	95	90
29	100	100	100	100	100	97
30	100	95	85	75	40	0
Kontrolle			0			

### Prüfung gegen *Puccinia triticina*

Versuchspflanze: Weizenpflanzen, Sorte „Jubilar“, im 3-4-Blattstadium;

Klimakammer: 24 h, Temp. 20 °C, Luftfeuchte ca. 100%;

Gewächshaus: 14 d, Temp. 20 °C, Luftfeuchte ca. 65-70%.

Tab. IX. Proz.-Wirkungsgrad, bei ppm Wirkstoff.

Beispiel Nr.	1000	500	250	125	60	30
<b>28</b>	100	100	100	100	97	95
<b>29</b>	100	100	100	97	95	90
<b>30</b>	100	100	100	100	100	97
<b>36</b>	100	95	85	75	40	0
<b>40</b>	100	95	85	65	40	0
<b>9</b>	100	95	90	85	75	40
Kontrolle	0					

*Prüfung gegen Venturia inaequalis*

Versuchspflanze: Apfelsämlinge, Sorte „McJntosh“, im 4-Blattstadium;

Klimakammer: 48 h, Temp. ca. 20 °C, Luftfeuchte ca. 100%;

Gewächshaus: 14 d, Temp. ca. 16–18 °C, Luftfeuchte 95–100%.

Tab. X. Proz.-Wirkungsgrad, bei ppm Wirkstoff.

Beispiel Nr.	1000	500	250	125	60
<b>29</b>	100	100	100	95	85
<b>30</b>	100	100	100	97	90
<b>36</b>	100	100	95	85	40
<b>41</b>	100	97	90	85	65
Kontrolle	0				

**Experimenteller Teil***Beispiel 1: 4-Hydroxychinazolin*

389 g (2,84 mol) 2-Aminobenzoesäure und 216 g Formamid werden 2 h auf 120 °C und 2 h auf 170 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 600 ml Wasser versetzt, das kristalline Reaktionsprodukt abgesaugt, aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum-schrank getrocknet. Schmp. 213–214 °C, Lit. [5]: 215–216 °C, Ausbeute: 286 g ~ 69% d.Th.

Analog wurden die Verbindungen **2–5** in Tab. I hergestellt.

*Beispiel 6: 4-Carboethoxy-ethyloxychinazolin*

102 g (0,7 mol) 4-Hydroxychinazolin (Beispiel 1) werden in 700 ml Butanon gelöst, 106 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) zugesetzt und unter Rühren 152 g 2-Brompropionsäureethylester unter Rückfluß eingetroppt und 6 h am Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen werden die festen Bestandteile abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und in Eiswasser gegossen. Anschließend wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte mit 2 N Natronlauge ge-

waschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert und im Vakuum-schrank getrocknet. Schmp. 92–93 °C; Ausbeute: 134 g ~ 78% d.Th.

$C_{13}H_{14}N_2O_3$  (246)

Ber. C 63,5 H 5,7 N 11,4,  
Gef. C 63,2 H 5,6 N 11,2.

Die Verbindungen **7–26** in Tab. II wurden analog hergestellt.

*Beispiel 27: 4-Chlorchinazolin*

39 g (0,25 mol) 4-Hydroxychinazolin (Beispiel 1) werden in 100 ml Phosphoroxychlorid suspendiert und 55 g Phosphorpentachlorid eingetragen. Nach 2 h Rückfluß wird das Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Eiswasser gewaschen und nach Abdestillieren des Methylenchlorids wird das Rohprodukt aus *n*-Hexan umkristallisiert. Schmp.: 95 bis 97 °C, Lit. [5]: 97–98 °C, Ausbeute: 32,4 g ~ 78,8% d.Th.

Die Verbindungen **28–30** in Tab. III wurden analog hergestellt.

*Beispiel 31: 4-Ethylthio-chinazolin*

16,4 g (0,1 mol) 4-Chlorchinazolin (Beispiel 27) werden in 100 ml Ethanol gelöst, 4 g Natriumhydroxyd gelöst in 15 ml Wasser eingetragen und 6,5 g Ethylmercaptan eingetroppt. Nach 2 h bei 70 °C wird in Eiswasser gegossen, das ölige Rohprodukt abgetrennt und im Vakuum destilliert. Sdp.: (1,5) 133–135 °C, Lit. [8]: (1,5) 135–137 °C, Ausbeute: 14,7 g ~ 77,3% d.Th.

Die Verbindungen **32–35** in Tab. IV wurden analog hergestellt.

*Beispiel 36: 4-N-Methyl-dodecylamino-6.8-dichlorchinazolin*

10 g (0,06 mol) 4.6.8-Trichlorchinazolin (Beispiel 29) werden in 100 ml Dimethoxyethan gelöst, 24,2 g N-Methyldodecylamin eingetroppt und 3 h auf 70 °C erhitzt. Danach wird in Eiswasser gegossen und das kristalline Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-schrank getrocknet. Schmp.: 50–52 °C, Ausbeute: 15,1 g ~ 88,6% d.Th.

$C_{21}H_{33}N_3$  (327)

Ber. C 77,0 H 10,1 Cl 18,0 N 10,6,  
Gef. C 76,8 H 10,3 Cl 17,8 N 10,3.

Die Verbindungen **37–47** in Tab. V wurden analog hergestellt.

- [1] R. Wegler, *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 2, 357 (1970).
- [2] A. R. Katritzky, *Adv. Heterocyc. Chem.* **1**, 308 (1963); *C. A.* **55**, 3602 (1961).
- [3] A. Margot und H. Gysin, *US Pat.* 28 39 446; *C. A.* **52**, 17297 (1958).
- [4] V. Niementowski, *J. Prakt. Chem.* [2] **51**, 564 (1895).
- [5] W. L. F. Armarego, *J. Appl. Chem.* **11**, 70 (1961).
- [6] L. Claisen und O. Eisleb, *A.* **401**, 29 (1913).
- [7] A. Mötz, *J. Prakt. Chem.* [2] **47**, 303 (1893).
- [8] L. Legrand und N. Lozach, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1161.