

Eutektička otapala kao pogodan medij za sintezu nekih kinazolin-4(3H)-ona

Tarnai, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:005594>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

Tena Tarnai

**EUTEKTIČKA OTAPALA KAO POGODAN MEDIJ ZA SINTEZU NEKIH
KINAZOLIN-4(3*H*)-ONA**

DIPLOMSKI RAD

Osijek, listopad, 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju
Katedra za kemiju i ekologiju
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Diplomski sveučilišni studij Znanost o hrani i nutricionizam

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

Nastavni predmet: Opća i analitička kemija

Tema rada je prihvaćena na X. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2015./2016.) održanoj 12. srpnja 2016.

Mentor: doc. dr. sc. *Maja Molnar*

Pomoć pri izradi: *Jelena Klenkar*

Eutektička otapala kao pogodan medij za sintezu nekih kinazolin-4(3*H*)-ona

Tena Tarnai, 282-DI

Sažetak: Eutektička otapala predstavljaju ekološki prihvatljivu zamjenu konvencionalno korištenim organskim otapalima. U ovom radu nastojala se ispitati mogućnost sinteze derivata kinazolin-4(3*H*)-ona upotrebom eutektičkog otapala na bazi kolin-klorida i uree. Prvo su uspješno sintetizirani 3-supstituirani-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-oni. Isto eutektičko otapalo pokazao se kao pogodan medij i za sintezu derivata 6-jod-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona. Reakcije su uspješno provedene bez upotrebe katalizatora i nije bilo potrebe za pročišćavanjem dobivenih spojeva. Eutektičko otapalo na bazi kolin-klorida i uree je jednostavno za pripremu i lako se upotrebljava.

Ključne riječi: Eutektičko otapalo, kolin-klorid, urea, kinazolin-4(3*H*)-oni

Rad sadrži: 42 stranica
29 slika
2 tablica
31 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

- | | | |
|----|--|---------------|
| 1. | doc. dr. sc. <i>Dajana Gašo-Sokač</i> | predsjednik |
| 2. | doc. dr. sc. <i>Maja Molnar</i> | član-mentor |
| 3. | izv.prof. dr. sc. <i>Ivica Strelec</i> | član |
| 4. | izv. prof. dr. sc. <i>Lidija Jakobek</i> | zamjena člana |

Datum obrane: 30. listopada 2017.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Applied Chemistry and Ecology
Subdepartment of Chemistry and Ecology
Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

Graduate program Food science and nutrition

Scientific area: Biotechnical sciences

Scientific field: Food technology

Course title: General and Analytical Chemistry

Thesis subject was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. X held on July 12, 2016.

Mentor: *Maja Molnar*, PhD, assistant prof.

Technical assistance: *Jelena Klenkar*, mag. techn. aliment

Eutectic solvent as a suitable media for synthesis some quinazolin-4(3H)-ones

Tena Tarnai, 282-DI

Summary: Deep eutectic solvents are environmentally friendly substitution for conventional organic solvents. In this paper we investigated suitability of choline chloride/urea based deep eutectic solvent for synthesis some quinazolin-4(3H)-ones. 3-Substitued-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones were successfully synthesized. Therefore, the same deep eutectic solvent was used for synthesis of 6-iodo-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones derivatives. All chemical reactions were performed without use of catalysts and without further purification of products. Choline chloride/urea based deep eutectic solvent is environmentally acceptable, available, cheap and easily used.

Key words: Deep eutectic solvents, choline chloride, urea, quinazoline-4(3H)-ones

Thesis contains: 42 pages
29 figures
2 tables
31 references

Original in: Croatian

Defense committee:

- | | |
|---|--------------|
| 1. <i>Dajana Gašo- Sokač</i> , PhD, assistant prof. | chair person |
| 2. <i>Maja Molnar</i> , PhD, assistant prof. | supervisor |
| 3. <i>Ivica Strelec</i> , PhD, associate prof. | member |
| 4. <i>Lidija Jakobek</i> , PhD associate prof. | stand-in |

Defense date: October 30, 2017

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Maji Molnar što mi je odobrila rad pod njezinim okriljem, te za sva prenesena znanja i vještine tijekom eksperimentalnog rada. Vrijeme provedeno s Vama u laboratoriju, manje spretne situacije, proslave i osobe koje sam susrela, pamtit ću zauvijek.

Mojoj majci koja je uvijek vjerovala u mene. Tata znam da tamo gore vidiš i znaš sve; ovo je za tebe.

Zahvaljujem svojim vjernim prijateljicama i prijateljima na riječima ohrabrenja.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. EUTEKTIČKA OTAPALA.....	4
2.1.1. Svojstva eutektičkih otapala	6
2.1.1.1. Točka ledišta	7
2.1.1.2. Gustoća.....	10
2.1.1.3. Viskoznost.....	10
2.1.2. Kolin-klorid/urea (CC/U) eutektičko otapalo	11
2.1.3. Primjena eutektičkih otapala u organskoj sintezi	12
2.2. KINAZOLINONI	15
2.2.1. Sintaza kinazolinona	16
2.2.2. Primjena kinazolinona	18
3. EKSPERIMENTALNI DIO	21
ZADATAK	22
MATERIJALI I METODE.....	22
3.1.1. Priprava eutektičkog otapala	22
3.1.2. Priprava 3-metil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1 <i>H</i>)-ona (3a)	23
3.1.3. Priprava 3-etil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1 <i>H</i>)-ona (3b)	23
3.1.4. Priprava 3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1 <i>H</i>)-ona (3c)	24
3.1.5. Priprava 6-jod-3-metil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1 <i>H</i>)-ona (4a)	24
3.1.6. Priprava 3-etil-6-jod-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1 <i>H</i>)-ona (4b)	25
3.1.7. Priprava 3-fenil-6-jod-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1 <i>H</i>)-ona (4c)	25
4. REZULTATI I RASPRAVA	27
DOBIVENI REZULTATI	28
RASPRAVA O REZULTATIMA ISTRAŽIVANJA	33
5. ZAKLJUČCI	37
6. LITERATURA	39

Popis oznaka, kratica i simbola

DDT	diklor-difenil-trikloretn
HIV	virus humane imunodeficijencije
°C	stupanj Celzijusa
Cl ⁻	kloridni ion
F ⁻	fluoridni ion
NO ₃ ⁻	nitratni ion
BF ₄ ⁻	tetrafluoroboratni ion
CC	kolin-klorid
CC/U	kolin-klorid/urea eutektičko otapalo
TLC	tankoslojna tekućinska kromatografija (thin layer chromatography)
DCM	diklormetan
MS	maseni spektar
T _l	točka leđišta
T _t	točka tališta
R _f	faktor zaostajanja
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

1. UVOD

Malo tko je mogao pretpostaviti koliki će interes pobuditi objavljivanje knjige Tiho proljeće Rachel Carson 1962. godine, a još manje koje će posljedice uslijediti. Po prvi puta se kemijska industrija kritički i javno optužuje za širenje dezinformacija, ali i štetu učinjenu nekontroliranom upotrebom sintetiziranih pesticida u okolišu, napose DDT-a. Sve je za posljedicu imalo svojevrsno buđenje svijesti stanovništva, ali i institucija. Ukratko, sve se više govori o konceptu zelene kemije kojim se zajedničkim snagama istraživača iz grane inženjerstva i primijenjene kemije nastoji postići razvoj kemikalija, procesa i komercijalnih proizvoda na ekološki prihvatljiv način. Znanstvenici Anastas P.T. i Warner J.C. postavljaju temelje teorije zelene kemije poznatije kao 12 načela zelene kemije. Gotovo šezdeset godina poslije, s istim žarom znanstvenici diljem svijeta ispituju i istražuju nove mogućnosti zamjene i razvoja proizvoda i procesa s ciljem očuvanja okoliša. Zelena kemija nadilazi područje politike, a za kemičare predstavlja iznimno zanimljivo područje zbog velikog potencijala prema inovaciji. Međunarodna zajednica tako je dodjelom Nobelovih nagrada iz područja kemije 2001. godine (Knowles, Noyori i Sharpless) i 2005. godine (Chauvin, Grubbs i Shrock) nagradila i potvrdila zalaganje i trud koji je do tada učinjen.

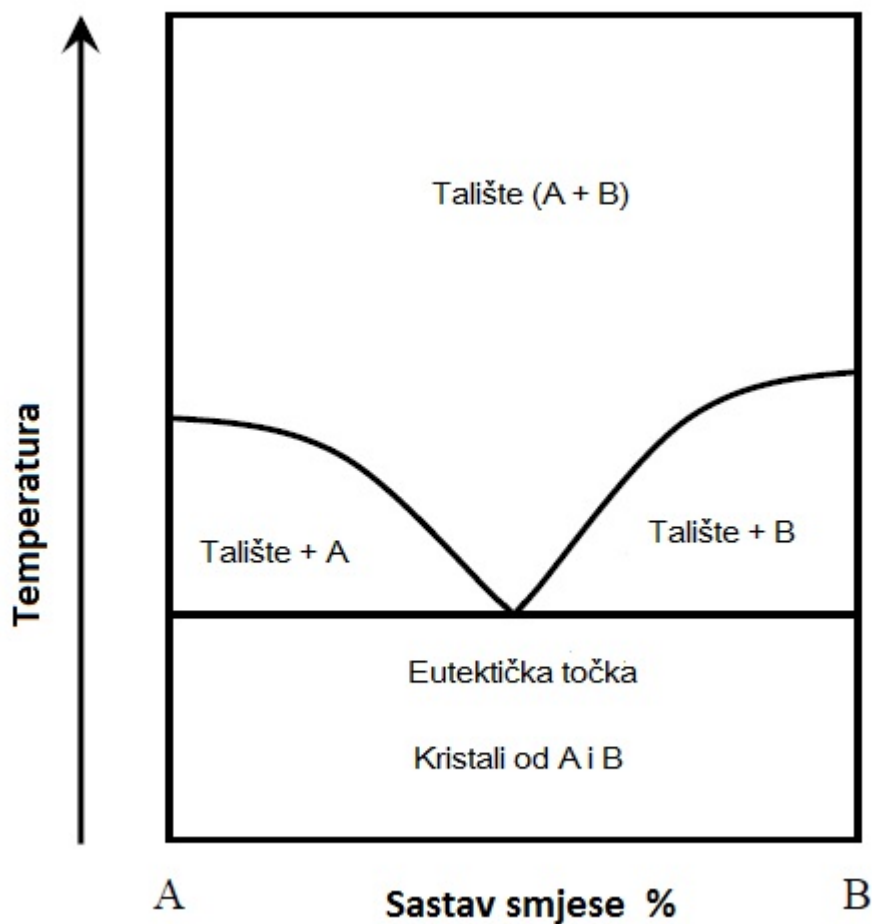
Zadnje desetljeće obilježeno je velikim interesom kemičara za zelenu kemiju napose u području organske kemije. Kao rezultat razvijene su ekološki prihvatljive metodologije/tehnike za sintezu organskih molekula koje uključuju sintezu spojeva bez otapala, odvijanje organskih reakcija u vodenom mediju, razvoj hetereogenih katalizatora, primjena ultrazvuka i mikrovalne tehnologije (Brachmachari, 2015). Budući su heterociklički spojevi neizmjereno važna i velika grupa organskih spojeva, gotovo na dnevnoj bazi se objavljuju rezultati istraživanja koja pružaju uvid u nove spoznaje vezane uz dobivanje, svojstva i djelovanje istih. Brojni prirodni organski spojevi ključni za odvijanje života u biljnom i životinjskom svijetu su u svojoj osnovi heterociklički aromatski spojevi. Klase nekih od najvažnijih antibiotika kao što su beta-laktami (penicilin), u posljednje vrijeme kinazolinoni, važni antikancerogeni lijekovi, lijekovi protiv malarije ili pak inhibitori HIV-reverzne transkriptaze u svojem središnjem dijelu molekule su heterociklički spojevi. Nadalje, zbog veoma velikog potencijalnog biološkog djelovanja koriste se i kao bazna sirovina u proizvodnji mnogih insekticida, herbicida, bojila, itd. Kako je potražnja za ovim spojevima velika, a ujedno se promoviraju koncepti održivog razvoja i zaštite okoliša, prionulo se na ispitivanje mogućnosti dobivanja nekih kinazolinona upotrebom eutektičkog otapala.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. EUTEKTIČKA OTAPALA

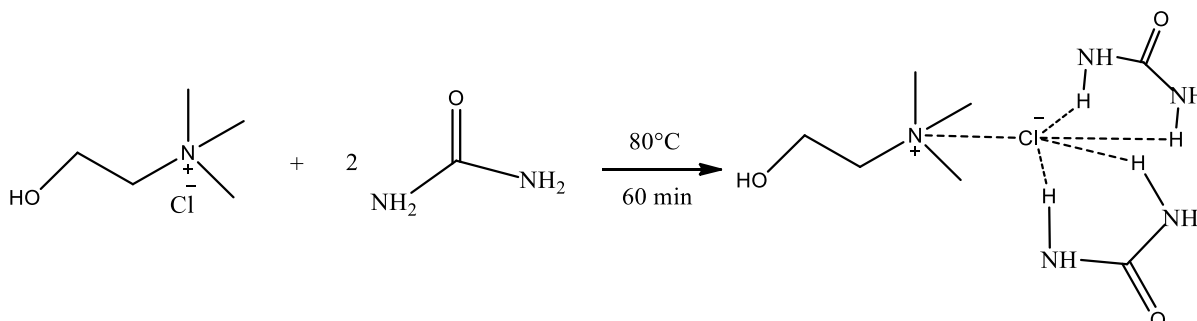
Većina organskih otapala ne ispunjava uvjete zelene kemije i njihovu primjenu u zelenim tehnologijama zbog svoje toksičnosti. Program zelene kemije predstavlja svojevrsni pokret za zaštitu okoliša, ali utemeljen na znanstvenim i ekonomskim načelima. Pokret je osnovan 1990. godine u SAD-u. Zelena kemija tako podrazumijeva promjene dosad primjenjivanih metoda i materijala u procesima proizvodnje. Postoji 12 temeljnih načela zelene kemije oko kojih se temelje njezini procesi, a uglavnom govore o smanjenju ili pak uklanjanju opasnih ili štetnih tvari iz sinteze, proizvodnje i primjene kemijskih produkata. Eutektička otapala su dobro poznata ekološki prihvatljiva alternativa tradicionalnim organskim otapalima, prvenstveno zbog svoje biorazgradivosti i ne toksičnosti (Molnar i sur., 2017). Ona se zbog toga uklapaju u koncept zelene kemije. Osim navedenog, reakcije sinteze pomoću ovih otapala moguće je provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku što ujedno smanjuje energetske zahtjeve. Danas se sve više u literaturi pronalazi naizmjenična upotreba termina ionske tekućine i eutektička otapala zato što dijele brojne karakteristike, ali svakako treba naglasiti da se ovdje radi o dva tipa različitih otapala. Prema tome, iako su eutektička otapala priznata nova klasa ionskih tekućina, sličnih fizikalnih svojstava, njihova kemijskih svojstava upućuju na drugačija područja primjene (Smith i sur., 2014).

Eutektička otapala obivaju se miješanjem akceptora vodikovih veza (kvaterne amonijeve ili metalne soli) i donora vodikovih veza (amidi, karboksilne kiseline, alkoholi, šećeri) u različitim omjerima. Kroz interakciju putem vodikove veze nastaju eutektičke smjese čija je točka tališta niža od točki tališta svake pojedine komponente (**Slika 1**) i pri temperaturi nižoj od 100 °C su u tekućem agregatnom stanju. Miješanjem dolazi do narušavanja kristalne strukture kvaterne amonijeve soli i pojavom delokaliziranog naboja uslijed stvaranja vodikove veze dolazi do opisanog sniženja točke tališta eutektičke smjese (Zhang i sur., 2012).



Slika 1 Fazni dijagram binarne smjese (Fischer, 2015)

Lobo i suradnici (2011) su ustvrdili kako je za nastajanje eutektičkih otapala ključna sposobnost stvaranja vodikove veze sa halogenidnim ionom jedne od komponenata kao što je prikazano i na **Slici 2**.



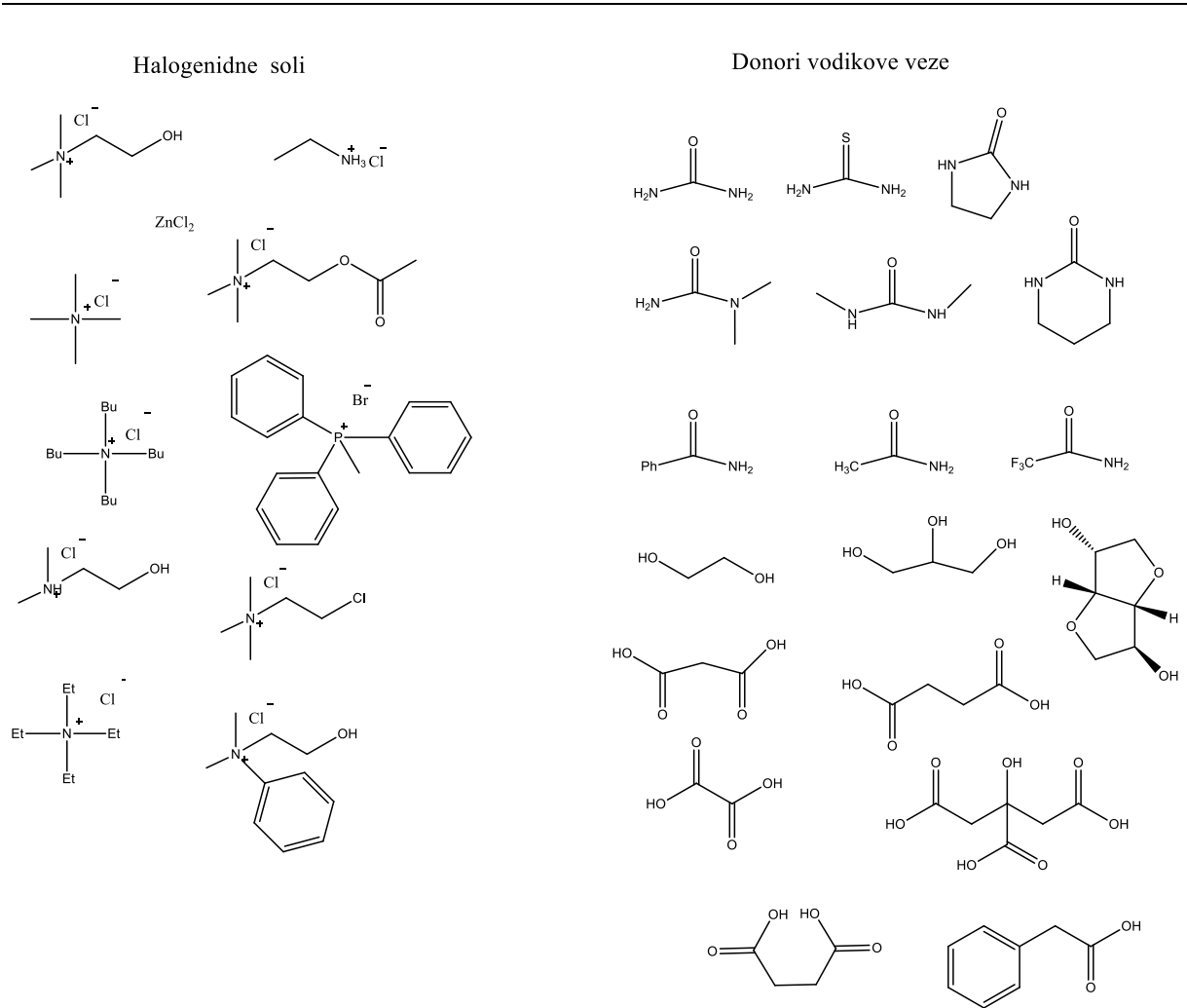
Slika 2 Priprema eutektičkog otapala pomoću kolin-klorida i uree (Zhang i sur., 2012)

Eutektička otapala se uglavnom grupiraju prema prirodi kompleksnog agenta koji se koristi (Smith i sur., 2014). Vrlo su česte kombinacije kvaternih amonijevih soli s aminima, karboksilnim kiselinama, šećerima, solima metala u različitim omjerima (Handy, 2015; Phadtare, 2012; Sonawane, 2010), što daje neograničeni broj kombinacija za njihovu pripravu i primjenu.

Svoju veliku potencijalnu primjenu ova otapala mogu zahvaliti pristupačnoj cijeni, koja se može usporediti s onom standardnih organskih otapala kao što je primjerice acetonitril (Handy, 2015). Najznačajnija primjena eutektičkih otapala jest u obradi metala (Fischer, 2015). Prilikom obrade metala koji se teško obrađuju česta je upotreba po okoliš štetnih i opasnih otapala. Upotrebom eutektičkih otapala moguće je postići isto uz ekološki prihvatljivije uvjete. Pokazali su se i kao odlično ekološki prihvatljivo otapalo u reakcijama organskih sinteza (Zhang i sur., 2012; Liu i sur. 2015; Molnar i sur., 2017). Njihova biorazgradivost zavisi prvenstveno od tvari koje ulaze u njihov sastav. Pošto se u njihovoj sintezi vrlo često koriste spojevi prirodnog podrijetla (aminokiseline, šećeri, organske kiseline, derivati kolina) ovakva otapala se u potpunosti uklapaju u koncept zelene kemije.

2.1.1. Svojstva eutektičkih otapala

Kombiniranjem različitih akceptora i donora vodikovih veza, kreiraju se eutektička otapala točno željenih kemijskih i fizikalnih svojstava. Moguće je postići točno željenu Lewisovu ili Bronstedovu kiselost, polarnost, viskoznost, točku ledišta, konduktivitet (Zhang i sur., 2012).



Slika 3 Donori i akceptori vodikove veze (halogenidne soli) koji mogu ući u sastav eutektičkog otapala (Zhang i sur., 2015)

Mogućnosti dobivanja eutektičkog otapala željenih karakteristika su zaista velike, budući da je izbor komponenata koje se mogu upotrijebiti u tu svrhu gotovo nezamisliv, a samo je mali do mogućih donora i akceptora vodikove veze prikazan na **Slici 3**. Prilikom kreiranja otapala željenih svojstava potrebno je u obzir uzeti sve moguće interakcije do kojih može doći prilikom miješanja dvaju ili više spojeva i isto tako izraditi fazni dijagram (Fischer, 2015).

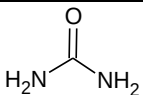
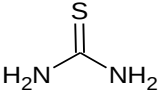
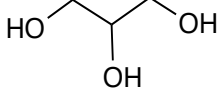
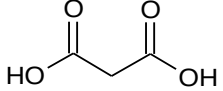
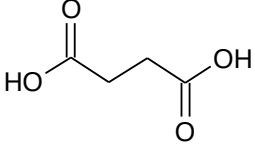
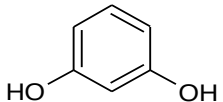
2.1.1.1. Točka ledišťa

Glavna karakteristika eutektičkih otapala jest niža točka leđišta u odnosu na točke leđišta svakog pojedinog spoja iz kojeg se pripravlja, kako je prikazano na **Slici 1**. Zoran primjer navedene tvrdnje ogleda se pri miješanju kolin-klorida i uree u molarnom omjeru 1:2, gdje je točka leđišta eutektika 12 °C što je značajno niže od točki leđišta sastavnih komponenata (za CC ona iznosi 302 °C, a za ureu 133 °C). Ovakva značajna promjena u točki leđišta koja se

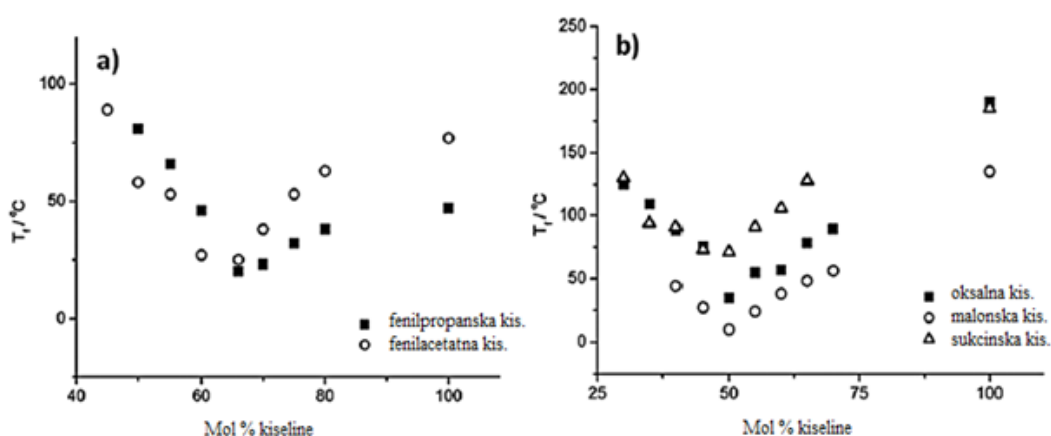
manifestira u padu iste pripisuje se interakciji do koje dolazi između halogenidnog aniona i donora vodikove veze; u konkretnom slučaju kloridnog iona i uree.

Na točku ledišta utječe se odabirom donora vodikove veze, omjerom tvari koje se miješaju i izborom organske soli. Primjerice, ukoliko je urea odabrana kao donor vodikovih veza i pomiješa se s nekom amonijevom soli u omjeru 1:2 (urea:sol), mogu se dobiti brojna eutektička otapala s točkom ledišta unutar raspona temperatura od $-38\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $113\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zhang i sur., 2012). Važnu ulogu također ima i jačina veze koja će se ostvariti između aniona i donora vodikove veze. Značajan utjecaj imaju i anioni u solima, prema tome u kombinaciji kolinskih soli s različitim anionima i uree, točka ledišta će opadati u redoslijedu $\text{F}^- > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^- > \text{BF}_4^-$ (Fisher, 2015). Eutektička otapala s točkom ledišta nižom od $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ su vrlo atraktivna jer mogu poslužiti kao sigurna i cjenovno pristupačna otapala u različitim područjima primjene. Još uvijek je veoma ograničen broj sintetiziranih eutektičkih otapala koji su pri sobnoj temperaturi u tekućem agregatnom stanju što je prikazano **Tablicom 1** (Zhang i sur., 2012).

Tablica 1 Točka ledišta (T_l) nekih eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida: (T_t) točka tališta čistog spoja donora vodikove veze, pri sobnoj temperaturi (Zhang i sur., 2012)

Donor vodikovih veza		CC/donor H-veza	$T_t / ^{\circ}\text{C}$	$T_l / ^{\circ}\text{C}$	Ref.
	Urea	1:2	134	12	Abbott i sur., 2003
	Tiourea	1:2	175	69	Abbott i sur., 2003
	Glicerol	1:2	17,8	-40	Hayyan i sur., 2010
	Malonska kiselina	1:1	135	10	Abbott i sur., 2004
	Sukcinska (jantarna) kiselina	1:1	185	71	Abbott i sur., 2004
	Rezorcinol	1:4	110	87	Carriazo i sur., 2010

Sniženje točke ledišta eutektičkih otapala ovisi o energiji kristalne rešetke samog eutektika, načinu interakcije aniona s donorom vodikove veze te promjeni entropije do koje dolazi prilikom prelaska iz krutog u tekuće agregatno stanje (Abbott i sur., 2012). Nadalje, **Slika 4** prikazuje ovisnost temperature ledišta smjese kolin-klorida i pet različitih karboksilnih kiselina o količinskoj koncentraciji kiseline. Za oba eutektička otapala, jedno sastavljeno iz kolin-klorida i fenilpropionske kiseline, te drugo od kolin-klorida i feniloctena kiseline, najniža točku ledišta zabilježena je pri molarnoj koncentraciji kiseline 67 %, što je veoma slično kolin-klorid-urea sustavu u omjeru 1:2 (**Slika 4a**). Ovaj graf također ukazuje kako su potrebne dvije molekule karboksilne kiseline kako bi tvorile kompleks sa svakim kloridnim anionom i formirale eutektičko otapalo. U slučaju kada je sastav otapala kolin-klorid u kombinaciji s oksalnom, malonskom i jantarnom kiselinom, koje su dikarboksilne kiseline, eutektičko otapalo se formira pri količinskoj koncentraciji kiseline 50 % (**Slika 4b**).

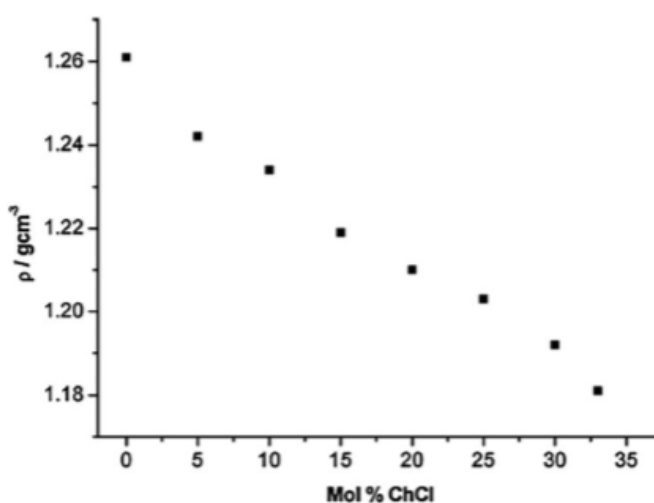


Slika 4 Ovisnost temperature ledišta kolin-klorid/kiselina eutektičkog otapala o količinskom udjelu: a) monokarboksilne kiseline, b) dikarboksilne kiseline (Abbott i sur., 2012)

Eutektička otapala karakterizira sniženje točke ledišta, međutim još uvijek nije uspostavljena korelacija između točke ledišta otapala i točke tališta čistih komponenti. Ukoliko se kiseline upotrebljavaju u svrhu donora vodikovih veza, pri formiranju eutektičkog otapala zamijećeno je kako kiseline s manjom molekularnom masom uzrokuju veće sniženje točke ledišta eutektičkog otapala (Zhang i sur., 2012).

2.1.1.2. Gustoća

Jedno od najvažnijih fizikalnih svojstava otapala je gustoća. Većina eutektičkih otapala ima veću gustoću od vode. Osim o temperaturi, gustoća je fizikalna veličina koja ovisi i o sadržaju vode, te opada ukoliko se sadržaj vode povećava (Fisher, 2015). Molarni odnos organske soli i donora vodikovih veza također ima utjecaj na gustoću eutektičkog otapala, što je i prikazano **Slikom 5**. Navedena Slika prikazuje utjecaj količinskog udjela kolin-klorida u eutektičkom otapalu CC:glicerol na gustoću samog eutektičkog otapala.



Slika 5 Ovisnost gustoće kolin klorid/glicerol eutektičkog otapala o molarnom udjelu kolin-klorida (Zhang i sur., 2012)

2.1.1.3. Viskoznost

Viskoznost je važno svojstvo eutektičkih otapala, koje ima veliki utjecaj na njihovu daljnju primjenu. Većina eutektičkih otapala, iznimno CC-etilen-glikol eutektička smjesa, pri sobnoj temperaturi posjeduje relativno visoku viskoznost (> 100 cP).

Tablica 2 Viskoznost eutektičkih otapala pri različitim temperaturama (Zhang i sur., 2012)

Soli	Donor vodikovih veza	Sol:donor	Viskoznost (cP)	Ref.
CC	Urea	1:2	750 (25 °C)	D' Agostino i sur., 2011
CC	Urea	1:2	169 (40 °C)	Abbott i sur., 2006
CC	Etilen-glikol	1:4	19 (20 °C)	Abbott i sur., 2007
CC	Sorbitol	1:1	12730 (30 °C)	Maugeri i sur., 2012
CC	Malonska kiselina	1:2	1124 (25 °C)	D' Agostino i sur., 2011

Zabilježene visoke vrijednosti viskoznosti eutektičkih otapala posljedica su prisutnosti velikog broja vodikovih veza među komponentama otapala, koje utječu na smanjenje slobodnog prostora između tih komponenata. Nadalje, uz prisutnu vodikovu vezu javljaju se i međumolekularne van der Waalsove sile koje također uvjetuju visoku viskoznost (Zhang i sur., 2012). Iz **Tablice 2** je vidljivo kako viskoznost eutektičkog otapala na bazi kolin-klorida ovisi o izboru različitih donora vodikovih veza. Iz ove Tablice moguće je vidjeti kako viskoznost eutektičkog otapala sastavljenog iz kolin-klorida i uree opada s povišenjem temperature te da ova otapala prate Arrheniusov model. Osim temperature, na viskoznost eutektičkog otapala značajno utječu i komponente od kojih je otapala sačinjeno, te sadržaj vode.

2.1.2. Kolin-klorid/urea (CC/U) eutektičko otapalo

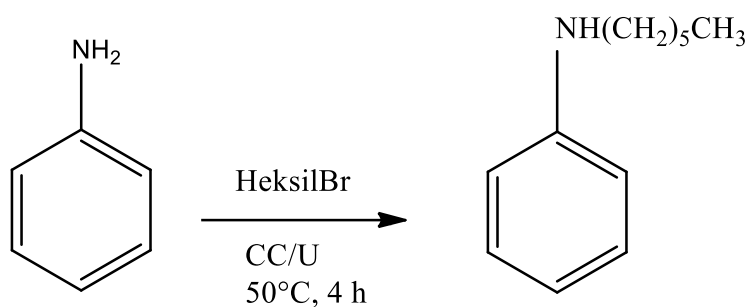
Kolin-klorid/urea jedno je od najčešće ispitivanih eutektika za različite vrste uporabe. Kolin-klorid je lako dostupan spoj u velikim količinama, a ukoliko se tome pridoda svojstvo niske toksičnosti i prihvatljive cijene, sasvim je razumljivo da postoji izražen interes za istraživanjem upravo ove kombinacije eutektičke smjese.

Drugo, ne manje bitno svojstvo CC/U otapala jest sposobnost recikliranja. Nakon što se dobiveni željeni produkti izoliraju moguće je ponovno korištenje istog otapala. Dva su standardna načina izolacije produkata reakcije iz eutektičkog otapala. Ekstrakcijom pomoću

organskog otapala koje se ne miješa s CC/U, kao što su eter ili etil-acetat, odvoje se produkti reakcije. Otparavanjem upotrijebljenog organskog otapala iz eutektika moguće je ponovno upotrijebiti CC/U. Produkte reakcije koji nisu topivi u vodi moguće je odvojiti miješanjem reakcijske smjese s vodom, pri čemu se izdvojeni produkti odvoje filtracijom, a voda otpari iz otapala. Ovaj drugi način izoliranja produkata je vrlo jednostavan, te ne zahtjeva upotrebu organskih otapala (Handy, 2015).

2.1.3. Primjena eutektičkih otapala u organskoj sintezi

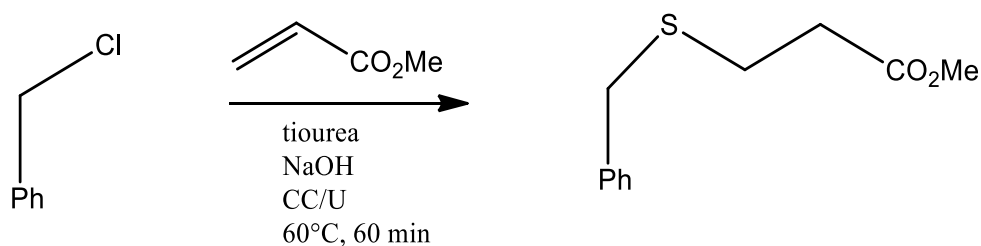
Zanimljivo područje primjene eutektičkih otapala u organskoj sintezi jesu reakcije nukleofilne supstitucije i alkiliranja. Shing i suradnici (2011) su prijavili zanimljiv primjer alkiliranja anilina bez upotrebe katalizatora, pomoću alkil bromida, prikazan na **Slici 6**.



Slika 6 Alkiliranje anilina pomoću alkil bromida (Singh i sur., 2011)

Vrijeme reakcije je bilo relativno kratko ($< 4\text{h}$). Eutektičko otapalo korišteno je više puta, te je recikliranjem pokazalo male gubitke reaktivnosti; početno iskorištenje iznosilo je 78 %, te se smanjilo na 65 % nakon pete upotrebe). Izolacija produkta izvedena je ekstrakcijom pomoću etil-acetata, nakon čega je CC/U ponovno upotrijebljeno.

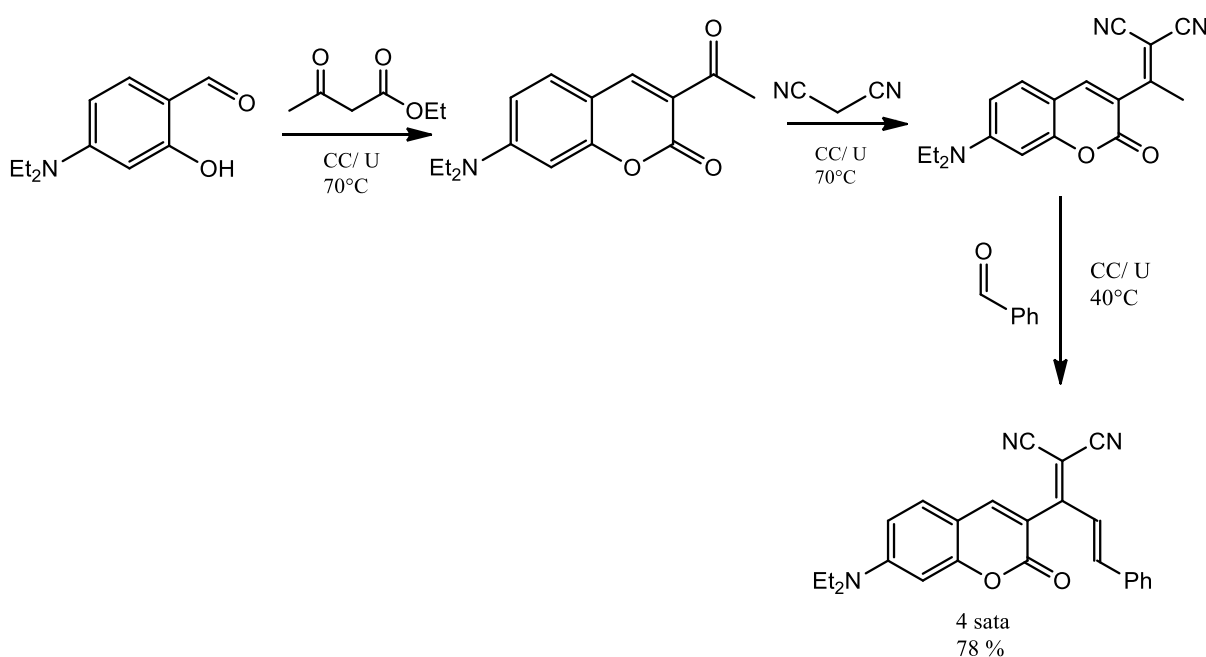
Jednostavan primjer reakcije adicije u eutektičkom otapalu je Thia-Michaelova reakcija kojom nastaje C-S veza (**Slika 7**).



Slika 7 Thia- Michaelova reakcija adicije

Kombinacijom alkil halogenida, tiouree, Michaelova akceptora i natrijeva hidroksida moguće je u vrlo kratkom vremenu (< 2h) i pri temperaturi od 60 °C dobiti Thia-Michaelove produkte (Azizi i sur., 2014).

Veliko područje primjene CC/U otapala je i u reakcijama kondenzacije. Prijavljeni su primjeri Knoevenagelove, Perkinove, Henryeve i sličnih reakcija kondenzacije. Shankarling i suradnici (2013) u svojem radu predlažu jednostavan protokol za sintezu boja na bazi kumarina. Reakcija podrazumijeva dvije Knoevenagelove i jednu aldolnu kondenzaciju, dakako u CC/U otapalu.



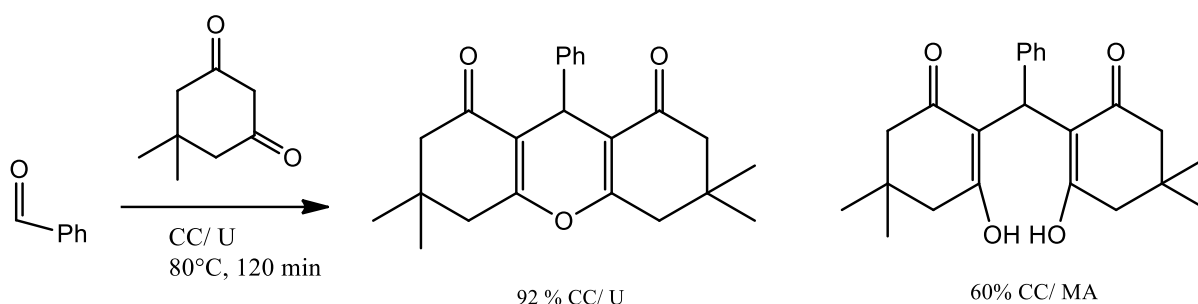
Slika 8 Sinteza boja na bazi kumarina kroz reakcije kondenzacije u CC/U otapalu (Shankarling i sur., 2013)

Sve tri reakcije kondenzacije prikazane na **Slici 8** odvijale su se u temperaturnom rasponu od 30-75 °C, te su rezultirale dobrim iskorištenjem u kratkom vremenskom periodu (manje od 2h, odnosno manje od 6h za cijelu sintezu). CC/U otapalo se nadalje može reciklirati i ponovno upotrijebiti.

Ispitivana je primjena eutektičkih otapala u sintezi dihidropirimidina i njegovih derivata (Zhang i sur., 2008), gdje je uočeno da ciklokondenzacijom primarnog amina i 1,4-dikarbonilnih spojeva u reakciji poznatijoj pod imenom Paal-Knorr reakcija, u CC/U otapalu uspješno nastaju supstituirani pirol.

Važnu primjenu eutektička otapala imaju kod sinteze β -amino karbonilnih spojeva. Ova vrsta sinteze inače uključuje trokomponentnu reakciju aldehida, anilina i ketona, uz različite katalizatore (Lewisove kiseline, baze i metalne soli). Međutim, u ovom tipu reakcija jako je teško reciklirati katalizatore koji su vrlo skupi, što ograničava njihovu primjenu. Stoga su Keshavarzipour i Tavakol (2015) primijenili eutektička otapala za ovu vrstu reakcija, te ustvrdili kako je eutektička smjesa kolin-klorida i cinkovog klorida prihvatljivo rješenje uz prednost što se reakcija provodi pri sobnoj temperaturi, a iskorištenje reakcije u takvom otapalu iznosilo je između 52 % i 98 %.

Još jedna važna primjena eutektičkih otapala je pri izvođenju multikomponentnih reakcija (MCR - *Multicomponent Coupling Reaction*). Ovaj tip reakcija izaziva sve veći interes zbog mogućnosti dobivanja velikog broja novih spojeva uz minimalan broj reakcijskih koraka, jednostavnu postsintetičku obradu produkata, te upotrebu lako dostupnih reaktanata. Kao primjer može poslužiti reakcija kondenzacije aldehida s dimedonom ili cikloheksan-1,3-dionom (**Slika 9**).



Slika 9 Multikomponentna reakcija dobivanja tetraketona u eutektičkom otapalu (Azizi i sur., 2013)

Azizi i sur. (2013) su pokazali kako se izborom eutektičkog otapala može utjecati na dobivanje određenog tipa produkta kemijske reakcije. Naime, upotrebom CC/U otapala nastaje aciklički, dok upotrebom kiselog eutektičkog otapala nastaje ciklički produkt reakcije. Primjenom eutektičkog otapala sastava kolin-klorid/malonska kiselina i kolin-klorid/ ZnCl_2 dobije se jedino ciklički produkt.

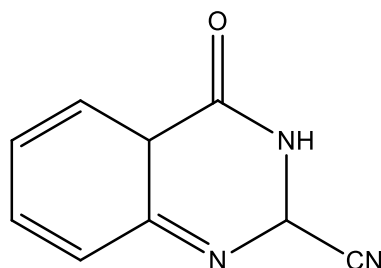
Iz svega gore navedenog proizlazi kako se upotrebom eutektičkog otapala u sastavu kolin-klorid/urea mogu dobiti brojni željeni spojevi u vrlo kratkom vremenu, pri nižim temperaturama uz isto ili veće iskorištenje u usporedbi s konvencionalnim metodama.

Dodatna prednost upotrebe ovog otapala ogleda se u njegovoj ekološkoj prihvatljivosti i mogućnosti recikliranja.

2.2. KINAZOLINONI

Kinazolinoni su velika skupina heterocikličkih spojeva, od kojih se mnogi javljaju u prirodi, a zbog svojeg širokog spektra biološkog djelovanja posebno su aktualni u području farmacije i medicinske kemije. Brojna su biološka svojstva kinazolinona i ona uključuju: antifungalno, antibakterijsko, protuupalno, antimutagento djelovanje, a sve se više ispituje i anti-HIV, antikancerogeno djelovanje. Prema tome, ne iznenađuje kako su kinazolinoni kemijski spojevi koji ulaze u sastav brojnih lijekova. Osim toga služe i kao ishodišni spoj u proizvodnji funkcionalnih materijala (Asif, 2014).

Sinteza derivata kinazolina ima svoju povijest; naime prvi derivat kinazolina Griess je sintetizirao još davne 1869. godine reakcijom antranilne kiseline i cijanogena. Dobiveni derivat 2-cijano-3,4-dihidro-4-oksokinazolin, nazvan i bicijanoamido-benzoil, svoje je ime zadržao do 1885. godine kada se otkrivaju novi putevi sinteze derivata kinazolina (Asif, 2014).

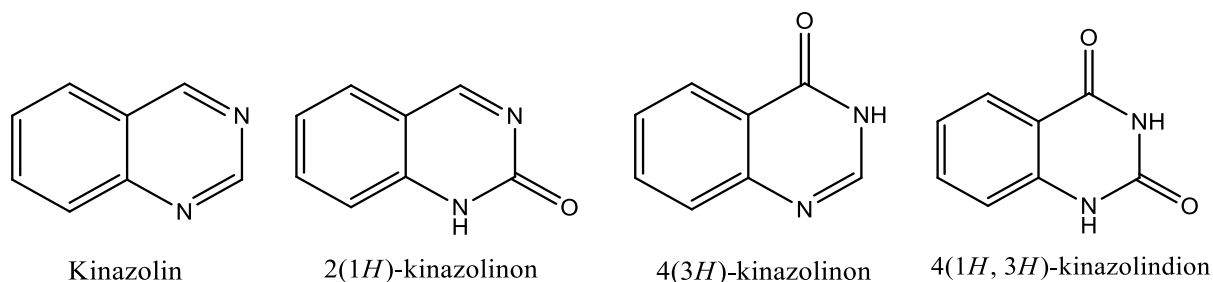


Slika 10 2-Cijano-3,4-dihidro-4-oksokinazolin (Asif, 2014).

Kinazolinoni se mogu podijeliti u pet kategorija s obzirom na položaj supstitucije na prstenu:

- 2-supstituirani-4(3*H*)-kinazolinoni,
- 3-supstituirani-4(3*H*)-kinazolinoni,
- 4-supstituirani-kinazolinoni,
- 2,3-disupstituirani-4(3*H*)-kinazolinoni i
- 2,4-disupstituirani-4(3*H*)-kinazolinoni (Mhaske i Argade, 2006).

Nadalje, kinazolinoni se prema položaju okso ili keto skupine svrstavaju u tri grupe: 2(1*H*)-kinazolinoni, 4(3*H*)-kinazolinoni i 2,4(1*H*, 3*H*)-kinazolinoni, što je prikazano **Slikom 11**.



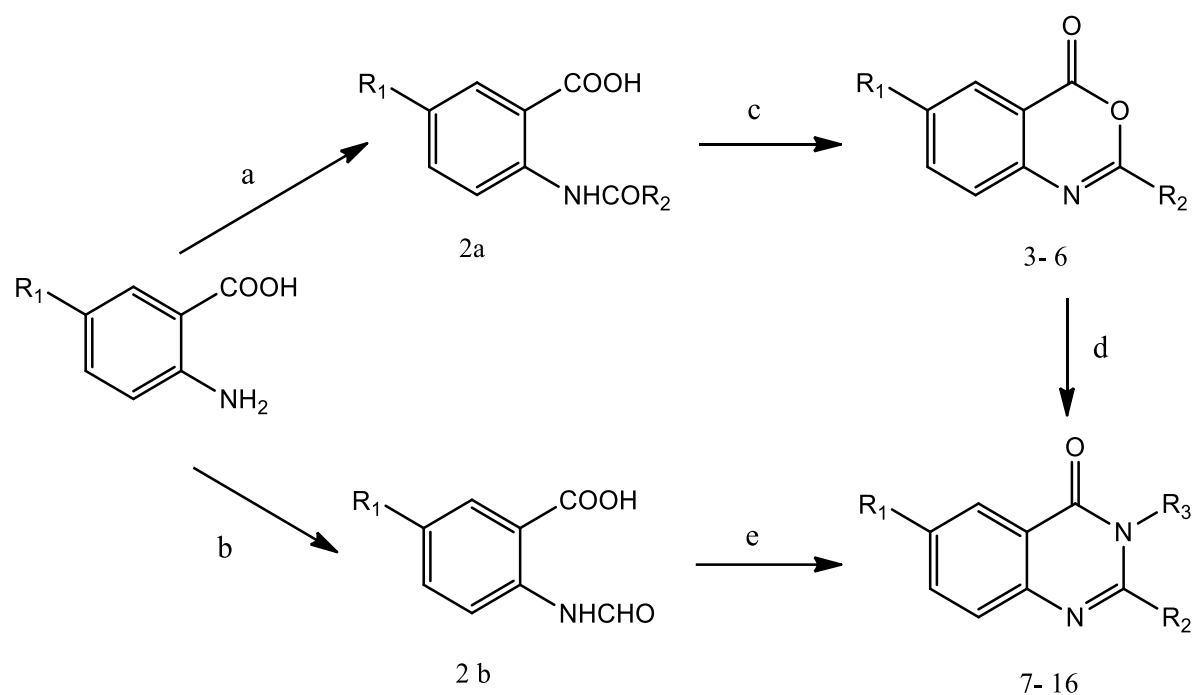
Slika 11 Podjela kinazolinona s obzirom na položaj okso ili keto skupine (Asif, 2014)

Od prirodnih derivata, daleko su najbrojniji 4(3*H*)-kinazolinoni, kao prirodni produkti ili pak kao intermedijeri u brojnim pretpostavljenim biosintetskim reakcijskim putevima (Mahato i sur., 2011).

2.2.1. Sinteza kinazolinona

Santagati i suradnici (1999) su proveli sintezu serije derivata 4-kinazolinona, tako što su izvršili supstituciju na položajima 2, 3 i 6. Put sinteze prikazan na **Slici 12** započinje reakcijom antranilne kiseline i kiselinskog klorida. Dobiveni supstituirani antranil podliježe ciklizaciji s vrućim acetanhidridom, rezultirajući nastajanjem intermedijernog spoja koji se naziva benzoksazin-4-on (**Slika 12**). Djelovanjem metilamina ili amonijaka na dobiveni supstituirani benzoksazon dobiju se različiti derivati kinazolinona. Kao što je vidljivo i na priloženoj **Slici 13**, dva su načina dobivanja derivata kinazolinona. Moguće je supstituirani antranil tretirati metilaminom ili cikloheksilaminom i u naknadnoj reakciji s fosforovim trikloridom dobiju se derivati 4-kinazolinona.

Nešto jednostavniji put sinteze podrazumijeva reakciju između antranilne kiseline i uree, kojom nastaje 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-diokso-kinazolin (Asif, 2014).



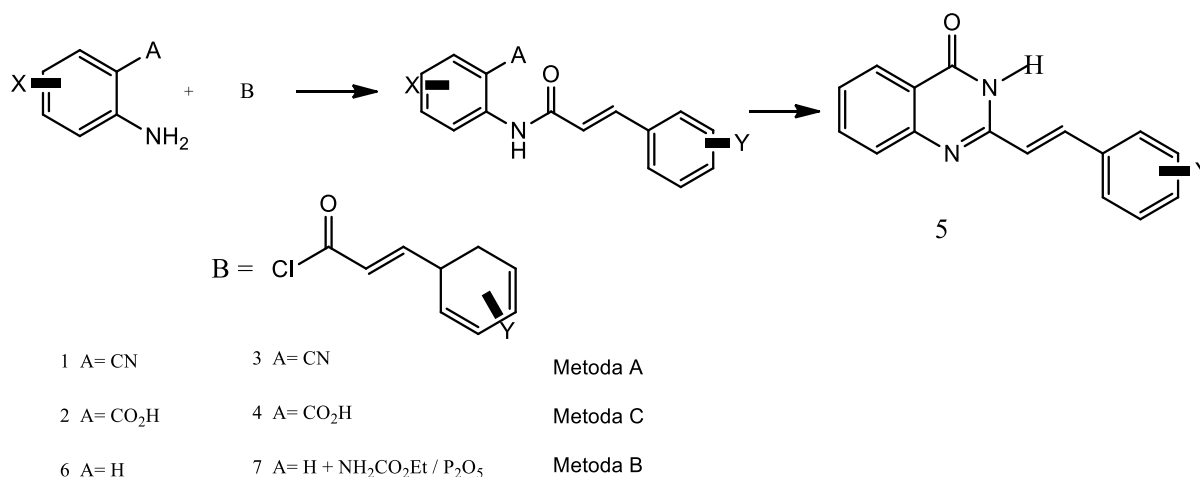
R₁ = H, Cl

R₂ = R₃ = H, Me, cHex

Reagensi: a) R₂COCl b) HCOOH c) Ac₂O d) R₃NH₂ e) R₃NH₂, PCl₃

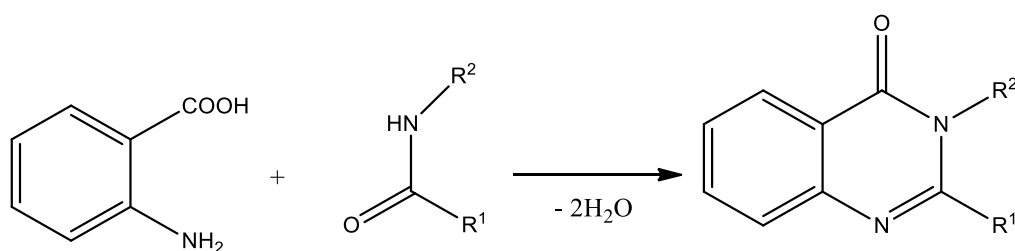
Slika 12 Put sinteze za dobivanje benzoksazona (3-6) i kinazolinona (7-16) (Santagati i sur., 1999).

Stvaranje kinazolininskog prstena veoma je interesantna tema brojnih znanstvenih radova. Tako Jiang i suradnici (1990) opisuju tri različita puta sinteze 2-stirilkinazolin-4(3*H*)-ona, ovisno o ishodišnom spoju. Sinteza navedenih spojeva prikazana je na **Slici 13**. Amidacijom antranilonitrila ili antranilne kiseline nastaje odgovarajući cinamid (3 i 4), koji (3) u kiselim uvjetima ciklizira u kinazolinon 5 (metoda A), a isti se može dobiti i kondenzacijom 4 s formamidom na 160 °C (metoda C). Nadalje, upotrebom supstituiranog anilina 6, nastaje cinamid 7, koji u reakciji s uretanom 8 u prisutnosti P₂O₅ na povišenoj temperaturi daje kinazolinon 5 (metoda B).



Slika 13 Sinteza 2-stirlikinazolin-4(3*H*)-ona (Jiang i sur., 1990)

4(3*H*)-kinazolinoni mogu se uspješno dobiti putem Niementowski sinteze kinazolinona: reakcijom kondenzacije antranilne kiseline i amida. Ishodišni put sinteze od svojega otkrića 1895. godine doživio je brojne preinake, te se kao početni spojevi upotrebljavaju i esteri antranilne kiseline i antranilamidi (Wiklund, 2004).

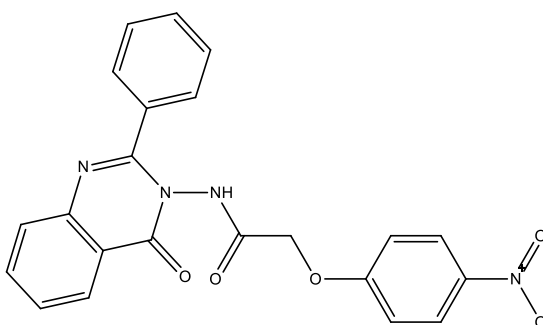


Slika 14 Put sinteze kinazolinona pomoću Niementowski reakcije (Wiklund, 2004)

2.2.2. Primjena kinazolinona

Kinazolinoni se intenzivno istražuju i svoju primjenu pronalaze u području medicinske kemije. Različiti derivati kinazolinona pokazuju potencijalno antihipertenzivno, antidepressivno te antihipnotično djelovanje (Santagati i sur., 1999). Brojni novo sintetizirani derivati kinazolinona na bazi tiosemikarbazida ispituju se i pokazuju dobre rezultate u antitumorskoj terapiji. U većini slučajeva antitumorsko djelovanje rezultat je antagonističkog djelovanja ili pak inhibicije rada različitog spektra kinaza i faktora rasta (Asif, 2014).

Derivati kinazolinona su također ispitani u svrhu antibakterijskog djelovanja. Tako npr. spoj iz serije 2-[2-(2,6-diklorfenil) amino] fenil metil-3-[(5-supstituirani fenil)1,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-amino]-6-jodkinazolin-4(3*H*)-on prikazan na **Slici 15**, u *in vitro* testiranju pokazuje bolje djelovanje u inhibiciji rasta bakterija *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* i *Cereus* nego li standardni lijek ampicilin (Desai i sur., 2007).

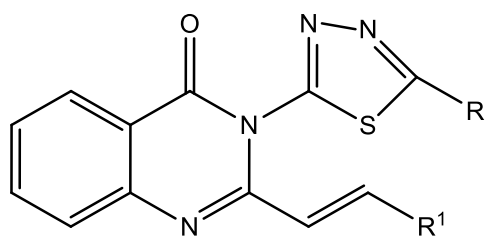


Slika 15 Spoj 2-[2-(2,6-diklorfenil) amino] fenil metil-3-[(5-supstituirani fenil)1,5-dihidro- 1*H*-pirazol- 3-amino]-6-jodkinazolin- 4(3*H*)-on (Desai i sur., 2007)

Nadalje, prijavljeno je nekoliko kinazolinonskih spojeva koji pokazuju potencijalno kemoterapeutsko djelovanje u liječenju tuberkuloze (TB). Tako je serija 2-alkiltio-6-jod-3 supstituiranih-kinazolin-4-ona testirana u *in vitro* uvjetima kako bi se ispitalo njihovo djelovanje protiv *Mycobacterium tuberculosis* rodova HRv. Većina testiranih spojeva pokazuje dobre i obećavajuće rezultate. Zabilježeno je kako se efikasnost postiže modifikacijom i prisutnošću hidrofobnih grupa (Omar i Ahmed, 2008).

Navodi se kako određeni derivati kinazolinona pokazuju u testnim uvjetima bolje analgetsko i protuupalno djelovanje od referentnog lijeka indometacina (Alafeefy i sur.,2010).

Serija derivata kinazolinona prikazana na **Slici 16** prvenstveno su ispitivani kao mogući lijekovi u liječenju depresije. Svi spojevi pokazuju antkonvulzijsko djelovanje, dok spoj a zapravo pokazuje identično djelovanje standardne terapije koju sačinjava fenitoin, karbamazepin, ali bez posljedica neurotoksičnosti (Jatav i sur., 2008).



a- c

	R	R ¹
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
b	4- Cl- C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
c	4- Cl- C ₆ H ₄	p- OCH ₃ C ₆ H ₅

Slika 16 Serija novosintetiziranih spojeva sa antidepresivnim djelovanjem

3. EKSPERIMENTALNI DIO

ZADATAK

Zadatak ovog rada bio je utvrditi je li eutektičko otapalo na bazi kolin-klorida pogodan medij za sintezu nekih kinazolin-4(3*H*)-ona. Osim mogućnosti kemijske sinteze u odabranom otapalu zadatak je utvrditi pod kojim uvjetima se odvija kemijska reakcija. Prvi korak podrazumijevao je sintezu derivata pomoću antranilne kiseline i odabranih izotiocijanata. Potom je cilj iste reakcije ponoviti i pomoću jodirane antranilne kiseline uz iste uvjete. Dobiveni spojevi su okarakterizirani pomoću više različitih metoda (tankoslojna kromatografija, temperatura tališta, spektar masa, ^1H NMR).

MATERIJALI I METODE

U eksperimentalnom radu korišteni su komercijalno dostupni reagensi i otapala. Upotrebljavani su bez dodatnog pročišćavanja, u izvornom stanju.

Kolin-klorid je dobavljen od *AcrosOrganics*-a (Kina), a urea od *Kemike* (Hrvatska).

Tijek kemijske reakcije, kontrola čistoće spojeva i preliminarna identifikacija spojeva obavljena je pomoću tankoslojne kromatografije na HF_{254} fluorescentnim silikagel pločama (Merck) pod UV 254 i 365 nm. Sastav mobilne faze za razvijanje kromatograma bio je benzen:acetone:oktano kiselina (8:1:1).

Sintetiziranim spojevima određena je točka tališta pomoću instrumenta *Electrothermal* (Elektrothermal, Velika Britanija).

Maseni spektri snimani su na spektrometru masa LC-MS/MS (API 2000, Applied Biosystems/MDS SCIEX, CA, USA).

^1H NMR spektri su dobiveni pomoću spektrometra Bruker Avance 600 MHz NMR (Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten, Njemačka) pri temperaturi 293 K u DMSO- d_6 kako je prijavljeno u radu Molnar i sur. (2017).

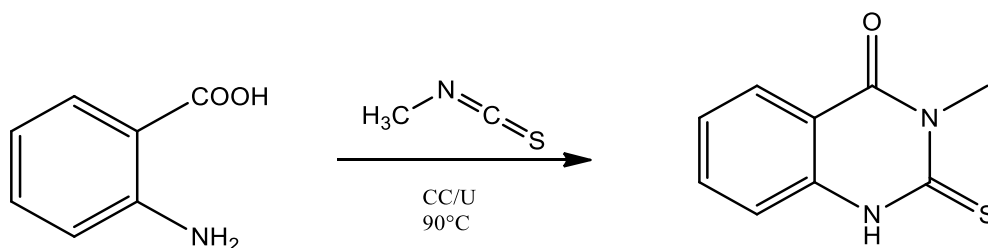
3.1.1. Priprava eutektičkog otapala

Eutektičko otapalo na bazi kolin-klorida i uree (1: 2) pripravljeno je miješanjem kolin-klorida (10 g, 0,07 mol) i uree (8,4 g, 0,14 mol), te zagrijavanjem smjese približno 15 min pri temperaturi 70 °C dok se ne dobije prozirna tekućina. Uslijedilo je hlađenje dobivene

smjese, te se ovako dobiveno otapalo koristilo u svim reakcijama kemijskih sinteza bez dodatnog pročišćavanja.

3.1.2. Priprava 3-metil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-ona (3a)

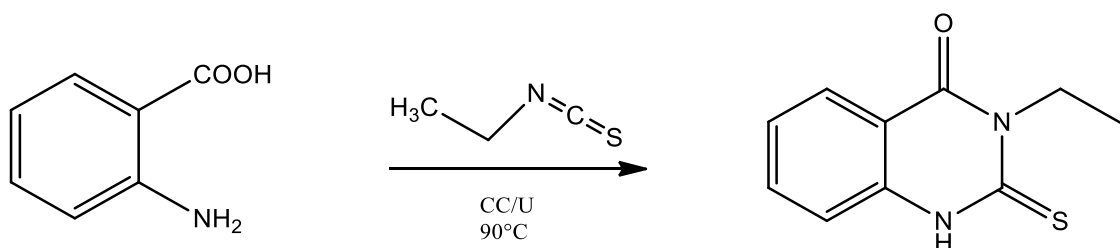
Prethodno pripravljenom eutektičkom otapalu CC/U dodana je antranilna kiselina (**1**) (1,37 g, 0,01 mol) i metilizotiocijanat (0,73 g, 0,01 mol), te je reakcijska smjesa zagrijavana uz miješanje do temperature 90 °C. Tijek reakcije praćen je na TLC-u. Po završetku reakcije smjesa se ohladi i dodaje se destilirana voda. Uslijed dodatka vode, nastali spojevi kristaliziraju, te su odvojeni filtracijom.



Slika 17 Priprava spoja 3-metil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-ona (**3a**).

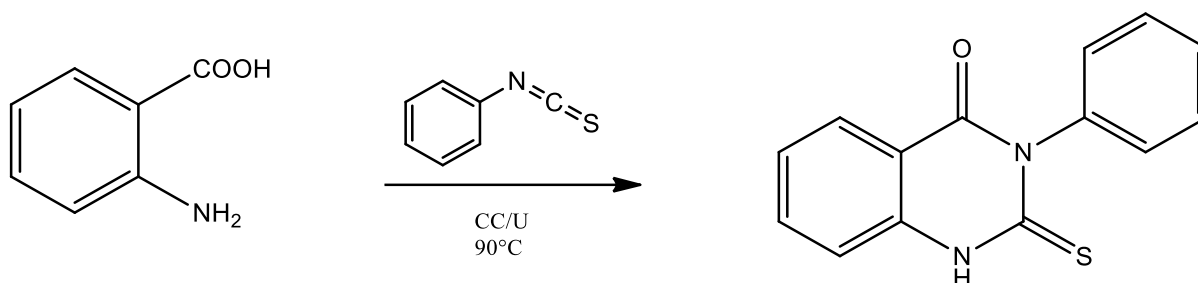
3.1.3. Priprava 3-etil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-ona (3b)

U eutektičko otapalo CC/U doda se smjesa antranilne kiseline (**1**) (1,37 g, 0,01 mol) i etilizotiocijanata (0,87 g, 0,01 mol) te se zagrijava na 90 °C. Pošto je reakcija završena, smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu. U reakcijsku smjesu je dodana destilirana voda, uslijed čega sintetizirani spoj kristalizira. Dobiveni kristali su zatim odfiltrirani i stavljeni na sušenje.

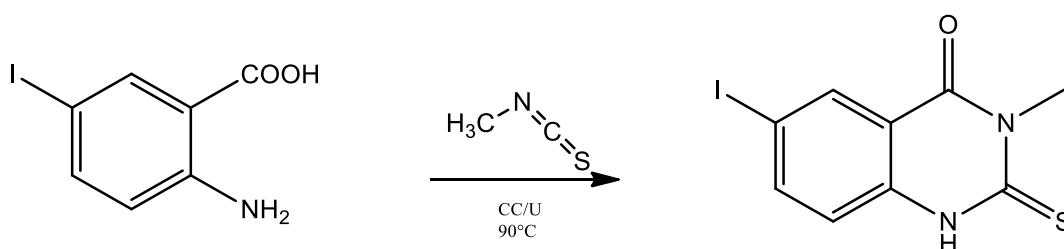


Slika 18 Priprava spoja 3-etil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**3b**).**3.1.4. Priprava 3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**3c**)**

U pripremljeno eutektičko otapalo dodana je smjesa antranilne kiseline (**1**) (1,37 g, 0,01 mol) i fenilizotiocijanata (1,35 g, 0,01 mol) te je sadržaj zagrijavan na magnetnoj miješalici do temperature od 90 °C. Tijek reakcije praćen je pomoću TLC. Po završetku reakcije produkt je izoliran dodatkom destilirane vode u smjesu, kristali su potom filtrirani i ostavljeni da se osuše.

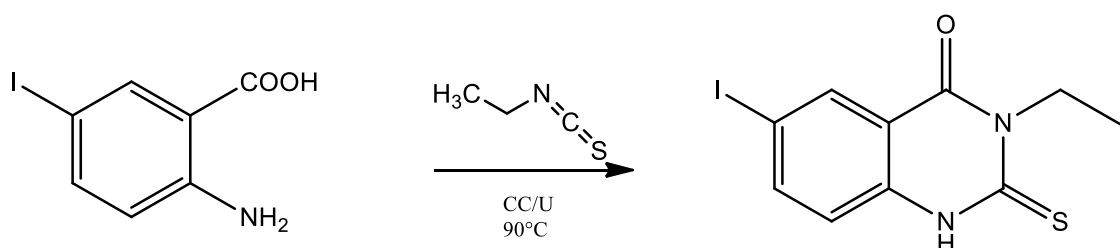
**Slika 19** Priprava spoja 3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**3c**).**3.1.5. Priprava 6-jod-3-metil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**4a**)**

Prethodno pripravljenom eutektičkom otapalu na bazi kolin-klorida i uree dodana je 5-jodantranilna kiselina (**2**) (1,8 g, 0,01 mol) i metilizotiocijanatom (0,5 g, 0,01 mol). Reakcijska smjesa je zagrijavana do temperature od 90 °C te je sam tijekom reakcije praćen pomoću TLC. Nakon iskorištenja reaktanata i potvrde na TLC-u kako je reakcija završena, produkt je izoliran dodatkom destilirane vode uz miješanje staklenim štapićem, sve do pojave kristala. Kristali su zatim odfiltrirani i ostavljeni na sušenju.

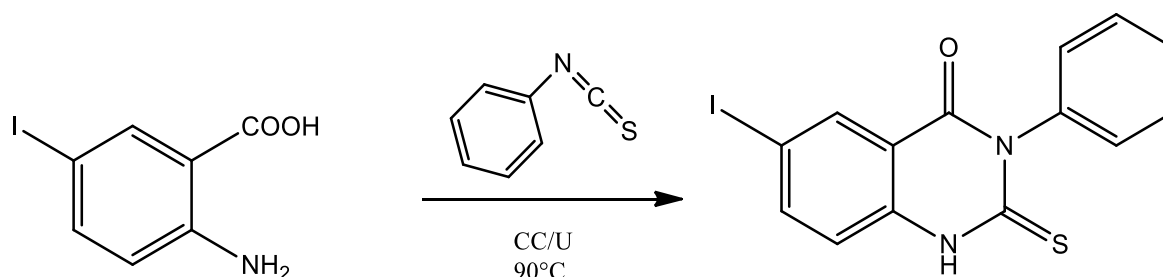


Slika 20 Priprava spoja 6-jod-3-metil-2-tio-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**4a**).**3.1.6. Priprava 3-etil-6-jod-2-tio-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**4b**)**

5-Jodantranilna kiselina (**2**) (1g, 0,01 mol) i etilizotiocijanat (0,33 g, 0,01 mol) dodani su u pripravljeno eutektičko otapalo i zagrijavani uz miješanje do 90 °C. Tijek reakcije praćen je pomoću TLC. Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu te je produkt izoliran ekstrakcijom pomoću DCM-a.

**Slika 21** Priprava spoja 3-etil-6-jod-2-tio-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**4b**).**3.1.7. Priprava 3-fenil-6-jod-2-tio-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**4c**)**

CC/U otapalu nakon pripreme dodana je 5-jodantranilna kiselina (**2**) (0,58 g, 0,01 mol) te fenilizotiocijanat (0,33 g, 0,01 mol) i smjesa je zagrijavana do temperature 90 °C. Tijek reakcije je praćen pomoću TLC-a. Nakon završetka reakcije sadržaj je ostavljen na hlađenje do sobne temperature. Produkt je izdvojen iz reakcijske smjese dodatkom destilirane vode, a izdvojeni kristali se odfiltriraju i ostave sušiti.

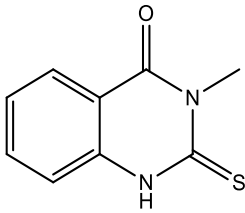
**Slika 22** Priprava spoja 3-fenil-6-jod-2-tio-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**4c**).

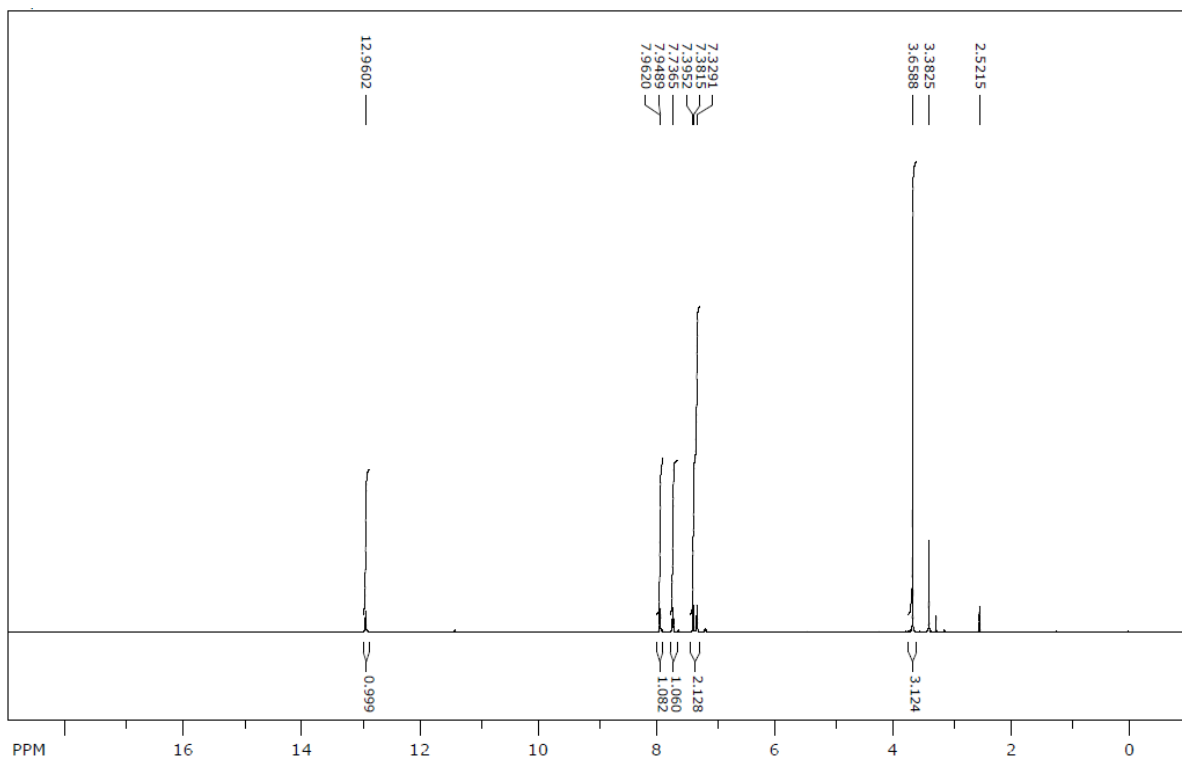
4. REZULTATI I RASPRAVA

DOBIVENI REZULTATI

Sintezom u eutektičkom otapalu na bazi kolin-klorida i uree dobiveni su sljedeći spojevi:

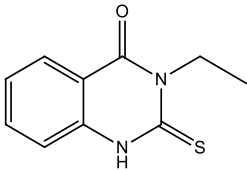
3-metil-2 tiokso-2,3 dihidrokinazolin-4(1H)-on (3a)

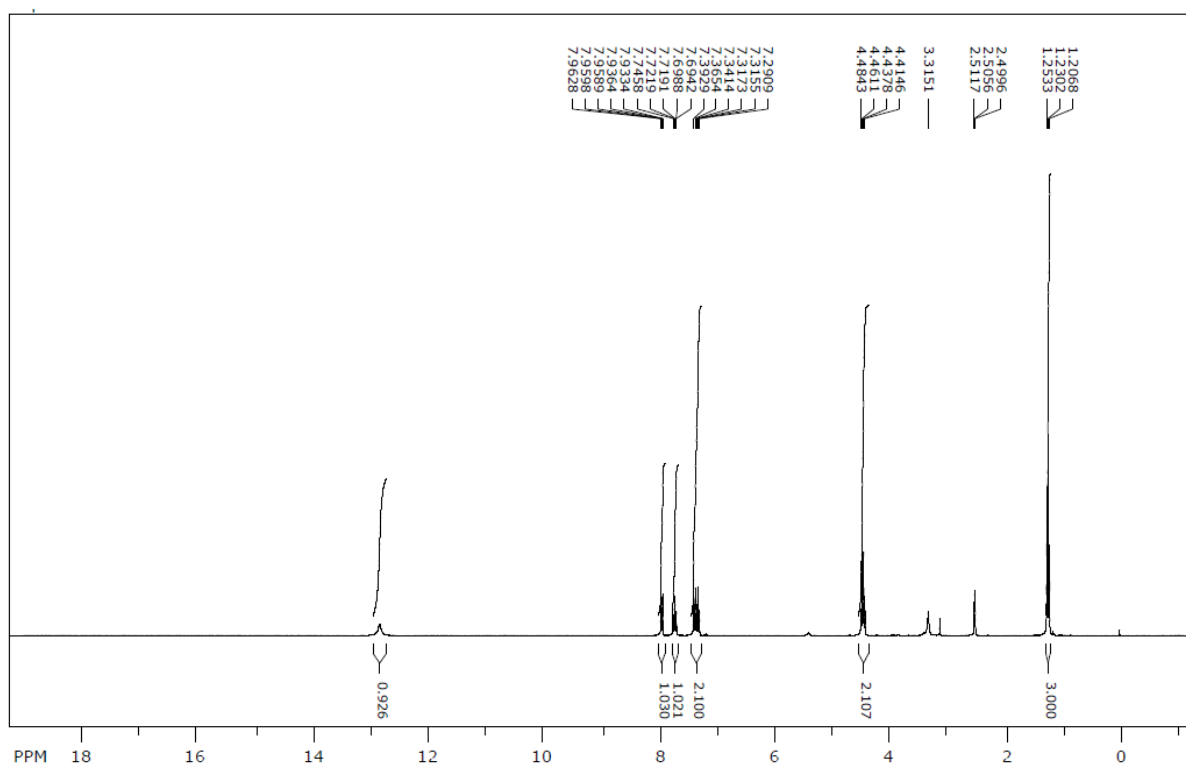
STRUKTURA	Iskorištenje	T_t	R_f	m/z
	68 %	263 °C (lit. 267 °C)	0,76	190, 90 (M-H ⁺) (192,72)
¹ H NMR (600 MHz DMSO-d ₆) 12,96 (1H, br.s., NH), 7,96-7,33 (4H, m, arom), 3,66 (3H, s, CH ₃)				

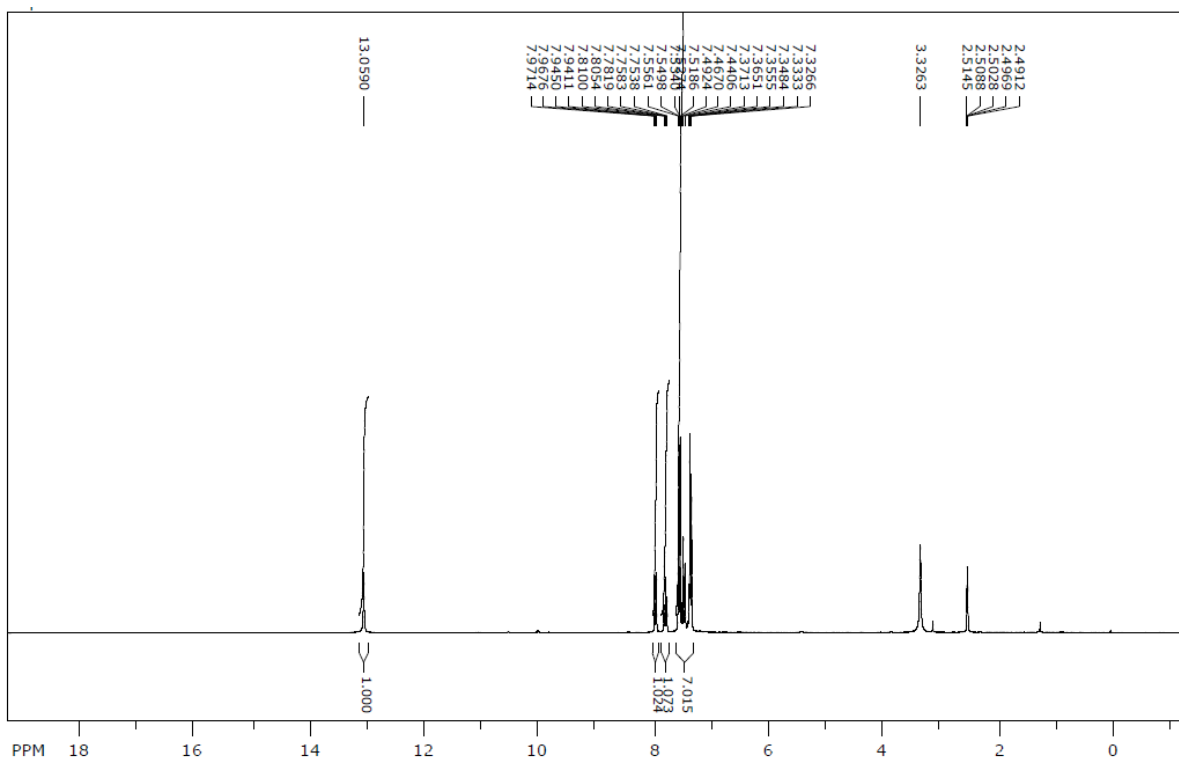


Slika 23 ¹H NMR spektar spoja 3a.

3-etil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin- 4(1*H*)-on (3b)

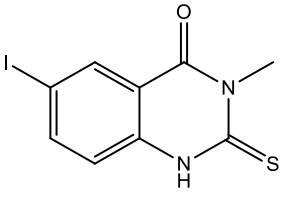
STRUKTURA	Iskorištenje	T_t	R_f	m/z
	72 %	255°C (lit. 250-251°C)	0,78	204,90 (M-H ⁺) (206,74)
¹ H NMR (600 MHz DMSO-d ₆) 12,86 (1H, br.s., NH), 7,96-7,29 (4H, m, $J=7.54$, arom), 4,41-4,48 (2H, m, $J=6,78$, CH ₂ CH ₃), 1,2-1,25 (3H, t, $J=6,97$, CH ₂ CH ₃)				

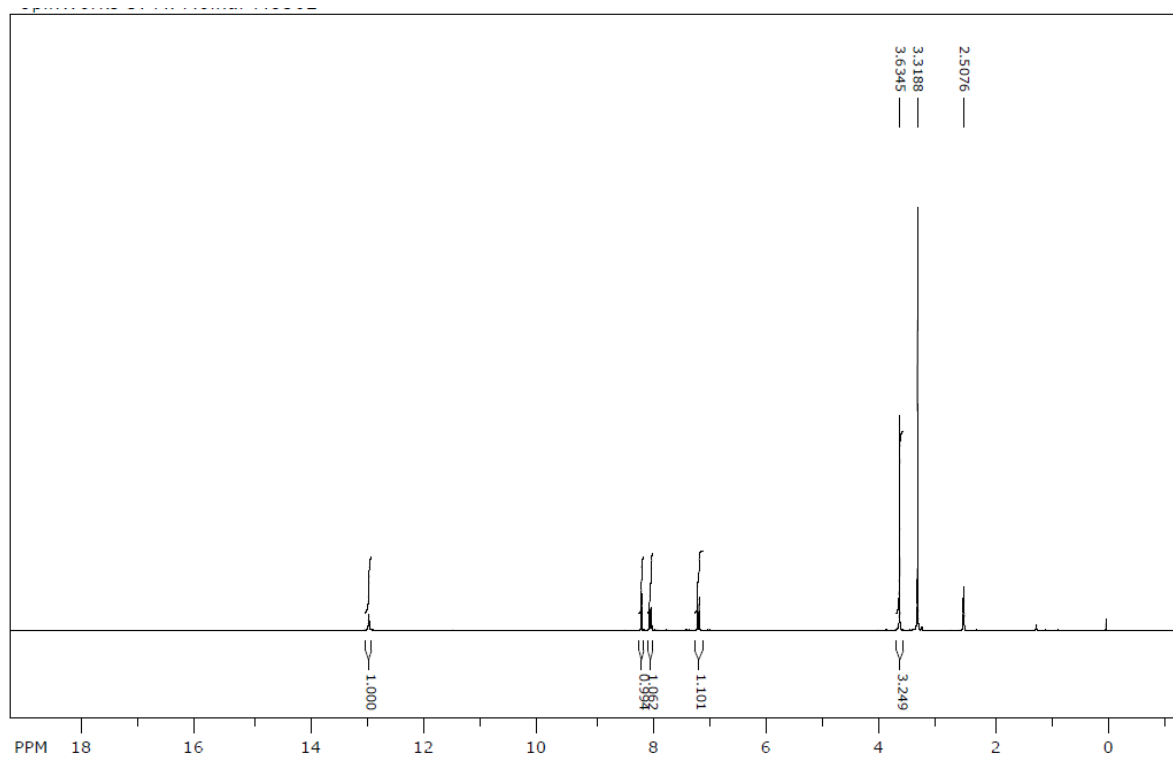
**Slika 24** ¹H NMR spektar spoja **3b**.



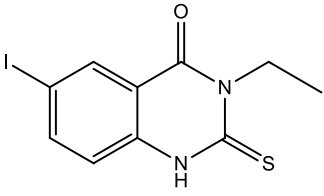
Slika 25 ^1H NMR spektar spoja **3c**.

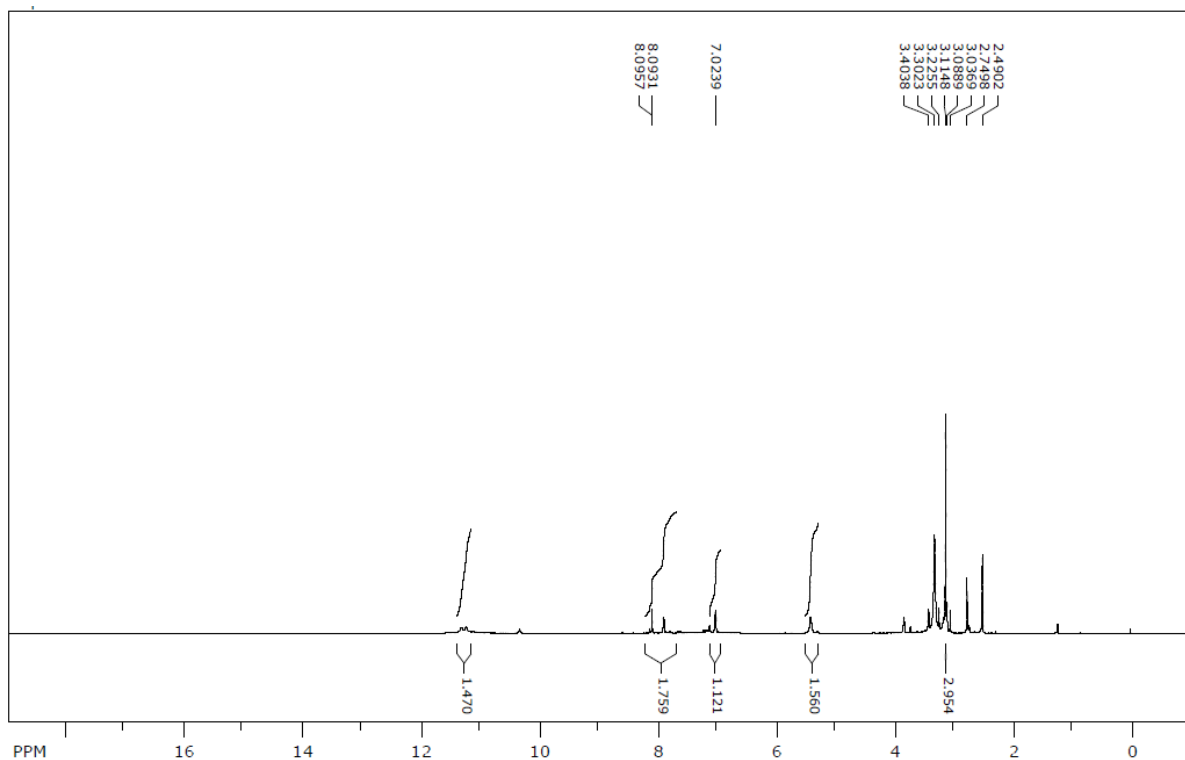
6-jod-3-metil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on (4a)

STRUKTURA	Iskorištenje	T_t	R_f	m/z
	73 %	271°C	0,82	316,80 (M-H ⁺) (319,63)
¹ H NMR (300 MHz DMSO-d ₆) 12,98 (1H, br.s., NH), 8,19-7,19 (3H, m, arom), 3,64 (3H, s, CH ₃)				

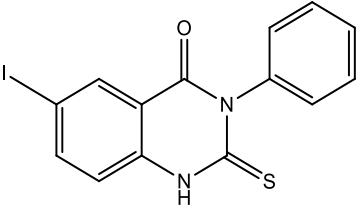
**Slika 26** ¹H NMR spektar spoja **4a**.

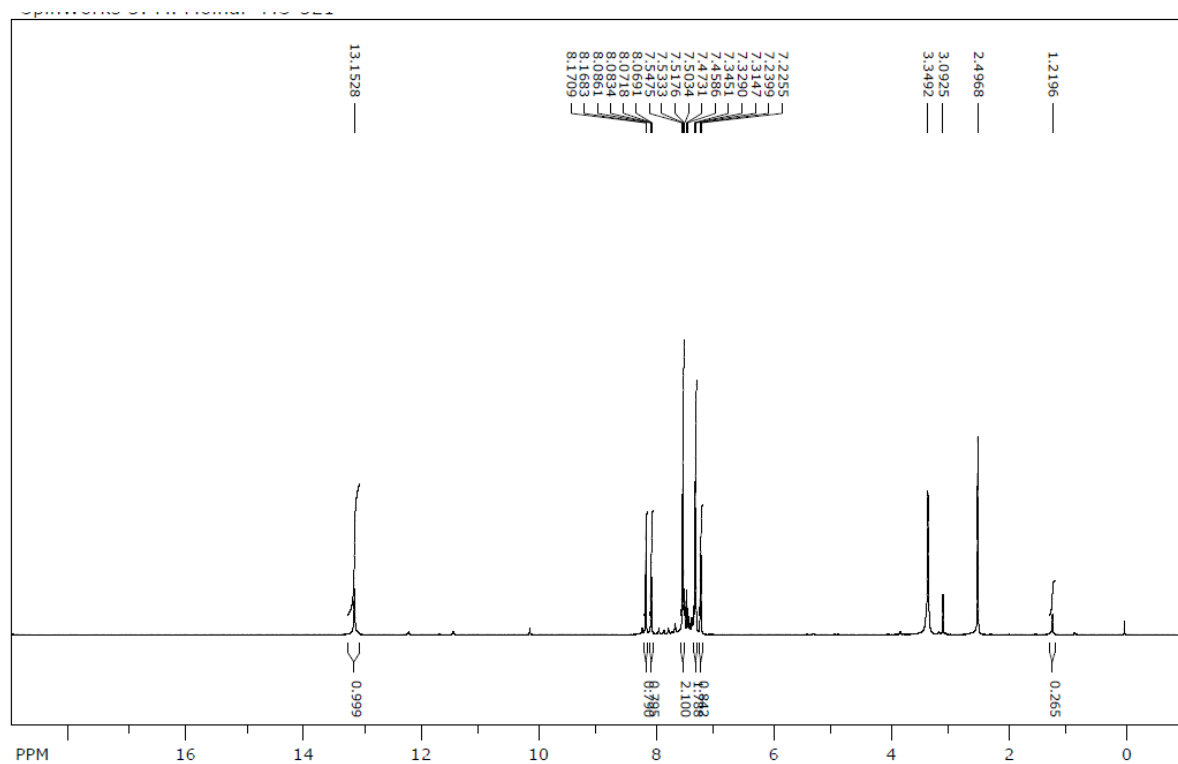
3-etil-6-jod-2-tio-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on (4b)

STRUKTURA	Iskorištenje	T_t	R_f	m/z
	10 %	281°C	0,88	331,00 (M-H ⁺) (333,65)
¹ H NMR (300 MHz DMSO-d ₆) 11,31 (1H, br.s., NH), 8,10-7,02 (3H, m, arom), 5,41 (2H, m, CH ₂ CH ₃), 3,12 (3H, t, CH ₂ CH ₃)				

**Slika 27** ¹H NMR spektar spoja **4b**.

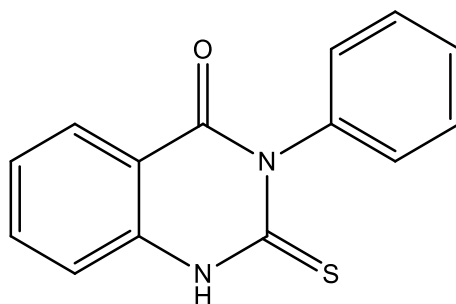
3-fenil-6-jod-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on (4c)

STRUKTURA	Iskorištenje	T_t	R_f	m/z
	40 %	>300°C (lit. 320-321°C)	0,78	379,10 (M-H ⁺) (381,07)
¹ H NMR (600 MHz DMSO-d ₆) 13,15 (1H, br.s., NH), 8,17-7,22 (7H, m, $J=8,80$, $J=8,07$, $J=1,47$, arom)				

Slika 28 ¹H NMR spektar spoja 4c.**RASPRAVA O REZULTATIMA ISTRAŽIVANJA**

Spoj **3c** molekularne mase 254,17 dobiven je djelovanjem fenilizotiocijanata na antranilnu kiselinu. Analizom na spektru masa dobiven je molekularni ion m/z 286,90 (M-H⁺). Nadalje, određena je točka tališta od >300 °C. ¹H NMR, je pokazao postojanje pikova karakterističnih za aromatske protone (7,97- 7,27 ppm), te pik na 13,01 ppm koji nedvojbeno pripada

protonu iz NH skupine kinazolinonskog prstena, ujedno i potvrđujući da sam kinazolinon postoji u formi tiona. Gore navedenim je nedvojbeno potvrđena uspješna sinteza željenog spoja. Dobiveni spoj (**Slika 29**) nije dodatno pročišćavan. Osim toga, sama reakcija je tekla iznimno brzo jer je praćenjem na TLC već nakon 15 min vidljivo stvaranje produkta. Ipak do završetka reakcije proteklo je 3 sata. Reakcijskoj smjesi nisu dodavani nikakvi katalizatori, koji se inače koriste u konvencionalnoj sintezi ovih spojeva (Alaafely, 2015; Li i sur., 2012).



Slika 29 Spoj 3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidrokinzolin-4(1*H*)-on (**3c**).

Pošto je uspješno izvršena navedena sinteza, pokušalo se na antranilnu kiselinu djelovati s metilizotiocijanatom, prema Molnar i suradnici (2017). Dobiveni spoj 3-metil-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-on molekularne mase 192,72 je potvrđen na spektru masa, molekularnim ionom m/z 190,90 ($M-H^+$). Određena je točka tališta 263 °C, koja odgovara literaturnim podacima gdje je za isti spoj objavljen podatak od 267 °C (Capuano i Zander, 1966). 1H NMR spektar je pokazao karakteristične pikove za aromatske protone (7,33-7,96 ppm), te proton iz –NH skupine (12,96 ppm), uz još dodatne alifatske protone koje i pripadaju metilnoj skupini, a karakterizira ih pomak od 3,66 ppm. Reakcija je obavljena pri bazičnom pH otapala, iako je u propisu prema Butler i Partridge (1959) navedeno odvijanje reakcije pri sniženom pH (dodatak 6 mL octene kiseline). Isto tako, reakcijska se odvijala pri 90 °C, što je gotovo duplo manje od 150 °C, koliko je iznosila temperatura reakcije u navedenom radu.

Djelovanjem etilizotiocijanata na antranilnu kiselinu dobije se spoj **3b**, molekularne mase 206,74 okarakteriziran molekularnim ionom m/z 204,90 ($M-H^+$) na spektru masa, te mu je određena i točka tališta koja iznosi 251 °C i podudara se s literaturom (Lakhan i Srivastava,

1993), gdje je za isti spoj određena točka tališta u temperaturnom rasponu 250-251 °C. ^1H NMR spektar je pokazao karakteristične pikove za aromatske protone (7,29-7,96 ppm), te proton iz $-\text{NH}$ skupine (12,86 ppm), uz još dodatne alifatske protone koje i pripadaju etilnoj skupini (4.41-4.48 ppm CH_2CH_3 i 1.2-1.25 ppm za CH_2CH_3).

Poštujući unaprijed prijavljen postupak pripreme spojeva prema El-Azab (2007) i prethodno opisane postupke sinteze u CC/U eutektičkom otapalu se na 5-jodantranilnu kiselinu djelovalo s fenilizotiocijanatom. Dobiveni spoj molekularne mase 381,08 je okarakteriziran na spektru masa molekularnim ionom m/z 312,90 ($\text{M}-\text{H}^+$). Određena mu je i točka tališta koja u ovom slučaju iznosi više od 300 °C, dok se u literaturi (El-Azab, 2007) pronalazi temperaturni raspon 320-321 °C. ^1H NMR spektar je pokazao karakteristične pikove za aromatske protone (7,24-8,18 ppm), te proton iz $-\text{NH}$ skupine (13,1 ppm). Sama reakcija odvija se brzo jer već nakon 30 min i praćenja na TLC se jasno vidi kako su svi reaktanti izreagirali.

Djelovanjem metilizotiocijanata na 5-jodantranilnu kiselinu nastaje spoj **4a**, molekularne mase 319,63 potvrđen na spektru masa molekularnim ionom m/z 316,80 ($\text{M}-\text{H}^+$). Okarakteriziran je i točkom tališta koja iznosi 271 °C, te ^1H NMR-om, koji je pokazao pikove za aromatske protone (7,19-8,19 ppm), proton iz $-\text{NH}$ skupine (12,98 ppm), te alifatske protone koji pripadaju $-\text{CH}_3$ skupini (3,64 ppm) Zapravo je ova sinteza posebna i po tome što je provedena pri uvjerljivo najnižoj temperaturi, uspoređujući temperature ovdje navedenih reakcija, pri 61 °C.

3-Etil-6-jod-2-tiokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-on molekularne mase 333,65 pripravlja se reakcijom 5-jodantranilne kiseline i etilizotiocijanata, što je potvrđeno spektrom masa i molekularnim ionom m/z 331,00 ($\text{M}-\text{H}^+$). Određena je točka tališta od 281 °C. ^1H NMR spektar je pokazao pikove za aromatske protone (7,02-8,10 ppm), proton iz $-\text{NH}$ skupine (11,31 ppm), te alifatske protone koji pripadaju etilnoj skupini (5.41 ppm za CH_2CH_3 i 3.12 ppm za CH_2CH_3).

Prilikom sinteze spojeva korišteni su molarni omjeri reaktanata 1: 1. Isto tako literaturno se spominje upotreba katalizatora; primjerice Kotgire i suradnici (2010) prijavljuju propis za dobivanje 2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona uz upotrebu etilkloracetata i natrijevog hidrida, dok Santagati i suradnici (1999) koriste 33 % otopinu NH_3 u suvišku i 40 % otopinu metilamina u

sintezi serije kinazolin-4(3*H*)-ona. Sve reakcije u ovome radu su uspješno provedene i bez njih.

Cilj ovoga rada je bilo sintetizirati seriju kinazolin-4(3*H*)-ona i ustvrditi je li eutektičko otapalo na bazi kolin-klorida i uree pogodan medij za tu namjenu. Osim što su reakcije uspješno provedene, prilikom rada nije bilo potrebe za opasnim kemikalijama; izuzev upotrebe izotiocijanata koji su polazni reaktanti. Smanjena je potrošnja energije budući su se reakcije odvijale u kraćem vremenu i pri nižim temperaturama. Pripremljeno eutektičko otapalo je viskozno te je njegova temperatura održavana na 50 °C, kako bi se smanjila viskoznost i lakše miješali reaktanti.

Tijek reakcije praćen je pomoću tankoslojne tekućinske kromatografije i nedvojbeno je utvrđeno znatno kraće vrijeme reakcija, ukoliko se pogleda primjer Patel i suradnika (2010) gdje je reakcija trajala 8-10 sati. Za spojeve sintetizirane u radu bilo je potrebno 2-4 sata.

Reakcije bi se mogle još dodatno optimirati u cilju dobivanja što većeg iskorištenja, s obzirom na omjer reaktanti:otapalo, temperaturu reakcije, upotrebu drugih eutektičkih otapala i sl., što će svakako biti predmetom daljnjeg istraživanja. Nadalje, sintetizirani spojevi i njihovi slični analozi se vrlo često koriste kao polazni spojevi u sintezi novih heterocikličkih spojeva s potencijalnom biološkom aktivnošću, te je njihova učinkovitija sinteza primjenom zelene kemije od iznimne važnosti.

5. ZAKLJUČCI

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Primijenjeno eutektičko otapalo kolin-klorid:urea (1:2) pogodno je za sintezu derivata kinazolin-4(3*H*)-ona.
2. Uspješno je sintetizirano 6 spojeva, u relativno kratkom vremenu, bez upotrebe katalizatora.
3. Sintetizirani spojevi nisu trebali dodatno pročišćavanje i vrlo su jednostavno izolirani.
4. Kemijske reakcije odvijale su se u jednom koraku.
5. Temperature pri kojima se odvija sinteza su relativno niske, a zbog kratkog vremena same reakcije uvelike se štedi energija i troškovi.

6. LITERATURA

- Abbott AP, Boothby D, Capper G, Davies DL, Rasheed RK: Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids. *Journal of American Chemical Society* 126:9142-9147, 2004.
- Abbott AP, Capper G, Davies DL, Rasheed RK, Tambyrajah : Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chemical Communications* 1:70-71, 2003.
- Abbott AP, Capper G, Gray S: Design of improved deep eutectic solvents using hole theory. *ChemPhysChem* 7:803-806, 2006.
- Alafeefy AM, Kadi AA, Al- Deeb OA, El- Tahir KEH, Al- Jaber NA: Synthesis, analgesic and anti-inflammatory evaluation of some novel quinazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45:4947-4952, 2010.
- Asif M: Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazoline and quinazolinone derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry* 2014:27, 2014.
- Azizi N, Dezfolli S, Hashemi MM: Chemoselective synthesis of xanthenes and tetraketones in a choline chloride-based deep eutectic solvents. *Comptes Rendus Chimie* 16:997-1001, 2013.
- Azizi N, Yadollahy Z, Rahimzadeh Oskooee A: An atom-economic and odorless Thia- Michael addition in a deep eutectic solvent. *Tetrahedron* 55:1722-1725, 2014.
- Brachmachari G: *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*. ELSEVIER, Amsterdam, 2015.
- Butler K, Partridge MW: Cyclic amidines. Part VIII. Derivatives of 12H-6:7:12a-triazabenz[a]anthracene and 5aH-5:6:11a-triazanaphthacene. *Journal of Chemical Society* 0:1512-1520, 1959.
- Capuano L, Zander M: Über die katalytische Wirkung der Diazoalkane als Protonenüberträger: Bildung von Benzoxazinen, Benzothiazinen, Chinazolinen und Phenylglycinamidensowie ihren Benzologen. *Chemische Berichte* 99:3085–3096, 1966.
- Desai NC, Shihora PN, Moradia DL: Synthesis and characterization of new quinazolines as potential antimicrobial agents. *Indian Journal of Chemistry* 46:550-553, 2007.
- El- Azab AS: Synthesis of some new substituted 2-mercaptoquinazoline analogs as potential antimicrobial agents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 182:333-348, 2007.
- Fischer V: Properties and applications of deep eutectic solvents and low- melting mixtures. *Doktorski rad*. Fakultet za kemiju i farmaciju, Regensburg, 2015

- Handy TS: Deep eutectic solvents in organic synthesis. U *Ionic liquids- current state of the art*, str. 59-92. InTech, 2015
- Jatav V, Mishra P, Kashaw S, Stables JP: Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substitued-1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 445:135-141, 2008.
- Jiang JB, Hesson DP, Dusak BA, Dexter DL, Kang GJ, Hamel E: Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinazolin-4(3H)-ones, a new class of antimitotic and anticancer agents which inhibit tubulin polymerization. *Journal of Medicinal Chemistry* 33:1721-1728, 1990.
- Keshavazipour F, Tavakol H: Deep eutectic solvent as a recyclable catalyst for three-component synthesis of β -amino carbonyls. *Catalysis Letters* 145:1062-1066, 2015.
- Kotgire SS, Mahajan SK, Amrutkar SV, Bhagat UD: Synthesis of ethyl 2-(2-methyl-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl) acetate as important analog and intermediate of 2,3-disubstituted quinazolinones. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2:518-520, 2010.
- Lakhan R, Srivastava M: A convenient preparation of 2-thioxo-4(3H)-quinazolinones. *Proceedings of the Indian Academy of Sciences (Chemical Sciences)* 105:11-17, 1993.
- Li H, Wang JP, Yang F, Liu T, Qiu WW, Li JY, Li J, Tang J: Design, synthesis and biological activity evaluation of 2-mercapto-4(3H)-quinazolinone derivatives as novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Heterocycles* 85:1897-1911, 2012.
- Mahato AK, Srivastava B, Nithya S: Chemistry structure activity relationship and biological activity of quinazoline- 4(3H)-one derivatives. *Inventi Rapid: MedChem* 2011:7, 2011.
- Mhaske SB, Argade NB: The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron* 62:9787-9826, 2006.
- Molnar M, Klenkar J, Tarnai T: Eco- friendly rapid synthesis of 3-substitued-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones in choline chloride based deep eutectic solvent. *Journal Synthetic Communications* 47:1040-1045, 2017.
- Omar A, Ahmed MA: Synthesis of some new 3H-quinazolin-4-one derivatives as potential antitubercular agents. *World Applied Science Journal* 5:94-99, 2008.
- Phadtare SB, Jarag KJ, Shankarling GS: Greener protocol for one pot synthesis of coumarin styryl dyes. *Dyes and Pigments* 97:105-112, 2013.
- Rapić V: *Nomenklatura organskih spojeva*. Školska knjiga, Zagreb, 2004.
- Santagati NA, Bousquet E, Spadaro A, Ronsisvalle G: 4-Quinazolinones: synthesis and reduction of prostaglandin E₂ production. *Il Farmaco* 54:780-784, 1999.
- Singh B, Lobo H, Shankarling G: Selective N-alkylation of aromatic primary amines catalyzed by bio-catalyst or deep eutectic solvent. *Catalysis Letters* 141:178-182, 2011.

- Smith LE, Abbot PA, Ryder KA: Deep eutectic solvents (DES) and their applications. *Chemical Reviews* 114:11060-11082, 2014.
- Wiklund P: *Synthesis of heterocycles from antranilic acid and its derivatives*. Karolinska University Press, Stockholm, 2004.
- Zhang Q, Vigier KO, Royer S, Jerome F: Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society Reviews* 41:7108-7146, 2012.

