

Sinteza derivata kinazolinona u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima primjenom odabranih metoda zelene kemije

Komar, Mario

Doctoral thesis / Doktorski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:255868>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Mario Komar

**SINTEZA DERIVATA KINAZOLINONA U
NISKOTEMPERATURNIM EUTEKTIČKIM
OTAPALIMA PRIMJENOM ODABRANIH METODA
ZELENE KEMIJE**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2022.



University of Zagreb
FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

Mario Komar

**SYNTHESIS OF QUINAZOLINONE DERIVATIVES
IN DEEP EUTECTIC SOLVENTS USING
SELECTED GREEN CHEMISTRY METHODS**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2022



Sveučilište u Zagrebu
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Mario Komar

**SINTEZA DERIVATA KINAZOLINONA U
NISKOTEMPERATURNIM EUTEKTIČKIM
OTAPALIMA PRIMJENOM ODABRANIH METODA
ZELENE KEMIJE**

DOKTORSKI RAD

Mentori:
izv. prof. dr. sc. Maja Molnar
prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

Zagreb, 2022.



University of Zagreb
FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

Mario Komar

**SYNTHESIS OF QUINAZOLINONE DERIVATIVES
IN DEEP EUTECTIC SOLVENTS USING
SELECTED GREEN CHEMISTRY METHODS**

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

PhD. Maja Molnar, Associate Professor
PhD. Tatjana Gazivoda Kraljević, Full Professor

Zagreb, 2022

❖ Bibliografski podaci:

- ❖ UDK: 547.856:66.061:502(043.3)
- ❖ Znanstveno područje: prirodne znanosti
- ❖ Znanstveno polje: kemija
- ❖ Znanstvena grana: primijenjena kemija
- ❖ Institucija: Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju
- ❖ Voditelji rada:
 - izv. prof. dr. sc. Maja Molnar, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
 - prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
- ❖ Broj stranica: 165
- ❖ Broj slika: 32
- ❖ Broj tablica: 25
- ❖ Broj literaturnih referenci: 190
- ❖ Datum obrane: 4. studenoga 2022.
- ❖ Sastav povjerenstva za obranu:
 - prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
 - prof. dr. sc. Marijana Hranjec, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
 - prof. dr. sc. Vesna Rastija, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Fakultet agrobiotehničkih znanosti Osijek
- ❖ Rad je pohranjen u:
 - Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, Hrvatske bratske zajednice bb;
 - Knjižnici Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Marulićev trg 20.

Tema doktorskog rada odobrena je na sjednici Fakultetskog vijeća Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije 25. listopada 2021. i potvrđena na sjednici Senata Sveučilišta u Zagrebu 25. siječnja 2022.

Ovaj rad je izrađen u sklopu projekta *Zelene tehnologije u sintezi heterocikličkih spojeva* (UIP-2017-05-6593) Hrvatske zaklade za znanost.

Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Maji Molnar, na odabranoj temi, konstruktivnim raspravama, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog doktorskog rada.

Također se zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Tatjani Gazivodi Kraljević, na usmjeravanju, savjetima i pomoći oko pisanja doktorskog rada te svih formalnosti oko poslijediplomskog studija.

Veliko hvala svim članovima Zavoda za primijenjenu kemiju i ekologiju Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, kao i ostalim zaposlenicima Fakulteta.

Iskreno hvala djelatnicima Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu na pomoći i druženjima tijekom radionica.

Srdačno hvala svim prijateljima i kolegama.

I na kraju, najveće hvala obitelji na pomoći, savjetima i potpori.

SAŽETAK

U okviru doktorskog rada sintetizirani su 2,3-disupstituirani (**1** – **130**) i 3-supstituirani derivati kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**) u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima s ciljem njihove primjene u sintezi heterocikala. Sinteze derivata kinazolin-4(3*H*)-ona provedene su konvencionalno, potpomognute mikrovalovima i ultrazvukom te mehanokemijskim reakcijama. Niskotemperaturna eutektička otapala za sintezu novih spojeva priređena su miješanjem kolin-klorida (ChCl) i različitih amida, karboksilnih kiselina, ugljikohidrata i alkohola u određenom molarnom omjeru. Optimiranje reakcijskih uvjeta za svaku klasu spojeva provedeno je na odabranoj modelnoj reakciji izborom najpovoljnijeg niskotemperaturnog eutektičkog otapala, volumena otapala, temperature i vremena trajanja reakcije. Pri optimiranju mehanokemijske sinteze ispitan je dodatno i utjecaj količine kuglica. Derivati 2-merkaptio-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**) sintetizirani su u otapalu ChCl : urea reakcijom antranilne kiseline i alifatskih te aromatskih izotiocijanata konvencionalno s iskorištenjima 19 – 76 %, sintezom potpomognutom mikrovalovima u iskorištenjima 10 – 49 %, sintezom potpomognutom ultrazvukom u iskorištenjima 17 – 64 % i mehanokemijskom sintezom s iskorištenjima 48 – 88 %. 2-metil-3-supstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni (**51** – **87**) sintetizirani su reakcijom 2-metilbenzoksazin-4-ona i aromatskih amina te hidrazida kumarina i piridin-2,6-dikarbohidrazida u otapalu ChCl : urea konvencionalno s iskorištenjima 17 – 77 %, sintezom potpomognutom mikrovalovima (10 – 41 %), sintezom potpomognutom ultrazvukom (15 – 56 %) i mehanokemijskom sintezom (45 – 87 %). Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) sintetizirane su u otapalu ChCl : malonska kiselina reakcijom 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona i aromatskih aldehida konvencionalno u iskorištenjima 63 – 97 %, sintezom potpomognutom mikrovalovima (39 – 68 %), sintezom potpomognutom ultrazvukom (40 – 80 %) te mehanokemijskom sintezom u visokim iskorištenjima 79 – 97 %. Trokomponentnim reakcijama antranilnih kiselina, trimetilortoformijata i aromatskih amina u otapalu ChCl : urea detektirani su 3-supstituirani derivati kinazolin-4(3*H*)-ona (**130** – **136**) u tragovima. Najbolja iskorištenja reakcija u sintezi 2,3-disupstituiranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **130**) dobivena su mehanokemijskom sintezom koju karakteriziraju najkraće vrijeme reakcije i čistoća izoliranih produkata. Zatim slijedi konvencionalna sinteza, sinteza potpomognuta ultrazvukom i s najmanjim iskorištenjem sinteza potpomognuta mikrovalovima. Korištenjem niskotemperaturnih eutektičkih otapala u sintezi smanjen je štetan utjecaj na okoliš organskih otapala i katalizatora, skraćeno je vrijeme trajanja reakcija, jednostavna je izolacija i

pročišćavanje produkata te omogućeno recikliranje otapala. Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su ^1H - i ^{13}C -NMR spektroskopijom te masenom spektrometrijom.

Ključne riječi: niskotemperaturna eutektička otapala; kinazolin-4(3*H*)-oni; sinteza potpomognuta mikrovalovima, sinteza potpomognuta ultrazvukom; mehanosinteza

SUMMARY

In the doctoral thesis 2,3-disubstituted (**1** – **130**) and 3-substituted quinazolin-4(3*H*)-one derivatives (**130** – **136**) are synthesized in deep eutectic solvents to investigate their application in the synthesis of heterocycles. Syntheses of quinazolin-4(3*H*)-one derivatives were performed conventionally, by microwave-assisted and ultrasound-assisted synthesis and mechanochemical reactions as well. Deep eutectic solvents for the synthesis of new compounds were prepared by mixing of choline chloride (ChCl) with various amides, carboxylic acids, carbohydrates and alcohols in a specific molar ratio. The optimization of the reaction conditions for each class of compounds was carried out on the selected model reaction by choosing the most favourable deep eutectic solvents, volume, temperature and reaction time. The influence of the amount of balls in mechanochemical synthesis was also optimized. 2-mercapto-3-substituted quinazolin-4(3*H*)-one derivatives (**1** – **50**) were synthesized in ChCl: urea deep eutectic solvent by reaction of anthranilic acids and aliphatic and aromatic isothiocyanates conventionally with yields 19 – 76%, by microwave-assisted synthesis (10 – 49%), by ultrasound-assisted synthesis (17 – 64%) and by mechanochemical synthesis (48 – 88%). 2-methyl-3-substituted quinazolin-4(3*H*)-one derivatives (**51** – **87**) were synthesized by the reaction of 2-methylbenzoxazin-4-one and aromatic amines and coumarinyl hydrazides and pyridine-2,6-dicarbohydrazide in ChCl: urea conventionally with yields 17 – 77%, by microwave-assisted synthesis (10 – 47%), by ultrasound-assisted synthesis (15 – 56%) and by mechanochemical synthesis (45 – 87%). Quinazolin-4(3*H*)-one Schiff bases (**88** – **130**) were synthesized in ChCl: malonic acid from 3-amino-2-methylquinazolin-4(3*H*)-ones and aromatic aldehydes conventionally with yields 63 – 97%, by microwave-assisted synthesis (39 – 68%), by ultrasound-assisted synthesis (40 – 80%) and by mechanochemical synthesis with high yields 79 – 97%. 3-substituted quinazolin-4(3*H*)-one derivatives (**130** – **136**) were detected in traces obtained by a three-component reaction of anthranilic acids, trimethyl orthoformate and aromatic amines. The best yields of the reactions in the synthesis of 2,3-disubstituted quinazolin-4(3*H*)-one derivatives (**1** – **130**) were obtained by mechanochemical synthesis, which is characterized by the shortest reaction time and the purity of the isolated products. Lower yields were obtained with conventional synthesis, ultrasound-assisted synthesis, and the lowest yields were achieved by microwave-assisted synthesis. With the use of deep eutectic solvents in the synthesis, the harmful impact of organic solvents and catalysts on the environment is reduced, the reaction time is shorter, the isolation and purification of products

are simple, and the recycling of solvents is enabled. The structures of all synthesized compounds were confirmed by ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: deep eutectic solvents; quinazolin-4(*3H*)-ones, microwave-assisted synthesis; ultrasound-assisted synthesis; mechanosynthesis

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Opći dio	4
2.1. Zelena kemija.....	5
2.2. Kinazolinoni	7
2.2.1. Kinazolinoni prisutni u prirodi	8
2.2.2. Komercijalno dostupni sintetski derivati kinazolinona	9
2.2.3. Sinteza derivata kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona	10
2.3. Niskotemperaturna eutektička otapala (DES-ovi).....	16
2.3.1. Fizikalno-kemijska svojstva DES-ova	19
2.3.2. Primjena DES-ova u sintezi kinazolinona.....	22
2.4. Zelene metode sinteze.....	24
2.4.1. Sinteza potpomognuta mikrovalovima.....	24
2.4.2. Sinteza potpomognuta ultrazvukom.....	28
2.4.3. Mehanokemijska sinteza.....	31
3. Rezultati i rasprava	33
3.1. Uvod.....	34
3.2. Sinteza 2-merkpto-3-supstutuiranih kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (1 – 50).....	36
3.3. Sinteza 2-metil-3-supstutuiranih kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (51 – 87).....	50
3.4. Sinteza Schiffovih baza kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (88 – 130).....	66
3.5. Sinteza 3-supstutuiranih kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (131 – 136).....	78
4. Eksperimentalni dio	86
4.1. Materijali i metode	87
4.2. Priprava DES-ova	88
4.3. Sinteza kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona	88
4.3.1. Priprava prekursora 2-metilbenzoksazin-4-ona (f – j) sintezom potpomognutom mikrovalovima	88
4.3.2. Priprava prekursora 3-amino-2-metilkinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (k – o) sintezom potpomognutom mikrovalovima	89
4.3.3. Probir najpogodnijeg DES-a za sintezu derivata kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (1 – 136)	89
4.3.4. Utjecaj temperature na sintezu derivata kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona	90
4.3.5. Utjecaj vremena na sintezu derivata kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona.....	90
4.3.6. Utjecaj volumena DES-a na sintezu derivata kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona.....	90
4.3.7. Sinteza 2-merkpto-3-supstutuiranih kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (1 – 50).....	91
4.3.8. Sinteza 2-metil-3-supstutuiranih kinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona (51 – 87).....	111

4.3.9. Sinteza Schiffovih baza kinazolin-4(3<i>H</i>)-ona (88 – 130)	127
4.3.10. Sinteza 3-supstituiranih kinazolin-4(3<i>H</i>)-ona (131 – 136)	145
4.3.11. Dodatak katalitičke količine DES-ova konvencionalnom sintezom kinazolin-4(3<i>H</i>)-ona	148
4.3.12. Recikliranje DES-ova u konvencionalnoj sintezi kinazolin-4(3<i>H</i>)-ona	149
5. Zaključak	150
6. Literatura	153
7. Životopis	163

1. Uvod

Porastom populacije i razvojem znanosti porasla je i potreba za sve većim korištenjem različitih otapala koja svoju primjenu imaju u tekstilnoj, prehrambenoj, farmaceutskoj, metalurškoj i industriji papira te u laboratoriju tijekom sinteze, pročišćavanja, izolacije i analize spojeva. Od takvih se otapala očekuje da imaju povoljna svojstva u procesima koji se provode, dok se njihovim štetnim svojstvima često ne pridaje dovoljno pažnje. Najčešće su to otapala dobivena iz nafte, a njihove su karakteristike visoka hlapljivost, zapaljivost i izražena toksičnost za živi svijet. Također, troškovi zbrinjavanja i obrade otpada nastalog od konvencionalnih organskih otapala dodatno povećavaju potrebu za razvojem alternativnih i sigurnijih otapala.

Tijekom posljednja dva desetljeća predložena su neka alternativna otapala, čija bi upotreba smanjila štetan utjecaj na okoliš i zdravlje općenito. Voda je za razliku od organskih otapala sigurna za okoliš, nezapaljiva, bioobnovljiva i netoksična. Međutim, korištenje vode u sintezi i industriji ima nekoliko nedostataka kao što su slaba topljivost većine organskih reagensa, nestabilnost katalizatora i mogućnost hidrolize različitih supstrata.¹ Superkritični ugljikov dioksid i voda predstavljaju obnovljive i jeftinije varijante, međutim nedostatke mogu predstavljati visoki troškovi održavanja superkritičnih uvjeta (tlaka i temperature), kao i moguća reakcija ugljikova dioksida s nukleofilnim reagensima.² Također se koriste i otapala dobivena iz biomase, kao što su glicerol,³ δ -valerolakton,⁴ limonen,⁵ ciren⁶ i 2-metiltetrahidrofuran.⁷ Velik potencijal pokazale su i ionske kapljevine, odnosno rastaljene organske soli pri temperaturama nižima od 100 °C. Zbog svojih jedinstvenih fizikalnih i kemijskih svojstava uvelike su korištene u organskoj sintezi. Razvijene su tri generacije ionskih kapljevina, međutim dokazano je da takva otapala pokazuju izraženu ekotoksičnost za živi svijet.⁸ Početkom ovoga tisućljeća predstavljena su niskotemperaturna eutektička otapala koja zadovoljavaju većinu kriterija zelene kemije.⁹ Imaju veliku primjenu u sintetskoj organskoj kemiji jer se koriste bez dodatnog pročišćavanja i sve komponente ulaze u sastav otapala.¹⁰⁻¹⁵ Kako bi se poboljšalo njihovo djelovanje koriste se u kombinaciji s drugim ekološki prihvatljivim metodama sinteze kao što su sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom te mehanokemijskim metodama kako bi se poboljšalo njihovo djelovanje.

Kinazolinoni predstavljaju skupinu heterocikličkih spojeva koji imaju ključnu ulogu u farmaceutskoj i medicinskoj kemiji s dokazanim različitim biološkim aktivnostima.¹⁶ Predstavljaju važnu dušikovu strukturnu jedinicu s preko 200 alkaloida izoliranih iz biljaka i mikroorganizama.¹⁷ Konvencionalni sintetski postupci njihove pripreve dobro su opisani u literaturi. Osim biološkog djelovanja, prijašnja istraživanja pokazala su da se kinazolinonska jezgra može koristiti i kao struktura u kompleksiranju iona metala¹⁸ za selektivnu detekciju željezovih(III) iona kao kemosenzori¹⁹ i pozitronskoj emisijskoj tomografiji.²⁰

U okviru ovog doktorskog rada ispitana je uporaba niskotemperaturnih eutektičkih otapala (engl. *Deep Eutectic Solvents, DESs*) u sintezi 3-supstituiranih i 2,3-disupstituiranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona. Reakcije su provedene konvencionalnim miješanjem na magnetskoj miješalici, sintezama potpomognutim mikrovalovima i ultrazvukom te mehanokemijski. Prvi dio provedbe sinteze svake klase spojeva uključuje optimiranje uvjeta na modelnoj reakciji tijekom kojih je ispitano nekoliko parametara (temperatura, vrijeme reakcije, tip i volumen niskotemperaturnog eutektičkog otapala te količina kuglica kod mehanosinteze) za svaku metodu, dok drugi dio uključuje sintezu derivata pri optimalnim uvjetima. Osim spomenutog, završni dio provedbe uključuje dodatak katalitičke količine optimalnog niskotemperaturnog eutektičkog otapala jednoj reakciji kod svake klase spojeva. Ispitana je mogućnost recikliranja otapala na način da se iz korištenog otapala ukloni voda i u takvo otapalo ponovno dodaju polazni supstrati te postupak ponovi četiri puta.

U doktorskome radu uspoređena su iskorištenja reakcija za svaku metodu te prikazani i objašnjeni potencijalni mehanizmi reakcija pripreme 136 derivata kinazolin-4(3*H*)-ona u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima.

2. Opći dio

2.1. Zelena kemija

Poznato je da niti jedan kemijski proces nije ekološki bezopasan te da se tvari međusobno razlikuju po otrovnosti za živi svijet. Radi provođenja manje štetnih kemijskih procesa potrebno je prethodno istražiti svojstva kemikalija te njihove meguće štetne učinke na ljudsko zdravlje i okoliš. Važno je racionalno korištenje materijala i energije u industrijskim postrojenjima te proizvodnju otpada svesti na minimum. Ovaj odnos najbolje ilustrira količinu otpadnih produkata po kilogramu ciljanog produkta. Taj omjer označava se kao *E*-faktor (engl. *Environmental Factor*) ili mjera zelenosti i razlikuje se za različite grane industrije. *E*-faktor je omjer proizvedenog otpada i dobivenog produkta. Što je omjer niži, to je proces zeleniji. Najveći su zagađivači farmaceutska industrija i industrija finih kemikalija (Tablica 1), tamo gdje organska sinteza ima najveću ulogu.²¹

Tablica 1. *E*-faktor za različite grane industrije

Grana industrije	Godišnja proizvodnja (u tonama)	<i>E</i> -faktor
Rafinerija nafte	$10^6 - 10^8$	< 0,1
Kemijske sirovine	$10^4 - 10^6$	< 1 – 5
Fine kemikalije	$10^2 - 10^4$	5 – 50
Farmaceutici	$1 - 10^3$	25 – 100

Termin *zelena kemija* prvi je put upotrijebio Cathcart 1990. raspravljajući o rastu irske kemijske industrije. Zatim je 1996. objavljena prva publikacija autora Anastasa i Williamsona s pristupom zelene kemije koji se provodi i danas.²² I konačno, 1998. Paul T. Anastas i John C. Warner opisali su *Dvanaest načela zelene kemije* na kojima se temelji njezina primjena.²³ Glavni koncept zelene kemije je korištenje kemijskih tehnika i metodologija koje smanjuju ili eliminiraju upotrebu ili stvaranje sirovina, produkata, nusprodukata, otapala i reagenasa opasnih za ljudsko zdravlje i okoliš.

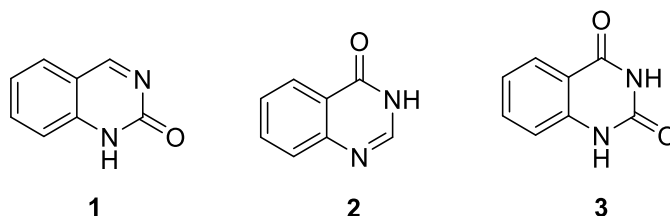
Dvanaest načela zelene kemije su:

1. Mjere opreza: izbjegavati stvaranje otpada umjesto zbrinjavanja nakon nastanka.
2. Atomska ekonomičnost: maksimalno uključiti polazne sirovine u konačni produkt.
3. Korištenje manje toksičnih tvari: primijeniti ovaj princip pri planiranju sintetskog puta, od početnih supstrata do konačnih produkata.
4. Stvaranje sigurnijih produkata: osmišljavanje produkata smanjene toksičnosti, a zadržane djelotvornosti.
5. Sigurnija otapala i pomoćne tvari: izbjegavanje pomoćnih tvari kada je moguće ili zamijeniti neškodljivim.
6. Dizajn za učinkovitije energetske procese: provođenje procesa sa smanjenjem energetske potrebe.
7. Uporaba obnovljivih sirovina: maksimalna uporaba obnovljivih sirovina kada je to moguće.
8. Smanjenje nusprodukata: izbjegavanje dodatnih koraka koji mogu dovesti do nastanka otpada.
9. Kataliza: korištenje katalitičkih količina u odnosu na stehiometrijske količine.
10. Biorazgradljivost: pretvorba u produkte neškodljive za okoliš na kraju njihovog djelovanja.
11. Sprječavanje onečišćenja: razvijanje i primjena analitičkih metoda za praćenje procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.
12. Sprječavanje nesreća: smanjenje uporabe tvari u kemijskim procesima koje mogu uzrokovati štetne posljedice.

Slijedeći ova načela pri planiranju kemijskog procesa njegova bi se održivost znatno poboljšala, ali je uključivanje svih dvanaest principa u isto vrijeme gotovo nemoguće.²⁴ Zato je važno što više upotrebljavati obnovljive sirovine, biokatalizu, alternativna otapala poput vode, ionskih kapljevina, niskotemperaturnih eutektičkih otapala, superkritičnih kapljevina, ekološki prihvatljive metode sinteze potpomognute mikrovalovima, ultrazvukom, mehanokemijske i fotokatalitičke reakcije.²⁵

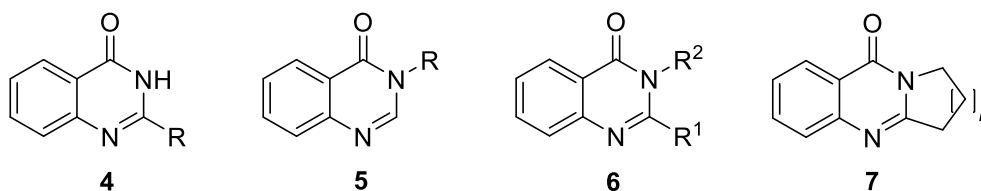
2.2. Kinazolinoni

Kinazolinoni su heterociklički spojevi građeni od benzenske jezgre fuzionirane s pirimidin-2-onom, pirimidin-4-onom ili pirimidin-2,4-dionom tvoreći kondenzirane strukture kinazolin-2(1*H*)-ona (**1**), kinazolin-4(3*H*)-ona (**2**) i kinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**3**) (Slika 1).²⁶



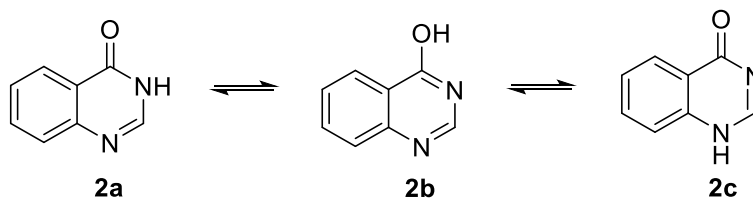
Slika 1. Strukture kinazolinona (**1 i 2**) i kinazolindiona (**3**)

Kinazolinoni se mogu podijeliti u četiri skupine ovisno o supstituiranosti jezgre: 2-supstituirani (**4**), 3-supstituirani (**5**), 2,3-disupstituirani (**6**) i fuzionirani kinazolinoni (**7**) (Slika 2).^{17,27}



Slika 2. Strukture supstituiranih kinazolinona (**4–7**)

U ravnotežnoj smjesi kinazolinona prisutna su tri prototropna tautomera, dva laktamska (**2a** i **2c**) te jedan u laktimskom obliku (**2b**) (Slika 3).²⁸ U prirodi je najzastupljeniji laktamski tautomer **2a** budući da je kod spojeva koji su skloni keto-enolnoj tautomeriji ravnoteža uglavnom pomaknuta na stranu keto-oblika zbog termodinamičke stabilnosti.²⁹



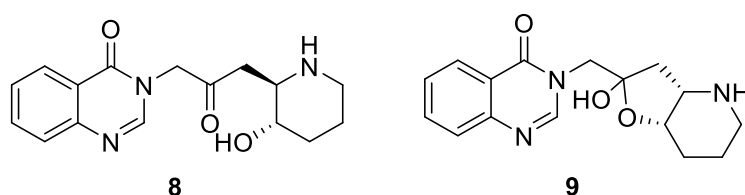
Slika 3. Tutomerni oblici kinazolinona **2a–c**

Mnogobrojni derivati kinazolinona važna su farmakoforna strukturna jedinica prisutna u različitim biološki aktivnim spojevima, sintetskim spojevima, agrokemikalijama, veterinarskim pripravcima i posebno u farmaceutskim lijekovima. Posjeduju antibakterijsku,³⁰ antitumorsku,³¹ antikonvulzivnu,³² antiinflamatornu,³³ antidijabetsku³⁴ i antihipertenzivnu

aktivnost.³⁵ Istraživanje prirodnih spojeva provodilo se u svrhu tumačenja mehanizama prirodnih i životnih procesa. Kinazolinonskim alkaloidima, izoliranim iz prirodnih izvora, određena je struktura te ispitana aktivnost i potencijalna primjena u svakodnevnom životu.

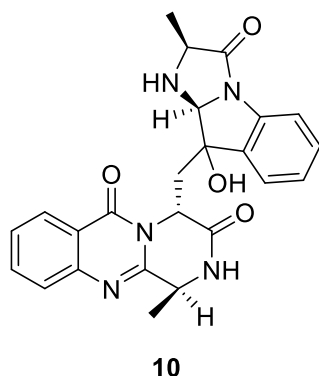
2.2.1. Kinazolinoni prisutni u prirodi

Febrifugin (**8**) izoliran je 1948. godine iz listova biljke *Dichroa febrifuga* čije je protumalarijsko djelovanje 50 – 100 puta izraženije od kinina u *in vivo* uvjetima. Drugi najvažniji izolirani derivat kinazolinona je izofebrifugin (**9**), izomer febrifugina, koji također pokazuje protumalarijsko djelovanje (Slika 4).³⁶



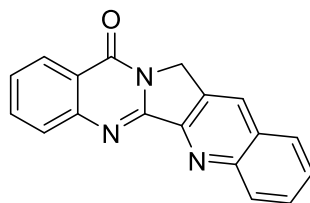
Slika 4. Strukture febrifugina (**8**) i izofebrifugina (**9**)

Fumikinazolin A (**10**, Slika 5) građen od piperazinskog prstena kondenziranog na kinazolinonsku jezgru, koji je sintetiziran u 16 stupnjeva, pokazuje umjerenu citotoksičnost na stanice P-388 limfocitne leukemije. Izoliran je iz micelija soja *Aspergillus fumigatus* pronađenog u gastrointestinalnom traktu ribe *Pseudolabrus japonicus*.^{37,38}



Slika 5. Struktura fumikinazolina A (**10**)

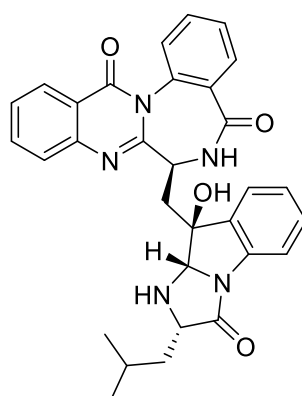
Planarni ciklički hibrid kinazolinona i kinolina, luotonin A (**11**, Slika 6), izoliran je 1997. godine iz biljke *Peganum nigellastrum Bunge*, a ispitivanja su pokazala da djeluje inhibirajuće na topoizomerazu I i II te je kao i fumikinazolin A (**10**) citotoksičan za stanice P-388 limfocitne leukemije.³⁹ Brojni analozi luotonina A (**11**) su pokazali izraženiju inhibiciju topoizomeraze I i *in vitro* citotoksičnost u usporedbi s luotoninom.⁴⁰



11

Slika 6. Struktura luotonina A (**11**)

Prirodni alkaloid (–)-asperlicin (**12**, Slika 7) je kompetitivni antagonist kolecistokinina izoliran iz gljive *Aspergillus alliaceus* koji posjeduje četiri stereogena centra čija je potpuna sinteza prvi puta opisana 1998.⁴¹

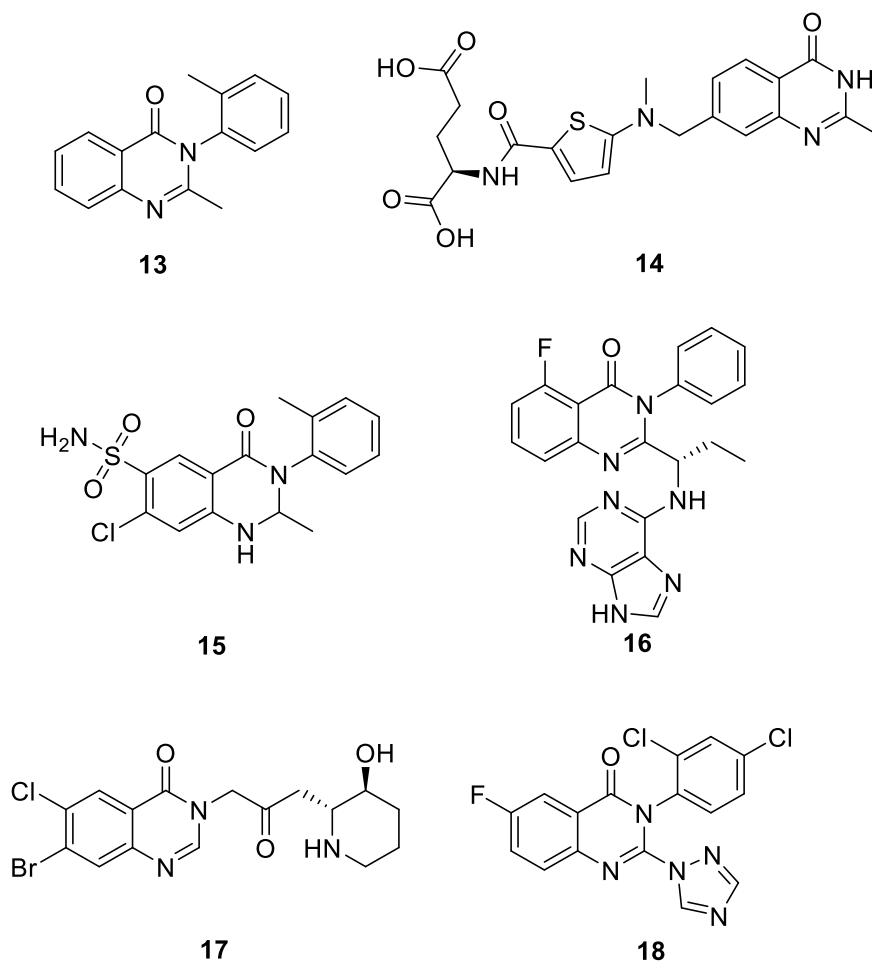


12

Slika 7. Struktura (–)-asperlicina (**12**)

2.2.2. Komercijalno dostupni sintetski derivati kinazolinona

Do danas je sintetiziran velik broj kinazolinona s različitim strukturnim jedinicama te je ispitana njihova biološka aktivnost, a neki od njih su komercijalno dostupni i imaju različitu primjenu. Prvi lijek na tržištu koji kao aktivnu komponentu ima kinazolinonsku jezgru bio je metakvalon (**13**), registriran 1951. godine. Koristi se kao sedativ, ali je zbog izazivanja ovisnosti povučen s tržišta.⁴² Raltitrexed (**14**) se upotrebljava kao antimetabolit tijekom kemoterapije inhibirajući enzim timidilat-sintazu,⁴³ dok se metolazon (**15**) koristi za liječenje hipertenzije.⁴⁴ Idelalisib (**16**) se u kombinaciji s rituksimabom uspješno koristi za liječenje kronične limfocitne leukemije inhibirajući fosfoinozimid 3-kinazu,⁴⁵ dok halofuginon (**17**), halogenirani derivat febrifugina (**8**) pokazuje antiparazitsko djelovanje na rodove *Eimeria* i *Cryptosporidium parvum*.⁴⁶ Flukinkonazol (**18**), 1,2,4-triazolni derivat kinazolinona, učinkovit je fungicid u poljoprivrednoj proizvodnji (Slika 8).⁴⁷



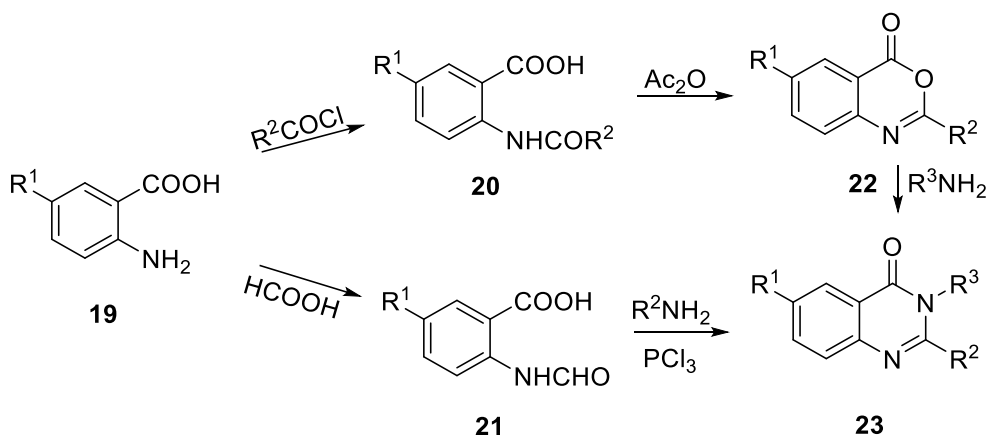
Slika 8. Strukture sintetskih derivata kinazolinona **13** – **18**

2.2.3. Sinteza derivata kinazolin-4(3H)-ona

Prva opisana metoda laboratorijske pripreme kinazolinona u kojoj su korištene antranilna kiselina i cijanogen u etanolu zabilježena je 1869. godine.⁴⁸ Nakon toga je Niementowski 1895. proveo pripravu 2-supstituiranih kinazolinona iz antranilne kiseline i amida kao izvora dušika.⁴⁹ Zahvaljujući širokom rasponu bioloških aktivnosti razvijeni su različiti sintetski putovi za pripravu supstituiranih kinazolinona uključujući antranilnu kiselinu i njezine derivate,⁵⁰⁻⁵⁴ anhidrid izatoične kiseline,^{55,56} benzoksazinone^{57,58} i supstituirane aniline.⁵⁹⁻⁶¹

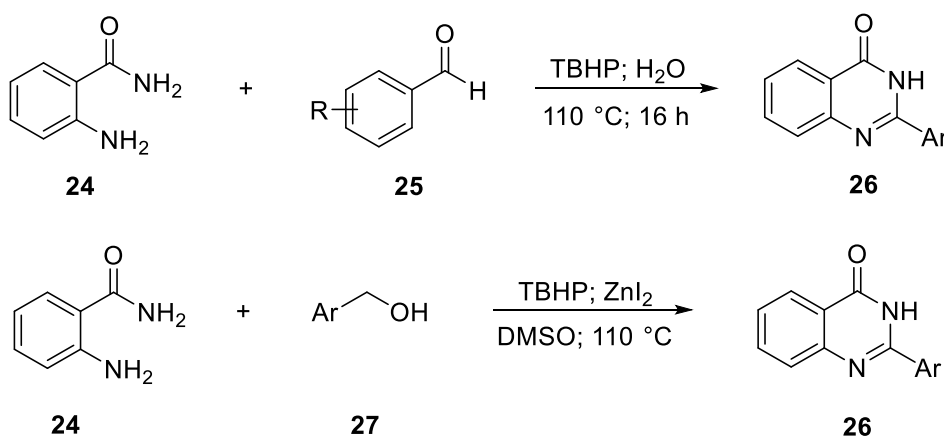
2.2.3.1. 2-Supstituirani kinazolin-4(3H)-oni

Santagati i suradnici su trostupanjskom sintezom pripravili 2-supstituirane derivate kinazolin-4(3H)-ona (**23**) iz antranilne i 5-klorantranilne kiseline te kiselinskih klorida. Supstituirani antranilati (**20**) zagrijavani su u suvišku anhidrida octene kiseline stvarajući benzoksazinone (**22**), koji u zadnjem stupnju s amonijakom nakon 48 sati daju derivate kinazolin-4(3H)-ona (**23**) s iskorištenjima 85 – 91 % (Shema 1).⁶²



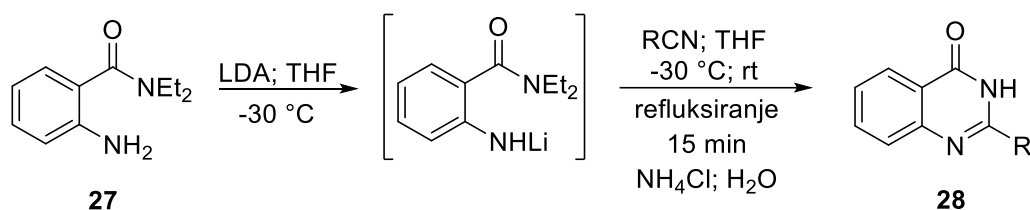
Shema 1. Sinteza 2-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (23)

Reakcijom 2-aminobenzamida (24) i alifatskih te aromatskih aldehida (25) u vodi uz dodatak *tert*-butil-hidroperoksida kao oksidansa, Sharif i suradnici pripravili su nekoliko 2-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (26). Najveća iskorištenja reakcija dali su benzaldehidi s halogenim elementima, elektron-odvlačećim skupinama i alifatskim dugolančanim aldehydima. Cinkov(II) jodid pokazao se efikasnim u sintezi 2-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (26) iz 2-aminobenzamida (24) i supstituiranih benzilnih alkohola (27) (Shema 2).⁶³ Iz istih je supstrata efikasno provedeno dehidrogeniranje uz katalitičku količinu iridijevog kompleksa (2,5 mol %) u toluenu.⁶⁴



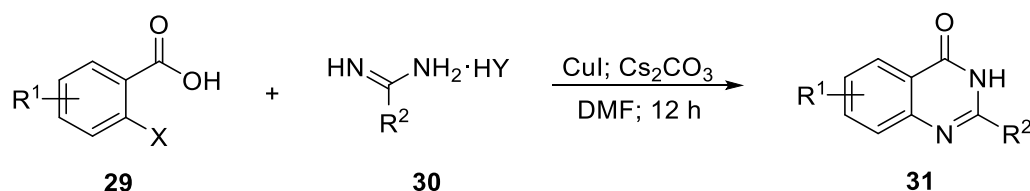
Shema 2. Sinteza 2-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (26)

Couture i suradnici proveli su sintezu 2-alkil- i 2-aril-kinazolin-4(3H)-ona (28) reakcijama nitrila i litijiranog 2-amino-*N,N*-dietilbenzamida (Shema 3). Litijiranjem 2-amino-*N,N*-dietilbenzamida (27) u bezvodnom tetrahidrofuranu pri -30 °C nastaje međuprodukt koji dodatkom nitrila zagrijavanjem tijekom 15 minuta daje derivate (28) s iskorištenjima od 15 do 77 %.⁶⁵



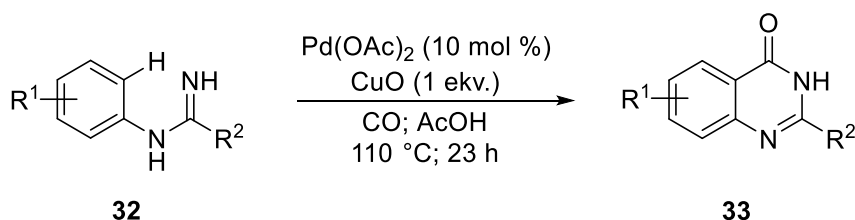
Shema 3. Sinteza 2-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (**28**)

Liu i suradnici proučavali su bakrom kataliziranu Ullmannovu reakciju 2-supstituiranih benzojevih kiselina (**29**) i amidina (**30**) (Shema 4). Utvrdili su kako je dodatak dvostruke množine cezijeva karbonata i katalitičke količine bakrova(I) jodida u dimetilformamidu (DMF) najefikasnija strategija za Ullmannovu sintezu *N*-ariliranjem. Reaktivnost benzojevih kiselina supstituirane u položaju C-2 halogenima opada u nizu I > Br > Cl. Derivati (**31**) su izolirani s dobrim do izvrsnim iskorištenjima (40 – 97 %).⁶⁶



Shema 4. Bakrom katalizirana sinteza 2-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (**31**)

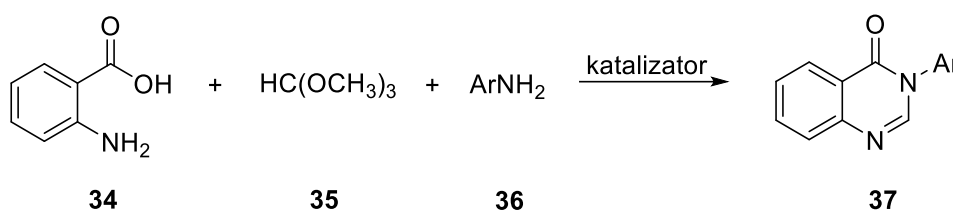
Ma i suradnici proveli su paladijem katalizirano intramolekulsko karboniliranje *N*-aril- i *N*-alkilamidina (**32**) te priredili derivate kinazolin-4(3H)-ona (**33**) s dobrim iskorištenjima (53 – 81 %) (Shema 5). Reakcije su provedene propuhivanjem ugljikovog monoksida kroz reakcijsku smjesu u octenoj kiselini uz dodatak bakrova(II) oksida (1 ekv.) kao oksidansa te paladijeva(II) acetata (10 mol %). Manje sterički ometani alkil-amidini efikasniji su supstrati u ovakvoj vrsti karboniliranja u odnosu na arilne supstituente. Predloženi mehanizam sugerira da dolazi do keliranja paladijevih iona dušikom amidina i molekulama ugljikovog dioksida nakon čega slijedi cikloadicija i zatvaranje prstena.⁶⁷



Shema 5. Paladijem katalizirana sinteza 2-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (**33**)

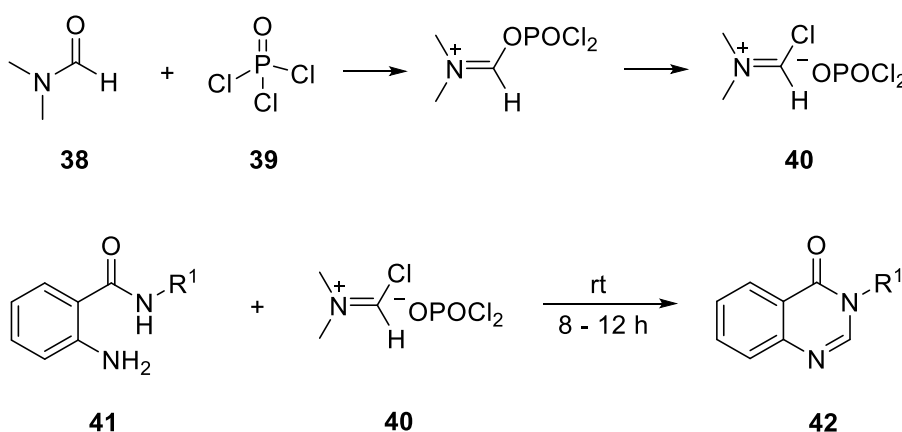
2.2.3.2. 3-supstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni

Najčešće korištena strategija za sintezu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona uključuje trokomponentnu reakciju antranilne kiseline (**34**), ortoestera (**35**) i amina (**36**) ili mravlje kiseline (Shema 6). Kao katalizatori koriste se 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan (DABCO),⁶⁸ lantanov(III) nitrat heksahidrat, *p*-toluensulfonska kiselina (*p*-TSA),⁶⁹ heteropolne kiseline poput $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \times 13\text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \times 13\text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40} \times 13\text{H}_2\text{O}$ te $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \times 13\text{H}_2\text{O}$ ⁷⁰ i elementarni jod.⁷¹



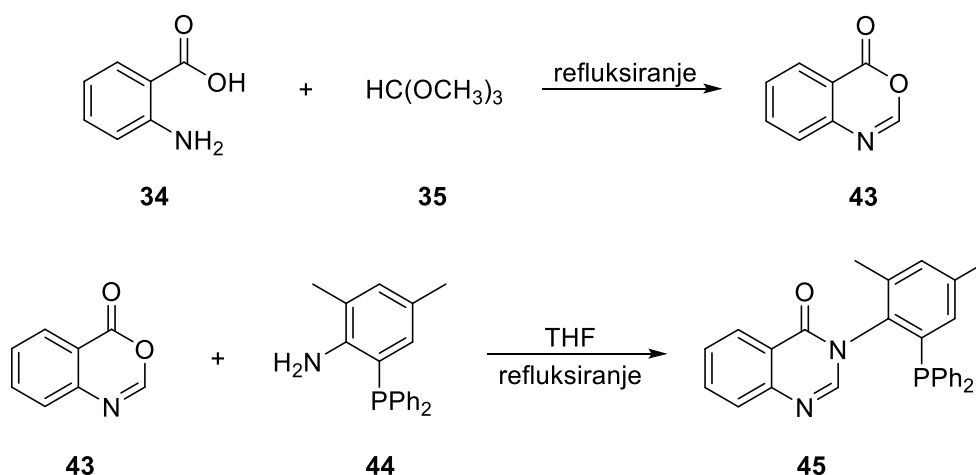
Shema 6. Trokomponentna sinteza 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**37**)

Vilsmeierov reagens **40** služi kao efikasan prekursor u formiliranju,⁷² ciklizaciji⁷³ i anulaciji.⁷⁴ Priredivši ga iz *N,N*-dimetilformamida (**38**) i fosforil-klorida (**39**), Farzipour i suradnici su za sintezu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**42**) koristili Vilsmeierov reagens **40** kao prekursor *in situ* uz supstituirane 2-benzamide **41** (Shema 7). Reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi tijekom 8 – 12 sati čime su postignuta iskorištenja od 75 do 82 % bez nastanka nusprodukata.⁷⁵



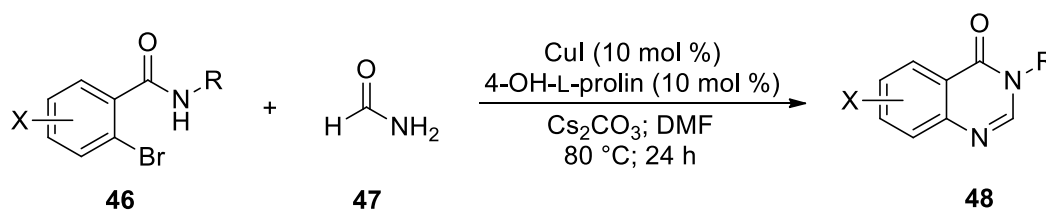
Shema 7. Sintaza 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**42**)

Za pripravu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona kao prekursor koristi se i benzoksazinon **43**. Dai i Virgil su kondenzacijom antranilne kiseline (**34**) i trimetilortoformijata (**35**) priredili benzoksazinon (**43**) i u sljedećem stupnju s aminofosfinom (**44**) u toluenu tijekom 6 sati izolirali kinazolin-4(3*H*)-on (**45**) s iskorištenjem od 88 % (Shema 8).⁷⁶



Shema 8. Sinteza 3-supstituiranog kinazolin-4(3*H*)-ona (45)

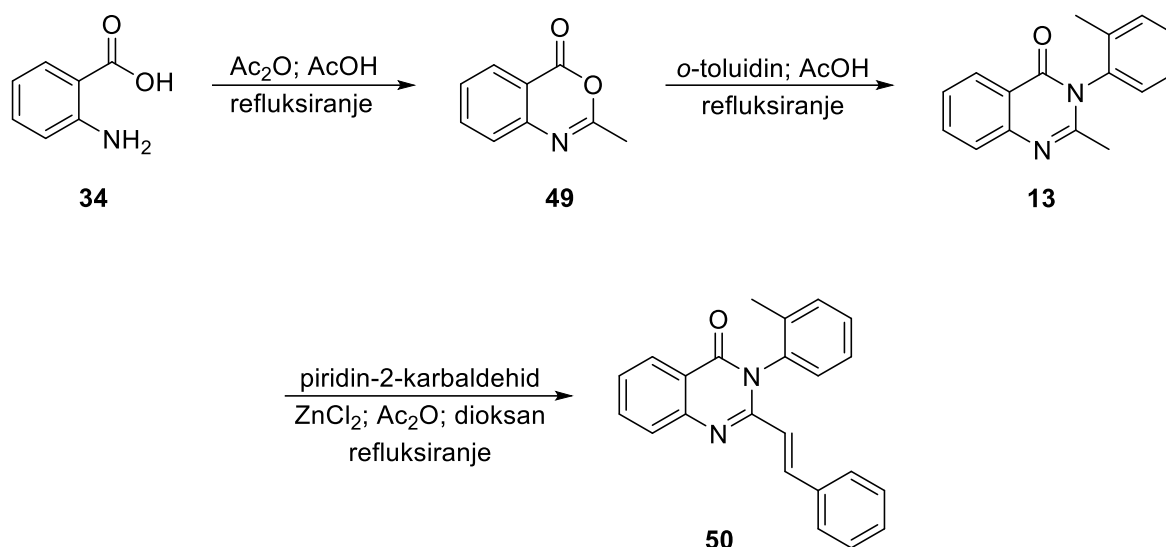
Xu i suradnici razvili su efikasnu metodu za sintezu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (48) uz korištenje bakrova(I) jodida i 4-hidroksi-L-prolina kao katalizatora. Korištenjem cezijeva karbonata kao baze u DMF-u tijekom 24 sata dobivena su iskorištenja reakcija od 69 do 95 % (Shema 9). Tijekom optimiranja reakcijskih uvjeta iskorištenja reakcija korištenjem kalijeva karbonata i kalijeva fosfata te dimetilsulfoksida, dioksana i toluena kao otapala niža su u usporedbi s korištenjima u reakcijama s cezijevim karbonatom u DMF-u.⁷⁷



Shema 9. Sinteza 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (48)

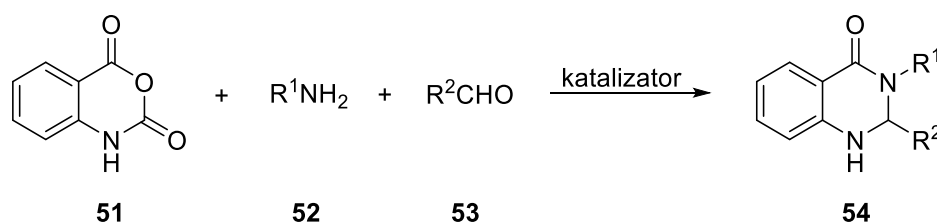
2.2.3.3. 2,3-disupstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni

Welch i suradnici pripravili su trostupanjskom sintezom 2,3-disupstituirani kinazolin-4(3*H*)-on pirikvalon (50) koji je pokazao antikonvulzivno djelovanje. U prvom stupnju antranilna kiselina (34) prevodi se u 2-metilbenzoksazin-4-on (49) u smjesi octene kiseline i anhidrida octene kiseline. Uslijedila je adicija *o*-toluidina zagrijavanjem u octenoj kiselini te u zadnjem stupnju kondenzacija piridin-2-karbaldehida u dioksanu s dodatkom anhidrida octene kiseline i cinkovog klorida (Shema 10).⁷⁸ 2-Supstituirani benzoksazinoni mogu se pripraviti i iz antranilnih kiselina s drugim alifatskim (lauroil-klorid)⁷⁹ i aromatskim (benzoil-klorid) kiselinskim kloridima.⁸⁰



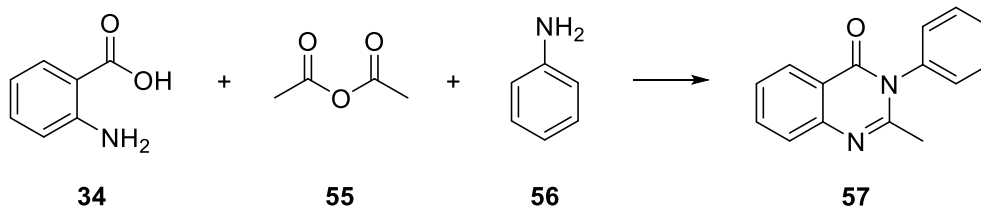
Shema 10. Sinteza pirikvalona (**50**)

Za razliku od prethodno opisane metode priprave 2,3-disupstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona iz benzoksazinona u tri stupnja, 2,3-dihidrokinazolin-4(3*H*)-oni (**54**) mogu se prirediti *one-pot* trokomponentnom reakcijom anhidrida izatoične kiseline (**51**) s aminima (**52**) i aldehydima (**53**) (Shema 11). U svim objavljenim trokomponentnim sintezama 2,3-disupstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**54**) korišteni su kao katalizatori *p*-TSA,⁸¹ elementarni jod,⁸² L-prolin,⁸³ limunska kiselina,⁸⁴ ionske kapljevine⁸⁵ te nanočestice ZnO⁸⁶ i CuO.⁸⁷



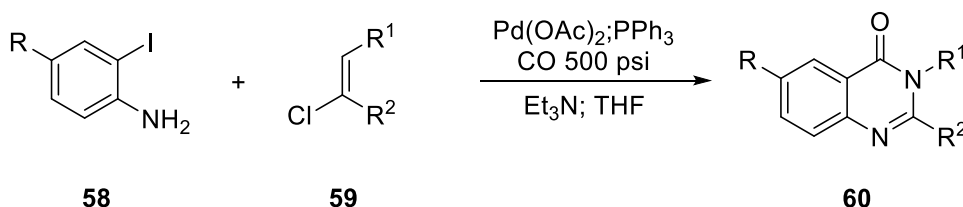
Shema 11. Sinteza 2,3-disupstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**54**)

Trokomponentnu ciklokondenzaciju antranilne kiseline (**34**), anhidrida octene kiseline (**55**) i anilina (**56**) (Shema 12) proučavali su Purkhosrow i suradnici. Ispitali su uporabu nekoliko katalizatora (bakrov(II) acetat, paladijev(II) klorid, cerijev klorid heptahidrat, titanijev klorid, dvije ionske kapljevine na bazi 1-butil-3-metilbenzimidazola) i otapala (acetonitril, kloroform, metanol i etanol). Reakcije su proveli potpomognute ultrazvukom tijekom jedne minute pri 24 kHz i 600 W bez otapala i katalizatora pri čemu su postigli najveće iskorištenje od 90 %. Pri tim reakcijskim uvjetima pripravili su 17 2-metil-2-supstituiranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona s iskorištenjima od 80 do 93 %.⁸⁸ Uz to, reakcije ciklokondenzacije mogu se provesti reakcijom različito supstituiranih ortoestera s antranilnom kiselinom i aminima.⁸⁹



Shema 12. Trokomponentna sinteza 2,3-disupstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**57**)

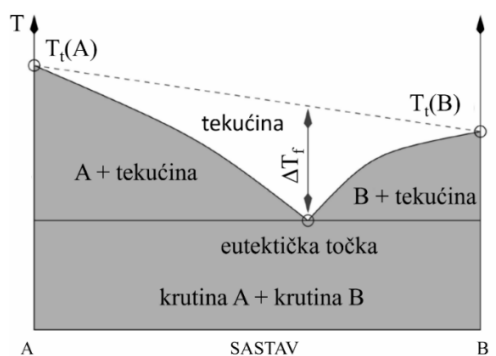
Kombinacija paladijeva(II) acetata i trifenilfosfina kao katalizatora pokazala se uspješnom metodom za ciklokarboniliranje *o*-jodanilina (**58**) s imidoil-kloridima (**59**) i ugljikovim monoksidom.⁹⁰ Reakcija se odvijala nastajanjem amidina *in situ* nakon čega su slijedile oksidativna adicija, umetanje ugljikovog monoksida i na kraju intramolekulska ciklizacija (Shema 13). Pripravljeno je 15 derivata kinazolin-4(3*H*)-ona (**60**) s vrlo dobrim iskorištenjima od 63 do 90 %.



Shema 13. Paladijem katalizirana sinteza 2,3-disupstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**60**)

2.3. Niskotemperaturna eutektička otapala (DES-ovi)

Niskotemperaturna eutektička otapala (engl. *Deep Eutectic Solvents, DES*) smjese su koje nastaju miješanjem dviju ili više tvari, najčešće Lewisovih ili Brønsted-Lowryjevih kiselina i baza, i imaju niže talište u odnosu na čiste komponente zasebno. Ovaj fenomen naglog pada u talištu posljedica je međumolekulskih interakcija između komponenti čime se postiže eutektička točka.⁹¹ U eutektičkoj je točki sastav tvari takav da se postiže najniža temperatura u kojoj sustav može postojati u tekućoj fazi (Slika 9).



Slika 9. Fazni dijagram eutektičke smjese

DES-ovi se mogu pripremiti od ionskih spojeva (anorganskih i organskih soli) i nenabijenih molekula koji djeluju kao akseptori vodikove veze (engl. *Hydrogen Bond Acceptor, HBA*) i donori vodikove veze (engl. *Hydrogen Bond Donor, HBD*). Osim najvažnijih vodikovih veza između komponenti se pojavljuju i Van der Waalsove te elektrostatske interakcije.⁹²

Prvu definiciju DES-ova uveli su Abbott i suradnici 2003. godine.⁹³ Proučavanjem promjene u talištu smjese kvaterne organske soli kolin-klorida (ChCl) i uree u različitim molarnim omjerima uočili su kako je pri omjeru 1 : 2 talište takve smjese pri 12 °C, što je znatno niže od čistih komponenti. Glavne značajke ovih otapala jesu nizak tlak para,⁹⁴ biorazgradljivost,⁹⁵ niska toksičnost⁹⁶ i podesiva fizikalno-kemijska svojstva koja nastaju kombinacijom mnoštva komponenti.⁹⁷ Njihova priprava najčešće uključuje miješanje akceptora (HBA-a) i donora vodikove veze (HBD-a) u određenom molarnom omjeru pri povišenoj temperaturi. Tako sve komponente ulaze u sastav otapala bez dodatnog pročišćavanja čineći taj postupak 100 % atomski ekonomičnim.⁹⁸ Ostali načini pripreme mogu se provesti otapanjem komponenti u vodi i uklanjanjem vode s pomoću rotacijskog uparivača pri sniženom tlaku, mljevenjem komponenti do nastanka bistre kapljevine,⁹⁹ zagrijavanjem u mikrovalnom reaktoru,¹⁰⁰ pripremom potpomognutom ultrazvukom,¹⁰¹ ekstruzijom¹⁰² te otapanjem komponenti u vodi, smrzavanjem i uklanjanjem vode liofilizacijom.¹⁰³ Prema najnovijim spoznajama, DES-ovi su klasificirani u pet kategorija s obzirom na korištene HBA-ove i HBD-ove (Tablica 2).¹⁰⁴

Tablica 2. Klasifikacija DES-ova¹⁰⁴

Kategorija	Komponente	Primjer
I	kvaterna amonijeva sol + klorid metala	betain-hidroklorid : ZnCl ₂
II	kvaterna amonijeva sol + klorid metala (hidrat)	ChCl : AlCl ₃ × 6H ₂ O
III	kvaterna amonijeva sol + HBD	ChCl : urea
IV	klorid metala (hidrat) + HBD	FeSO ₄ × 7H ₂ O : urea
V	neionski HBA + HBD	limunska kiselina : <i>N,N</i> -dimetilurea

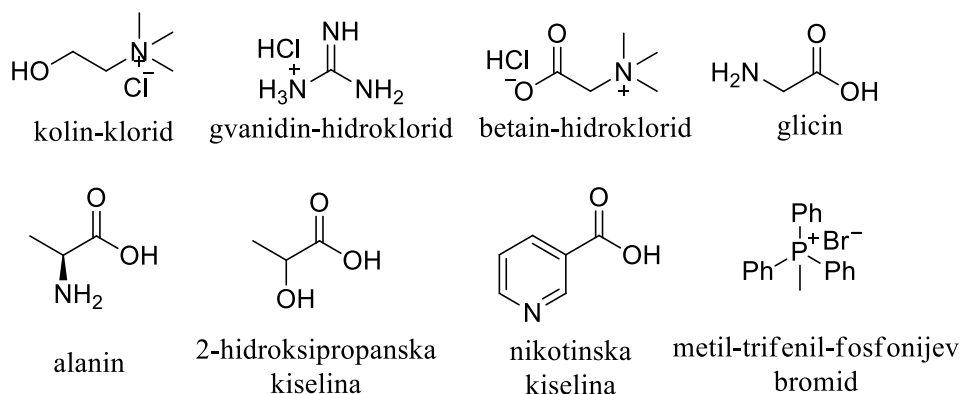
Kod I. kategorije otapala miješaju se kvaterna organska sol i metalna sol, ali zbog ograničenog broja bezvodnih soli, dizajnirana su otapala II. kategorije s hidratnim solima. U sastav otapala III., IV. i V. kategorije ulaze anorganske i organske soli, amidi, alkoholi, karboksilne kiseline, aminokiseline te ugljikohidrati. Uobičajeniji termin za otapala III. i V.

kategorije jesu prirodna niske temperaturna eutektička otapala (engl. *Natural Deep Eutectic Solvents, NADES*) zbog komponenti koje su prirodni metaboliti biljaka.⁹¹ Danas se najviše DES-ova bazira na kationu kvaterne amonijeve soli, kolinu, odnosno 2-hidroksietiltrimetilamonijevom kationu. U usporedbi s piridinijevim ili imidazolijevim kationom, puno je jeftiniji i prednost mu je netoksičnost. Kolin-klorid (ChCl) se uobičajeno proizvodi iz trimetilamina, oksirana i klorovodične kiseline uz visoku atomsku iskoristivost (Shema 14).¹⁰⁵



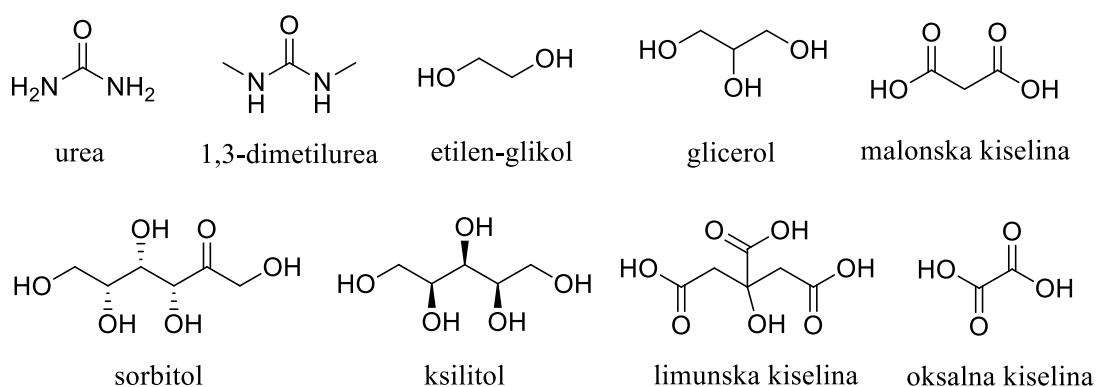
Shema 14. Sinteza kolin-klorida

Na Slici 10 prikazani su neki od najčešćih primjera akceptora vodikove veze.¹⁰⁶



Slika 10. Najčešći akceptori vodikove veze.

Na Slici 11 prikazani su neki od najčešćih primjera donora vodikove veze.⁹²



Slika 11. Najčešći donori vodikove veze

Većina se DES-ova dobro miješa s vodom, kao i hidrofilna organska otapala koja ograničavaju njihovu primjenu u uzorcima koji sadrže vodu ili lipofilnim uzorcima. Kako bi se proširila mogućnost primjene u takvim procesima 2015. godine pripravljena su prva hidrofobna niskotemperaturna eutektička otapala. Dugolančane kvaterne amonijeve soli (tetrabutilamonijev bromid i metiltrioktilamonijev klorid), katehol, rezorcinol, lidokain, mentol i dugolančane karboksilne kiseline samo su neke od korištenih komponenti.¹⁰⁷ Takva otapala se ne miješaju s vodom čime su se pokazala učinkovitima u ekstrakciji pesticida,¹⁰⁸ bojila za hranu,¹⁰⁹ bioaktivnih spojeva iz biljaka,¹¹⁰ biokatalizi¹¹¹ i farmaceutskim pripravcima.¹¹²

2.3.1. Fizikalno-kemijska svojstva DES-ova

DES-ovi pokazuju fizikalno-kemijska svojstva koja se lako mogu prilagoditi željenoj uporabi, odnosno mogu se „dizajnirati“. Neki ih autori i nazivaju dizajnerskim ili dizajniranim otapalima.¹⁰⁴ Variranjem različitih komponenti i različitih molarnih omjera lako se mijenjaju talište, polarnost, gustoća, viskoznost, pH-vrijednost, tlak para, provodnost, indeks loma svjetlosti i kemijska inertnost. Svojstva koja proizlaze posljedica su slabije energije kristalne rešetke nastale međumolekulskim privlačnim silama pri sobnoj temperaturi.

2.3.1.1. Talište DES-ova

Kao što je već spomenuto, DES-ovi nastaju miješanjem dviju ili više tvari koje tvore tekuću fazu stvaranjem vodikovih veza i karakterizira ih niža točka tališta od pojedinih komponenti. Trenutno sva pripravljena otapala evidentirana u literaturi imaju talište niže od 150 °C, dok je većina u tekućem stanju pri temperaturi od 50 °C ili nižoj. Iako točan mehanizam nagle promjene u talištu nije razjašnjen, ona ovisi o jačini vodikovih veza između donora i akceptora vodikovih veza, ionskom privlačenju između iona i steričkih efekata zbog geometrije molekula.¹¹³ Tališta otapala nastala miješanjem soli na bazi kolina i uree opadaju u nizu s anionima $F^- > NO_3^- > Cl^- > BF_4^-$ što je u sukladnosti s jakošću vodikove veze.⁹³ Također je uočeno kako hidratne soli tvore otapala s nižim talištima u odnosu na odgovarajuće bezvodne soli.⁹¹

Tablica 3. Tališta, gustoće i viskoznosti nekih otapala na bazi ChCl pri 25 °C

HBD	Molarni omjer ChCl : HBD	Talište (°C)	Gustoća (g/mL)	Viskoznost (cP)
urea	1 : 2	12 ⁹¹	1,25 ⁹²	750 ⁹²
tiourea	1 : 2	69 ⁹¹	1,36 (35 °C) ¹¹⁴	2 972 (35 °C) ¹¹⁴
1,3-dimetilurea	1 : 2	70 ⁹¹	1,36 (40 °C) ¹¹⁴	4 029 (40 °C) ¹¹⁴
acetamid	1 : 2	51 ⁹¹	1,09 ¹¹⁵	127 ¹¹⁵
etilen-glikol	1 : 2	-66 ⁹²	1,12 ⁹²	37 ⁹²
glicerol	1 : 2	-40 ⁹²	1,18 ⁹²	259 ⁹²
limunska kiselina	1 : 1	69 ⁹¹	1,33 (30 °C) ¹¹⁵	289 (75 °C) ¹⁰⁴
malonska kiselina	1 : 1	10 ⁹¹	1,25 ⁹²	3340 ¹⁰⁶
ksilitol	1 : 1	tekućina ⁹²	1,25 ¹¹⁵	5 230 (30 °C) ⁹²
sorbitol	1 : 1	tekućina ⁹²	1,28 ¹¹⁵	12 730 (30 °C) ⁹²

2.3.1.2. Gustoća i viskoznost DES-ova

Gustoća većine DES-ova pri sobnoj temperaturi iznosi između 1,00 i 1,35 g/mL, a povišenjem se temperature smanjuje.¹¹⁶ Basaiahgari i suradnici odredili su gustoću DES-ova na bazi benzilamonijevog klorida s različitim diolima i glicerolom. Rezultati su pokazali kako povećanjem broja hidroksilnih skupina raste gustoća, što je u skladu s pretpostavkama da gušća mreža vodikovih veza smanjuje utjecaj slobodnog volumena između komponenti.¹¹⁷ Istraživanje koje su proveli Floridno i suradnici na otapalima ChCl : karboksilna kiselina (oksalna, glikolna, malonska, glutarna i levulinska kiselina) ukazuje da duljina lanca karboksilne kiseline značajno utječe na viskoznost samog otapala. Kako se povećava duljina alkilnog lanca kiseline tako se povećava i molarni volumen otapala, čime se gustoća otapala smanjuje.⁹⁹ Analogno gustoći i viskoznost ovisi o kemijskoj prirodi komponenti koje čine otapalo (veličina iona i molekula kao HBA-a i HBD-a, njihov molarni omjer, vodikove veze i temperatura). Primjerice, viskoznost vode pri sobnoj temperaturi iznosi 0,89 cP, dok je kod većine DES-ova iznad 100 cP.¹¹⁸ Za određene kemijske procese kao što je ekstrakcija dodaje se određena količina vode kako bi se smanjila viskoznost sustava i pospješio proces,¹¹⁹ a cilj je razvijati otapala sa što nižom viskoznošću.

2.3.1.3. Polarnost DES-ova

Većina DES-ova je polarna a za određivanje njihove polarnosti koristi se nekoliko ljestvica, najčešće su one kojom se polarnost izražava Reichardtovom (E_T) i Kamlet-Taftovom ljestvicom.¹²⁰ Temelje se na mjerenju valne duljine solvatokromnih boja UV-VIS spektrofotometrijom koje se dodaju zajedno s otapalom. Koriste se betainsko bojilo 30 i 33, piren, piren-1-karbaldehid, 8-anilinaftalen-1-sulfonska kiselina, kumarin 153 i nilsko crvenilo.¹²¹ Pandey i suradnici određivali su polarnost otapala na bazi ChCl s ureom, etilen-glikolom i glicerolom u omjeru 1 : 2 u temperaturnom rasponu od 30 do 90 °C. Eksperimentalno je određeno kako polarnost opada s komponentama u nizu glicerol > etilen-glikol > urea. Općenito, veći broj hidroksilnih skupina kod HBD-a kao i dodatak vode povećava polarnost, a jedino se povećanjem temperature u sva tri slučaja polarnost smanjenje.¹²²

2.3.1.4. Kiselost i bazičnost DES-ova

DES-ovi mogu biti kiseli i bazični, ovisno o prirodi komponentata koje čine otapalo.¹⁰⁴ Hammettovom funkcijom (H_0) određuje se kiselost i bazičnost nevodnih otapala. Kada se slaba kiselina koristi kao indikator, Hammettova je funkcija definirana jednadžbom 1:

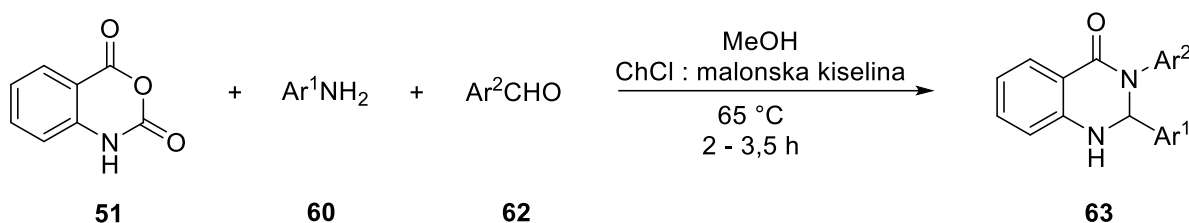
$$H_0 = pK(I)_{aq} + \log([I]_s/[IH^+]_s) \quad (1)$$

$pK(I)$ predstavlja termodinamičku konstantu ionizacije indikatora u vodi, dok su $[I]_s$ i $[IH^+]_s$ koncentracije anionskog i neutralnog oblika indikatora. Što je veći iznos H_0 to je otopina bazičnija, analogno pH vrijednosti.¹²³ Li i suradnici su kao indikator koristili 4-nitrobenzilcijanid pri čemu je H_0 za otapalo ChCl : ureu (1 : 2) iznosio 10,86 što predstavlja slabo bazično otapalo. Uz dodatak vode 1 – 3 %, H_0 se smanjuje na 10,65. Također i mala količina uvedenog ugljikovog dioksida u otapalo snižava vrijednost na 6,25.¹²⁴ Kod otapala s ChCl i kiselinama (1 : 2) može se uočiti povezanost kiselosti i konstante disocijacije. Najniža vrijednost dobivena je za otapalo s *p*-TSA (0,87), trikloroocnom kiselinom (0,96), monokloroocnom kiselinom (1,46) i propanskom kiselinom (2,23).¹²³

2.3.2. Primjena DES-ova u sintezi kinazolinona

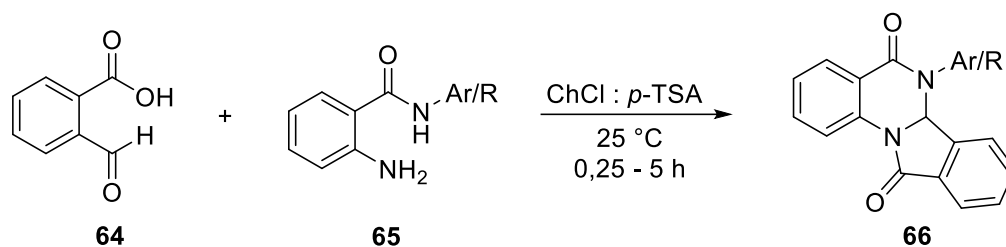
Posljednjih godina uporaba DES-ova kao alternativnih i ekološki prihvatljivijih reakcijskih medija, umjesto štetnih organskih otapala, sve je veća i broj objavljenih radova koji se bave tom tematikom je u porastu.¹²⁵ Prednost njihova korištenja je sposobnost djelovanja ne samo kao otapala, već i kao katalizatora,¹⁰⁵ a u nekim slučajevima i kao supstrata.¹²⁶ Njihova katalitička aktivnost pripisuje se međumolekulskim interakcijama, najviše vodikovim vezama, čime je omogućeno odvijanje brojnih reakcija u blažim uvjetima. Uspješno se koriste u sve četiri vrste organskih reakcija, adiciji,¹²⁷ supstituciji,¹²⁸ eliminaciji¹⁴ i pregrađivanju.³

Prva publikacija o uporabi DES-ova u sintezi kinazolinona objavljena je 2012. godine kada su Lobo i suradnici sintetizirali devet 2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**63**).¹²⁹ Ove višekomponentne reakcije između anhidrida izatoične kiseline (**51**), aromatskih amina (**60**) i aldehida (**62**) provedene su pri 65 °C u metanolu uz dodatak 20 % ChCl : malonske kiseline (1 : 1) kao katalizatora (Shema 15). Nakon 2 – 3,5 h produkti su izolirani s iskorištenjima od 83 do 95 %. Tijekom optimiranja reakcijskih uvjeta reakcije su provedene s još tri otapala na bazi ChCl i glicerola, uree i cinkovog klorida, no dobivena su znatno niža iskorištenja (15 – 45 %). Provedeno je i recikliranje te ponovna uporaba navedenog katalizatora na modelnoj reakciji anhidrida izatoične kiseline, 4-klorbenzaldehyda i 4-metilnilina, čija se aktivnost nakon četvrtog ciklusa neznatno smanjila.



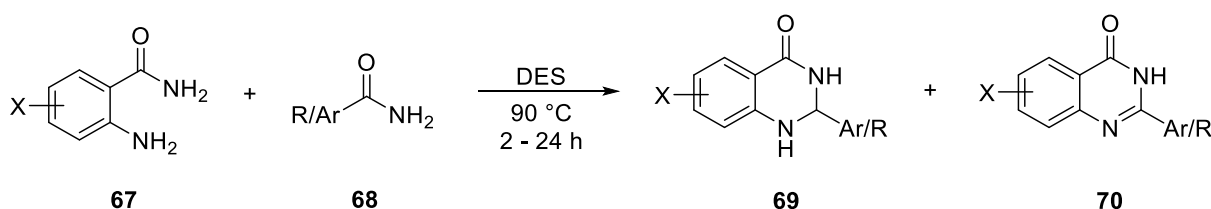
Shema 15. Višekomponentna sinteza 2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**63**)

Devi i suradnici su razvili efikasnu metodu za sintezu fuzioniranih izoindolo[2,1-*a*]kinazolin-5,11-diona (**66**) iz različitih 2-aminobenzamida (**65**) i 2-formilbenzojeve kiseline (**64**). Optimiranje reakcije 2-aminobenzamida i 2-formilbenzojeve kiseline provedeno je na nekoliko temperatura u otapalima na bazi ChCl i oksalne kiseline, malonske kiseline i *p*-TSA. Gotovo kvantitativno iskorištenje dobiveno je u otapalu ChCl : *p*-TSA (1 : 1) pri sobnoj temperaturi nakon 15 minuta. Dodatkom vode u reakcijsku smjesu izolirani su produkti s iskorištenjima 80 – 95 % (Shema 16).¹³⁰



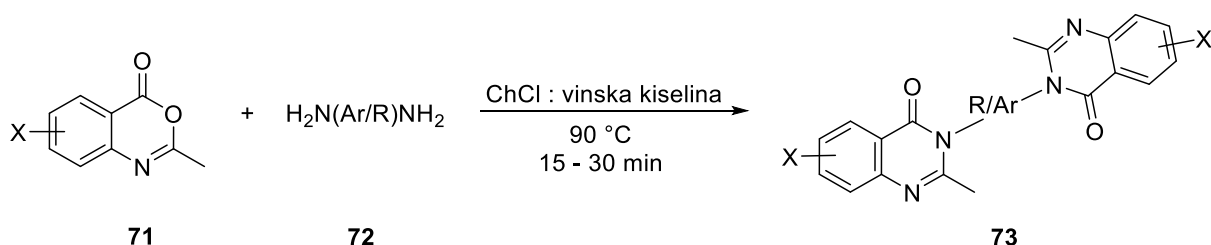
Shema 16. Sinteza fuziranih kinazolinona (**66**) u DES-u

Karboksilne kiseline kao komponente DES-ova imaju svoju primjenu u sintezi kinazolinona. Otapalo L-(+)-vinska kiselina : *N,N'*-dimetilurea (3 : 7) pri 90 °C učinkovito je u sintezi 2-supstituiranih kinazolinona iz antranilamida (**67**) i alifatskih i aromatskih aldehida (**68**) (Shema 17). Utvrđeno je da aromatski aldehidi s elektron-odvlačećim supstituentima daju 2,3-dihidrokinazolinone (**69**), a s elektron-donirajućim supstituentima daju kinazolinone (**70**).¹³¹



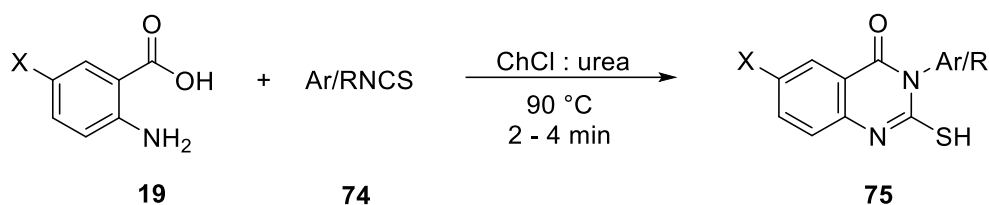
Shema 17. Priprava 2,3-dihidrokinazolinona (**69**) i kinazolinona (**70**)

U pripravi biskinazolinona (**73**) također je kao komponenta otapala korištena karboksilna kiselina (Shema 18). Otapalo ChCl : L-(+)-vinska kiselina (2 : 1) pokazalo se efikasnijim medijem za sintezu od konvencionalnih otapala (acetonitril, octena kiselina, etanol, izopropanol, toluen i tetrahidrofuran) i nekih katalizatora (kalijev karbonat, cezijev karbonat, natrijev acetat i *p*-TSA). Sintaza biskinazolinona (**73**) potpomognuta ultrazvukom provedena je pri 90 °C tijekom 15 – 30 minuta reakcijom benzoksazinona (**71**) i aromatskih te alifatskih diamina (**72**).¹³²



Shema 18. Sinteza biskinazolinona (**73**)

Kao pogodnije otapalo za pripravu 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**75**) na bazi CHCl_3 pokazalo se ono s ureom u usporedbi s malonskom kiselinom (Shema 19). Sintetizirano je nekoliko derivata kinazolin-4(3*H*)-ona koji su jednostavno izolirani dodatkom vode bez dodatnog pročišćavanja s iskorištenjima od 10 do 90 %.¹³³



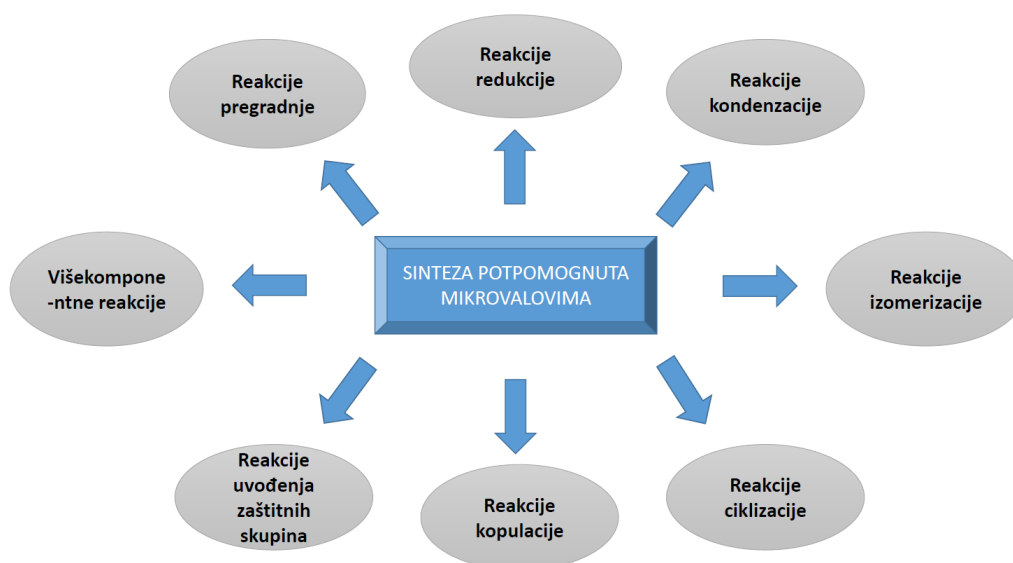
Shema 19. Sinteza 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**75**)

2.4. Zelene metode sinteze

Konvencionalne metode sinteze karakteriziraju brojni nedostaci, od kojih je većina u konačnici povezana s ekološkom prihvatljivošću, negativnim utjecajem na zdravlje te visokim energijskim zahtjevima. Stoga je suvremena sintetska organska kemija usmjerena prema korištenju novih ekološki prihvatljivijih metoda, među kojima važno mjesto zauzimaju i metode primijenjene u ovom radu – sinteze potpomognute mikrovalovima¹³⁴ i ultrazvukom¹³⁵ te mehanokemijske reakcije.¹³⁶

2.4.1. Sinteza potpomognuta mikrovalovima

U posljednja tri desetljeća, mikrovalno zračenje je postalo učinkovitiji, održiviji, ekonomičniji i zeleniji izvor energije u provedbi različitih reakcija u svim granama kemije. Razvojem modernijih mikrovalnih reaktora proširena je primjena mikrovalnih sinteza te se danas, osim u svim područjima organske sintetske kemije (Slika 12), sve više primjenjuje i za sintezu različitih funkcionalnih materijala, polimera i nanomaterijala te u različitim biokemijskim procesima.



Slika 12. Primjene sinteze potpomognute mikrovalovima

U elektromagnetskom spektru područje mikrovalnog zračenja nalazi se između infracrvenog zračenja i radiofrekventnih valova, što odgovara valnim duljinama od 1 cm do 1 m te frekvencijskom rasponu od 0,3 GHz i 300 GHz. Zagrijavanje mikrovalnim zračenjem temelji se na svojstvu materije (tekućina ili krutina) da apsorbirano elektromagnetsko zračenje pretvara u toplinu. U kemijskim reakcijama, mikrovalovi djeluju kao električno polje visoke frekvencije koje ima sposobnost zagrijavanja materijala, odnosno spojeva koji posjeduju mobilan električni naboj, kao što su polarne molekule otapala. Zagrijavanje komponenti reakcijske smjese odvija se preko dva osnovna mehanizma – dipolne polarizacije (rotacija dipola) te kondukcijskog mehanizma (ionska vodljivost). Dipolna polarizacija je proces zagrijavanja polarnih molekula uslijed kretanja dipola u električnom polju. Jačinu polarizacije određuje polarnost molekule i sposobnost molekula da slijede brze izmjene električnog polja i osciliranje električne komponente. Kondukcijski mehanizam se javlja u mediju s prisutnim slobodnim ionima ili ionskim vrstama na koje onda djeluje mikrovalno zračenje te dolazi do njihovog kretanja kao posljedica djelovanja izmjeničnog električnog polja. Slobodni ioni nastoje slijediti smjer kretanja električnog polja koje uzrokuje oscilacije elektrona ili iona, odnosno pucanje i preraspodjelu međumolekulskih sila, a time i stvaranje toplinske energije.¹³⁷

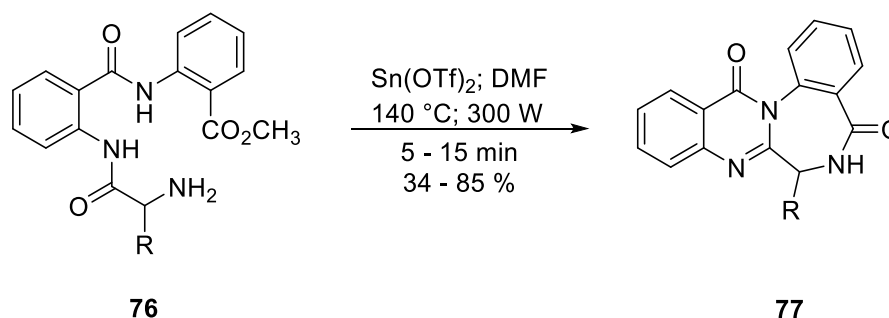
U mikrovalovima potpomognutoj važnu ulogu ima odabir otapala. Apsorpcijska moć otapala, $\tan \delta$ ili tangens gubitka, određuje sposobnost otapala ili specifičnog materijala da pretvara elektromagnetsku energiju u toplinsku pri određenoj temperaturi i frekvenciji. Otapala koja su pogodnija za mikrovalnu sintezu imaju veću $\tan \delta$ vrijednost, bolje apsorbiraju mikrovalno zračenje i zagrijavanje reakcijske smjese je učinkovitije. Visokoapsorbirajuća

otapala imaju tan δ vrijednosti veće od 0,5, srednje absorbirajuća između 0,5 i 0,1, dok niskoabsorbirajuća otapala imaju tan δ vrijednosti manje od 0,1 pri određenoj temperaturi reakcijske smjese i primijenjenoj frekvenciji zračenja.¹³⁸

Danas se sve češće primijenjuju i mikrovalni reaktori kao alternativa klasičnom zagrijavanju u mikrovalnoj pećnici, ali uz precizniju kontrolu temperature i tlaka i bez lokalnog pregrijavanja reakcijske smjese. Vrijeme trajanje reakcija je kraće, iskorištenja veća, a željeni produkti čišći. Zbog prodornosti mikrovalova, miješanje reakcije nije nužno te je tehnika prikladna i za provedbu reakcija bez otapala i na krutom nosaču.

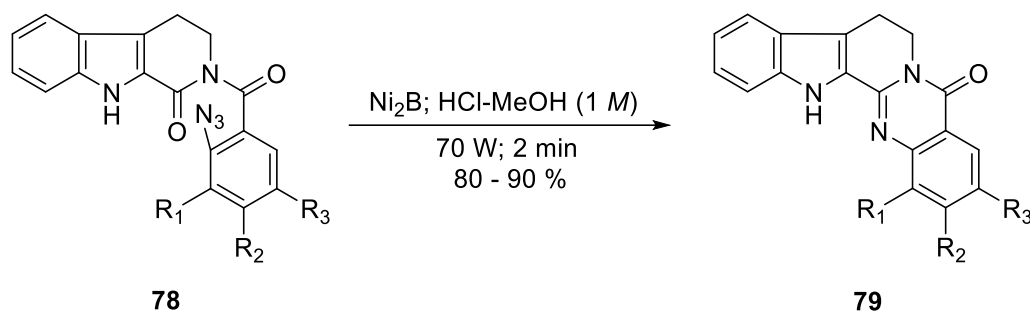
Brojne istraživačke grupe koriste mikrovalno zračenje kao zeleniji i održiviji izvor energije u različitim organskim transformacijama.¹³⁹ Tako se često spominje i u primjeni u reakcijama sinteze *N*-heterocikličkih sustava.¹⁴⁰ Obzirom na sve veću potrebu za zelenijim i ekološki prihvatljivijim trendovima, sinteza potpomognuta mikrovalovima proširila se i na pripravu kinazolinona, posebno onih s važnom biološkom i komercijalnom primjenom.¹⁴¹

Reakcija dvostruke ciklizacije potpomognuta mikrovalovima korištena je u pripravi prirodnih biološki aktivnih spojeva s kinazolinonskom jezgrom. Polazeći iz antranilne kiseline u nekoliko koraka sintetiziran je tripeptid (**76**), koji je mikrovalnim zračenjem na 140 °C tijekom 5 – 15 minuta uz Sn(OTf)₂ u DMF-u, cikliziran do derivata kinazolinona (**77**) (Shema 20), uključujući i prirodne spojeve sklerotigenin, asperlicin C, cirkumdatin F i njihove analoge.¹⁴²



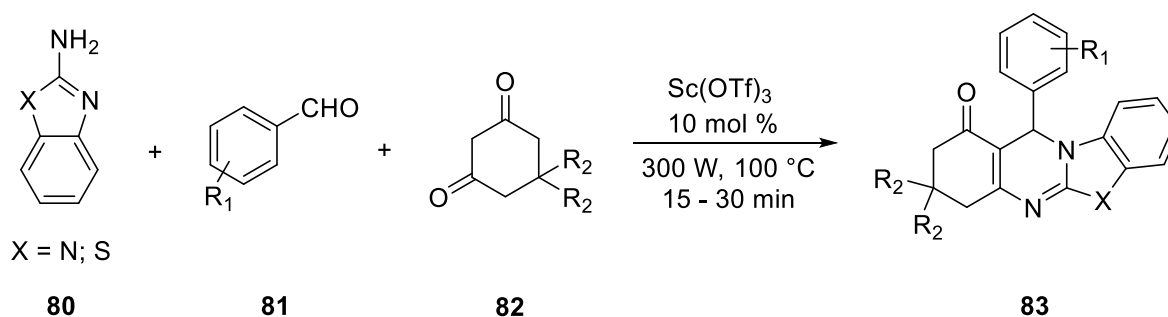
Shema 20. Sinteza fuzionranih kinazolinona (**77**) potpomognuta mikrovalovima

Kamal i suradnici razvili su jednostavan i učinkovit sintetski put za pripravu rutaekarpina te još nekoliko biološki aktivnih prirodnih analoga fuzionranih kinazolinona (**79**) primjenom intramolekulske azido-reduktivne ciklizacije potpomognute mikrovalovima iz odgovarajućih suspsituiranih azido cikličkih amida (**78**) s iskorištenjima 80 – 90 % (Shema 21).¹⁴³



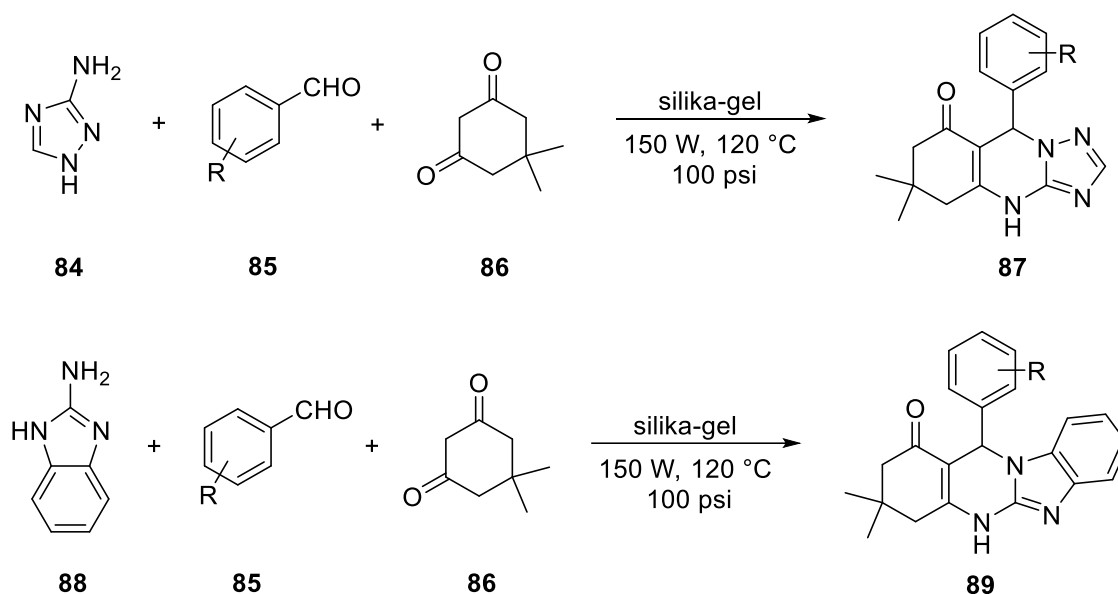
Shema 21. Sinteza fuzionranih kinazolinona (**79**) potpomognuta mikrovalovima

Ekološki prihvatljivom višekomponentnom reakcijom potpomognutom mikrovalovima pripremljeni su kinazolinonski derivati benzimidazola i benzotiazola (**83**) uz $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ kao katalizator s iskorištenjima većim od 90 % bez primjene otapala (Shema 22).¹⁴⁴



Shema 22. Višekomponentna sinteza kinazolinona (**83**) potpomognuta mikrovalovima

Brojne su primjene mikrovalnog zračenja u reakcijama koje se provode bez otapala. U toj vrsti mikrovalne sinteze, reaktanti se mogu izravno pomiješati, najčešće s odgovarajućim katalizatorom, ili se nanose na anorganske nosače poput silika-gela, grafita, aluminijevog oksida, gline ili zeolita koji snažno apsorbiraju mikrovalno zračenje. Izbor nosača ovisi o vrsti reakcije, a u nekim reakcijama čvrsti nosač ujedino ima i ulogu katalizatora.¹⁴⁵ Primjer ove vrste reakcija je višekomponentna sinteza triazolokinazolinona (**87**) i benzimidazolokinazolinona (**89**) iz odgovarajućih amina, supstituiranih benzaldehida i dimedona u mikrovanom reaktoru uz silika-gel kao katalizator i u iskorištenjima većim od 90 % (Shema 23).¹⁴⁶



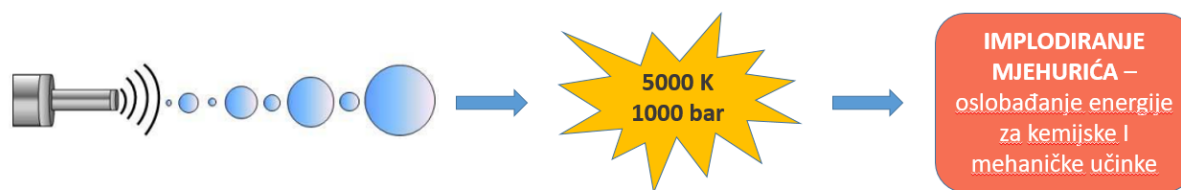
Shema 23. Sinteza triazolokinazolinona (**87**) i benzimidazolokinazolinona (**89**)

2.4.2. Sinteza potpomognuta ultrazvukom

Još jedna učinkovita i ekološki prihvatljiva metoda koja se primjenjuje u provedbi organskih reakcija je sinteza potpomognuta ultrazvukom. Primjenom ultrazvučnog zračenja postižu se veća iskorištenja i selektivnost, kraće vrijeme reakcije, veća energetska učinkovitost i blaži uvjeti u usporedbi s klasičnim zagrijavanjem. U sintetskoj organskoj kemiji ultrazvuk se najviše koristi u katalitičke svrhe, ali i kao metoda za inicijaciju i kontrolu ishoda kemijske reakcije. Osim u organskoj sintezi, ultrazvučni valovi imaju primjenu i u anorganskoj sintezi, medicini, zaštiti okoliša i različitim inženjerskim i industrijskim procesima.¹⁴⁷

Ultrazvuk je val frekvencije od 20 kHz do 500 MHz. Frekvencije veće od 1 MHz imaju slabiji intenzitet i ne ostvaruju interakcije s medijem, dok ultrazvuk manje frekvencije ima veliki intenzitet i mijenja stanje medija što kao posljedicu ima stvaranje različitih kemijskih i mehaničkih efekata. Prolaskom ultrazvučnog vala kroz otopinu nastaju kavitacijski mjehurići. Mjehurići rastu ulaskom male količine otopljenog plina ili pare iz medija u njegovu unutrašnjost tijekom ciklusa visokog tlaka. Rastom mjehurići dostižu nestabilan volumen pri kojem više ne mogu apsorbirati energiju te implodiraju čime se oslobađa pohranjena energija u obliku povećanja lokalne temperature (do 5000 K) i tlaka (do 1000 bara) reakcijske smjese (Slika 13).¹⁴⁸ Implodiranje kavitacijskih mjehurića dovodi do visokoenergetskih radikalskih reakcija i zanimljivih fizikalnih efekata koji omogućuju izvođenje reakcija u heterogenoj fazi, u vodi, sa sirovim reagensima te dobivanje čistih produkata s manje ili bez nusprodukata i uz veliku

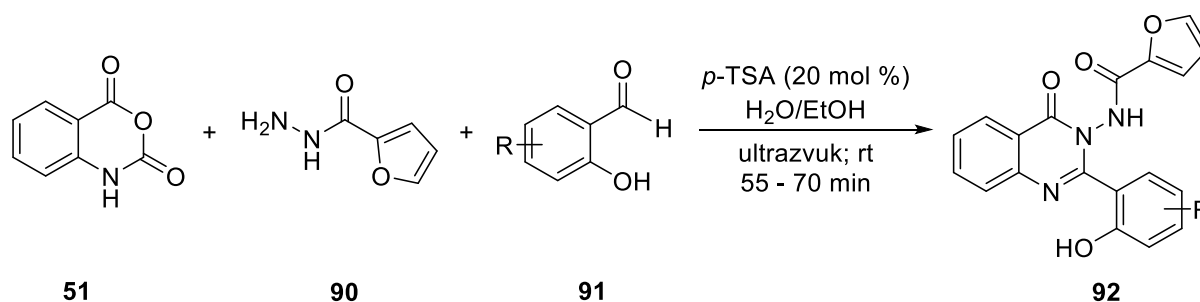
uštedu energije.¹⁴⁹ Parametri ultrazvuka, frekvencija i intenzitet, određuju učestalost nastajanja i vrstu nastalih kavitacijskih mjehurića.



Slika 13. Nastanak i implodiranje kavitacijskog mjehurića u tekućem mediju

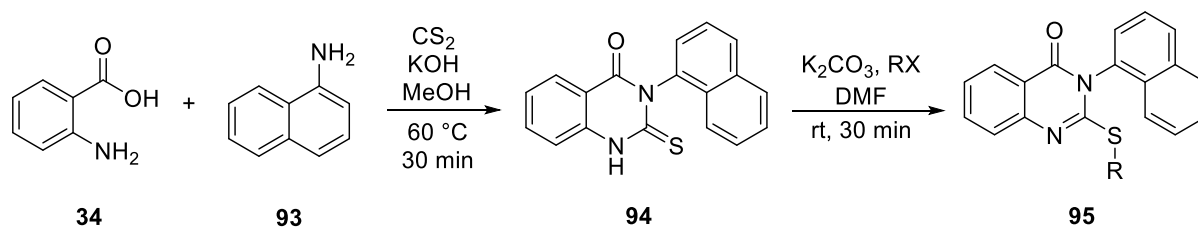
Brojne su primjene ultrazvučnog zračenja u organskoj kemiji, a jedna od značajnih je i ultrazvukom potpomognuta sinteza različitih esencijalnih heterocikličkih sustava s jednim ili više dušikovih heteroatoma u koje spadaju i kinazolinoni.¹⁵⁰

Dige i suradnici osmislili su višekomponentnu strategiju sinteze visoko funkcionaliziranih kinazolinona (**92**) reakcijom anhidrida izatoične kiseline (**51**), furan-2-karbohidrazida (**90**) i različito supstituiranih salicilaldehida (**91**) uz prisutnost *p*-TSA kao katalitatora. Sinteze su provedene u vodenoj otopini etanola pri sobnoj temperaturi, uz primjenu ultrazvučnog zračenja s iskorištenjima 71 – 96 % (Shema 24).¹⁵¹



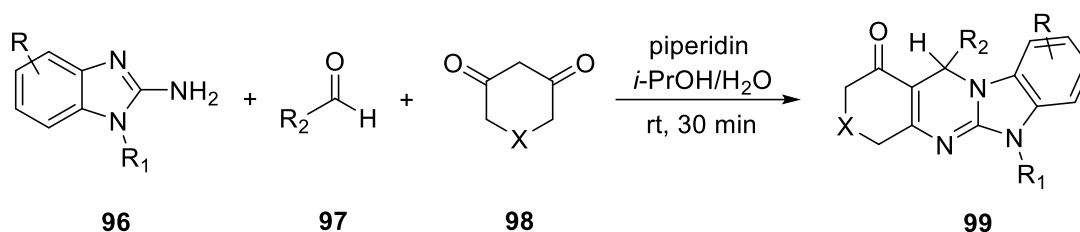
Shema 24. Kiselo-katalizirana sinteza 2,3-disupstituiranih kinazolinona (**92**) potpomognuta ultrazvukom

Nedavno je opisana jednostavna i ultrazvukom potpomognuta bazno-katalizirana sinteza alkiltio-kinazolinona (**95**) s naftalenskim supstituentom u položaju 3 (Shema 25). Reakcijom antranilne kiseline (**34**), naftil-1-amina (**93**) i ugljikovog disulfida pri 60 °C u prvom stupnju nastaju odgovarajući tiokso-2,3-dihidrokinazolinoni (**94**), koji u daljnjoj reakciji s različitim alkil-halogenidima u suhom DMF-u uz kalijev karbonat kao katalizator i pri sobnoj temperaturi daju odgovarajuće kinazolinone (**95**) s iskorištenjima 88 – 97 %.¹⁵²



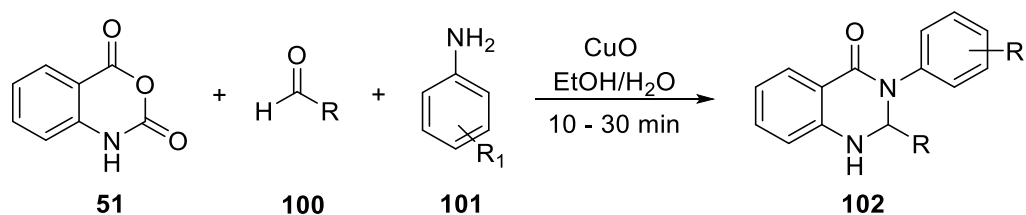
Shema 25. Bazno-katalizirana sinteza 2,3-disupstituiranih kinazolinona (**95**) potpomognuta ultrazvukom

Chen i suradnici razvili su višekomponentnu, ultrazvukom potpomognutu sintezu benzimidazokinazolinona (**99**) iz aromatskih aldehida (**97**), cikloheksan-1,3-diona i prethodno pripremljenih 2-aminobenzimidazola (**96**) (Shema 26) s iskorištenjima većim od 90 %.¹⁵³



Shema 26. Trokomponentna sinteza benzimidazokinazolinona (**99**) potpomognuta ultrazvukom

Sinteza 2,3-dihidrokinazolinona (**102**) provedena je reakcijom potpomognutom ultrazvukom iz odgovarajućih aldehida (**100**), anhidrida izotoične kiseline (**51**) i primarnih aromatskih amina (**101**) u prisutnosti nanočestica CuO kao katalizatora, s većim iskorištenjima (64 – 91 %) i kraćim vremenom provedbe reakcija u odnosu na klasične metode zagrijavanja (Shema 27).⁸⁷



Shema 27. Trokomponentna sinteza 2,3-dihidrokinazolinona (**102**) potpomognuta ultrazvukom

2.4.3. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemija podrazumijeva kemijske reakcije, najčešće krutina, koje su potaknute i/ili održavane direktnom primjenom, odnosno apsorpcijom mehaničke energije.¹⁵⁴ Ta energija može se prenijeti u sustav ručnim mljevenjem i gnječenjem sastojaka smjese pomoću tučka u tarioniku ili automatskim metodama gdje se mljevenje provodi u kugličnim mlinovima poput vibracijskog ili planetarnog mlina te ekstruzijom.¹⁵⁵ Energija je potrebna za usitnjavanje materijala u svrhu povećanja specifične površine, miješanje sastojaka kako bi se povećala interakcija između čestica reaktanata te za pucanje intermolekulskih i intramolekulskih veza.

Kod primjene vibracijskih mlinova, reaktanti se zajedno s kuglicama dodaju u reakcijsku posudu, zatim se posuda postavlja horizontalno na mlin te se reakcija provodi uz primjenu željene frekvencije i u odgovarajućem vremenskom periodu. Planetarni mlinovi sastoje se od više reakcijskih posuda koje se rotiraju oko svoje osi te su postavljene na nosač koji se rotira u suprotnom smjeru od reakcijskih posuda. Metoda ekstruzijom koristi ekstruder s dva vijka u kojem se reagensi u krutom stanju melju pomoću dva suprotno rotirajuća vijka dok se smjesa transportira duž cijevi. Brzina dodavanja reagensa, duljina vijka i cijevi te brzina rotacije vijka mogu se podesiti kako bi se optimirali reakcijski uvjeti.¹⁵⁶

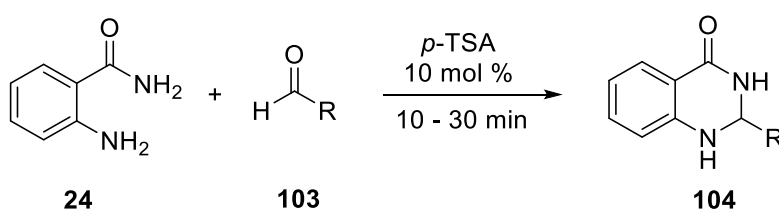
Osnovne mehanokemijske metode su:

1. Sinteza bez primjene otapala (engl. *Neat Grinding, NG*) u kojoj se reaktanti melju u suhim uvjetima (rukom, u tarioniku s tučkom ili automatski).
2. Sinteza potpomognuta tekućinom (engl. *Liquid-Assisted Grinding, LAG*) tijekom koje se reaktanti melju uz katalitičku količinu otapala.
3. Sinteza potpomognuta ionima (jednostavnije anorganske soli) i tekućinom (engl. *Ion- and Liquid-Assisted Grinding, ILAG*).^{154,157}

Ishod mehanokemijskih reakcija ovisi o tri varijable: kinetičkoj energiji kuglica prije sudara, načinu prijenosa te energije na reagense i učestalost sudara. Korištenjem različitih vrsta kuglica za mljevenje moguće je postizanje različitih ishoda reakcije. Zagrijavanje reakcijske posude javlja se kao posljedica sudara i frekvencije osciliranja i samu temperaturu reakcijske smjese je teže kontrolirati u ovoj vrsti sinteze. U pravilu, može se samo zaustavljati rad uređaja na određeno vrijeme kako se reakcijski sustav ne bi pregrijao. Danas se primjenjuju i kriomlinovi s automatiziranim mehanizmom zaustavljanja procesa mljevenja i dotokom tekućeg dušika koji hladi posudicu s uzorkom. Najčešće se primjenjuje za reakcije između tvari u čvrstom stanju koje nisu topive, ili sve komponente nisu topljive u istom otapalu. Reakcije u kojima otapalo

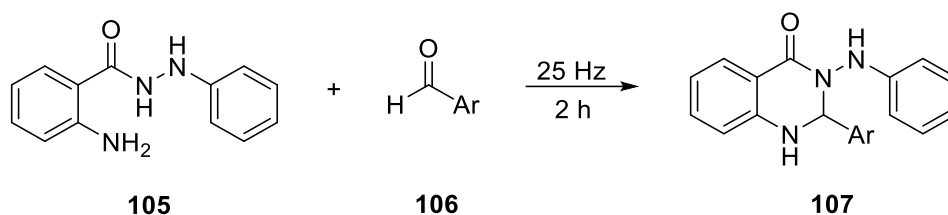
može interferirati također su zanimljive za mehanokemijska istraživanja. Primjerice, mnogi katalizatori i reagensi mogu biti vrlo osjetljivi na prisutnost vode u reakcijskoj smjesi ili otapalo koje se u otopini ponaša kao Lewisova baza. Također, mehanokemija ima svoju primjenu i u reakcijama koje zahtijevaju zapaljiva, toksična i kancerogena otapala.¹⁵⁷

Mehanokemijska sinteza je još jedna od metoda zelene kemije koja se uspješno primjenjuje i u sintezi novih derivata kinazolinona. Nedavno je razvijena brza, ekološki prihvatljiva i energijski učinkovita metoda za sintezu 2,3-dihidrokinazolinona (**104**) iz 2-aminobenzamida (**24**) i različitih aromatskih aldehida (**103**) uz *p*-TSA kao katalizator, mljevenjem u tarioniku s tučkom i u kugličnom mlinu (Shema 28) s dobrim do izvrsnim iskorištenjima reakcije (60 – 95 %).¹⁵⁸



Shema 28. Mehanokemijska sinteza 2,3-dihidrokinazolinona (**104**)

Magyar i suradnici ispitali su mehanokemijsku sintezu 2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**107**) bez katalizatora pri sobnoj temperaturi (Shema 29). Omjer reaktanata ograničavajući je faktor nastanka produkata. Dodatkom dvostruke množine aldehida nastaju 2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-oni (30 – 94 %), a s manjim množinama dolazi do nastajanja hidrazona. Reakcije provedene korištenjem kuglica od cirkonijevog dioksida dale su veća iskorištenja od željeznih kuglica.¹⁵⁹

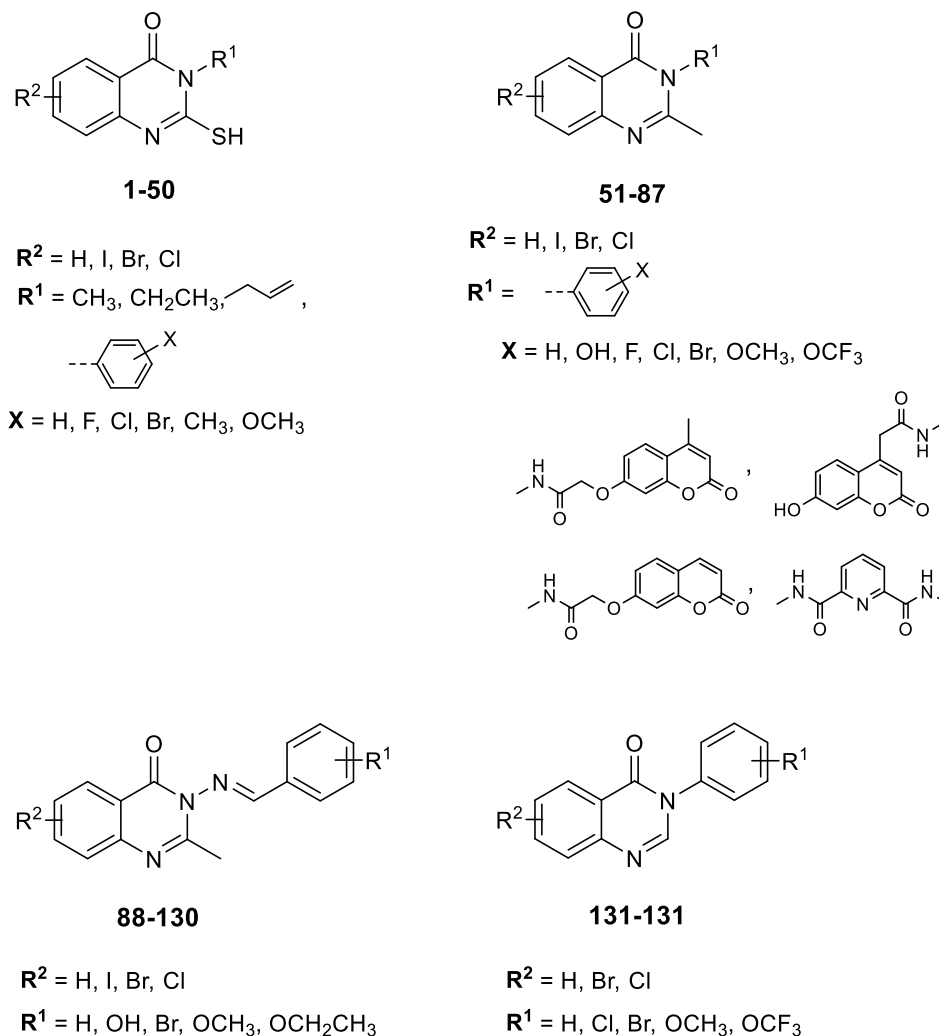


Shema 29. Sinteza 2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-ona (**107**)

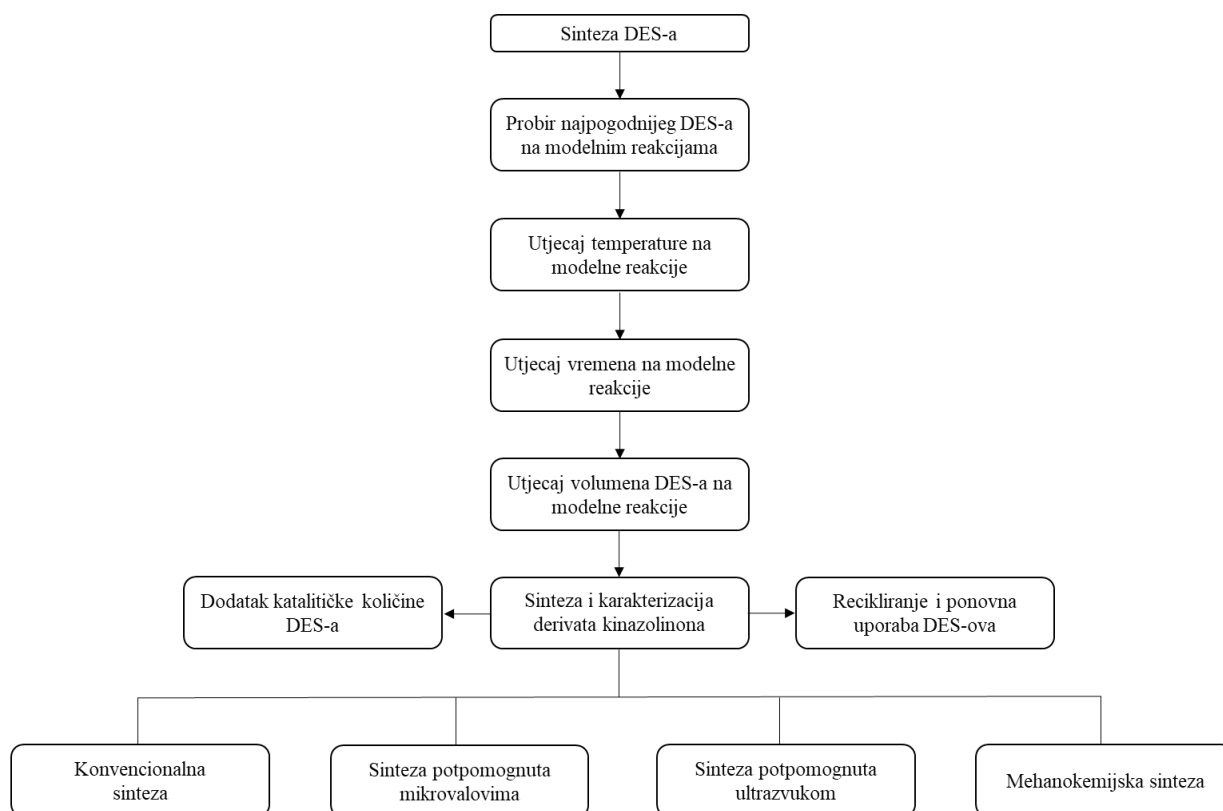
3. Rezultati i rasprava

3.1. Uvod

U okviru ovog doktorskog rada sintetizirane su primjenom niskotemperaturnih eutektičkih otapala (DES) četiri klase supstituiranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona: 2-merkpto-3-supstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni (**1 – 50**), 2-metil-3-supstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni (**51 – 87**), Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona (**88 – 130**) i 3-supstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni (**131 – 136**) (Slika 1). Sve su reakcije provedene u DES-ovima ekološki prihvatljivim metodama – konvencionalnom sintezom, sintezom potpomognutom mikrovalovima i ultrazvukom te mehanokemijskom sintezom. Sintezi svake klase spojeva prethodilo je optimiranje reakcijskih parametara poput izbora najpogodnijeg DES-a, temperature i vremena trajanja reakcije te volumen korištenog otapala na modelnoj reakciji (Slika 2).



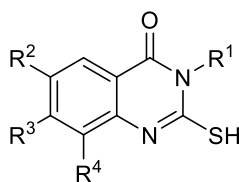
Slika 1. Općeniti prikaz spojeva priređenih u doktorskome radu



Slika 2. Dijagram tijeka istraživanja u sklopu doktorskog rada

3.2. Sinteza 2-merkpto-3-supsttuiranih kinazolin-4(3H)-ona (1 – 50)

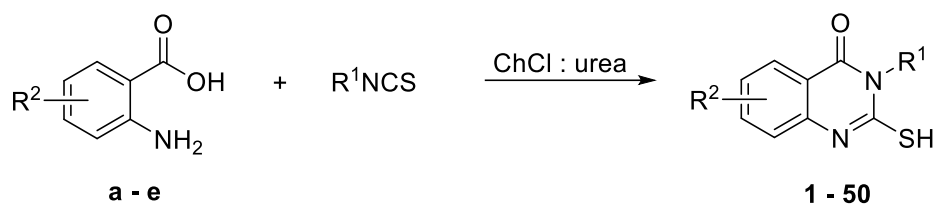
Derivati 2-merkptokinazolin-4(3H)-ona s različitim alkilnim i arilnim supsttuientima u položaju 3 kinazolinonskog prstena (1 – 50) (Slika 3) priređeni su reakcijom različito supsttuiranih antranilnih kiselina (a – e) i alifatskih i aromatskih izotiocijanata u odabranom DES-u pri optimalnim reakcijskim uvjetima konvencionalnom sintezom, mikrovalovima i ultrazvukom potpomognutom sintezom te mehanokemijskom sintezom.



1 - 50

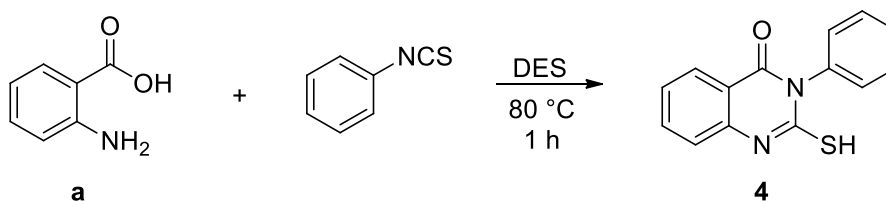
- | | |
|---|--|
| 1; R ¹ = Me, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 26; R ¹ = 4-MePh, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 2; R ¹ = Et, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 27; R ¹ = 4-FPh, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 3; R ¹ = alil, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 28; R ¹ = 4-ClPh, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 4; R ¹ = Ph, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 29; R ¹ = 4-BrPh, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 5; R ¹ = Bn, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 30; R ¹ = 3-OMePh, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 6; R ¹ = 4-MePh, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 31; R ¹ = Me, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 7; R ¹ = 4-FPh, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 32; R ¹ = Et, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 8; R ¹ = 4-ClPh, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 33; R ¹ = alil, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 9; R ¹ = 4-BrPh, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 34; R ¹ = Ph, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 10; R ¹ = 3-OMePh, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 35; R ¹ = Bn, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 11; R ¹ = Me, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 36; R ¹ = 4-MePh, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 12; R ¹ = Et, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 37; R ¹ = 4-FPh, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 13; R ¹ = alil, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 38; R ¹ = 4-ClPh, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 14; R ¹ = Ph, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 39; R ¹ = 4-BrPh, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 15; R ¹ = Bn, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 40; R ¹ = 3-OMePh, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 16; R ¹ = 4-MePh, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 41; R ¹ = Me, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 17; R ¹ = 4-FPh, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 42; R ¹ = Et, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 18; R ¹ = 4-ClPh, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 43; R ¹ = alil, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 19; R ¹ = 4-BrPh, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 44; R ¹ = Ph, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 20; R ¹ = 3-OMePh, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 45; R ¹ = Bn, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 21; R ¹ = Me, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 46; R ¹ = 4-MePh, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 22; R ¹ = Et, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 47; R ¹ = 4-FPh, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 23; R ¹ = alil, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 48; R ¹ = 4-ClPh, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 24; R ¹ = Ph, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 49; R ¹ = 4-BrPh, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 25; R ¹ = Bn, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 50; R ¹ = 3-OMePh, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |

Slika 3. Opći prikaz struktura 2-merkpto-3-supsttuiranih kinazolin-4(3H)-ona 1 – 50



Shema 1. Sinteza 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**)

Za sintezu 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**) prvo je priređeno 20 DES-ova na bazi kolin-klorida (ChCl) kao proton-donora vodikove veze (HBD-a) i različitih akceptora vodikove veze (HBA-ova) u različitim molarnim omjerima (Tablica 1) te je proveden probir najpogodnijeg DES-a. Modelna reakcija provedena je s antranilnom kiselinom (**a**) i fenil-izotiocijanatom u 20 priređenih DES-ova (Shema 2). Optimiranje je provedeno pri 80 °C jer su otapala ChCl : glukoza, ChCl : fruktoza, ChCl : sorbitol, ChCl : vinska kiselina i ChCl : limunska kiselina previskozna pri temperaturama nižim od 60 °C čime je otežano miješanje reakcijske smjese.



Shema 2. Modelna reakcija sinteze 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**)

Reakcije su zaustavljene nakon 1 h kako bi se utvrdilo najpogodnije otapalo. Najveće iskorištenje reakcije od 63 % postignuto je u otapalu ChCl : urea. Zadovoljavajuća iskorištenja postignuta su i u ostalim otapalima na bazi supstituiranih urea (20 – 59 %), tiouree (20 %), alkohola (21 – 47 %), anajniža iskorištenja postignuta su u otapalima sa sorbitolom i ksilitolom (10 – 14 %). Kod otapala s fruktozom i glukozom došlo je do laganog tamnjenja reakcijske smjese, a TLC-om su detektirani polazni reaktanti i nekoliko nusprodukata. U reakcijama provedenima u DES-ovima na bazi ChCl i karboksilnih kiselina ciljani produkt nije izoliran. Očekivano su dobivena veća iskorištenja reakcija u otapalima s amidima budući da se u konvencionalnim sintezama često kao katalizator dodaju slabe organske baze poput trietilamina (1,5 ekv.¹⁶⁰ i 2 ekv.¹⁶¹) u etanolu ili jake anorganske baza poput kalijeva hidroksid (1,2 ekv.) u metanolu.¹⁶² Otapalo ChCl : urea (1 : 2) je bazično, čija se pH vrijednost smanjuje povećanjem temperature s 10,39 pri 20 °C do 8,51 pri 80 °C.¹⁶³

Tablica 1. Iskorištenja modelne reakcije (Shema 2) u 20 DES-ova

Broj	HBA	HBD	Molarni omjer	Iskorištenje reakcije (%)
1		urea	1 : 2	63
2		tiourea	1 : 2	59
3		<i>N</i> -metilurea	1 : 3	24
4		<i>N,N'</i> -dimetilurea	1 : 2	20
5		acetamid	1 : 2	33
6		etilen-glikol	1 : 2	47
7		glicerol	1 : 2	24
8		butan-1,4-diol	1 : 2	21
9		glukoza	2 : 1	14
10	ChCl	fruktoza	2 : 1	10
11		ksilitol	1 : 1	-
12		sorbitol	1 : 1	-
13		limunska kiselina	1 : 1	-
14		vinska kiselina	1 : 1	-
15		oksalna kiselina	1 : 1	-
16		levulinska kiselina	1 : 2	-
17		mliječna kiselina	1 : 2	-
18		jabučna kiselina	1 : 1	-
19		malonska kiselina	1 : 1	-
20		maleinska kiselina	1 : 1	-

Kako bi se ispitaio utjecaj temperature na iskorištenje modelna reakcija je provedena u 10 mL najpogodnijeg otapala ChCl : urea pri temperaturama 40 i 60 °C. Nakon 1 h miješanja pri 40 °C dobiveno je iskorištenje od 14 %, a pri 60 °C 29 %. Budući da su iskorištenja niža od onih dobivenih pri 80 °C, proizlazi da je temperatura od 80 °C optimalna za sintezu 2-merkaptio-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**). Kako bi se optimiralo vrijeme potrebno za pripremu ovih derivata, modelna je reakcija provedena pri 80 °C tijekom 15, 30, 60 i 120 minuta. Produkt je nakon 15 minuta izoliran u iskorištenju od 23 %, nakon 30 minuta u iskorištenju od 38 %, a nakon 60 i 120 minuta u jednakom iskorištenju od 63 %. Potom je ispitan utjecaj volumena otapala na iskorištenje modelne reakcije koja je provedena u 5 i 7,5 mL otapala ChCl

: urea pri 80 °C i tijekom 1 h. Iskorištenja su iznosila 38 % za 5 mL otapala i 32 % za 7,5 mL otapala. Optimiranjem reakcijskih uvjeta modelne reakcije između antranilne kiseline (**a**) i fenil-izotiocijanata određeni su uvjeti pri kojima su sintetizirani 2-merkapt-3-supstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni (**1 – 50**) konvencionalnom metodom miješanjem pri 80 °C tijekom 1 h u 10 mL otapala ChCl : urea reakcijom antranilnih kiselina (**a – e**, 1 mmol) i alifatskih i aromatskih izotiocijanata (1,2 mmol).

Kinazolinonski derivati **1 – 50** sintetizirani su reakcijom potpomognutom mikrovalovima, pri čemu je na modelnoj reakciji ispitan utjecaj vremena od 15, 30 i 60 minuta u otapalu ChCl : urea (10 mL) pri 80 °C i snazi mikrovalova 1800 W kako bi se u što kraćem vremenu postigla zadana temperatura. Modelnom reakcijom nakon 15 i 30 minuta produkt je dobiven u tragovima, dok je nakon 60 minuta iskorištenje iznosilo 22 %. Sinteza 2-merkapt-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**) provedena je pri optimalnim uvjetima u ChCl : urea (10 mL) i snazi mikrovalova 1800 W tijekom 60 minuta.

Na modelnoj reakciji potpomognutoj ultrazvukom ispitan je utjecaj vremena pri 80 °C i 37 Hz u ChCl : urea (10 mL). Nakon 15, 30 i 60 minuta postignuta su viša iskorištenja u usporedbi s iskorištenjima produkata dobivenih sintezom potpomognutom mikrovalovima i iznose 14, 15 i 34 %. Sinteza 2-merkapt-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**) provedena je pri optimalnim uvjetima u ChCl : urea (10 mL) pri 80 °C i 37 Hz tijekom 60 minuta.

Optimiranje modelne reakcije za mehanokemijsku sintezu kinazolinonskih derivata **1 – 50** uključivalo je ispitivanje dodatka količine keramičkih kuglica, različite volumene otapala i trajanje mljevenja. U reakcijsku smjesu modelne reakcije u ChCl : urea (1 mL) dodane su različite mase keramičkih kuglica (1 – 5 g), te je mljevenje provedeno u pet ciklusa po dvije minute radi mjerenja temperature reakcijske smjese. Nakon 10 minuta mljevenja reakcijske smjese s 1, 2 i 3 g keramičkih kuglica su prebačene u čašu s vodom, dok su se one s 4 i 5 g keramičkih kuglica zbog visoke temperature deformirale i više nije ispitivana ta količina kod mehanokemijske sinteze ostalih klasa derivata kinazolin-4(3*H*)-ona. Najveće iskorištenje produkta od 72 % dobiveno je s 3 g kuglica (Tablica 2).

Tablica 2. Utjecaj mase kuglica na iskorištenje modelne reakcije mehanokemijskom sintezom

Masa kuglica (g)	Iskorištenje (%)
1	67
2	68
3	72
4	42
5	44

Zatim je ispitan utjecaj volumena otapala na iskorištenje modelne mehanokemijske reakcije tijekom 10 minuta s 3 g keramičkih kuglica. Najveće iskorištenje od 78 % dobiveno je s 0,5 mL otapala (Tablica 3).

Tablica 3. Utjecaj volumena otapala ChCl : urea na iskorištenje modelne reakcije mehanokemijskom sintezom

Volumen otapala (mL)	Iskorištenje (%)
0,5	78
1	72
2	66
3	50

Kako bi se ispitaio utjecaj trajanja mehanokemijske reakcije na iskorištenje, reakcije su provedene tijekom 5, 15 i 20 minuta. Uočeno je da duljim vremenom reakcije ne dolazi do povećanja iskorištenja izoliranog produkta, štoviše ona su nešto niža (73 – 76 %) u usporedbi s iskorištenjima dobivenima kada su reakcije provođene tijekom 10 minuta (78 %) (Tablica 4).

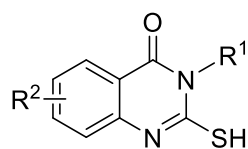
Tablica 4. Utjecaj vremena trajanja na iskorištenje mehanokemijske modelne reakcije

Trajanje mljevenja (min)	Iskorištenje (%)
5	61
10	78
15	76
20	73

Derivati 2-merkpto-3-supstuiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**) pripravljeni su mehanokemijskom sintezom u dobrim do izvrsnim iskorištenjima (Tablica 5) pri optimalnim uvjetima utvrđenima na modelnoj reakciji uključujući 1 mmol antranilnih kiselina (**a** – **e**), 1,2 mmol alifatskih i aromatskih izotiocijanata, 0,5 mL otapala i 3 g keramičkih kuglica tijekom 10 minuta.

Usporedbom iskorištenja sintetiziranih 2-merkpto-3-supstuiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**) konvencionalno, reakcijama potpomognutim mikrovalovima i ultrazvukom te mehanokemijski razvidno je da su mehanokemijskom sintezom uglavnom postignuta veća iskorištenja u usporedbi s ostalim metodama (Tablica 5).

Tablica 5. Usporedba iskorištenja 2-merkpto-3-supstuiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**) dobivenih konvencionalno i odabranim metodama zelene kemije pri optimalnim uvjetima



1 - 50

Iskorištenja (%)						
Spoj	R ²	R ¹	Miješanje	Sinteza potpomognuta mikrovalovima	Sinteza potpomognuta ultrazvukom	Mehanokemijska sinteza
1	H	Me	42	39	17	56
2	H	Et	40	18	36	64
3	H	Alil	24	15	21	60
4	H	Ph	63	22	34	78
5	H	Bn	62	41	64	82
6	H	4-MePh	27	47	38	79
7	H	4-FPh	48	32	25	73
8	H	4-ClPh	55	49	41	71
9	H	4-BrPh	66	24	58	77
10	H	3-OMePh	64	21	57	60
11	6-I	Me	31	20	40	74
12	6-I	Et	25	14	18	74
13	6-I	Alil	22	13	21	49
14	6-I	Ph	32	16	22	69
15	6-I	Bn	45	10	28	70
16	6-I	4-MePh	49	29	47	76
17	6-I	4-FPh	43	22	18	70
18	6-I	4-ClPh	39	31	38	71
19	6-I	4-BrPh	49	30	51	81

Tablica 5. *Nastavak*

20	6-I	3-OMePh	53	25	58	58
21	6-Br	Me	21	14	23	62
22	6-Br	Et	25	13	17	68
23	6-Br	Alil	40	14	40	70
24	6-Br	Ph	36	13	19	79
25	6-Br	Bn	58	27	60	72
26	6-Br	4-MePh	76	31	41	88
27	6-Br	4-FPh	57	19	28	73
28	6-Br	4-ClPh	62	27	48	64
29	6-Br	4-BrPh	65	33	56	77
30	6-Br	3-OMePh	59	28	30	57
31	7-Cl	Me	58	19	18	51
32	7-Cl	Et	22	15	21	47
33	7-Cl	Alil	47	13	26	59
34	7-Cl	Ph	67	19	36	63
35	7-Cl	Bn	26	17	34	69
36	7-Cl	4-MePh	42	13	24	87
37	7-Cl	4-FPh	34	18	18	57
38	7-Cl	4-ClPh	50	14	27	66
39	7-Cl	4-BrPh	50	16	38	63
40	7-Cl	3-OMePh	40	25	44	70
41	6,8-(Cl) ₂	Me	36	15	41	48
42	6,8-(Cl) ₂	Et	19	19	15	56
43	6,8-(Cl) ₂	Alil	21	23	30	66
44	6,8-(Cl) ₂	Ph	20	18	19	70
45	6,8-(Cl) ₂	Bn	51	14	27	71
46	6,8-(Cl) ₂	4-MePh	25	27	40	74
47	6,8-(Cl) ₂	4-FPh	33	22	24	63
48	6,8-(Cl) ₂	4-ClPh	34	30	30	67
49	6,8-(Cl) ₂	4-BrPh	60	37	48	77
50	6,8-(Cl) ₂	3-OMePh	33	14	24	55

Konvencionalnom metodom uz miješanje dobiveni su spojevi s iskorištenjima od 19 % do 76 %. Najveća iskorištenja konvencionalnom sintezom postignuta su za spojeve koji sadrže u položaju 3 kinazolinonskog prstena arilni supstituent, primjerice 3-fenil-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**4**, 63 %) i 3-fenil-7-klor-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**34**, 67 %), derivati sa supstituiranim fenilnim prstenom metilnom skupinom kao što je 6-brom-2-merkpto-3-(*p*-tolil)kinazolin-4(3*H*)-on (**26**, 76 %), metoksilnom skupinom 2-merkpto-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**10**, 64 %), 6-jod-2-merkpto-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**20**, 53 %) i 6-brom-2-merkpto-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**30**, 59 %) te

fenilnim prstenom supstituiranim bromom 3-(4-bromfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**9**, 66 %), 6-brom-3-(4-bromfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**29**, 65 %) i 3-(4-bromfenil)-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**49**, 60 %). Najniža iskorištenja dobivena su u sintezi kinazolinonskih derivata s alifatskim supstituentima u položaju 3, npr. 3-alil-6-jod-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**13**, 22 %), 6-brom-2-merkapt-3-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**21**, 21 %) i 3-etil-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**42**, 19 %). Supstituenti antranilnih kiselina nisu previše utjecali na iskorištenja jer su podjednaka za sve derivate. Većina ovih spojeva evidentiranih u literaturi priređena je u konvencionalnim organskim otapalima. Castro i suradnici opisali su pripremu spojeva **1**, **3** i **4** s iskorištenjima od 46, 35 i 50 % nakon 24 – 72 h zagrijavanja pri 130 °C u toluenu.¹⁶⁴ U nešto kraćem vremenu pripremljeni su spojevi **1** (60 %), **3** (61 %), **21** (64 %) i **24** (63 %) tijekom 12 sati zagrijavanjem u smjesi etanola i piridina.¹⁶⁵ U etanolu bez dodatka katalizatora pripremljeni su spojevi **4** (75 %), **6** (75 %), **9** (70 %), **10** (65 %), **14** (70 %), **24** (75 %), **44** (65 %) i **46** (70 %) refluksiranjem tijekom 5 sati.¹⁶⁶ Nadalje, Dou i suradnici su nakon samo 15 minuta zagrijavanja u tetrahidrofuranu i kombinacijom TiCl₄/Zn *in situ* reducirali nitro skupinu do amino skupine i kondenzacijom takvih benzamida s izotiocijanatima pripravili spojeve **4** (82 %), **5** (92 %), **7** (78 %), **8** (94 %), **34** (90 %), **35** (93 %) i **36** (73 %).¹⁶⁷ Navedeni primjeri zahtijevaju korištenje štetnih organskih otapala i katalizatora kao što je trietilamin. Reakcije su provedene od 5 do 72 h pri visokim temperaturama što zahtijeva i veći utrošak energije. U usporedbi s navedenim u literaturi, konvencionalna sinteza 2-merkapt-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**) miješanjem provedena je u blažim uvjetima, pri nižoj temperaturi (80 °C) u ekološki prihvatljivom otapalu ChCl : urea tijekom 1 h, što je kraće vrijeme trajanja reakcija od opisanih metoda u konvencionalnim otapalima.

Jedinu publikaciju u kojoj je opisana priprema kinazolinonskih derivata u DES-u objavili su Molnar i suradnici.¹³³ U otapalu ChCl : urea tijekom 3 h i 90 °C pripravili su spojeve **1** – **4** (68 %, 72 %, 35 %, 90 %), **8** (75 %), **11** – **14** (73 %) 10 %, 20 %, 91 %) i **18** (40 %). Veća iskorištenja za navedene spojeve mogu se objasniti duljim trajanjem reakcija i višom temperaturom u odnosu na uvjete primijenjene u sintezi u sklopu ovog doktorskog rada.

Iskorištenja u sintezi potpomognutoj mikrovalovima dobivena su u rasponu od 10 % za 3-benzil-6-jod-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**15**) supstituiran jodom na ugljiku C-6 i benzilnom skupinom na N-3 do 49 % za 3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (**8**) samo sa supstituiranom 4-klorfenilnom skupinom. Tijekom provođenja reakcije uočeno je da se tijekom prve minute zagrijavanja temperatura reakcijske smjese povisi i do 110 °C te se nakon 2 – 3 minute snizi na zadanih 80 °C, što potvrđuje činjenicu da DES-ovi brzo i efikasno apsorbiraju

mikrovalno zračenje.¹⁶⁸ Pretpostavka je da na dobivena najlošija iskorištenja vjerojatno utječu zatvoren sustav tijekom provedbe sinteze i nemogućnost isparavanja vode koja pomiče reakcijsku ravnotežu ulijevo. Mikrovalovima potpomognuta sinteza pokazala se najmanje pogodnom u usporedbi s ostalim metodama za pripravu 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolinonskih derivata (Tablica 5).

Sintezom potpomognutom ultrazvukom pripravljeni su derivati 2-merkptokinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**) s iskorištenjima od 17 % do 64 % (Tablica 5). Podjednaka iskorištenja dobivena su za derivate supstituirane u položaju 3 alifatskim i aromatskim supstituentima te nije razvidno utječe li priroda elektron-donirajućih (metoksilna) i elektron-odvlačećih supstituenata (halogeni elementi) na iskorištenje reakcije. Iako nema kontinuiranog miješanja reakcijske smjese pri ultrazvukom potpomognutoj sintezi kinazolinonskih derivata, otvoren sustav i utjecaj ultrazvuka pokazao se učinkovitijim u usporedbi s mikrovalnom sintezom.

Usporedbom iskorištenja sintetiziranih 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**) konvencionalno i zelenim metodama, razvidno je da su najveća iskorištenja postignuta mehanokemijskom sintezom (Tablica 5), posebice za 3-benzil-2-merkptokinazolin-4(3*H*)-on (**5**, 82 %), 3-(4-bromfenil)-6-jod-2-merkptokinazolin-4(3*H*)-on (**19**, 81 %) i 6-brom-2-merkpto-3-(*p*-tolil)kinazolin-4(3*H*)-on (**26**, 88 %), dok su ona najniža dobivena za 3-alil-6-jod-2-merkptokinazolin-4(3*H*)-on (**13**, 49 %), 3-etil-7-klor-2-merkptokinazolin-4(3*H*)-on (**32**, 47 %) i 6,8-diklor-2-merkpto-3-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**41**, 48 %) s alifatskim supstituentima vezanima na dušik. Ostali kinazolinonski derivati pripravljeni su mehanokemijski u iskorištenjima od 50 do 80 %. Važno je naglasiti kako produkte dobivene mehanokemijski nije trebalo dodatno pročišćavati, dok su kod ostalih metoda spojevi prema potrebi pročišćavani prekrizacijom. Najveća razlika u iskorištenjima dobivena je kod sinteze potpomognute mikrovalovima i ultrazvukom 3-etil-7-klor-2-merkptokinazolin-4(3*H*)-ona (**36**) gdje su dobivena iskorištenja 13 i 24 %, dok je mehanokemijskom reakcijom postignuto iskorištenje od 87 %. Također je i kod sinteze 3-etil-6-jod-2-merkptokinazolin-4(3*H*)-ona (**12**) dobiveno veće iskorištenje mehanokemijskom reakcijom (74 %) u usporedbi s mikrovalovima i ultrazvukom potpomognutom sintezom (14 i 18 %). Veća dobivena iskorištenja mehanokemijskom sintezom mogu se pripisati energiji koja se postiže mljevenjem keramičkim kuglicama i vjerojatno isključivo katalitičkim djelovanjem DES-ova gdje su u četiri puta manjem vremenu dobivena puno veća iskorištenja.

Prednosti korištenja DES-ova u sintezi 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona u kombinaciji s metodama zelene kemije očituju se u kraćem vremenu reakcija, blažim reakcijskim uvjetima i nekorištenju konvencionalnih katalizatora i lakohlapljivih otapala.

Također, pojednostavljena je postsintetska obrada koja uključuje odvajanje kristala filtriranjem i eventualno prekrizaciju iz etanola.

Predloženi mehanizam nastajanja 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1 – 50**) u otapalu ChCl : urea prikazan je na Shemi 3. DES djeluje i katalitički tako što u drugom stupnju, nakon adicije amino skupine antranilne kiseline na ugljik izotiocijanata u prvom, dolazi do deprotoniranja međuprodukta protoniranjem kisika uree iz otapala, koja kasnije protonira kisik cikliziranog međuprodukta kako bi nastala voda kao dobra izlazna skupina. Izlaskom vode nastaju 2-merkpto-3-supstituirani kinazolin-4(3*H*)-oni (**1 – 50**) kod kojih je ravnoteža pomaknuta na stranu tiolnog oblika tautomera.

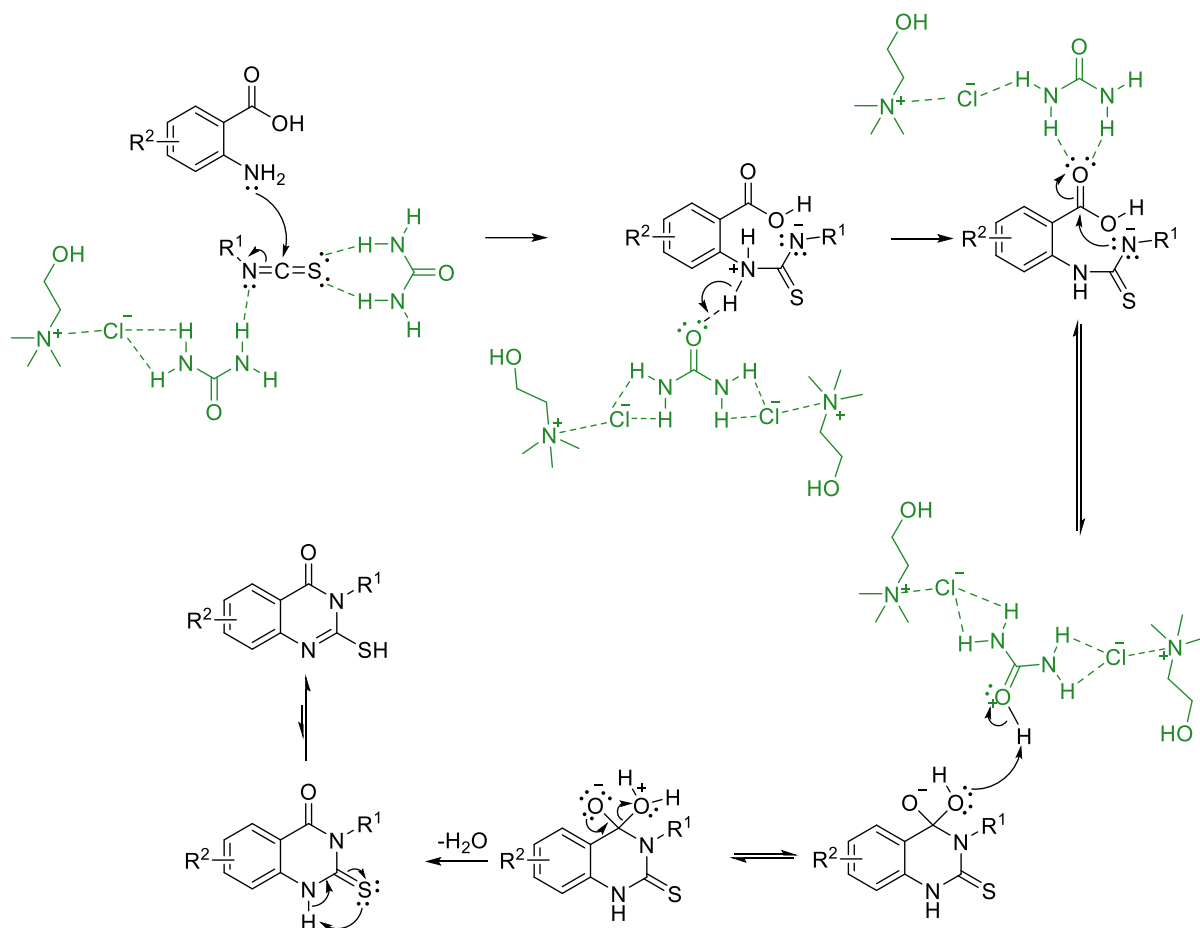
Većina izoliranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona priređenih konvencionalnom sintezom, sintezom potpomognutom mikrovalovima i ultrazvukom bio je čist osim spojeva **3, 10, 12, 32, 33, 39** i **41 – 50** koji su pročišćeni prekrizacijom iz etanola.

Modelna reakcija provedena konvencionalno pri optimalnim uvjetima dodatno je optimirana dodatkom katalitičke količine ChCl : urea (10 mol %) pri čemu je izoliran produkt **4** s iskorištenjem od 49 %. Ova se metoda nije pokazala efikasnom jer je uočeno nastajanje tri nusprodukta, u usporedbi s reakcijom provedenom miješanjem u 10 mL otapala ili mehanokemijskom sintezom gdje su dobivena iskorištenja 63 i 78 %.

Ponovna uporaba otapala ChCl : urea ispitana je pri sintezi 6-brom-2-merkpto-3-(*p*-tolil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**26**). Nakon četiri ciklusa recikliranja otapala i provođenja reakcije pri optimalnim uvjetima konvencionalnim miješanjem iskorištenja se nisu značajno promijenila (Tablica 6).

Tablica 6. Ponovna uporaba ChCl : urea u sintezi produkta **26**

Ciklus	Iskorištenje (%)
-	76
Prvi	72
Drugi	77
Treći	80
Četvrti	77



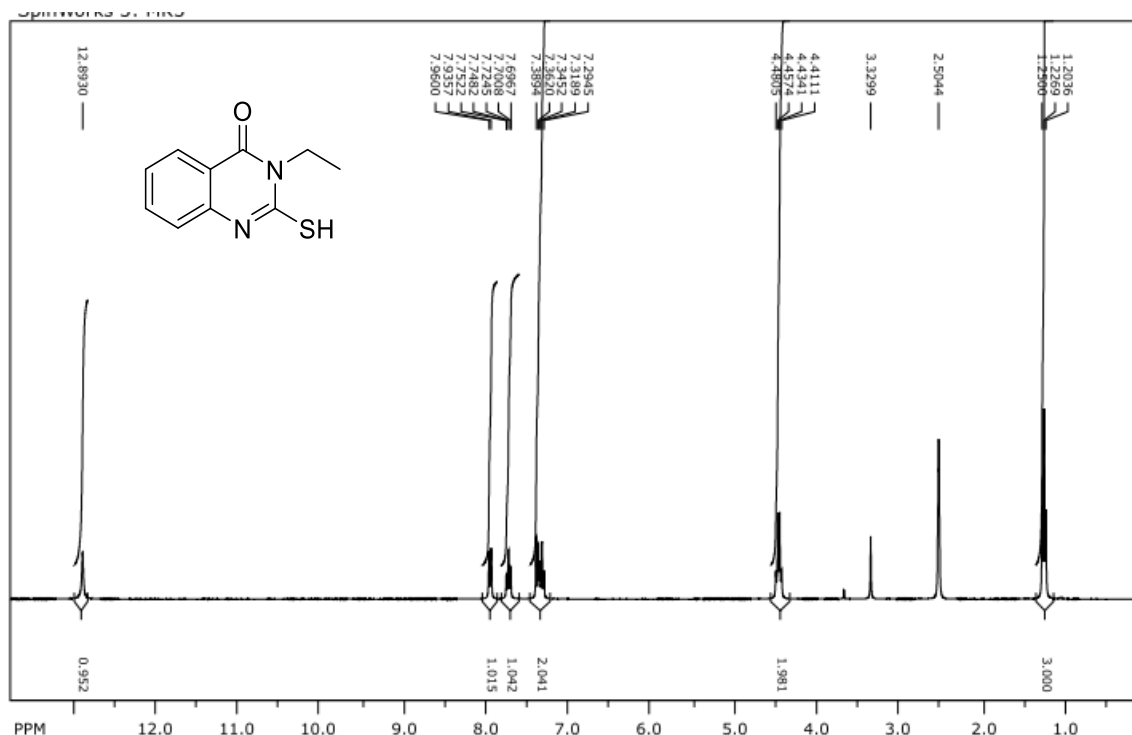
Shema 3. Predloženi mehanizam nastajanja 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (1 – 50) u otapalu ChCl : urea

Strukture sintetiziranih 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (1 – 50) potvrđene su ¹H- i ¹³C-NMR spektroskopijom. Asigniranje ¹H-NMR spektara provedeno je na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te konstanti sprega H-H, dok je asigniranje ¹³C-NMR spektara provedeno na temelju kemijskih pomaka.

¹H- i ¹³C-NMR spektri derivata 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (prilozi) pokazuju pored signala za protone kinazolinonskog prstena i dodatne signale u aromatskom dijelu spektra za derivate s arilnim supstituentom u položaju 3, odnosno u alifatskom dijelu spektra signale alifatskih supstituenata vezanih u položaju 3 kinazolinonskog prstena. U ¹H-NMR spektrima spojeva koji sadrže alifatske supstituente u položaju 3 prisutni su signali metilnih protona etilne skupine kod $\delta = 1,9 - 1,25$ ppm (triplet), singlet za metilne protone benzilnog supstituenta na 2,37 ppm i metilnih protona vezanih za benzenski dio kinazolinonskog prstena na 3,63 – 3,65 ppm (singlet). Singleti za protone metoksilne skupine prisutni su na 3,76 ppm. Signali za metilenske protone etilne skupine vezane za kinazolinonski prsten nalaze se na 4,38 – 4,48 ppm, dok su metilenski protoni alilne skupine prisutni na 5,12

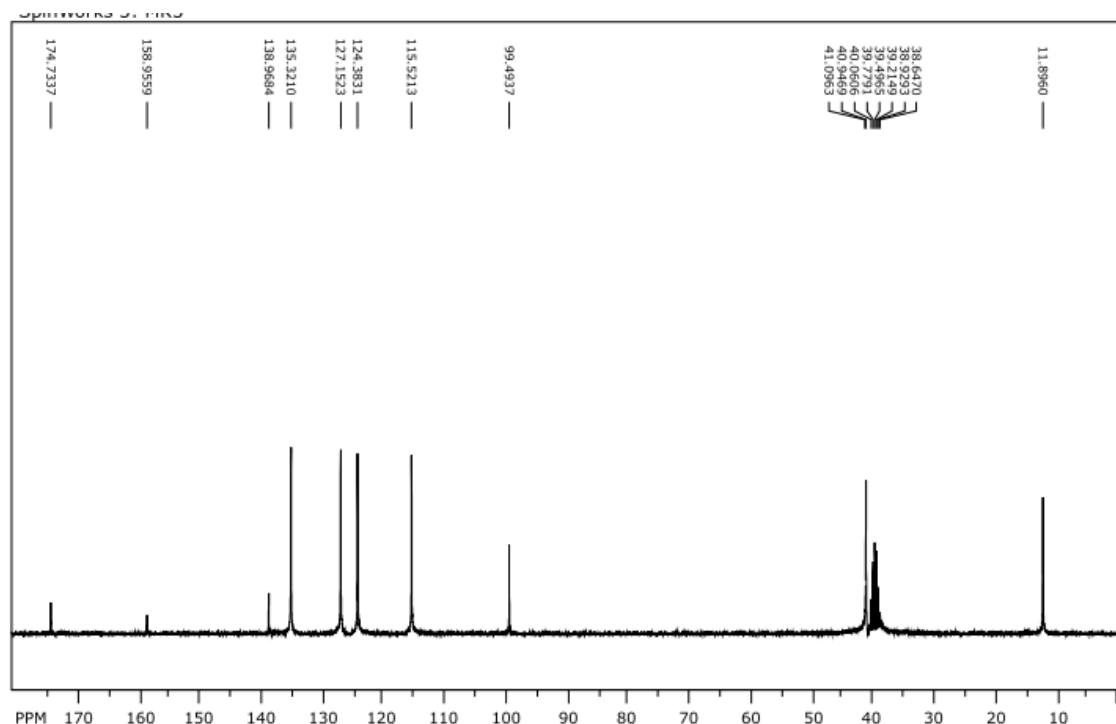
– 5,96 ppm i metilenski protoni benzilnog supstituenta na 5,63 – 5,67 ppm. U području kemijskih pomaka $\delta = 4,99 – 5,03$ ppm nalazi se signal za alilne protone $=CH_2$, a pri $\delta = 5,17 – 5,92$ ppm signal za alilni proton $-CH=$. Za kinazolinonske derivate s arilnim supstituentima u položaju 3 uz signale za protone kinazolinonskog prstena u 1H -NMR spektrima prisutni su i dodatni signali u aromatskom dijelu spektra na $\delta = 6,84 – 8,18$ ppm. Najveći kemijski pomak imaju tiolni protoni $-SH$ koji su prisutni kao singlet na 11,75 – 13,18 ppm.

Tako primjerice 1H -NMR spektar 3-etil-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-ona (**2**) (Slika 4) pokazuje sljedeće signale: singlet intenziteta 1H na 12,90 ppm za tiolni proton ($-SH$), dublet intenziteta 1H na 7,96 ppm za H-5 proton, triplet intenziteta 1H za H-6 proton na 7,71 ppm, dublet intenziteta 1H na 7,36 ppm za H-8 proton i multiplet intenziteta 1H na 7,32 ppm za H-7 proton, za metilenske protone etilnog supstituenta kvartet intenziteta 2H na 4,45 ppm ($-CH_2-$) i triplet intenziteta 3H na 1,23 ppm za metilne protone ($-CH_3$).



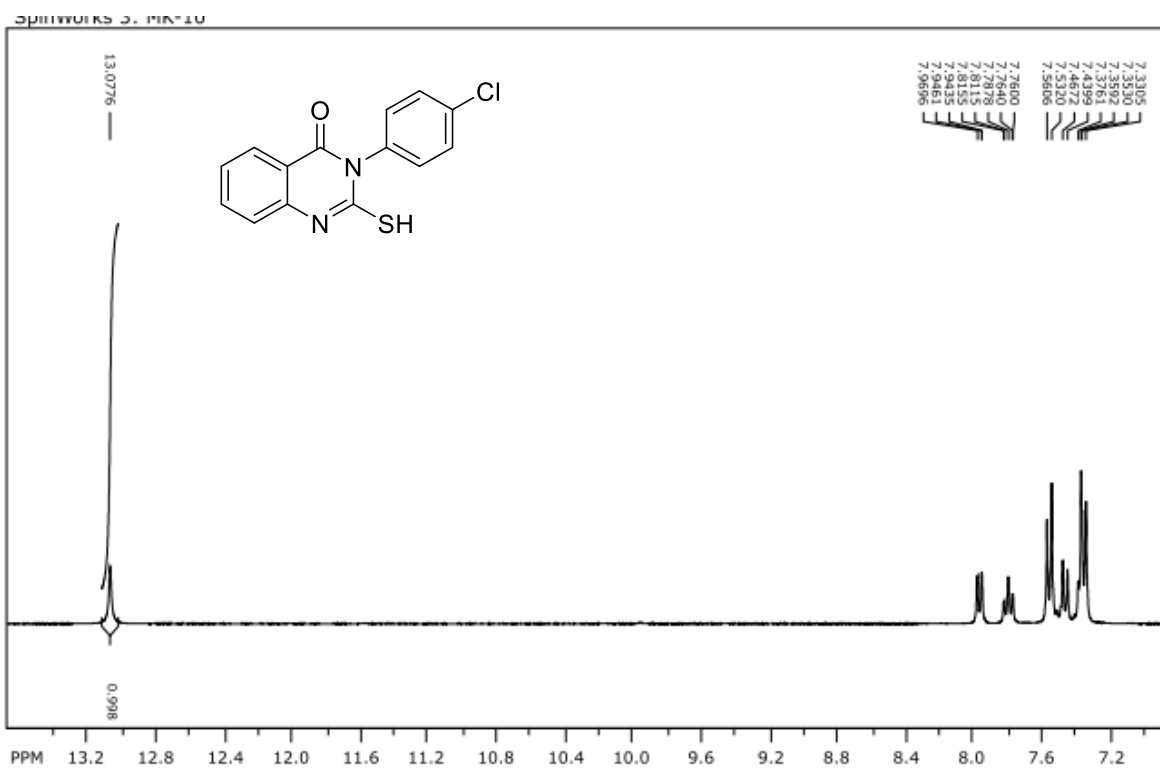
Slika 4. 1H -NMR spektar spoja **2**

U ^{13}C -NMR spektru 3-etil-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-ona (**2**) (Slika 5) prisutni su sljedeći signali: δ /ppm 174,7 (C-2), 158,9 (C-4), 138,9 (C-8a), 135,3 (C-7), 127,2 (C-6), 124,4 (C-8), 115,5 (C-5), 99,5 (C-4a), 41,1 (CH_2) i 11,9 (CH_3).



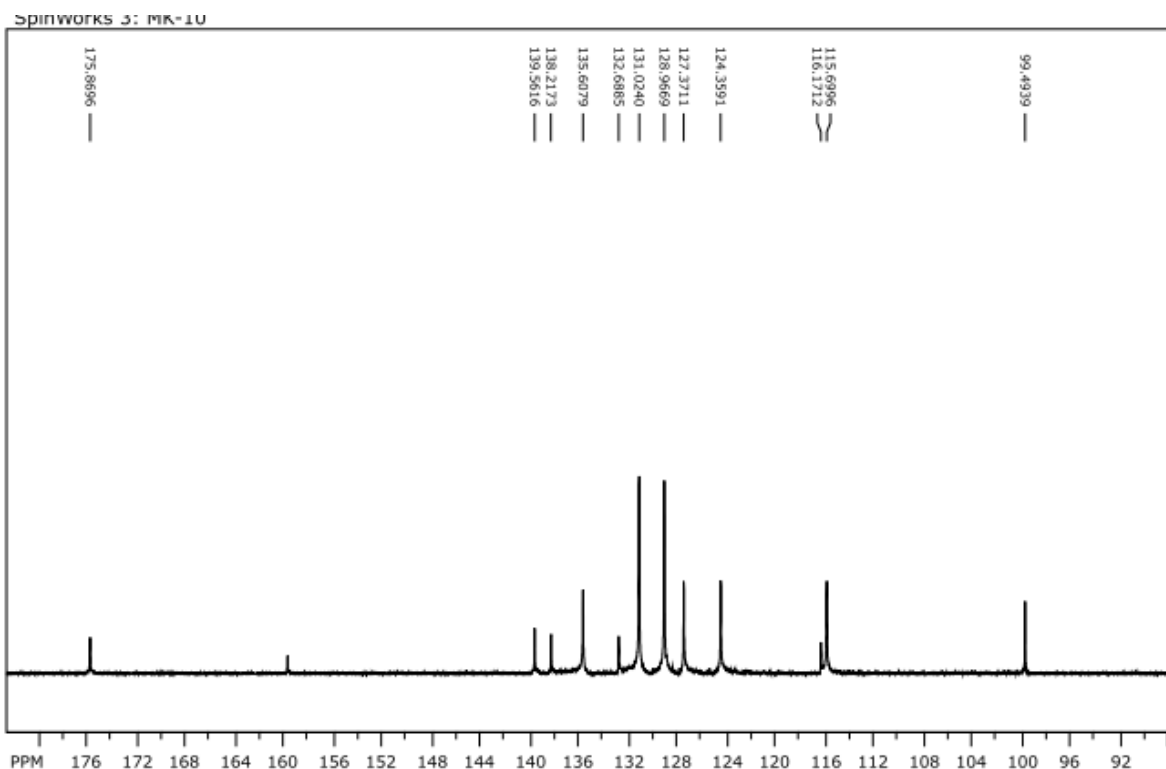
Slika 5. ^{13}C -NMR spektar spoja 2

^1H -NMR spektar 3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-ona (**8**) (Slika 6) u aromatskom dijelu spektra pored signala za protone kinazolinonskog prstena pokazuje i dodatne signale za protone arilnog supstituenta u položaju 3: singlet intenziteta 1H na 13,10 ppm za tiolni proton (-SH), dublet intenziteta 1H na 7,95 ppm za H-5 proton, triplet intenziteta 1H za H-6 proton na 7,79 ppm, dublet intenziteta 2H na 7,54 ppm za H-2' kemijski ekvivalentne protone arilnog supstituenta, dublet intenziteta 1H na 7,45 ppm za H-8, dublet intenziteta 2H na 7,35 ppm za kemijski ekvivalentne protone H-1' arilnog supstituenta i multiplet intenziteta 1H na 7,33 ppm za proton H-7.



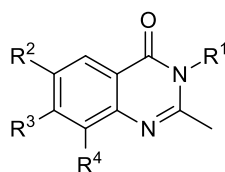
Slika 6. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **8**

$^{13}\text{C-NMR}$ spektar 3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-ona (**8**) (Slika 7) sadrži sljedeće signale: δ/ppm 175,9 (C-2), 159,8 (C-4), 139,6 (C-Cl), 138,2 (C-8a), 135,6 (C-7), 132,7 (C-N), 131,0 (C-1'), 129,0 (C-2'), 127,4 (C-6), 124,4 (C-8), 115,7 (C-5), 99,5 (C-4a).

Slika 7. ^{13}C -NMR spektar spoja **8**

3.3. Sinteza 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (**51** – **87**)

Derivati 2-metilkinazolin-4(3H)-ona supstituirani u položaju 3 različitim arilnim supstituentima i halogenim elementima na benzenskom dijelu kinazolinonskog prstena (**51** – **87**) (Slika 8) priređeni su reakcijom različito supstituiranih antranilnih kiselina (**a** – **e**) i anhidrida octene kiseline u odabranom DES-u pri optimalnim reakcijskim uvjetima konvencionalnom sintezom, mikrovalovima i ultrazvukom potpomognutom sintezom te mehanokemijskom sintezom.



51 - 87

 51; $R^1 = \text{Ph}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$

 52; $R^1 = 4\text{-ClPh}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$

 53; $R^1 = 4\text{-BrPh}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$

 54; $R^1 = 4\text{-OMePh}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$

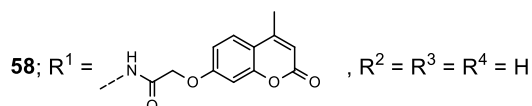
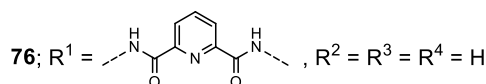
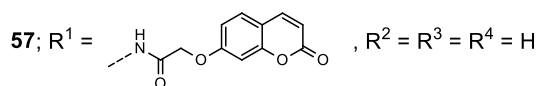
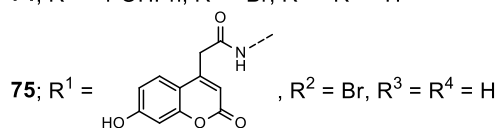
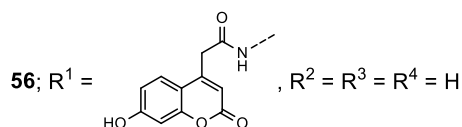
 55; $R^1 = 4\text{-OHPh}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$

 70; $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Br}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 71; $R^1 = 4\text{-ClPh}, R^2 = \text{Br}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 72; $R^1 = 4\text{-BrPh}, R^2 = \text{Br}, R^3 = R^4 = \text{H}$

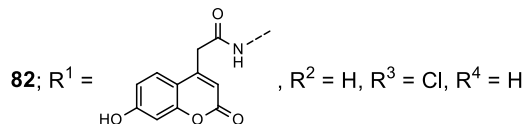
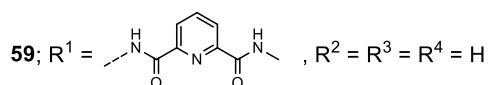
 73; $R^1 = 4\text{-OMePh}, R^2 = \text{Br}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 74; $R^1 = 4\text{-OHPh}, R^2 = \text{Br}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 77; $R^1 = 4\text{-ClPhPh}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}, R^4 = \text{H}$

 78; $R^1 = 4\text{-BrPh}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}, R^4 = \text{H}$

 79; $R^1 = 4\text{-OMePh}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}, R^4 = \text{H}$

 80; $R^1 = 4\text{-OHPh}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}, R^4 = \text{H}$

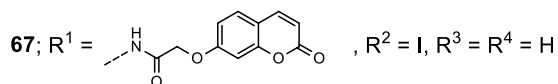
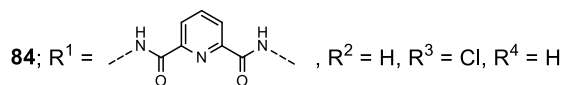
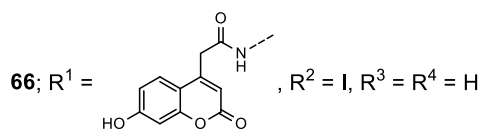
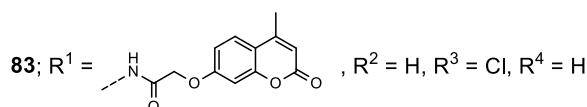
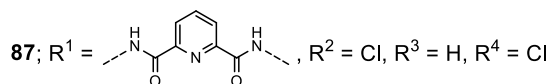
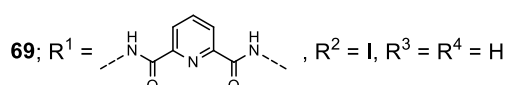
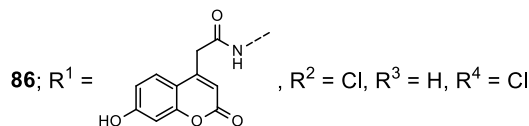
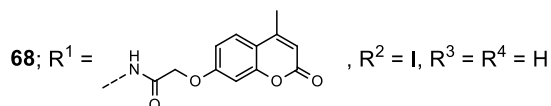
 81; $R^1 = 4\text{-OCF}_3\text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}, R^4 = \text{H}$

 60; $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{I}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 61; $R^1 = 4\text{-ClPh}, R^2 = \text{I}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 62; $R^1 = 4\text{-BrPh}, R^2 = \text{I}, R^3 = R^4 = \text{H}$

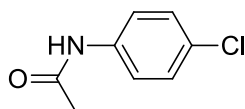
 63; $R^1 = 4\text{-OMePh}, R^2 = \text{I}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 64; $R^1 = 4\text{-OHPh}, R^2 = \text{I}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 65; $R^1 = 4\text{-OCF}_3\text{Ph}, R^2 = \text{I}, R^3 = R^4 = \text{H}$

 85; $R^1 = 4\text{-OCF}_3\text{Ph}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = R^4 = \text{Cl}$


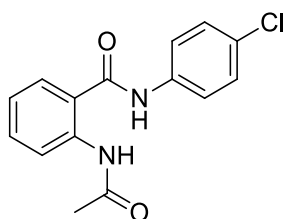
Slika 8. Opći prikaz struktura 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (51 – 87)

Preliminarnim istraživanjima pri optimiranju reakcije dobivanja 2-metil-3-supstituiranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**) utvrđeno je da sintezu, polazeći iz odgovarajuće antranilne kiseline **a** (1 mmol), anhidrida octene kiseline (1,2 mmol) i 4-kloranilina (1,2 mmol) u DES-u, nije moguće provesti u jednom stupnju budući da dolazi do acetiliranja 4-kloranilina. Nakon dodatka vode i odvajanja kristala filtriranjem izoliran je čisti *N*-(4-klorfenil)acetamid (66 %) (Slika 9).



Slika 9. Struktura *N*-(4-klorfenil)acetamida

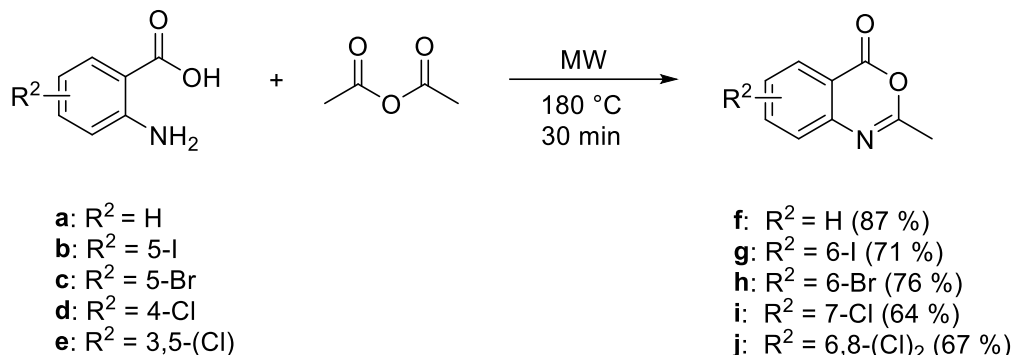
U daljnjem istraživanju u prvom stupnju u DES su dodani antranilna kiselina **a** (1 mmol) i anhidrid octene kiseline (1,2 mmol). Nakon što je sva antranilna kiselina izreagirala (praćenje TLC-om) nakon 30 minuta je dodan je 4-kloranilin (1,2 mmol) i nastavljeno je miješanje u DES-u 30 minuta. Dodavanjem vode i odvajanjem kristala filtriranjem izoliran je čisti spoj (74 %) čija struktura na temelju masenog spektra i ¹H-NMR spektra nije odgovarala željenom produktu 3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-onu (**52**). Utvrđeno je da je acetiliran dušik amino skupine i adicijom 4-kloranilina na karbonilni ugljik antranilne kiseline **a** nastao 2-acetamido-*N*-(4-klorfenil)benzamid (Slika 10). Dodavanjem veće količine anhidrida octene kiseline (1,5 i 2 mmol) nije uočena promjena ni nastajanje željenog derivata **52**. Često se u sintezi *N*-aciliranim antranilnim kiselinama dodaje anhidrid octene kiseline kako bi se pospješilo zatvaranje prstena i ravnoteža pomaknula udesno, međutim ova reakcija nije bila uspješna.⁷⁹



Slika 10. Struktura 2-acetamido-*N*-(4-klorfenil)benzamida

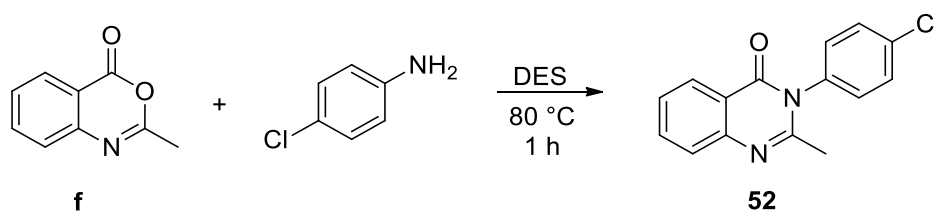
Stoga su pripremljeni prekursori 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** – **j** za sintezu derivata **51** – **87** reakcijom potpomognutom mikrovalovima jer se za njihovo nastajanje ne mogu postići zadovoljavajući reakcijski uvjeti u DES-u. Zbog svoje nestabilnosti 2-metilbenzoksazin-4-oni **f** – **j** odmah su korišteni u sljedećem stupnju sinteze dodavanjem u DES.¹⁶⁹ Korišteno je pet

antranilnih kiselina **a – e**, od kojih su četiri supstituirane halogenim elementima te suvišak anhidrida octene kiseline. Sinteza je provedena tijekom 30 minuta pri 180 °C, a 2-metilbenzoksazin-4-oni **f – j** su izolirani s vrlo dobrim iskorištenjima (Shema 4).



Shema 4. Priprava 2-metilbenzoksazin-4-ona **f – j** sintezom potpomognutom mikrovalovima

Modelna reakcija 2-metilbenzoksazin-4-ona (**f**) i 4-kloranilina provedena je u 20 različitih DES-ova kako bi se odabralo najpogodnije otapalo za sintezu 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51 – 87**). Optimiranje je provedeno pri 80 °C tijekom 60 minuta. Najveće iskorištenje modelne reakcije od 61 % postignuto je u otapalu ChCl : urea (Tablica 7).



Shema 5. Modelna reakcija za sintezu 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51 – 87**)

Produkt **52** je nastao u većini otapala, dok je u otapalima ChCl : glukoza, ChCl : fruktoza, ChCl : limunska kiselina i ChCl : levulinska kiselina nastao u tragovima uz niz nastalih nusprodukata (praćeno TLC-om). U ostalim otapalima na bazi amida i tioamida postignuta su dobra iskorištenja za spoj **52** (47 – 54 %), na bazi alkohola (36 – 57 %) te sorbitola i ksilitola (24 i 41 %). Produkt je nastao u većini otapala s karboksilnim kiselinama kao HBD-ovima. Produkt **52** je u najvećem iskorištenju izoliran iz reakcije u kojoj je kao otapalo korišten ChCl : malonska kiselina (57 %), dok je u ostalim otapalima dobiveno nešto niže iskorištenje (18 – 46 %). Ograničavajući faktor postizanja boljeg iskorištenja kod nekih otapala, ponajviše s karboksilnim kiselinama, zasigurno je veća viskoznost čime je otežano miješanje reakcijske smjese.

Tablica 7. Iskorištenja modelne reakcije (Shema 5) u 20 DES-ova

Broj	HBA	HBD	Molarni omjer	Iskorištenje reakcije (%)
1		urea	1 : 2	61
2		tiourea	1 : 2	47
3		<i>N</i> -metilurea	1 : 3	53
4		<i>N,N'</i> -dimetilurea	1 : 2	54
5		acetamid	1 : 2	51
6		etilen-glikol	1 : 2	42
7		glicerol	1 : 2	36
8		butan-1,4-diol	1 : 2	57
9		glukoza	2 : 1	-
10	ChCl	fruktoza	2 : 1	-
11		ksilitol	1 : 1	41
12		sorbitol	1 : 1	24
13		limunska kiselina	1 : 1	-
14		vinska kiselina	1 : 1	45
15		oksalna kiselina	1 : 1	37
16		levulinska kiselina	1 : 2	-
17		mlječna kiselina	1 : 2	18
18		jabučna kiselina	1 : 1	38
19		malonska kiselina	1 : 1	57
20		maleinska kiselina	1 : 1	46

Kako bi se ispitao i utjecaj temperature na iskorištenje provedena je modelna reakcija u ChCl : urea pri 40 i 60 °C. Nakon 60 minuta pri 40 °C detektirani su samo polazni reaktanti, a pri 60 °C uočena su dva dodatna produkta (TLC-om). Reakcije su dodatno nastavljene uz miješane još 60 minuta te je samo pri 60 °C postignuto bolje iskorištenje, a produkt izoliran u iskorištenju od 21 %. Vidljivo je kako temperatura znatno utječe na iskorištenje reakcije i vjerojatno na zatvaranje prstena u četvrtom stupnju predloženog mehanizma prikazanog na Shemi 7. Kako se temperatura pri 80 °C pokazala najučinkovitijom, modelna reakcije je nadalje optimirana ispitivanjem različitih vremena reakcije. Tijekom 240 minuta došlo je do povećanja iskorištenja, dok daljnje povećanje vremena reakcije uz miješanje nije utjecalo na iskorištenje. Kako bi se ispitao utjecaj volumena DES-a na iskorištenje modelne reakcije, reakcija je provedena u 5 i 7,5 mL odabranog DES-a te su nakon 240 minuta miješanja dobivena

iskorištenja iznosila 59 i 53 %, čime je dobiveno da je 10 mL (78 %) optimalan volumen DES-a za pripremu 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51 – 87**).

Tablica 8. Utjecaj vremena na iskorištenje modelne reakcije pri 80 °C za sintezu 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51 – 87**)

Vrijeme (min)	Iskorištenje (%)
15	10
30	28
60	37
120	55
240	68

Utjecaj vremena trajanja modelne reakcije na iskorištenje ispitan je u 10 mL otapala u mikrovalnom reaktoru pri 80 °C i 1800 W tijekom 15, 30 i 60 minuta. Iskorištenja izoliranog produkta **52** iznose 17, 23 i 35 %. Dodatno je provedena i modelna reakcija u trajanju od 120 minuta budući da je produljenjem trajanja reakcije postignuto bolje iskorištenje, međutim iskorištenje se povećalo za 2 % u odnosu na ono dobiveno nakon 60 minuta. Stoga je kao optimalno vrijeme provođenja reakcije odabrano 60 minuta.

Modelna reakcija provedena je i potpomognuta ultrazvukom pri 80 °C i 37 Hz, no iskorištenje se nakon 120 minuta nije značajno promijenilo (Tablica 9).

Tablica 9. Utjecaj vremena na iskorištenje modelne reakcije potpomognute ultrazvukom pri 80 °C

Vrijeme (min)	Iskorištenje (%)
15	27
30	40
60	38
120	54
240	52

Optimiranje modelne reakcije za mehanokemijsku sintezu derivata **51 – 87** provedeno je ispitivanjem utjecaja volumena i trajanja mljevenja uz korištenu masu kuglica od 3 g u 0,5, 1,

2 i 3 mL otapala ChCl : urea u ciklusima od 2 minute. Najveće iskorištenje modelne reakcije dobiveno je s 1 mL otapala (Tablica 10) i optimalnim vremenom od 20 minuta (Tablica 11).

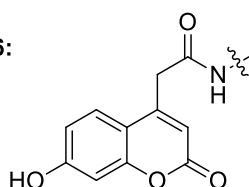
Tablica 10. Optimiranje volumena ChCl : urea na modelnoj mehanokemijskoj reakciji

Volumen otapala (mL)	Iskorištenje (%)
0,5	54
1	67
2	48
3	53

Tablica 11. Optimiranje reakcijskog vremena na modeloj mehanokemijskoj reakciji

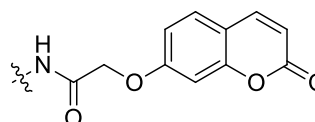
Trajanje mljevenja (min)	Iskorištenje (%)
5	55
10	67
15	66
20	71

56; 66; 75; 82; 86:



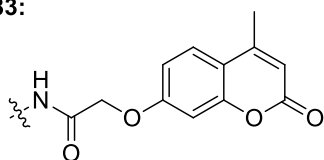
H1: 2-(7-hidroksi-2-oksa-2H-kromen-4-il)acetohidrazid

57; 67:



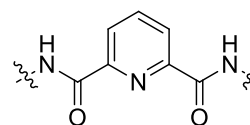
H2: 2-[(2-oksa-2H-kromen-7-il)oksa]acetohidrazid

58; 68; 83:



H3: 2-[(4-metil-2-oksa-2H-kromen-7-il)oksa]acetohidrazid

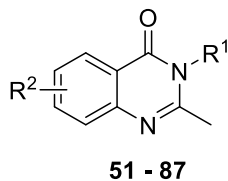
59; 69; 76; 84; 87:



H4: piridin-2,6-dikarbohidrazid

Slika 11. Strukture i nazivi hidrazida **H1** – **H2** korištenih u sintezi derivata 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**)

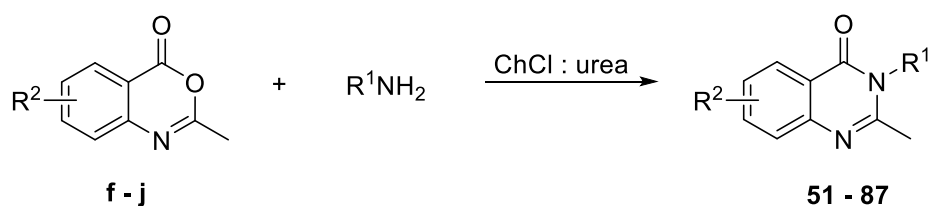
Tablica 12. Usporedba iskorištenja 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51 – 87**) dobivenih konvencionalno i odabranim metodama zelene kemije pri optimalnim uvjetima



Spoj	R ²	R ¹	Miješanje	Iskorištenje (%)		
				Sinteza potpomognuta mikrovalovima	Sinteza potpomognuta ultrazvukom	Mehanosinteza
51	H	Ph	64	30	37	81
52	H	4-ClPh	73	39	47	63
53	H	4-BrPh	67	25	54	55
54	H	4-OMePh	58	41	37	60
55	H	4-OHPh	52	29	38	55
56	H	H1*	71	20	24	80
57	H	H2*	56	32	21	45
58	H	H3*	63	18	41	74
59	H	H4*	40	24	37	77
60	6-I	Ph	51	21	22	87
61	6-I	4-ClPh	54	32	40	79
62	6-I	4-BrPh	48	27	28	74
63	6-I	4-OMePh	40	30	34	66
64	6-I	4-OHPh	34	28	31	61
65	6-I	4-OCF ₃ Ph	28	41	54	72
66	6-I	H1*	37	29	49	76
67	6-I	H2*	20	15	22	64
68	6-I	H3*	17	10	15	57
69	6-I	H4*	23	26	45	57
70	6-Br	4-ClPh	57	27	50	83
71	6-Br	4-BrPh	53	26	56	78
72	6-Br	4-OMePh	60	20	21	71
73	6-Br	4-OHPh	40	23	15	70
74	6-Br	4-OCF ₃ Ph	36	37	48	84
75	6-Br	H1*	58	25	40	81
76	6-Br	H4*	33	22	36	62
77	7-Cl	4-ClPh	68	40	47	86
78	7-Cl	4-BrPh	57	35	42	79
79	7-Cl	4-OMePh	66	34	37	64
80	7-Cl	4-OHPh	59	31	30	63
81	7-Cl	4-OCF ₃ Ph	51	28	33	77
82	7-Cl	H1*	62	40	21	84
83	7-Cl	H3*	41	26	30	50
84	7-Cl	H4*	38	17	20	58
85	6,8-(Cl) ₂	4-OCF ₃ Ph	57	29	19	69
86	6,8-(Cl) ₂	H1*	59	37	41	55
87	6,8-(Cl) ₂	H4*	42	17	29	63

*strukture supstituenata prikazane su na Slici 11.

Kondenzacijom 2-metilbenzoksazon-4-ona (**f – j**) s različitim aromatskim aminima, 2-(7-hidroksi-2-oksa-2*H*-kromen-4-il)acetohidrazidom (**H1**), 2-[(2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetohidrazidom (**H2**), 2-[(4-metil-2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetohidrazidom (**H3**) i piridin-2,6-dikarbohidrazidom (**H4**) pripravljeno je 37 derivata 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51 – 87**). Najviše derivata priređeno je s 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-onom (**g**), dok su samo tri pripravljena s 6,8-diklor-2-metilbenzoksazin-4-onom (**j**). Sinteze su provedene konvencionalno uz miješanje i trima zelenim metodama koje uključuju sintezu potpomognutu mikrovalovima i ultrazvukom te mehanokemijskom sintezom. Dobivena iskorištenja su uspoređena i s literaturno dostupnim podacima.



Shema 6. Sinteza 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51 – 87**)

Konvencionalno uz miješanje dobiveni su derivati 2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona s iskorištenjima od 17 do 77 %. Najveća iskorištenja postignuta su s anilinima koji su u *para*-položaju imali vezani halogeni element (Br > Cl). Iskorištenja 3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**52**) i 3-(4-bromfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**53**) iznose 73 i 67 %, sa supstituiranim jodom na položaju C-6 kinazolinonske jezgre za 6-jod-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**61**) i 3-(4-bromfenil)-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**62**) iskorištenja iznose 54 i 48 %. Kad je kinazolinonski prsten na C-6 supstituiran bromom za 6-brom-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**70**) i 6-brom-3-(4-bromfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**71**) iskorištenja iznose 57 i 53 % te supstitucijom klorom na C-7 kinazolinonske jezgre za 7-klor-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**77**) i 3-(4-bromfenil)-7-klor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**78**) iskorištenja iznose 68 i 57 %. Iz navedenog se može uočiti jači induktivni efekt vezanog klora na anilin u odnosu na brom. Brom ima slabiji induktivni efekt na benzenski prsten što posredno utječe i na dušik amino skupine čineći ga slabije nukleofilnim od dušika 4-kloranilina. Slična je korelacija i sa spojevima kod kojih su vezane hidroksilna i metoksilne skupina na anilinima. Kako je hidroksilna skupina bolja elektron-donirajuća skupina od metoksilne skupine, povećava se elektronska gustoća anilina čime je dušik slabije nukleofilan. Niža iskorištenja mogu se uočiti pri sintezi 3-(4-hidroksifenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**55**, 52 %), 3-(4-hidroksifenil)-6-jod-2-

metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**64**, 34 %), 6-brom-3-(4-hidroksifenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**73**, 40 %) i 3-(4-hidroksifenil)-7-klor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**80**, 59 %) u usporedbi s iskorištenjima dobivenima za 2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**54**, 58 %), 6-jod-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**63**, 40 %), 6-brom-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**72**, 60 %) i 7-klor-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**79**, 66 %). Utjecaj trifluormetoksilne skupine kao snažne elektron-odvlačeće skupine na anilinu rezultirala je općenito nižim iskorištenjima 6-jod-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**65**, 28 %), 6-brom-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**74**, 36 %), 7-klor-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**81**, 51 %) i 6,8-diklor-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**85**, 57 %), nego kod spojeva koji imaju vezane halogene elemente kao slabe elektron-odvlačeće skupine. Također se može uočiti da do porasta iskorištenja kod navedenih spojeva s trifluormetoksilnom skupinom dolazi vezanjem elektronegativnijih elemenata na C-6, C-7 i C-6/C-8 benzenskog prstena benzoksazinona u nizu I > Br > Cl. Iskorištenja reakcija s hidrazidima variraju ovisno o supstituiranosti heterocikličkoj jezgri. Najveća iskorištenja postignuta su s hidrazidom **H1** za spojeve 2-(7-hidroksi-2-oksakromen-4(2*H*)-il)-*N*-(2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (**56**, 71 %), 2-(7-hidroksi-2-oksakromen-4(2*H*)-il)-*N*-(6-jod-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (**66**, 37 %), *N*-(6-brom-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-(7-hidroksi-2-oksakromen-4(2*H*)-il)acetamid (**75**, 58 %), 2-(7-hidroksi-2-oksakromen-4(2*H*)-il)-*N*-(7-klor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (**82**, 62 %) i 2-(7-hidroksi-2-oksakromen-4(2*H*)-il)-*N*-(6,8-diklor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (**86**, 59 %). Reakcijom s 2-[(2-oksakromen-7-il)oksa]acetohidrazidom (**H2**) najveća iskorištenja dobivena su za spojeve *N*-(2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(2-oksakromen-7-il)oksa]acetamid (**57**, 56 %) i *N*-(6-jod-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(2-oksakromen-7-il)oksa]acetamid (**67**, 20 %) te hidrazidom spojevi 2-[4-metil-2-oksakromen-7-il)oksa]acetohidrazidom (**H3**) 2-(*N*-(2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(4-metil-2-oksakromen-7-il)oksa]-3(4*H*)-il)acetamid (**58**, 63 %), *N*-(6-jod-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(4-metil-2-oksakromen-7-il)oksa]acetamid (**68**, 17 %) i *N*-(7-klor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[4-metil-2-oksakromen-7-il)oksa]acetamid (**83**, 41 %).

Dio navedenih spojeva priređen je konvencionalnim metodama i opisan u literaturi. Ramanathan i suradnici pripremili su 3-fenil-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**51**, 77 %), 3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**52**, 33 %) i 2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**54**, 53 %) trokomponentnim domino reakcijama iz *in situ* priređenih *N*-arilnitrilijevih

tetrafluorborata i metil-antranilata pri 80 °C tijekom 120 minuta.¹⁷⁰ Spoj **51** u sklopu ovog rada pripremljen je mehanokemijski nakon svega 20 minuta s iskorištenjem od 81 % čime je znatno skraćeno vrijeme trajanja reakcije. Uz to, spoj **52** je pripremljen uz konvencionalno i zelenim metodama s većim iskorištenjima u odnosu na literaturno opisanu metodu, a spoj **54** pripremljen je konvencionalnom sintezom i mehanokemijskom sintezom u iskorištenjima od 58 i 60 %. Spojevi **51**, **52** i **54** sintetizirani su s 85, 82 i 88 %-tnim iskorištenjima tijekom 5 sati pri 120 °C iz anhidrida izatoične kiseline, aromatskih amina i trietilortoacetata. Veća iskorištenja dobivena u sklopu izrade ovog doktorskog rada mogu se pripisati dužem vremenu trajanja reakcija i višoj temperaturi u usporedbi s iskorištenjima koja su opisali Ramanathan i suradnici. Octena kiselina kao konvencionalno otapalo pokazala se efikasnom u pripremi spojeva **51** (70 %), **52** (65 %), **54** (55 %), 3-fenil-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**60**, 50 %), 6-jod-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**61**, 68 %), 6-jod-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**63**, 65 %), 6-brom-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**70**, 55 %) i 6-brom-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**72**, 65 %) iz 2-metilbenzoksazin-4-ona i aromatskih amina. Navedeni spojevi su dodatno pročišćavani prekrizacijom iz metanola, etanola, DMF-a i smjese DMF/voda,¹⁷¹ dok su u sklopu ovog doktorskog rada navedeni spojevi prekrizirani samo iz etanola. Niska iskorištenja u sintezi 2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**54**) i 3-(4-hidroksifenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**55**) od samo 9 % dobivena su u octenoj kiselini kondenzacijom *N*-(2-cijanofenil)acetamida i 4-aminofenola te *N*-(2-cijanofenil)acetamida i 4-metoksianilina tijekom 2 h, što pokazuje da su reakcijski uvjeti nepovoljni.¹⁷² Visoka iskorištenja reakcija postignuta su zagrijavanjem 2-metilbenzoksazin-4-ona i anilina u etanolu tijekom 6 h. Izolirani su 3-fenil-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**51**), 3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**52**) i 3-(4-bromfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**53**) u iskorištenjima od 62, 95 i 95 %.¹⁷³ U jednom istraživanju pripremljen je 6-brom-3-(4-hidroksifenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**73**) u iskorištenju od 79 % kondenzacijom 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona i 4-hidroksianilina u piridinu tijekom 12 h,¹⁷⁴ Spojeve **51**, **52**, **53** i **54** s iskorištenjima 82, 82, 75 i 73 % sintetizirali su Suresh Kudale i suradnici metiliranjem 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona.¹⁷⁵ Ovu metodu pripreme karakteriziraju nepovoljni uvjeti kao što su dugo vrijeme reakcija od 5 – 22 sata, visoka temperatura od 110 °C i dodatak ekvimolarne količine *p*-TSA. Bakrom kataliziranu domino reakciju 2-aminobenzamida s tercijarnim aminima proveli su Xu i suradnici.¹⁷⁶ Derivati **52**, **53** i **54** priređeni su s 82, 53 i 68 %-tnim iskorištenjima. Tijekom optimiranja ispitano je nekoliko jednovalentnih i dvovalentnih bakrovih soli te bakrovi oksidi. Od liganada korišteni su trifenilfosfin, tricikloheksilfosfin, fosfinski ligandi na bazi bifenila i 1,2-dimetiletildiamin uz

kloroform, DMSO, DMF, toluen, acetonitril i dikloretan. Pri optimalnim uvjetima tijekom 24 h zagrijavana je reakcijska smjesa 2-aminobenzamida, trietilamina (3 ekv.), bakrova(II) oksida (10 mol %), tricikloheksilfosfina (10 mol %) u kloroformu uz naknadno dodavanje 5,6-dicijano-2,3-diklor-1,4-benzokinona kao oksidansa u ekvimolarnom omjeru uz dodatno miješanje 60 minuta pri sobnoj temperaturi. Sve opisane metode najčešće uključuju korištenje organskih otapala, metalnih katalizatora i provođenje reakcija pri višim temperaturama. Pročišćavanje osim prekrystalizacije podrazumijeva i pročišćavanje kolonskom kromatografijom. Navedeni spojevi sintetizirani su u sklopu doktorskog rada u DES-ovima u kombinaciji s ekološki prihvatljivim metodama sinteze sa zadovoljavajućim iskorištenjima, izbjegavajući korištenje katalizatora i dugotrajne postsintetske obrade. Iskorištenja su usporediva s iskorištenjima dobivenima mehanokemijskom sintezom koja je provedena samo 20 minuta. Uz to, 2-metilbenzoksazin-4-oni (**f** – **j**) kao njihovi prekursori pripremljeni su sintezom potpomognutom mikrovalovima.

Sinteza 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**) provedena je u mikrovalnom reaktoru u otapalu ChCl : urea tijekom 60 minuta, pri čemu su dobivena najniža iskorištenja produkata u rasponu 10 – 41 % u usporedbi s ostalim provedenim zelenim sintetskim metodama. Najveća iskorištenja dobivena su za spoj **54** (41 %) koji ima na N-3 kinazolinonske jezgre fenilni prsten supstituiran hidroksilnom skupinom i za 6-jod-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**65**, 41 %) s trifluormetoksilnom skupinom. Nešto niža iskorištenja dobivena su kod spojeva s halogenim elementima i metoksilnom skupinom, dok su najniža s hidrazidima **H3** (18, 10 i 26 %) i **H4** (24, 26, 22, 17 i 17 %). Može se uočiti kako su od 6,8-diklorbenzoksazin-4-ona (**j**) priređena samo tri derivata i to 6,8-diklor-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**85**, 29 %) s jakom elektron-odvlačećom trifluormetoksilnom skupinom, 2-(7-hidroksi-2-oksia-2*H*-kromen-4-il)-*N*-(6,8-diklor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (**86**, 37 %) i *N,N'*-bis(6,8-diklor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)piridin-2,6-dikarboksamid (**87**, 17 %). Ograničavajući faktor boljih iskorištenja reakcija vjerojatno je voda koja se oslobađa tijekom reakcija, čime se i kod ove klase spojeva sinteza potpomognuta mikrovalovima pokazala najmanje uspješnom.

Sinteza potpomognuta ultrazvukom 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**) provedena je u ChCl : urea pri 80 °C tijekom 120 minuta. Spojevi su sintetizirani s iskorištenjima od 15 % do 56 %, što je nešto više u odnosu na iskorištenja dobivena mikrovalnom sintezom. Također su najveća iskorištenja dobivena s vezanim klorom i bromom na fenilnom prstenu supstituiranom na N-3 kinazolinonske jezgre za 3-(4-bromfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**53**, 54 %), 6-brom-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**70**, 50

%), 6-brom-3-(4-bromfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**71**, 56 %). S druge strane najniža iskorištenja postignuta su sa supstituiranim benzenskim dijelom kinazolinonskog prstena, a smanjuju se u nizu 6-I > 6-Br > 7-Cl > 6,8-(Cl)₂ i ovisе o korištenim hidrazidima **H1** – **H4**.

Mehanokemijske reakcije provedene su tijekom 20 minuta u 1 mL ChCl : urea. Mljevenje je prekinuto svake dvije minute radi mjerenja temperature reakcijske smjese. Iskorištenja dobivena mehanokemijski u rasponu od 45 do 87 % najveća su u usporedbi s iskorištenjima dobivenima ostalim primijenim zelenim metodama sinteze, kao i kod prethodne klase spojeva. Najveća iskorištenja su ostvarena za 3-fenil-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**60**, 87 %), 7-klor-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**77**, 86 %) i 2-(7-hidroksi-2-oksa-2*H*-kromen-4-il)-*N*-(7-klor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (**82**, 84 %). Spojevi **56** – **59**, **66** – **69**, **75**, **76**, **82** – **84**, **86** i **87** izolirani nakon mehanokemijske sinteze pročišćeni su prekriztalizacijom iz metanola koji se pokazao pogodnijim od etanola..

Predloženi mehanizam sinteze 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**) u ChCl : urea prikazan je na Shemi 7. U prvom stupnju dolazi do adicije amina na elektronima siromašan ugljik karbonilne skupine, dok je kisik povezan s dva amidna vodika uree iz DES-a. Zatim slijede otvaranje prstena, protoniranje negativno nabijenog acetiliranog dušika i zatvaranje prstena. U sljedeća dva stupnja DES djeluje katalitički tako da odcjepljuje proton s pozitivno nabijenog dušika N-3 te protonira kisik na C-2. Zadnji stupanj uključuje eliminaciju vode i stvaranje dvostruke veze između dušika N-1 i ugljika C-2.

Spojevi **51** – **87** priređeni konvencionalno i sintezama potpomognutim mikrovalovima i ultrazvukom pročišćeni su prekriztalizacijom iz etanola, osim spojeva **56** – **59**, **66** – **69**, **75**, **76**, **82** – **84**, **86** i **87** koji su prekriztalizirani iz metanola.

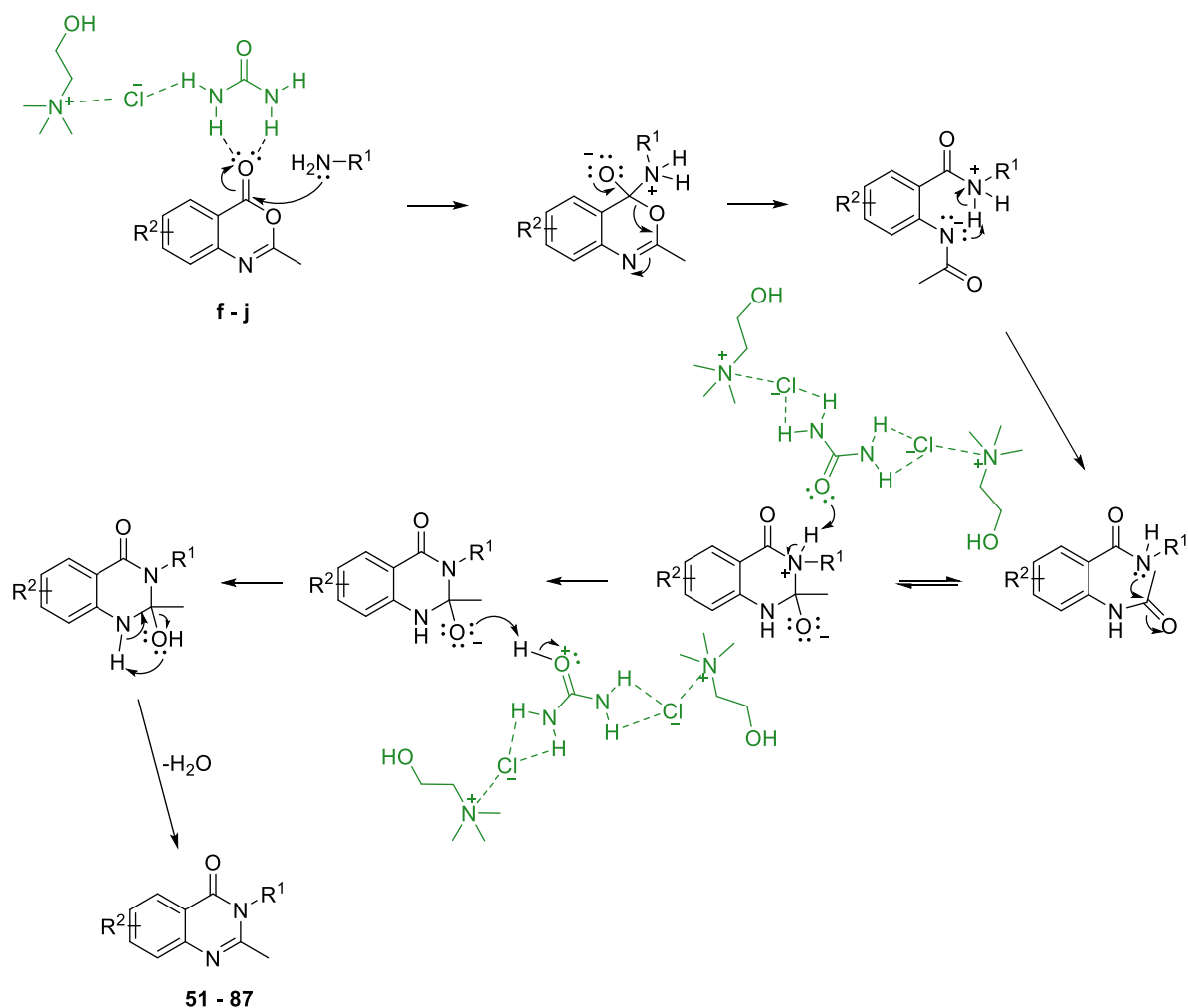
Modelna reakcija 2-metilbenzoksazin-4-ona (**f**) i anilina, koji je odabran zbog lakšeg miješanja budući da je u tekućem stanju za razliku od krutog 4-kloranilina, je optimirana ispitivanjem utjecaja katalitičke količine otapala ChCl : urea (10 mol %) pri čemu je nakon 240 minuta miješanja izoliran produkt **52** s iskorištenjem od samo 12 % što pokazuje da ova metoda nije efikasna. Uz to, u reakcijskoj smjesi je uz polazne reaktante detektirano i nekoliko nusprodukata.

Ponovna uporaba otapala ChCl : urea ispitana je kod priprave 3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**52**). Nakon četiri ciklusa recikliranja otapala i provođenja reakcije pri optimalnim uvjetima konvencionalnom metodom uz miješanje iskorištenje produkta se nije značajnije promijenilo. Međutim, nakon drugog ciklusa došlo je do blagog porasta iskorištenja,

vjerojatno zbog zaostalih reaktanata u otapalu iz kojeg je uklonjena voda uparavanjem (Tablica 13).

Tablica 13. Ponovna uporaba ChCl : urea u sintezi produkta **52**

Ciklus	Iskorištenje (%)
-	73
Prvi	70
Drugi	76
Treći	74
Četvrti	68



Shema 7. Predloženi mehanizam sinteze 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (**51-87**) u ChCl : urea

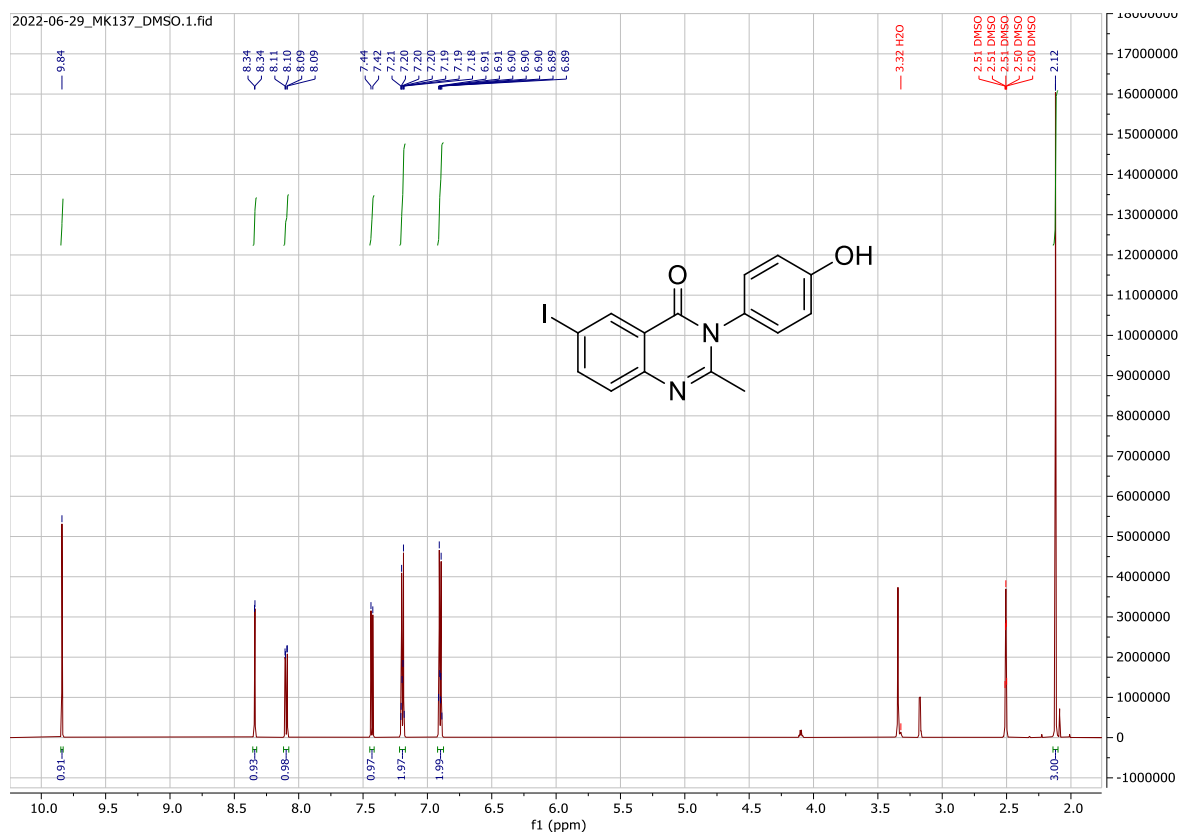
Derivati kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**) strukturno su okarakterizirani masenom spektrometrijom te ^1H - i ^{13}C -NMR spektroskopijom (prilozi).

^1H - i ^{13}C -NMR spektri kinazolinonskih derivata **51** – **87** pokazuju pored signala za protone kinazolinonskog prstena i dodatne signale u aromatskom dijelu spektra za derivate s arilnim supstituentom u položaju 3, odnosno u alifatskom dijelu spektra signale alifatskih supstituenata vezanih u položaju 3 kinazolinonskog prstena.

^1H -NMR spektri spojeva **51** – **87** sadrže uz signale protone kinazolinonskog prstena u aromatskom dijelu spektra i signal metilnih protona na 2,05 – 2,59 ppm (singlet) te odgovarajuće signale za protone supstituenata u položaju 3 kinazolinonske jezgre. Tako signali s kemijskim pomacima $\delta = 3,83$ i 3,85 ppm odgovaraju protonima metoksilne skupine, signali između 3,98 i 5,06 ppm odgovaraju metilenskim protonima spojeva dobivenih iz hidrazida. U aromatskom području kemijskih pomaka 6,2 – 6,39 ppm i 8,03 ppm nalaze se protoni kumarinskog prstena, dok su između 6,87 i 8,5 ppm aromatski protoni arilnih supstituenata i kinazolinona. Singlet kemijskog pomaka $\delta = 9,83$ – 10,63 ppm odgovara hidroksilnom protonu, dok je singlet za proton -NH- na 11,42 – 12,25 ppm.

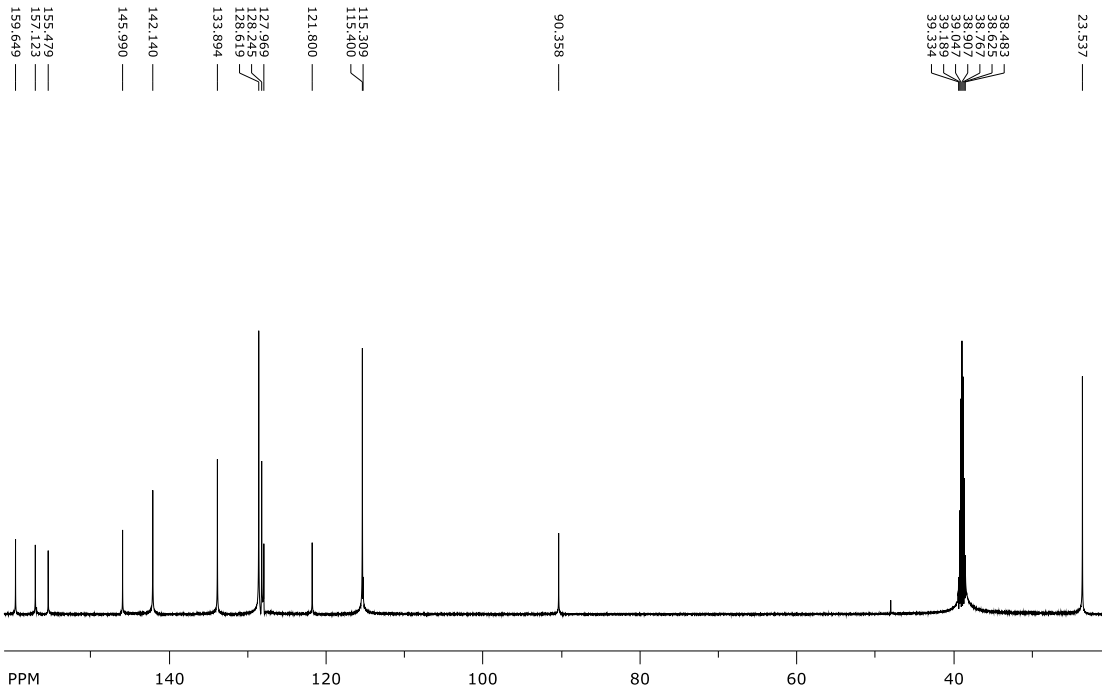
Primjerice, u ^1H -NMR spektru 3-(4-hidroksifenil)-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**64**) (Slika 12) prisutni su sljedeći signali: na 9,84 ppm singlet intenziteta 1H za proton hidroksilne skupine (-OH), dublet intenziteta 1H na 8,34 ppm za H-5, dublet dubleta na 8,10 ppm za proton H-7, dublet intenziteta 1H na 7,43 ppm za H-8, multiplet intenziteta 2H na 7,21 – 7,17 ppm za kemijski ekvivalentne protone H-1' fenilnog supstituenta, multiplet intenziteta 2H na 6,92 – 6,87 ppm za kemijski ekvivalentne protone H-2' fenilnog supstituenta i na 2,12 ppm singlet intenziteta 3H za metilne protone (-CH₃).

^{13}C -NMR spektar 3-(4-hidroksifenil)-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**64**) (Slika 13) sadrži sljedeće signale: δ/ppm 159,6 (C-4), 157,1 (C-OH); 155,5 (C-CH₃); 146,0 (C-8a); 142,1 (C-7); 133,9 (C-5); 128,6 (C-N); 128,2 (Ph-1'); 128,0 (C-8); 121,8 (C-4a); 115,4 (Ph-2'); 90,4 (C-6); 23,5 (CH₃)



Slika 12. ¹H-NMR spektar spoja 64

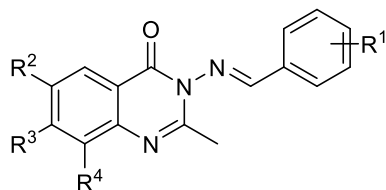
SpinWorks 4: MK137



Slika 13. ¹³C-NMR spektar spoja 64

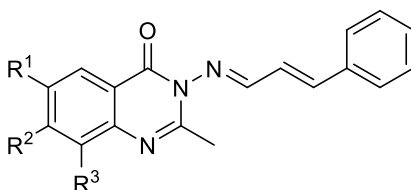
3.4. Sinteza Schiffovih baza kinazolin-4(3H)-ona (88 – 130)

Schiffove baze kinazolin-4(3H)-ona (88 – 130) s različitim arilnim supstuentima (Slika 14) priređene su konvencionalnom sintezom, mikrovalovima potpomognutom sintezom, ultrazvukom potpomognutom sintezom i mehanokemijskom sintezom iz odgovarajućih 3-aminokinazolinona i 2-hidroksibenzaldehida u odabranom DES-u pri optimalnim reakcijskim uvjetima.



88; 90 - 105; 107 - 115; 117 - 130

- | | |
|--|---|
| 88; R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H | 110; R ¹ = 3-OH-4-OMe, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 90; R ¹ = 2-OH, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 111; R ¹ = 2,5-(OMe) ₂ , R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 91; R ¹ = 2-OH-3-OEt, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 112; R ¹ = 3,4,5-(OMe) ₃ , R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 92; R ¹ = 4-OMe, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 113; R ¹ = 3-Br, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 93; R ¹ = 3-OH-4-OMe, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 114; R ¹ = 4-Br, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H |
| 94; R ¹ = 2,5-(OMe) ₂ , R ² = R ³ = R ⁴ = H | 115; R ¹ = R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 95; R ¹ = 3,4,5-(OMe) ₃ , R ² = R ³ = R ⁴ = H | 117; R ¹ = 2-OH, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 96; R ¹ = 3-Br, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 118; R ¹ = 2-OH-3-OEt, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 97; R ¹ = 4-Br, R ² = R ³ = R ⁴ = H | 119; R ¹ = 3-OH-4-OMe, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 98; R ¹ = H, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 120; R ¹ = 2,5-(OMe) ₂ , R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 99; R ¹ = 2-OH, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 121; R ¹ = 3,4,5-(OMe) ₃ , R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 100; R ¹ = 2-OH-3-OEt, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 122; R ¹ = 4-Br, R ² = H, R ³ = Cl, R ⁴ = H |
| 101; R ¹ = 3-OH-4-OMe, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 123; R ¹ = H, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 102; R ¹ = 2,5-(OMe) ₂ , R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 124; R ¹ = 2-OH, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 103; R ¹ = 3,4,5-(OMe) ₃ , R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 125; R ¹ = 2-OH-3-OEt, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 104; R ¹ = 3-Br, R ² = I, R ³ = R ⁴ = H | 126; R ¹ = 4-OMe, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 105; R ¹ = H, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 127; R ¹ = 3-OH-4-OMe, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 107; R ¹ = 2-OH, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 128; R ¹ = 2,5-(OMe) ₂ , R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 108; R ¹ = 2-OH-3-OEt, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 129; R ¹ = 3,4,5-(OMe) ₃ , R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |
| 109; R ¹ = 4-OMe, R ² = Br, R ³ = R ⁴ = H | 130; R ¹ = 3-Br, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = Cl |

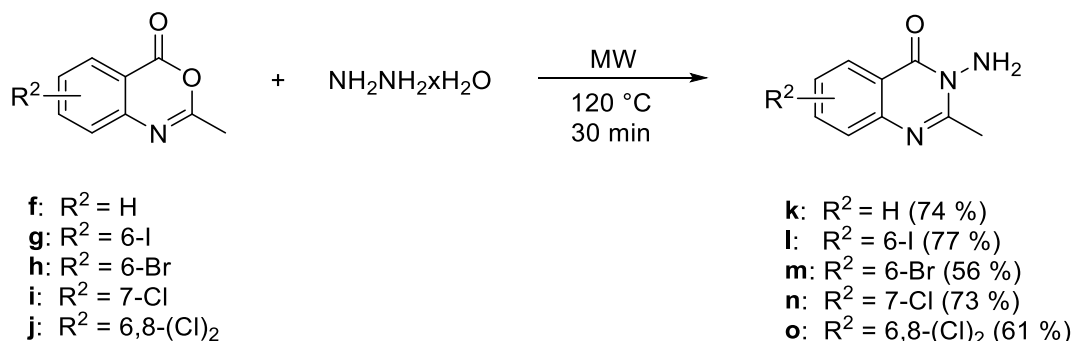


89; 106; 116

- 89; R¹ = R² = R³ = H
 106; R¹ = Br, R² = R³ = H
 116; R¹ = R² = Cl, R³ = H

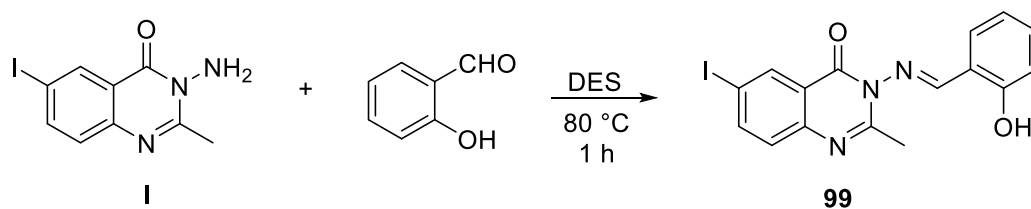
Slika 14. Opći prikaz struktura Schiffovih baza kinazolin-4(3H)-ona (88 – 130)

Osim za pripremu derivata **51** – **87**, 2-metilbenzoksazin-4-oni (**f** – **j**), korišteni su za sintezu 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**k** – **o**). Mikrovalovima potpomognutom reakcijom 2-metilbenzoksazin-4-ona i hidrazin hidrata pripremljeni su prekursori 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-oni (**k** – **o**) tijekom 30 minuta pri 120 °C u etanolu u dobrim iskorištenjima (Shema 8). Priprava je provedena i u ChCl : urea te ChCl : malonska kiselina, no dobivena su niža iskorištenja u usporedbi s iskorištenjima dobivenima mikrovalnom sintezom (18 – 25 %).



Shema 8. Mikrovalovima potpomognuta sinteza 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**k** – **o**)

Za sintezu Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) na modelnoj reakciji miješanjem 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**l**) i salicilaldehida pri 80 °C tijekom 60 minuta u 10 mL DES-a (Shema 9) proveden je probir između 20 DES-ova s ciljem odabira najpogodnijeg otapala. Najveće iskorištenje 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**99**) od 96 % dobiveno je reakcijom provedenom u ChCl : malonska kiselina (Tablica 14).



Shema 9. Modelna reakcija za sintezu Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**)

Produkt je s najvećim iskorištenjima izoliran iz svih otapala na bazi karboksilnih kiselina, od kojih su najveća u ChCl : malonska kiselina (96 %) i ChCl : jabučna kiselina (94 %). Korištenjem ChCl : levulinska kiselina dobiveno je iskorištenje od samo 37 %. Kod otapala na bazi ugljikohidrata više je produkta izolirano korištenjem ksilitola, a nešto manje sa sorbitolom. U DES-ovima ChCl : glukoza i ChCl : fruktoza produkt je detektiran u tragovima. Visoko iskorištenje od 78 % dobiveno je iz ChCl : butan-1,4-diola, dok su iz ChCl : glicerola i ChCl : etilen-glikola iskorištenja znatno niža (45 i 52 %). Najniža iskorištenja postignuta su u

otapalima s amidima i tioureom (15 – 36 %) što ukazuje da bazični DES-ovi nisu pogodan medij za pripravu Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona. Nastali produkt **99** dobiven korištenjem otapala s karboksilnim kiselinama, nakon izolacije, nije trebalo pročišćavati, dok je u ostalim otapalima bio onečišćen te je pročišćen prekrizacijom iz etanola.

Tablica 14. Iskorištenja modelne reakcije (Shema 9) u 20 DES-ova

Broj	HBA	HBD	Molarni omjer	Iskorištenje reakcije (%)
1		urea	1 : 2	23
2		tiourea	1 : 2	16
3		<i>N</i> -metilurea	1 : 3	20
4		<i>N,N'</i> -dimetilurea	1 : 2	15
5		acetamid	1 : 2	36
6		etilen-glikol	1 : 2	52
7		glicerol	1 : 2	45
8		butan-1,4-diol	1 : 2	78
9		glukoza	2 : 1	-
10	ChCl	fruktoza	2 : 1	-
11		ksilitol	1 : 1	49
12		sorbitol	1 : 1	42
13		limunska kiselina	1 : 1	71
14		vinska kiselina	1 : 1	87
15		oksalna kiselina	1 : 1	84
16		levulinska kiselina	1 : 2	37
17		mlječna kiselina	1 : 2	74
18		jabučna kiselina	1 : 1	94
19		malonska kiselina	1 : 1	96
20	maleinska kiselina	1 : 1	80	

Nadalje je modelna reakcija provedena pri 40 i 60 °C. Nakon 60 minuta pri 40 °C izoliran je produkt **99** u iskorištenju od 57 %, a pri 60 °C u 79 %. U oba slučaja nisu nastali nusprodukti, već su detektirani samo zaostali reaktanti. Optimiranje vremena trajanja reakcije na modelnoj reakciji provedeno je tijekom 15, 30 i 60 minuta, budući da je nakon 60 minuta izreagirao sav 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on. Iskorištenja produkta **99** nakon vremena od 15, 30 i 60 minuta iznose 68, 97 i 96 %. Optimiranje modelne reakcije provedeno je u različitim količinama ChCl : malonska kiselina (5 i 7,5 mL). Nakon 30 minuta iskorištenja su iznosila 92

i 89 %. Na temelju dobivenih podataka određeni su optimalni uvjeti za sintezu Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**): miješanje 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**k** – **o**, 1 mmol) i aromatskih benzaldehida (1,2 mmol) tijekom 30 minuta pri 80 °C u 10 mL ChCl : malonska kiselina.

Za sintezu derivata kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) provedena je modelna reakcija potpomognuta mikrovalovima u 10 mL otapala ChCl : urea pri 80 °C i 1800 W pri čemu je ispitan utjecaj vremena od 15, 30 i 60 minuta. Iskorištenje modelne reakcije nakon 15 minuta iznosi 47 %, a nakon 30 i 60 minuta 63 i 61 %.

Utjecaj tri reakcijska vremena ispitan je na modelnoj reakciji i sintezom potpomognutom ultrazvukom pri 80 °C i 37 Hz, pri čemu je nakon 15 minuta izoliran produkt **99** s iskorištenjem od 50 %, nakon 30 minuta 58 % i nakon 60 minuta 76 %.

Za mehanokemijsku sintezu Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) provedeno je optimiranje modelne reakcije ispitivanjem utjecaja volumena odabranog DES-a i trajanja mljevenjana iskorištenje reakcije. Modelna reakcija provedena je u 0,5, 1, 2 i 3 mL otapala ChCl : malonska kiselina u ciklusima od 5 x 2 minuta, pri čemu je najveće iskorištenje postignuto s 0,5 mL otapala (Tablica 15) i optimalnim vremenom od 15 minuta (Tablica 16).

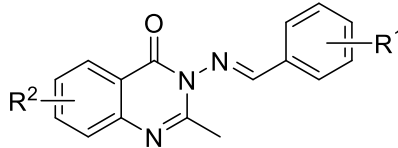
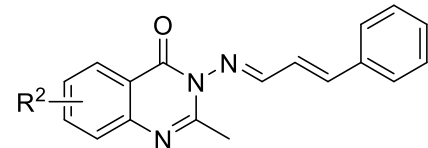
Tablica 15. Optimiranje volumena ChCl : malonska kiselina na modelnoj mehanokemijskoj reakciji

Volumen otapala (mL)	Iskorištenje (%)
0,5	95
1	94
2	86
3	81

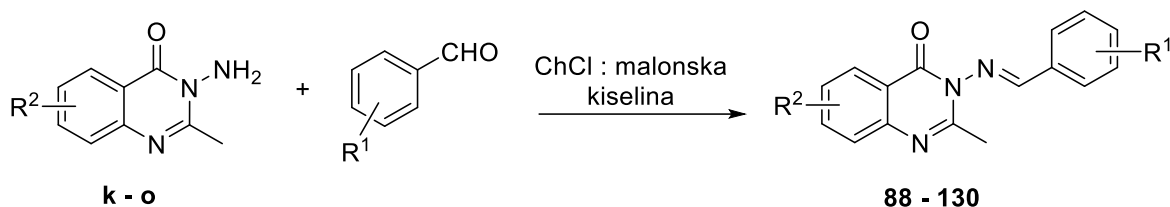
Tablica 16. Optimiranje reakcijskog vremena na modelnoj mehanokemijskoj reakciji

Trajanje mljevenja (min)	Iskorištenje (%)
5	83
10	95
15	96
20	92

Tablica 17. Usporedba iskorištenja sintetiziranih Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) konvencionalno i odabranim metodama zelene kemije pri optimalnim uvjetima

							
		88; 90 - 105; 107 - 115; 117 - 130		89; 106; 116			
Iskorištenje (%)							
Spoj	R ²	R ¹	Miješanje	Sinteza potpomognuta mikrovalovima	Sinteza potpomognuta ultrazvukom	Mehanokemijska sinteza	
88	H	H	72	60	68	84	
89	H	-	74	67	58	87	
90	H	2-OH	70	49	51	80	
91	H	2-OH-3-OEt	73	50	60	81	
92	H	4-OMe	76	43	48	82	
93	H	3-OH-4-OMe	67	51	52	83	
94	H	2,5-(OMe) ₂	68	50	61	83	
95	H	3,4,5-(OMe) ₃	63	45	47	79	
96	H	3-Br	77	55	62	89	
97	H	4-Br	79	59	69	88	
98	6-I	H	88	65	67	94	
99	6-I	2-OH	97	63	76	96	
100	6-I	2-OH-3-OEt	91	60	80	94	
101	6-I	3-OH-4-OMe	90	61	62	95	
102	6-I	2,5-(OMe) ₂	93	68	77	91	
103	6-I	3,4,5-(OMe) ₃	87	59	69	90	
104	6-I	3-Br	89	66	71	95	
105	6-Br	H	81	60	62	92	
106	6-Br	-	86	59	58	90	
107	6-Br	2-OH	80	51	49	89	
108	6-Br	2-OH-3-OEt	82	52	57	79	
109	6-Br	4-OMe	86	47	63	93	
110	6-Br	3-OH-4-OMe	77	56	54	85	
111	6-Br	2,5-(OMe) ₂	78	58	54	88	
112	6-Br	3,4,5-(OMe) ₃	73	49	60	86	
113	6-Br	3-Br	76	50	63	87	
114	6-Br	4-Br	80	51	64	88	
115	7-Cl	H	76	57	64	89	
116	7-Cl	-	71	62	63	91	
117	7-Cl	2-OH	69	48	67	92	
118	7-Cl	2-OH-3-OEt	70	47	71	90	
119	7-Cl	3-OH-4-OMe	73	40	71	89	
120	7-Cl	2,5-(OMe) ₂	77	54	60	90	
121	7-Cl	3,4,5-(OMe) ₃	70	55	68	88	
122	7-Cl	4-Br	80	57	50	89	
123	6,8-(Cl) ₂	H	79	50	47	96	
124	6,8-(Cl) ₂	2-OH	74	49	56	97	
125	6,8-(Cl) ₂	2-OH-3-OEt	75	53	64	93	
126	6,8-(Cl) ₂	4-OMe	77	50	48	94	
127	6,8-(Cl) ₂	3-OH-4-OMe	80	42	40	93	
128	6,8-(Cl) ₂	2,5-(OMe) ₂	72	40	58	94	
129	6,8-(Cl) ₂	3,4,5-(OMe) ₃	65	39	54	90	
130	6,8-(Cl) ₂	3-Br	73	45	51	93	

Kondenzacijom 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**k – o**) i aromatskih aldehida u DES-u ChCl : malonska kiselina pri optimalnim uvjetima sintetizirane su 43 Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona (**88 – 130**) (Shema 10). Usporedbom iskorištenja sinteza dobivenih različitim metodama, razvidno je da su najbolja iskorištenja dobivena mehanokemijskom sintezom (Tablica 17).



Shema 10. Sinteza Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88 – 130**) odabranim metodama zelene kemije

Iskorištenja za spojeve dobivene konvencionalno uz miješanje iznose od 63 % do 97 %. Najveća iskorištenja (više od 90 %) postignuta su s benzaldehidima supstituiranima elektron-donirajućim supstituentima (hidroksilna i metoksilna skupina) za 3-[(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**100**, 91 %), 6-jod-2-metil-3-[(2,5-dimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3*H*)-on (**102**, 93 %) i 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**99**, 97 %). Sva tri sintetizirana derivata imaju vezan jod na ugljiku C-6 kinazolinonske jezgre. Od sedam pripremljenih derivata s jodom kao supstituentom, samo tri derivata imaju iskorištenja niža od 90 % i u rasponu su od 87 – 89 %. U nižim iskorištenjima priređeni su derivati sa supstituiranim bromom na C-6 (**105 – 114**, 73 – 86 %). Spojevi **115 – 122** supstituirani klorom na C-7 dobiveni su u iskorištenjima od 69 do 80 %, dok su oni supstituirani bromom na C-6 i C-8 (**123 – 130**) izolirani s iskorištenjima od 65 do 80 %. Najslabija iskorištenja postignuta su kod spojeva **88 – 97** (63 – 79 %). U Tablici 17 mogu se uočiti razlike u iskorištenjima izoliranih spojeva koji su supstituirani jodom, bromom ili klorom na položaju C-6, C-7 i C-6/C-8 kinazolinonske jezgre. Najveća iskorištenja dobivena su za spojeve koji imaju supstituiran jod, dok su najniža s klorom. Utjecaj veličine vezanog atoma joda dominantniji je od broma i najmanjeg klora što rezultira razlikom u iskorištenjima. Čimbenik koji također utječe na iskorištenje određenih derivata s elektron-donirajućim skupinama i istim halogenim atomom na kinazolinonskoj jezgri je mogućnost tvorbe vodikovih veza s vodom tijekom izolacije, čime im se povećava topljivost, dok dio zaostaje u matičnici. Provjerom čistoće kristala i matičnice nakon odvajanja filtriranjem, uočeno je kako kod spojeva s hidroksilnom i metoksilnom skupinom zaostaje mala

količina produkta otopljena u vodi. Stoga je provedena ekstrakcija matičnice etil-acetatom kod sinteze 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**90**) pri čemu je zaostalo samo 5 % produkta, a ostatak su neizreagirani reaktanti.

Saravanan i suradnici su konvencionalno refluksiranjem u etanolu pripravili Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona, 3-benzilidenamino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**88**, 80 %), 3-fenilalilidenamino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**89**, 75 %), 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**90**, 66 %), 2-metil-3-[(4-metoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3*H*)-on (**92**, 72 %) i 2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3*H*)-on (**95**, 70 %).¹⁷⁷ Smjese su ostavljene tri dana nakon čega su izolirani spojevi s pripadajućim iskorištenjima. Iskorištenje 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**90**) od 71 % dobiveno je refluksiranjem u metanolu tijekom 4 sata.¹⁷⁸ Također, visoka iskorištenja od 80 % i 89 % dobivena su za 3-benzilidenamino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**88**) i 3-benzilidenamino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**123**) refluksiranjem u octenoj kiselini tijekom 8 sati.^{179,180} U svim navedenim konvencionalnim metodama korišteni su 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-oni i aromatski aldehidi. Veća iskorištenja spojeva dobivenih refluksiranjem u octenoj kiselini u odnosu na spojeve dobivene u metanolu i etanolu rezultat su pozitivnog utjecaja kiselog medija u nastajanju imina. Prednost korištenja kiselog DES-a ChCl : malonska kiselina u ovom doktorskom radu očituje se znatno kraćim vremenom trajanja reakcija od svega 30 minuta i dobivenim većim iskorištenjima za navedene spojeve.

Sinteza Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) provedena je u mikrovalnom reaktoru tijekom 30 minuta u otapalu ChCl : malonska kiselina, pri čemu su dobivena iskorištenja od 39 % za 6,8-diklor-2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3*H*)-on (**129**) do 68 % za 6-jod-2-metil-3-[(2,5-dimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3*H*)-on (**102**). Veća iskorištenja dobivena su s nesupstituiranom benzenskom jezgrom vezanom na N-3 za spojeve 3-benzilidenamino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**88**, 60 %), 3-benzilidenamino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**98**, 65 %), 3-benzilidenamino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**105**, 60 %), ali i stirlnim derivatima (3-fenilaliliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**89**, 67 %), 6-brom-(3-fenilaliliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**106**, 59 %) i (3-fenilalilidenamino)-7-klor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**116**, 62 %). Također, spojevi s bromom u *para*-položaju većeg su iskorištenja u odnosu na spojeve s bromom vezanim u *meta*-položaju fenilne jezgre na N-3. Kao i kod prethodne dvije klase spojeva reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem najnižeg su iskorištenja. Tijekom sinteze imina dolazi do eliminacije vode koja ostaje u reakcijskoj smjesi (Shema 11). Pošto je reakcija reverzibilna vjerojatno dolazi do povratne reakcije, odnosno hidrolize imina koja je katalizirana kiselinom iz DES-a.

Tome svakako pridonosi zatvoren sustav u mikrovalnom reaktoru, dok je otvoren kod miješanja i sinteze potpomognute ultrazvukom.

U sličnom istraživanju koje je provedeno u mikrovalnom reaktoru pripravljene su Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **97**) s malo višim iskorištenjima (43 – 88 %) u odnosu na iste pripravljene u sklopu doktorskog rada (43 – 67 %). Reakcijom 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**k**) i aromatskih aldehida u etanolu kao otapalu uz dodatak katalitičke količine octene kiseline tijekom 30 minuta pri 800 W i 120 °C, Schiffova baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**94**) dobivena je s većim iskorištenjem (79 %) u odnosu na pripremu u DES-u (50 %).¹⁸¹

Sintezom potpomognutom ultrazvukom u otapalu ChCl : malonska kiselina pri 80 °C tijekom 1 h pripravljene su kinazolinonski derivati s iskorištenjima od 40 % do 80 %, što je nešto više u odnosu na iskorištenja dobivena mikrovalnom sintezom. Spojevi supstituirani jodom na položaju C-6 kinazolinonske jezgre **98** – **104** dobiveni su u najvećim iskorištenjima (62 – 80 %). Najlošija iskorištenja (40 – 64 %) dobivena su za disupstituirane klorom na C-6 i C-8 Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona (**123** – **130**). Spojevi s nesupstituiranom kinazolinonskom jezgrom **88** – **97** te supstituirani bromom **105** – **114** i klorom **115** – **122** dobiveni su u podjednakim iskorištenjima. Vezani brom na benzenskom prstenu na dušiku N-3 kod 3-[(4-brombenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**97**, 69 %), 6-brom-3-[(3-brombenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**113**, 63 %), 6-brom-3-[(4-brombenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**114**, 64 %) povoljnije je utjecao na iskorištenja u odnosu na elektron-donirajuće skupine vezane kod spojeva s istim supstituentom na benzenskom dijelu kinazolin-4(3*H*)-ona poput 2-metil-3-[(4-metoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3*H*)-ona (**92**, 48 %) i 6-brom-3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**107**, 49 %). Etanol uz katalitičku količinu octene kiseline pokazao se podjednako efikasnim kao i ChCl : malonska kiselina u pripremi Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona **88** – **97**. Iskorištenja izoliranih produkata primjenom ultrazvučnog zračenja pri sobnoj temperaturi tijekom 1 – 2 h iznose od 45 – 84 %.¹⁸¹

Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) pripravljene su mehanokemijski tijekom 15 minuta uz dodatak 0,5 mL otapala ChCl : malonska kiselina. Iskorištenja izoliranih spojeva iznose od 79 % za 2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3*H*)-on (**95**) i 6-brom-3-[(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**108**) do gotovo kvantitativnog iskorištenja za 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**124**, 97 %). Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona supstituirane jodom na položaju C-6 (**98** – **104**) i klorom na položajima C-6/C-8 (**123** – **130**) dobivene su u najvećim iskorištenjima (preko 90 %). Derivati s nesupstituiranim benzenskim dijelom kinazolin-4(3*H*)-ona i

supstituirani bromom na položaju C-6 te klorom na C-7 pripravljeni su s iskorištenjima od 79 do 93 %. Pojedina manja iskorištenja posljedica su bolje topljivosti u vodi tijekom izolacije. Osim kraćeg reakcijskog vremena mehanokemijskom su sintezom dobiveni i spojevi veće čistoćem, a iz etanola su prekrystalizirani samo spojevi **90**, **95**, **108**, **116** i **129**. Ova kombinacija DES-a i reakcijskog vremena od 15 minuta pokazala se efikasnijom strategijom u usporedbi s mehanokemijskom sintezom uz dodatak 0,3 mL etanola i katalitičke količine octene kiseline. Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona, pripravljene na taj način, izolirane su s iskorištenjima od 26 % do većinski 70 %, izuzev spoja **92** za koji iskorištenje iznosi 90 %. Niža iskorištenja mogu se pripisati kraćem vremenu mljevenja od 3 minute.¹⁸¹

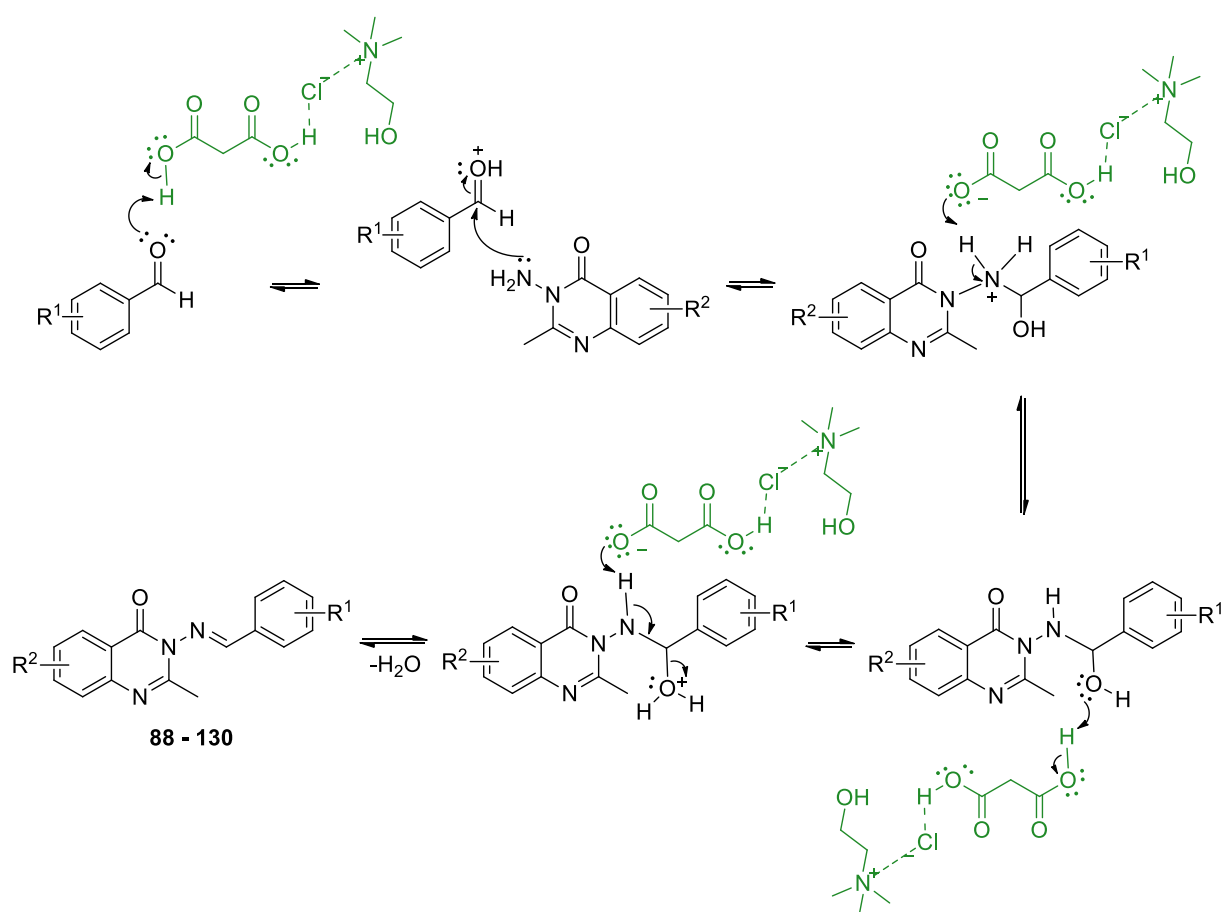
Predloženi mehanizam sinteze Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**) u DES-u ChCl : malonska kiselina prikazan je na Shemi 11. Prvi stupanj uključuje protoniranje karbonilnog kisika aldehida DES-om. Zatim dolazi do nukleofilne adicije 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona na protonirani aldehyd i regeneriranja DES-a deprotoniranjem dušika međuprodukta pri čemu nastaje karbinolamin. U četvrtom stupnju dolazi do protoniranja kisika hidroksilne skupine karbinolamina DES-om uz nastajanje vode. U zadnjem stupnju deprotonirani DES uklanja proton s dušika čime nastaje dvostruka veza dušik-ugljik uz eliminaciju vode.

Utjecaj katalitičke količine otapala ChCl : malonska kiselina (10 mol %) ispitan je na modelnoj reakciji. Nakon 30 minuta izoliran je produkt s iskorištenjem od 22 % što pokazuje da ova metoda nije efikasna za sintezu spojeva **88** – **130**.

Recikliranje i ponovna uporaba otapala ChCl : malonska kiselina ispitano je također na modelnoj reakciji. Nakon tri ciklusa recikliranja otapala i provođenja reakcije pri optimalnim uvjetima konvencionalnim miješanjem, tek je u četvrtom ciklusu došlo do značajnije promjene u iskorištenju (Tablica 18). Razlog tomu je vjerojatno dekarboksilacija malonske kiseline kao komponente DES-a.

Tablica 18. Ponovna uporaba otapala ChCl : malonska kiselina u sintezi produkta **99**

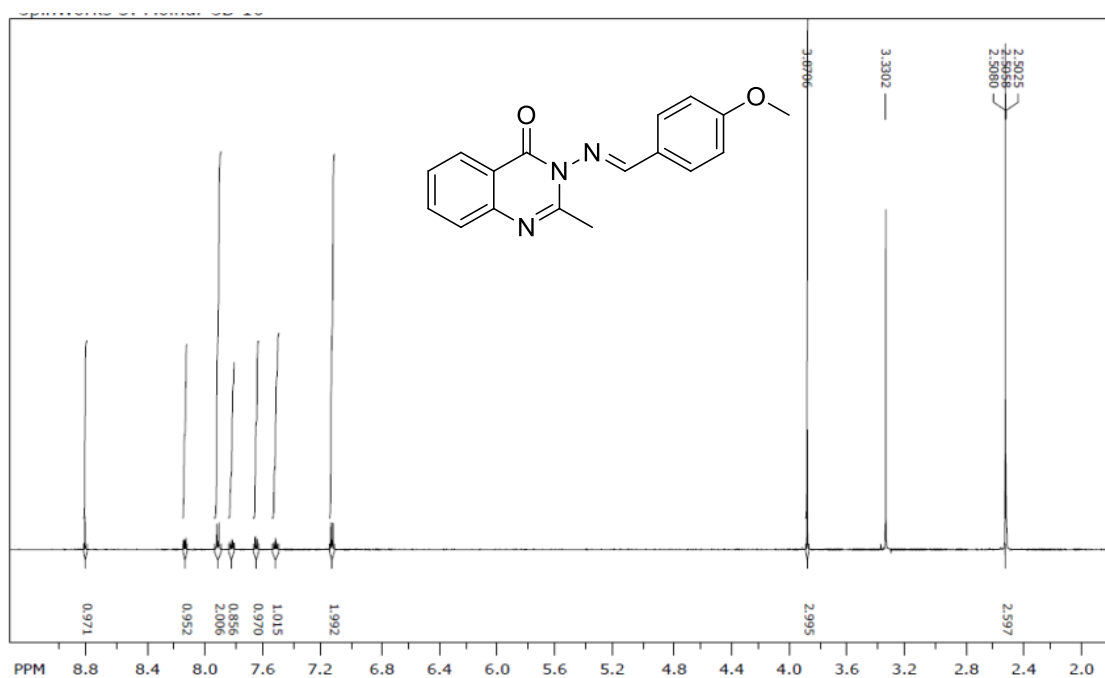
Ciklus	Iskorištenje (%)
-	97
Prvi	95
Drugi	94
Treći	91
Četvrti	83



Shema 11. Predloženi mehanizam sinteze Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88 – 130**) u DES-u ChCl : malonska kiselina

Strukture sintetiziranih Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88 – 130**) određene su asigniranjem ^1H - i ^{13}C -NMR spektara te masenom spektrometrijom (prilozi).

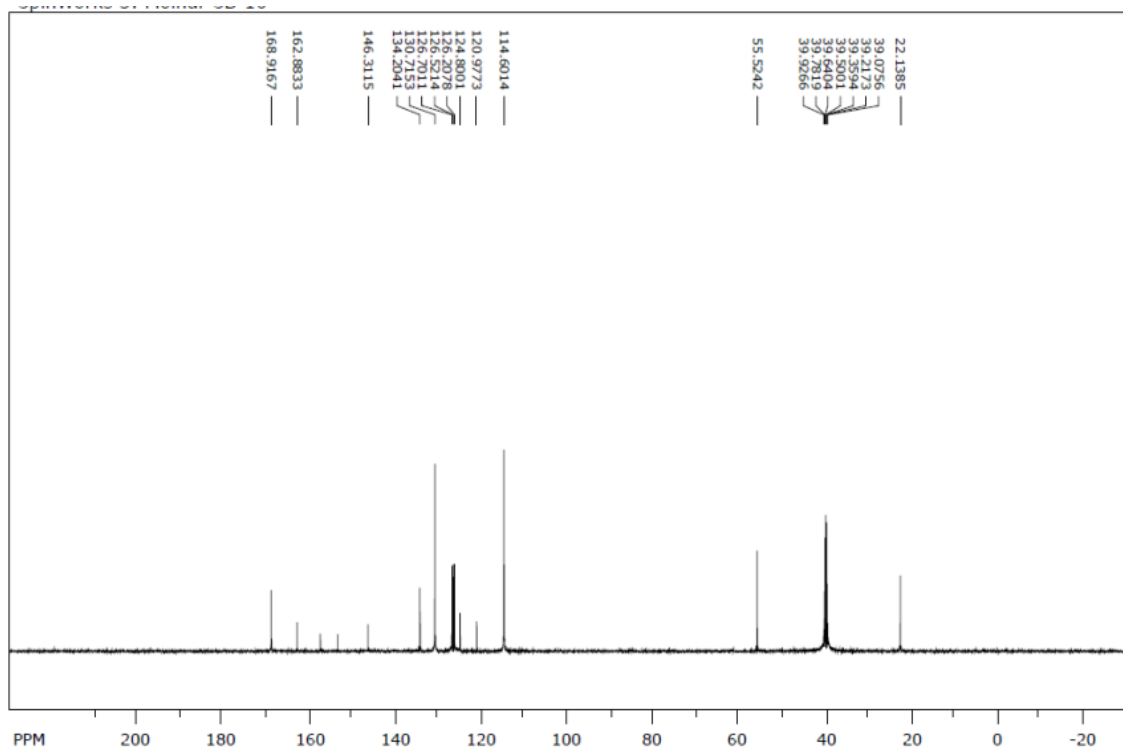
^1H -NMR spektri spojeva **88 – 130** sadrže pored signala za protone kinazolinonskog prstena i dodatne signale za protone arilnih supstituenata vezanih u položaju 3 kinazolinona. Tako ^1H -NMR spektri pokazuju signale metilnih protona etoksi skupine na $\delta = 1,38 – 1,39$ ppm (triplet), singlet za metilne protone na C-2 pri $\delta = 2,40 – 2,57$ ppm. Signali metoksilnih protona pojavljuju se sa singletom kod $\delta = 3,69 – 3,97$ ppm. Signali pri $\delta = 4,12$ ppm jesu metilenski protoni etoksi skupine (kvartet). U području kemijskih pomaka $\delta = 7,21 – 7,32$ ppm jesu stirilni protoni $-\text{CH}=\text{}$. Aromatski protoni imaju signale pri $\delta = 6,72 – 8,42$ ppm, iminski proton $=\text{CH}-$ $\delta = 7,60 – 9,16$ ppm, dok najveći pomak imaju hidroksilni protoni $-\text{OH}$ sa singletom pri $\delta = 9,51 – 10,56$ ppm.



Slika 15. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **92**

Primjerice, u $^1\text{H-NMR}$ spektru 2-metil-3-[(4-metoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-ona (**92**) (Slika 15) prisutni su signali: u aromatskom dijelu spektra singlet intenziteta 1H na 8,83 ppm za $=\text{CH}-$, na 8,15 ppm dublet intenziteta 1H za H-5, dublet intenziteta 2H na 7,92 ppm za Ph-2', triplet intenziteta 1H na 7,82 ppm za H-7, triplet intenziteta 1H na 7,65 ppm za H-6, dublet intenziteta 1H za H-8 na 7,52 ppm, dublet intenziteta 2H na 7,13 za Ph-1' te u alifatskom dijelu spektra dva singleta intenziteta 3H za protone metoksilne skupine ($-\text{OCH}_3$) na 3,87 ppm i na 2,51 ppm za protone metilne skupine ($-\text{CH}_3$).

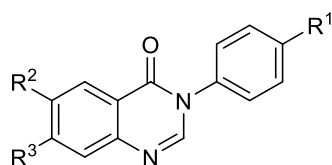
$^{13}\text{C-NMR}$ spektar 2-metil-3-[(4-metoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-ona (**92**) (Slika 16) sadrži signale: δ/ppm 168,9 ($\underline{\text{C-OCH}_3}$), 162,9 (C-4), 157,5 (C-2), 153,4 (C=N), 146,3 (C-8a), 134,2 (C-7), 130,7 (Ph-1'), 126,7 (C-6), 126,5 (C-8), 126,2 (C-5), 124,8 (Ph_{quat}), 120,9 (C-4a), 114,6 (Ph-2'), 55,5 (OCH_3), 22,1 (CH_3).



Slika 16. ^{13}C -NMR spektar spoja **92**

3.5. Sinteza 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (131 – 136)

Derivati 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131 – 136**) s različitim arilnim supstuentima u položaju 3 (Slika 17) priređeni su višekomponentnom reakcijom 2-aminobenzojeve kiseline, trimetilortoformijata i odgovarajućeg *p*-supstituiranog anilina u odabranom DES-u pri optimalnim reakcijskim uvjetima konvencionalno, mikrovalovima i ultrazvukom potpomognutom sintezom te mehanokemijski.



131 - 136

131; R¹ = R² = R³ = H

132; R¹ = Cl, R² = R³ = H

133; R¹ = Br, R² = R³ = H

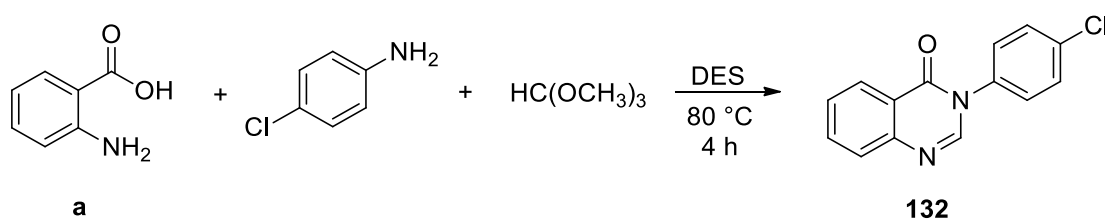
134; R¹ = OCF₃, R² = R³ = H

135; R¹ = OCH₃, R² = Br, R³ = H

136; R¹ = OCF₃, R² = H, R³ = Cl

Slika 17. Opći prikaz struktura 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona **131 – 136**

Za sintezu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131 – 136**) isprva je proveden probir najpogodnijeg otapala na modelnoj reakciji između antranilne kiseline **a**, 4-kloranilina i trimetilortoformijata pri 80 °C (Shema 12) provođenjem reakcije u 20 DES-ova. Nakon 30, 60 i 240 minuta nastalo nekoliko neidentificiranih nusprodukata detektiranih TLC-om, stoga su reakcije zaustavljene nakon 240 minuta. Kao što je razvidno iz Tablice 19 produkt **132** u modelnoj reakciji nastao je većinom u tragovima ili uopće nije detektirano njegovo nastajanje.



Shema 12. Modelna reakcija za sintezu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131 – 136**)

Tablica 19. Iskorištenja modelne reakcije (Shema 12) u 20 DES-ova

Broj	HBA	HBD	Molarni omjer	Iskorištenje reakcije (%)
1		urea	1 : 2	9
2		tiourea	1 : 2	u tragovima
3		<i>N</i> -metilurea	1 : 3	u tragovima
4		<i>N,N'</i> -dimetilurea	1 : 2	u tragovima
5		acetamid	1 : 2	u tragovima
6		etilen-glikol	1 : 2	u tragovima
7		glicerol	1 : 2	u tragovima
8		butan-1,4-diol	1 : 2	u tragovima
9		glukoza	2 : 1	-
10	ChCl	fruktoza	2 : 1	-
11		ksilitol	1 : 1	-
12		sorbitol	1 : 1	-
13		limunska kiselina	1 : 1	-
14		vinska kiselina	1 : 1	-
15		oksalna kiselina	1 : 1	-
16		levulinska kiselina	1 : 2	-
17		mliječna kiselina	1 : 2	-
18		jabučna kiselina	1 : 1	-
19		malonska kiselina	1 : 1	-
20	maleinska kiselina	1 : 1	-	

~produkt nije detektiran TLC-om

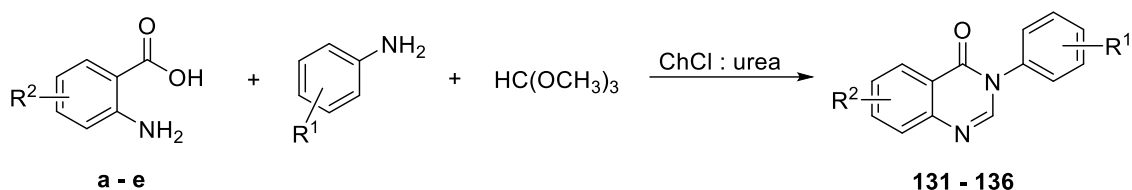
Produkt **132** izoliran je iz ChCl : urea s iskorištenjem od 9 %. S ostalim otapalima na bazi amida, tiouree i alkohola produkt je nastao u tragovima. Kod otapala s ugljikohidratima i karboksilnim kiselinama produkt nije detektiran TLC-om. Kod većine otapala prisutni su polazni reaktanti modelne reakcije i velik broj nusprodukata koje je nemoguće izolirati i pročistiti. Zbog dobivenih niskih iskorištenja sve su količine reaktanata dvostruko povećane, a u sljedećem koraku modelna reakcija je provedena u ChCl : urea pri 40 i 60 °C tijekom 240 minuta. Samo je pri 60 °C produkt detektiran u tragovima. Iskorištenja modelne reakcije tijekom 240 minuta i pri 80 °C u 5 mL i 7,5 mL DES-a iznose 13 i 10 %. Kako se iskorištenje povećava sa smanjenjem volumena otapala, tako je jedna reakcija provedena u 2,5 mL otapala. Izoliran je produkt s 27 %-tnim iskorištenjem te je taj volumen korišten kao optimalan za sintezu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**).

Za sintezu potpomognutu mikrovalovima pri 80 °C i 1800 W ispitano je reakcijsko vrijeme te je nakon 15, 30 i 60 minuta dobiven produkt **132** u tragovima. Dodatno je jedna reakcija provedena tijekom 120 minuta, no iskorištenje se nije promijenilo te je kod svih reakcija detektirano nastajanje više nusprodukata.

Utjecaj tri reakcijska vremena ispitan je na modelnoj reakciji potpomognutoj ultrazvukom pri 80 °C i 37 Hz. Nakon 15, 30, 60 i 120 minuta produkt **132** nastaje u tragovima, a nakon 240 minuta izoliran je s iskorištenjem od 6 %.

Utjecaji volumena otapala i trajanja mljevenja ispitani su na modelnoj mehanokemijskoj reakciji. Provođenjem mehanokemijske sinteze s 0,5, 1, 2 i 3 mL otapala tijekom 10, 15 i 20 minuta produkt je nastao u tragovima te se ova metoda pokazala najmanje efikasnom. Reakcije su provedene i dodatkom 1 mL otapala i 3 g keramičkih kuglica tijekom 15 minuta, što nije imalo utjecaja na poboljšanje iskorištenja reakcije.

Višekomponentnom reakcijom antranilnih kiselina **a**, **c** i **d**, aromatskih amina i trimetilortoformijata u ChCl : urea pripravljeno je šest derivata 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**) konvencionalno uz miješanje te trima zelenim metodama (Shema 13).



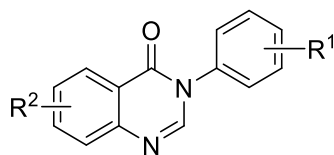
Shema 13. Sinteza 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**) odabranim metodama zelene kemije

Konvencionalnom metodom uz miješanje dobiveni su derivati **132** – **136** s iskorištenjima od 9 do 27 %. Jedino je derivat 3-fenilkinazolin-4(3*H*)-on (**131**) nastao u tragovima. 3-(4-klorfenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**132**) je izoliran u najvećem iskorištenju od 27 %. S minimalnim iskorištenjem od 9 % izoliran je 3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-on (**134**) koji posjeduje jaku elektron-odvlačuću trifluormetoksilnu skupinu vezanu u *para*-položaju.

Sintezom potpomognutom mikrovalovima pripremljen je samo derivat **131** s 13 %-tnim iskorištenjem, dok su ostali derivati **132** – **136** nastali u tragovima. Kod sinteze potpomognute ultrazvukom iskorištenja su slična dobivenima konvencionalno uz miješanje, osim za derivat **132** koje iznosi 13 %.

Tijekom mehanokemijske pripreve spojeva **131** – **136** svi produkti detektirani su u tragovima.

Tablica 20. Usporedba iskorištenja sintetiziranih 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**) konvencionalno i odabranim metodama zelene kemije pri optimalnim uvjetima



131 - 136

Spoj	R ²	R ¹	Miješanje	Iskorištenje (%)		
				Sinteza potpomognuta Mikrovalovima	Sinteza potpomognuta ultrazvukom	Mehanokemijska sinteza
131	H	H	*	13	14	*
132	H	4-Cl	27	*	13	*
133	H	4-Br	13	*	11	*
134	H	4-OCF ₃	9	*	9	*
135	6-Br	4-OCH ₃	10	*	7	*
136	7-Cl	4-OCF ₃	11	*	10	*

*produkt je nastao u tragovima

Svi izolirani derivati prekrizalizirani su iz etanola, budući da je kod svih primijenjenih metoda za pripremu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**), uz neizreagirane reaktante, detektirano i nekoliko nusprodukata.

Najveći broj publikacija opisuje pripremu 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona višekomponentnim reakcijama između antranilnih kiselina, amina i ortoestera ili mravlje kiseline. U gotovo svim primjerima korišten je katalizator. Spoj **131** pripremljen je iz antranilne kiseline **a**, anilina i trimetilortoformijata uz dodatak ionske kapljevine BAIL-1 (89 %) tijekom 30 minuta,¹⁸² 10 mol % cirkonil-klorida oktahidrata u smjesi etanola i vode (3 : 1) (98 %),¹⁸³ 1 mol % fosfomolibdenske kiseline na silika-gelu bez otapala tijekom 5 minuta (98 %)¹⁸⁴ i 5 mol % joda bez otapala (97 %).⁷¹ Priprema spoja **131** opisana je i korištenjem mikrovalnog zračenja. Pripremljen u etanolu nakon 30 minuta je izoliran s iskorištenjem od 12 %, ¹⁸⁵ a s mravljom kiselinom umjesto ortoestera pripremljen je tijekom 7 minuta sa 76 %-tnim iskorištenjem.¹⁸⁶ Nadalje, visoka iskorištenja spojeva **131** – **133** od 89, 97 i 94 % postignuta su reakcijama *N*-formilbenzamida i supstituiranih 2-aminobenzamida u THF-u pri 70 °C uz dodatak piridinijevog *p*-toluensulfonata (0,2 ekv.).¹⁸⁷

Spoj **132** pripremljen je iz antranilne kiseline **a**, 4-kloranilina i trimetilortoformijata uz dodatak ionske kapljevine BAIL-1 (86 %) tijekom 30 minuta,¹⁸² 10 mol % cirkonil-klorida

oktahidrata u smjesi etanola i vode (3 : 1) (96 %),¹⁸³ 1 mol % fosfomolibdenske kiseline na silika-gelu bez otapala tijekom 5 minuta (95 %)¹⁸⁴ i 5 mol % joda bez otapala (95 %).⁷¹ S mravljom kiselinom umjesto ortoestera u mikrovalnom reaktoru pripravljen je tijekom 6 minuta sa 73 %-tnim iskorištenjem.¹⁸⁶ Spoj **135** Cabrera-Rivera i suradnici detektirali su u tragovima provodeći kondenzaciju benzoksazinona i amina u piridinu refluksiranjem.¹⁸⁸ Iz navedenih je primjera vidljivo kako su iskorištenja 3-supstituiranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona opisana u literaturi znatno veća u odnosu na iskorištenja reakcija u sklopu doktorskog rada. Kod svih su reakcija korišteni različiti katalizatori koji su pogodovali nastajanju produkata.

Niskotemperaturna eutektička otapala nisu se pokazala pogodnima u ovoj vrsti višekomponentnih reakcija tijekom pripreve 3-supstituiranih derivata kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**). Praćenjem tijeka reakcija uočeno je nastajanje nekoliko neidentificiranih nusprodukata koji mogu nastati i u reakcijama komponenata otapala s reaktantima. Potencijalni nusprodukti vjerojatno su imidni ester i amidin – međuproducti koji prethode zatvaranju prstena prikazanih u mehanizmu predloženom na Shemi 14.

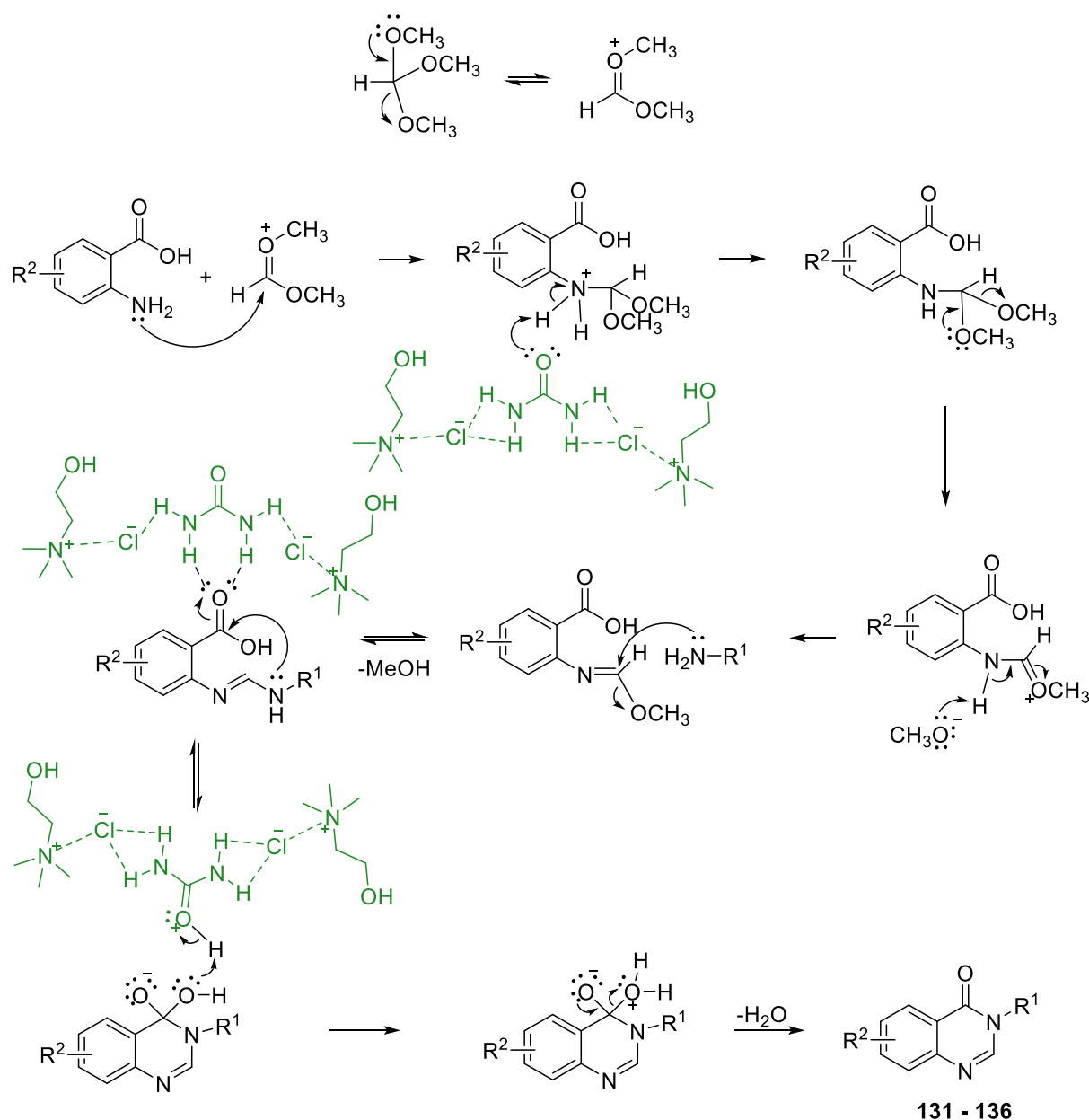
Utjecaj katalitičke količine otapala ChCl : urea (10 mol %) ispitana je na reakciji između antranilne kiseline, anilina i trimetilortoformijata. Nakon 240 minuta produkt je detektiran u tragovima što pokazuje da ova metoda nije efikasna za sintezu spojeva **131** – **136**.

Recikliranje i ponovna uporaba otapala ChCl : urea ispitano je na modelnoj reakciji. Nakon drugog ciklusa recikliranja otapala i provođenja reakcije pri optimalnim uvjetima konvencionalnim miješanjem, došlo je do porasta u iskorištenju što je posljedica zaostalih polaznih supstrata i produkta u matičnici nakon odvajanja kristala filtriranjem (Tablica 21).

Tablica 21. Ponovna uporaba otapala ChCl : urea u sintezi produkta **132**

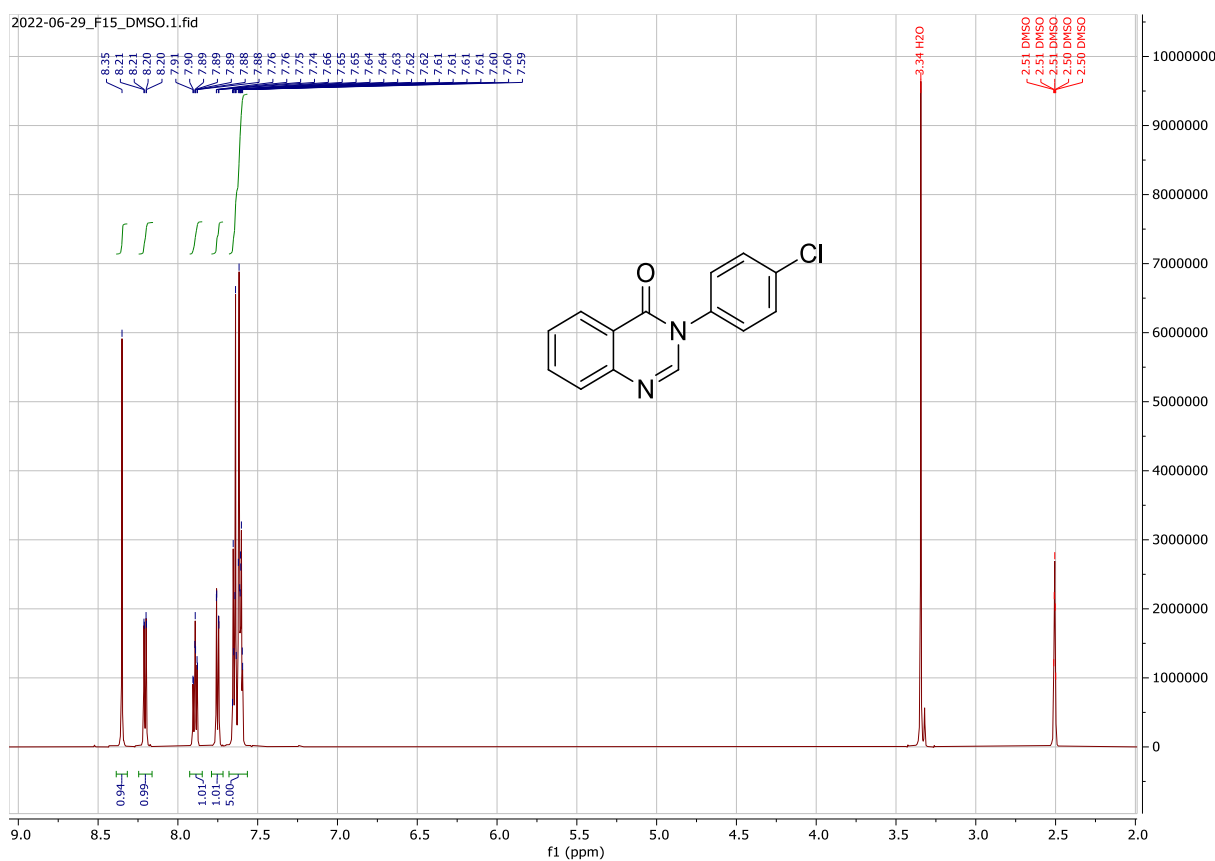
Ciklus	Iskorištenje (%)
-	27
Prvi	29
Drugi	35
Treći	38
Četvrti	34

Na Shemi 14 prikazan je predloženi mehanizam sinteze 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131 – 136**) u otapalu CHCl_3 : urea na temelju objavljenih publikacija.^{50,70} U drugom stupnju DES katalitički uklanja proton s dušika nakon čega slijedi izlazak metanola i nastanak imidnog estera. Adicijom amina izlazi metanol čime nastaje amidin. Ciklokondenzacijom dolazi do zatvaranja prstena, protoniranja kisika DES-om i izlaska vode, te nastajanja 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona **131 – 136**.



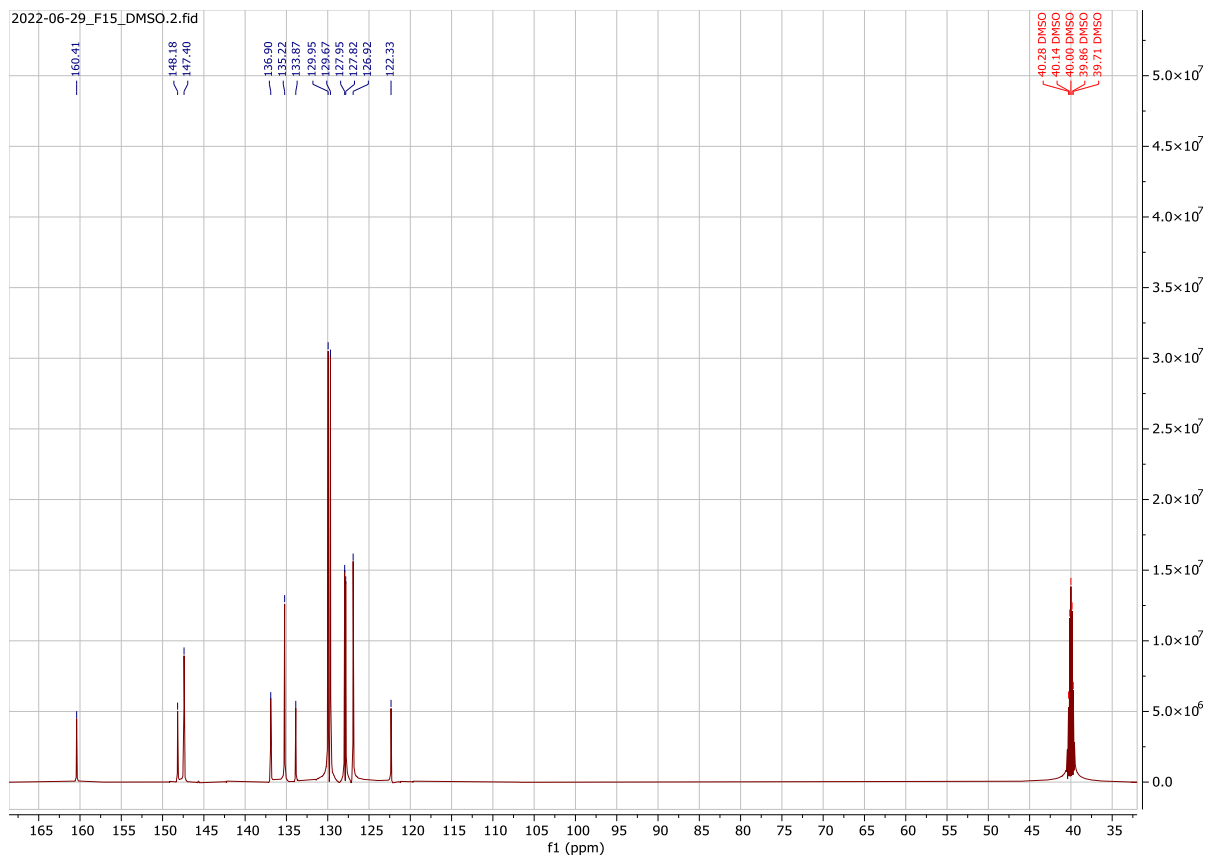
Shema 14. Predloženi mehanizam sinteze 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131 – 136**) u otapalu CHCl_3 : urea

Strukture priređenih 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**) potvrđene su ¹H- i ¹³C-NMR spektroskopijom i masenom spektrometrijom. ¹H-NMR spektri spojeva **131** – **136** (prilozi) sadrže u aromatskom području signale za protone kinazolinonskog prstena i arilnih supstituenata vezanih za položaj 3 kinazolinona, a u alifatskom dijelu spektra sadrže signal za protone metoksilne skupine kod $\delta = 3,84$ ppm (singlet). Tako primjerice ¹H-NMR spektar 3-(4-klorfenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**132**) (Slika 18) sadrži sljedeće signale: na 8,35 ppm singlet intenziteta 1H za proton H-2, dublet dubleta intenziteta 1H na 8,20 ppm za H-5, triplet intenziteta 1H na 7,94 ppm za H-7, na 7,75 ppm dublet dubleta intenziteta 1H za H-6 i multiplet intenziteta 5H za H-5 i Ph na 7,62 ppm).



Slika 18. ¹H-NMR spektar spoja **132**

U ¹³C-NMR spektru 3-(4-klorfenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (**132**) (Slika 19) prisutni su signali: δ /ppm 160,4 (C-4), 148,2 (C-8a), 147,4 (C-2), 136,9 (C-N), 135,2 (C-Cl), 133,9 (C-7), 130,0 (Ph-1'); 129,7 (Ph-2'), 128,0 (C-6), 127,8 (C-8), 126,9 (C-5) i 122,3 (C-4a).



Slika 19. ^{13}C -NMR spektar spoja 132

4. Eksperimentalni dio

4.1. Materijali i metode

Svi reagensi i kemikalije korišteni u sintezi su analitičke čistoće i nabavljeni od komercijalnih dobavljača te korišteni bez prethodnog pročišćavanja.

Derivati kinazolin-4(3*H*)-ona **51** – **87** sintetizirani su iz prekursora 2-metilbenzoksazin-4-ona (**f** – **j**) kao, a Schiffove baze kinazolin-4(3*H*)-ona **88** – **130** iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (**k** – **o**) prema literaturno poznatom postupku opisanom u poglavljima 4.3.1. i 4.3.2.¹⁸¹ Hidrazidi (**H1** – **H4**) za sintezu derivata **51** – **87** priređeni su prema postupcima opisanima u literaturi.^{189,190}

Za praćenje tijeka reakcija i kontrole čistoće sintetiziranih spojeva korištena je tankoslojna kromatografija (engl. *Thin Layer Chromatography, TLC*) na pločicama silikagela Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Darmstadt, Njemačka) u sustavu otapala benzen : aceton : octena kiselina (8 : 1 : 1).

Točke tališta određene su na uređaju Electrothermal IA 9100 (Cole-Parmer Ltd., Stone, Ujedinjeno Kraljevstvo).

Za sintezu potpomognutu mikrovalovima korišten je mikrovalni reaktor Milestone flexiWAVE (Milestones, Sorisole, Italija) pri 1800 W, a za sintezu potpomognutu ultrazvukom korištena je ultrazvučna kupelj Sonorex Digitec DT 510 H pri 50 W i frekvenciji 37 kHz (Bandelin, Berlin, Njemačka).

Mehanokemijske reakcije provedene su u homogenizatoru Bead Ruptor 12 (Omni International, Kennesaw, Sjedinjene Američke Države).

Maseni spektri snimljeni su na uređaju API 2000 LC/MS/MS (Sciex, Foster City, Sjedinjene Američke Države) ionizacijom elektroraspršenjem u pozitivnom i negativnom načinu rada.

¹H- i ¹³C-NMR spektri snimljeni su na uređajima Avance 600 i Avance 300 (Bruker, Billerica, Sjedinjene Američke Države) pri sobnoj temperaturi u dimetil-sulfoksidu (DMSO-*d*₆). Kemijski pomaci (δ) izraženi su prema tetrametilsilanu (TMS) u vrijednostima ppm, a konstante sprege (*J*) izražene u hercima (Hz). Kratice korištene za označavanje multipliciteta u ¹H-NMR spektrima jesu s-singlet, d-dublet, dd-dublet dubleta, t-triplet, q-kvartet, m-multiplet.

4.2. Priprava DES-ova

DES-ovi su pripremljeni miješanje kolin-klorida (ChCl) s raznovrsnim donorima vodikovih veza (HBD-ova) u različitim molarnim omjerima (Tablica 1) zagrijavanjem pri 80 °C do nastanka bistrih kapljevina. Takva otapala su bez dodatnog pročišćavanja korištena za probir najpogodnijeg otapala u sintezi 2,3-disupstituiranih (**1** – **130**) ili 3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**). U Tablici 1 navedeno je 20 kombinacija DES-ova i molarnih omjera komponenti, a koji su najčešće evidentirani u literaturi.^{104,115,106,116}

Tablica 1. Komponente DES-ova s pripadajućim molarnim omjerima

HBA	HBD	Omjer	HBA	HBD	Omjer
ChCl	urea	1 : 2	ChCl	ksilitol	1 : 1
	tiourea	1 : 2		sorbitol	1 : 1
	<i>N</i> -metilurea	1 : 3		limunska kiselina	1 : 1
	<i>N,N'</i> -dimetilurea	1 : 2		vinska kiselina	1 : 1
	acetamid	1 : 2		oksalna kiselina	1 : 1
	etilen-glikol	1 : 2		levulinska kiselina	1 : 2
	glicerol	1 : 2		mliječna kiselina	1 : 2
	butan-1,4-diol	1 : 2		jabučna kiselina	1 : 1
	glukoza	2 : 1		malonska kiselina	1 : 1
	fruktoza	2 : 1		maleinska kiselina	1 : 1

4.3 Sinteza kinazolin-4(3*H*)-ona

Za svaku je klasu kinazolin-4(3*H*)-ona proveden probir odgovarajućeg DES-a na modelnoj reakciji. Sve modelne reakcije provedene su miješanjem na magnetskoj miješalici pri 80 °C zbog viskoznosti pojedinih otapala.

4.3.1. Priprava prekursora 2-metilbenzoksazin-4-ona (**f** – **j**) sintezom potpomognutom mikrovalovima¹⁸¹

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (10 g, **a** = 72,9 mmol; **b** = 38 mmol; **c** = 46,3 mmol; **d** = 58,3 mmol; **e** = 48,5 mmol) i anhidrida octene kiseline (20 mL) zagrijavana je tijekom 30 minuta pri 150 °C u mikrovalnom reaktoru pri 1800 W. Suvišak anhidrida octene kiseline i octena kiselina su upareni na rotacijskom uparivaču, a sirovi produkti isprani petroleterom, osušeni i odmah korišteni u sintezi derivata **51** – **87** i prekursora **k** – **o**.

4.3.2. Priprava prekursora 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (k – o) sintezom potpomognutom mikrovalovima

Reakcijska smjesa 2-metilbenzoksazin-4-ona (12 g, **f** = 74,5 mmol; **g** = 41,8 mmol; **h** = 50 mmol; **i** = 61,35 mmol; **j** = 52,2 mmol), hidrazin hidrata (10 mL, 0,11 mol) u etanolu (20 mL) zagrijavana je tijekom 30 minuta pri 120 °C u mikrovalnom reaktoru pri 1800 W. Zatim su prebačene u čaše sa smjesom leda i vode. Istaloženi produkti odvojeni su filtracijom, isprani hladnom vodom, osušeni i korišteni u sintezi Schiffovih baza kinazolin-4(3H)-ona **88 – 130**.

4.3.3. Probir najpogodnijeg DES-a za sintezu derivata kinazolin-4(3H)-ona (1 – 136)

4.3.3.1. Probir najpogodnijeg DES-a za sintezu 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (1 – 50)

Smjesa prethodno pripremljenog otapala (10 mL, Tablica 1), antranilne kiseline **a** (137,14 mg, 1 mmol) i fenil-izotiocijanata (145 µL, 1,2 mmol) miješana je 1 h pri 80 °C. Reakcija je zaustavljena nakon 1 h hlađenjem reakcijske smjese i dodavanjem vode. Kristali su odfiltrirani, isprani vodom i osušeni.

4.3.3.2. Probir najpogodnijeg DES-a za sintezu 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (51 – 87)

Smjesa prethodno pripremljenog otapala (10 mL, Tablica 1), 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg, 1 mmol) i 4-kloranilina (153 mg, 1,2 mmol) miješana je 1 h pri 80 °C. Reakcija je zaustavljena nakon 1 h hlađenjem reakcijske smjese i dodavanjem vode. Kristali su odfiltrirani, isprani vodom, osušeni i prekrystalizirani iz etanola.

4.3.3.3. Probir najpogodnijeg DES-a za sintezu Schiffovih baza kinazolin-4(3H)-ona (88 – 130)

Smjesa prethodno pripremljenog otapala (10 mL, Tablica 1), 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **l** (301,1 mg, 1 mmol) i salicilaldehida (125,3 µL, 1,2 mmol) miješana je 1 h pri 80 °C. Reakcija je zaustavljena nakon 1 h hlađenjem reakcijske smjese i dodavanjem vode, a nastali kristali su od filtrirani, isprani vodom i osušeni.

4.3.3.4. Probir najpogodnijeg DES-a za sintezu 3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (131 – 136)

Smjesa prethodno pripremljenog otapala (10 mL, Tablica 1), antranilne kiseline **a** (137,14 mg, 1 mmol), 4-kloranilina (153,0 mg, 1,2 mmol) i trimetilortoformijata (131,3 μ L, 1,2 mmol) miješana je 1 h pri 80 °C. Reakcija je zaustavljena nakon 1 h hlađenjem reakcijske smjese i dodavanjem vode, a nastali kristali su odfiltrirani, isprani vodom, osušeni i prekrizalizirani iz etanola.

4.3.4. Utjecaj temperature na sintezu derivata kinazolin-4(3H)-ona

Modelne reakcije za sintezu svake klase derivata kinazolin-4(3H)-ona provedene su prema opisanim postupcima u 4.3.3.1. – 4.3.3.4. pri 40 °C, 60 °C i 80 °C u 10 mL otapala u kojem je postignuto najveće iskorištenje. Nakon 1 h reakcije su zaustavljene dodavanjem vode, nakon čega su kristali odfiltrirani, isprani vodom, a derivati kinazolin-4(3H)-ona **52** i **132** prekrizalizirani iz etanola, dok derivati **4** i **99** nisu dodatno pročišćavani.

4.3.5. Utjecaj vremena na sintezu derivata kinazolin-4(3H)-ona

Modelne reakcije za sintezu derivata kinazolin-4(3H)-ona **4** i **99** provedene su prema opisanim postupcima u 4.3.3.1. i 4.3.3.3. pri 80 °C te zaustavljene dodavanjem vode nakon 15, 30, 60 i 120 minuta. Za sintezu derivata **52** i **132** reakcije su provedene prema 4.3.3.2. i 4.3.3.4. te zaustavljene nakon 15, 30, 60, 120 i 240 minuta. Nastali kristali su odfiltrirani, isprani vodom i prekrizalizirani iz etanola.

4.3.6. Utjecaj volumena DES-a na sintezu derivata kinazolin-4(3H)-ona

Modelne reakcije za sintezu derivata kinazolin-4(3H)-ona **4**, **52** i **132** provedene su prema opisanim postupcima u 4.3.3.1, 4.3.3.2 i 4.3.3.4. pri 80 °C u otapalu ChCl : urea (5 i 7,5 mL za spojeve **4** (60 minuta) i **52** (240 minuta), dok je za derivat **132** modelna reakcija provedena u 2,5, 5, i 7,5 mL tijekom 240 minuta). Modelna reakcija za sintezu derivata **99** provedena je prema opisanom postupku u 4.3.3.3. pri 80 °C u otapalu ChCl : malonska kiselina (5 i 7,5 mL) tijekom 30 minuta. Nastali kristali su odfiltrirani, isprani vodom i prekrizalizirani iz etanola.

4.3.7. Sinteza 2-merkpto-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (1 – 50)

Metoda A: Opći postupak konvencionalne sinteze

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (1 mmol, **a** = 137,14 mg; **b** = 263,03 mg; **c** = 216,03 mg; **d** = 171,58 mg; **e** = 206,03 mg) i alifatskih i aromatskih izotiocijanata (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 60 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

Metoda B: Opći postupak sinteze potpomognute mikrovalovima

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (1 mmol, **a** = 137,14 mg; **b** = 263,03 mg; **c** = 216,03 mg; **d** = 171,58 mg; **e** = 206,03 mg) i alifatskih i aromatskih izotiocijanata (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) miješana je pri 80 °C i 1800 W tijekom 60 minuta u mikrovalnom reaktoru. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

Metoda C: Opći postupak sinteze potpomognute ultrazvukom

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (1 mmol, **a** = 137,14 mg; **b** = 263,03 mg; **c** = 216,03 mg; **d** = 171,58 mg; **e** = 206,03 mg) i alifatskih i aromatskih izotiocijanata (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) zagrijavana je pri 80 °C i 37 Hz tijekom 60 minuta u ultrazvučnoj kupelji. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

Metoda D: Opći postupak mehanokemijske sinteze

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (1 mmol, **a** = 137,14 mg; **b** = 263,03 mg; **c** = 216,03 mg; **d** = 171,58 mg; **e** = 206,03 mg) i alifatskih i aromatskih izotiocijanata (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (0,5 mL) mljevena je 10 minuta pri brzini 6 m/s. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije kuglice su isprane vodom. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

4.3.7.1. 3-metil-2-merkptokinazolin-4(3H)-on (1)

Spoj **1** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i metil-izotiocijanata (82 µL; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **1** (Metoda A = 80,7 mg (42 %); Metoda B = 74,9 mg (39 %); Metoda C = 32,7 mg (17 %);

Metoda D = 107,6 mg (56 %); $t_r = 264 - 265$ °C; $R_f = 0,79$; MS (ESI): $m/z = 193,10$ $[M+H]^+$ ($M_r = 192,24$)).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 12,90 (1H, s, -SH); 7,93 (1H, d, $J = 7,54$ Hz, arom.); 7,73 (1H, m, arom.); 7,37 (1H, d, $J = 7,91$ Hz, arom.); 7,32 (1H, t, $J = 7,54$ Hz, arom.); 3,64 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 175,3; 159,6; 138,9; 135,3; 127,2; 124,3; 115,5; 33,2.

4.3.7.2. 3-etil-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (2)

Spoj **2** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i etil-izotiocijanata (105 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **2** (Metoda A = 82,5 mg (40 %); Metoda B = 37,1 mg (18 %); Metoda C = 74,3 mg (36 %); Metoda D = 132,0 mg (64 %); $t_r = 254 - 255$ °C; $R_f = 0,82$; MS (ESI): $m/z = 207,15$ $[M+H]^+$ ($M_r = 206,26$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 12,90 (1H, s, -SH); 7,96 – 7,93 (1H, m, arom.); 7,75 – 7,69 (1H, m, arom.); 7,36 (1H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 7,34 – 7,29 (1H, s, arom.); 4,45 (2H, q, $J = 7,16$, -CH₂-); 1,23 (3H, t, $J = 6,97$ Hz, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 174,7; 158,9; 138,9; 135,3; 127,2; 124,4; 115,5; 99,5; 11,9.

4.3.7.3. 3-alil-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (3)

Spoj **3** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i alil-izotiocijanata (118 μ L; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetložuti praškasti spoj **3** (Metoda A = 52,4 mg (24 %); Metoda B = 32,7 mg (15 %); Metoda C = 45,8 mg (21 %); Metoda D = 131,0 mg (60 %); $t_r = 206 - 208$ °C; $R_f = 0,77$; MS (ESI): $m/z = 219,12$ $[M+H]^+$ ($M_r = 218,27$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 12,90 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 7,54$ Hz, arom.); 7,76 – 7,71 (1H, m, arom.); 7,39 (1H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 7,32 (1H, t, $J = 7,54$ Hz, arom.); 5,96 – 5,87 (2H, m, -CH₂-); 5,17 (1H, d, $J = 6,97$ Hz, -CH=); 5,04 (2H, d, $J = 4,90$ Hz, =CH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 175,0; 158,9; 139,1; 135,5; 131,8; 127,3; 124,5; 117,1; 115,6; 99,5; 47,6.

4.3.7.4. 3-fenil-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (4)

Spoj **4** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i fenil-izotiocijanata (143 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **4** (Metoda A = 160,2 mg (63 %); Metoda B = 55,9 mg (22 %); Metoda C = 86,5 mg (34 %); Metoda D = 198,4 mg (60 %); $t_t = 304 - 305$ °C; $R_f = 0,80$; MS (ESI): $m/z = 255,17$ [M+H]⁺ ($M_r = 254,31$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,00 (1H, s, -SH); 7,97 (1H, dd, $J = 7,91$; 1,13 Hz, arom.); 7,79 (1H, t, arom.); 7,51 – 7,29 (7H, m, arom.).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,0; 159,8; 139,6; 139,3; 135,6; 128,9; 128,1; 127,4; 124,3; 115,7.

4.3.7.5. 3-benzil-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (5)

Spoj **5** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i benzil-izotiocijanata (160 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **5** (Metoda A = 166,3 mg (62 %); Metoda B = 110,0 mg (41 %); Metoda C = 171,7 mg (64 %); Metoda D = 220,0 mg (82 %); $t_t = 248 - 250$ °C; $R_f = 0,77$; MS (ESI): $m/z = 269,16$ [M+H]⁺ ($M_r = 268,33$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,10 (1H, s, -SH); 7,97 – 7,95 (1H, m, arom.); 7,79 – 7,73 (1H, m, arom.); 7,43 (1H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 7,38 – 7,23 (7H, m, arom.); 5,67 (2H, s, -CH₂-).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 175,5; 159,4; 139,1; 136,6; 128,2; 127,1; 124,6; 115,7; 48,7.

4.3.7.6. 2-merkapt-3-(*p*-tolil)kinazolin-4(3H)-on (6)

Spoj **6** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i *p*-tolil-izotiocijanata (176 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **6** (Metoda A = 72,4 mg (27 %); Metoda B = 126,1 mg (47 %); Metoda C = 102,0 mg (38 %); Metoda D = 212,0 mg (79 %); $t_t = 312 - 313$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 269,16$ [M+H]⁺ ($M_r = 268,33$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,00 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 7,54$ Hz, arom.); 7,78 – 7,75 (1H, m, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 7,91$ Hz, arom.); 7,37 – 7,26 (3H, m, arom.); 7,14 (2H, d, $J = 7,91$ Hz, arom.); 2,37 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,2; 159,8; 139,5; 137,3; 135,5; 130,3; 129,4; 128,6; 127,4; 125,7; 124,3; 116,1; 115,7; 20,8.

4.3.7.7. 3-(4-fluorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (7)

Spoj **7** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i 4-fluorfenil-izotiocijanata (147 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **7** (Metoda A = 130,7 mg (48 %); Metoda B = 87,1 mg (32 %); Metoda C = 68,0 mg (25 %); Metoda D = 198,8 mg (73 %); $t_r = 336 - 337$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 273,19$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 272,30$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,10 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, m, arom.); 7,81 – 7,76 (1H, m, arom.); 7,46 (1H, d, $J = 7,91$ Hz, arom.); 7,38 – 7,27 (5H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,1; 163,1; 159,9; 139,5; 135,6; 131,0; 127,4; 124,3; 115,7; 99,5.

4.3.7.8. 3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (8)

Spoj **8** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i 4-klorfenil-izotiocijanata (203,5 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **8** (Metoda A = 158,8 mg (55 %); Metoda B = 141,5 mg (49 %); Metoda C = 118,4 mg (41 %); Metoda D = 205,0 mg (71 %); $t_r = 331 - 332$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 287,12$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($M_r = 288,75$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,10 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 7,91$ Hz, arom.); 7,82 – 7,76 (1H, m, arom.); 7,56 – 7,53 (2H, m, arom.); 7,47 – 7,44 (1H, m, arom.); 7,35 – 7,33 (3H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,9; 159,8; 139,6; 138,2; 135,6; 132,7; 131,0; 129,0; 127,4; 124,4; 116,2; 115,7; 99,5.

4.3.7.9. 3-(4-bromfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (9)

Spoj **9** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i 4-bromfenil-izotiocijanata (256,9 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **9** (Metoda A = 219,9 mg (66 %); Metoda B = 80,0 mg (24 %); Metoda C = 193,3 mg (58 %); Metoda D = 256,6 mg (77 %); $t_r = 330 - 331$ °C; $R_f = 0,78$; MS (ESI): $m/z = 333,12$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($M_r = 333,20$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,10 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, dd, $J = 7,91$; 0,75 Hz, arom.); 7,79 – 7,76 (1H, m, arom.); 7,70 – 7,57 (2H, m, arom.); 7,46 (1H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 7,35 – 7,33 (1H, m, arom.); 7,29 (2H, d, $J = 7,9$ Hz, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,8; 159,8; 139,6; 138,7; 135,6; 132,1; 131,2; 127,4; 124,4; 121,3; 116,2; 115,7.

4.3.7.10. 2-merkpto-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (10)

Spoj **10** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz antranilne kiseline **a** (137,14 mg; 1 mmol) i 3-metoksifenil-izotiocijanata (168 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **10** (Metoda A = 158,9 mg (64 %); Metoda B = 52,1 mg (21 %); Metoda C = 141,5 mg (57 %); Metoda D = 149,0 mg (60 %); $t_t = 285$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 285,16$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($M_r = 284,33$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,00 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, m, arom.); 7,78 (1H, m, arom.); 7,46 – 7,38 (3H, m, arom.); 7,00 (1H, dd, $J = 7,91$; 2,26 Hz, arom.); 6,91 – 6,84 (2H, m, arom.); 3,76 (3H, s, -OCH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,9; 159,8; 140,3; 139,6; 135,5; 129,4; 127,4; 124,4; 121,2; 116,2; 115,6; 114,9; 113,6; 99,5; 55,2.

4.3.7.11. 6-jod-2-merkpto-3-metilkinazolin-4(3H)-on (11)

Spoj **11** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i metil-izotiocijanata (82 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **11** (Metoda A = 98,6 mg (31 %); Metoda B = 63,6 mg (20 %); Metoda C = 127,3 mg (40 %); Metoda D = 235,4 mg (74 %); $t_t = 307 - 308$ °C; $R_f = 0,80$; MS (ESI): $m/z = 319,07$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($M_r = 318,13$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 12,99 (1H, s, -SH); 8,16 (1H, s, arom.); 7,99 (1H, dd, $J = 8,67$; 1,88 Hz, arom.); 7,17 (1H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 3,63 (3H, s, CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,3; 158,3; 143,2; 138,4; 135,2; 117,9; 117,2; 87,8; 33,3.

4.3.7.12. 3-etil-6-jod-2-merkptokinazolin-4(3H)-on (12)

Spoj **12** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i etil-izotiocijanata (105 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **12** (Metoda A = 83,0 mg (25 %); Metoda B = 46,5 mg

(14 %); Metoda C = 59,8 mg (18 %); Metoda D = 245,8 mg (74 %); $t_r = 290 - 292$ °C; $R_f = 0,85$; MS (ESI): $m/z = 205,08$ $[M-I]^-$ ($M_r = 332,16$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 12,96 (1H, s, -SH); 8,11 (1H, s, arom.); 8,00 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,17 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 4,41 (2H, q, $J = 6,78$ Hz, -CH₂-); 1,21 (1H, t, $J = 6,78$ Hz, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 174,7; 157,7; 143,4; 138,4; 135,2; 117,9; 117,5; 87,9; 41,4; 11,8.

4.3.7.13. 3-alil-6-jod-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (13)

Spoj **13** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i alil-izotiocijanata (118 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **13** (Metoda A = 75,7 mg (22 %); Metoda B = 44,7 mg (13 %); Metoda C = 72,3 mg (21 %); Metoda D = 168,6 mg (48 %); $t_r = 234 - 235$ °C; $R_f = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 343,97$ $[M-H]^-$ ($M_r = 344,17$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 13,02 (1H, s, -SH); 8,17 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 8,03 (1H, dd, $J = 8,67$; 1,88 Hz, arom.); 7,19 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 5,89 (1H, m, -CH=); 5,18 – 5,12 (2H, m, -CH₂-); 5,01 (2H, d, $J = 5,27$ Hz, =CH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 174,9; 157,8; 143,6; 138,5; 135,2; 131,5; 117,9; 117,3; 87,9; 47,8.

4.3.7.14. 3-fenil-6-jod-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (14)

Spoj **14** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i fenil-izotiocijanata (143 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **14** (Metoda A = 121,7 mg (32 %); Metoda B = 60,8 mg (16 %); Metoda C = 83,6 mg (22 %); Metoda D = 262,3 mg (69 %); $t_r = 350 - 352$ °C; $R_f = 0,86$; MS (ESI): $m/z = 378,97$ $[M-H]^-$ ($M_r = 380,20$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 13,01 (1H, s, -SH); 8,17 (1H, d, $J = 1,47$ Hz, arom.); 8,07 (1H, dd, $J = 8,44$; 1,83 Hz, arom.); 7,49 – 7,46 (2H, m, arom.); 7,41 (1H, m, arom.); 7,27 – 7,24 (3H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 176,0; 158,6; 143,6; 139,1; 135,2; 128,9; 128,2; 118,2; 117,9; 87,7.

4.3.7.15. 3-benzil-6-jod-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (15)

Spoj **15** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i benzil-izotiocijanata (160 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **15** (Metoda A = 177,4 mg (45 %); Metoda B = 39,4 mg (10 %); Metoda C = 110,4 mg (28 %); Metoda D = 276,0 mg (70 %); $t_r = 352$ °C; $R_f = 0,89$; MS (ESI): $m/z = 392,91$ [M-H]⁻ ($M_r = 394,23$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,12 (1H, s, -SH); 8,18 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 8,05 (1H, dd, $J = 8,48$; 2,07 Hz, arom.); 7,33 – 7,20 (6H, m, arom.); 5,63 (2H, s, -CH₂-).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 175,5; 158,2; 143,6; 138,5; 136,3; 135,2; 128,2; 127,0; 117,9; 117,4; 88,1; 48,8.

4.3.7.16. 6-jod-2-merkapt-3-(*p*-tolil)kinazolin-4(3H)-on (16)

Spoj **16** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i *p*-tolil-izotiocijanata (176 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **16** (Metoda A = 193,2 mg (49 %); Metoda B = 114,3 mg (29 %); Metoda C = 185,3 mg (47 %); Metoda D = 299,6 mg (76 %); $t_r = 350 - 351$ °C; $R_f = 0,87$; MS (ESI): $m/z = 393,05$ [M-H]⁻ ($M_r = 394,23$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,06 (1H, s, -SH); 8,17 (1H, d, $J = 1,47$ Hz, arom.); 8,07 (1H, dd, $J = 8,80$; 2,20 Hz, arom.); 7,27 (2H, d, $J = 1,47$ Hz, arom.); 7,24 (1H, d, $J = 8,80$ Hz, arom.); 7,13 (2H, d, $J = 8,07$ Hz, arom.); 2,37 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,1; 158,6; 143,6; 138,9; 137,5; 136,5; 135,2; 129,4; 128,5; 118,2; 117,9; 87,6; 20,8.

4.3.7.17. 3-(4-fluorfenil)-6-jod-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (17)

Spoj **17** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i 4-fluorfenil-izotiocijanata (147 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **17** (Metoda A = 171,2 mg (43 %); Metoda B = 87,6 mg (22 %); Metoda C = 71,7 mg (18 %); Metoda D = 278,7 mg (70 %); $t_r = 349 - 350$ °C; $R_f = 0,77$; MS (ESI): $m/z = 399,03$ [M+H]⁺ ($M_r = 398,19$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,12 (1H, s, -SH); 8,17 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 8,08 (1H, dd, $J = 8,48$; 2,07 Hz, arom.); 7,33 – 7,31 (4H, m, arom.); 7,26 – 7,23 (1H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,1; 163,2; 159,9; 158,6; 143,8; 138,9; 135,3; 131,1; 118,2; 117,9; 115,9; 115,7; 87,7; 20,8.

4.3.7.18. 6-jod-3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (18)

Spoj **18** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i 4-klorfenil-izotiocijanata (203,5 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **18** (Metoda A = 161,7 mg (39 %); Metoda B = 128,5 mg (31 %); Metoda C = 157,6 mg (38 %); Metoda D = 294,3 mg (71 %); $t_r = 337 - 339$ °C; $R_f = 0,84$; MS (ESI): $m/z = 415,04$ [M+H] $^+$ ($M_r = 414,65$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,14 (1H, s, -SH); 8,17 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 8,08 (1H, dd, $J = 8,67$; 1,88 Hz, arom.); 7,55 (2H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,33 (2H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,25 (1H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,9; 158,5; 143,6; 138,9; 138,0; 135,2; 132,8; 130,9; 129,0; 118,2; 117,9; 87,7.

4.3.7.19. 3-(4-bromfenil)-6-jod-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (19)

Spoj **19** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i 4-bromfenil-izotiocijanata (256,9 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **19** (Metoda A = 225,0 mg (49 %); Metoda B = 137,7 mg (30 %); Metoda C = 234,1 mg (51 %); Metoda D = 371,9 mg (81 %); $t_r = 355 - 357$ °C; $R_f = 0,87$; MS (ESI): $m/z = 458,86$ [M-H] $^-$ ($M_r = 459,10$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,14 (1H, s, -SH); 8,17 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 8,09 (1H, dd, $J = 8,48$; 2,07 Hz, arom.); 7,70 – 7,67 (2H, m, arom.); 7,27 – 7,22 (3H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,8; 158,5; 143,6; 138,9; 138,5; 135,2; 132,1; 131,3; 121,4; 118,2; 117,9; 99,5; 87,7.

4.3.7.20. 6-jod-2-merkapt-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (20)

Spoj **20** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-jodantranilne kiseline **b** (263,03 mg; 1 mmol) i 3-metoksifenil-izotiocijanata (168 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **20** (Metoda A = 217,4 mg (53 %); Metoda B = 102,6 mg (25 %); Metoda C = 237,9 mg (58 %); Metoda D = 237,9 mg (58 %); $t_r = 314$ °C; $R_f = 0,71$; MS (ESI): $m/z = 411,07$ [M+H] $^+$ ($M_r = 410,23$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,08 (1H, s, -SH); 8,17 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 8,08 (1H, dd, $J = 8,67$; 2,26 Hz, arom.); 7,41 – 7,36 (1H, m, arom.); 7,24 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,00 (1H, dd, $J = 8,10$; 2,07 Hz, arom.); 6,87 (1H, t, $J = 2,07$ Hz, arom.), 6,85 (1H, d, $J = 7,54$ Hz, arom.); 3,76 (3H, s, -OCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,9; 159,8; 158,4; 143,6; 140,1; 138,9; 135,2; 129,6; 121,1; 117,9; 114,8; 113,7; 87,7; 55,3.

4.3.7.21. 6-brom-2-merkpto-3-metilkinazolin-4(3H)-on (21)

Spoj **21** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i metil-izotiocijanata (82 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **21** (Metoda A = 56,9 mg (21 %); Metoda B = 38,0 mg (14 %); Metoda C = 62,4 mg (23 %); Metoda D = 168,1 mg (62 %); $t_{\text{r}} = 280 - 281$ °C; $R_{\text{f}} = 0,81$; MS (ESI): $m/z = 271,02$ [M-H]⁻ ($M_{\text{r}} = 271,13$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,02 (1H, s, -SH); 7,99 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 7,89 (1H, dd, $J = 8,67$; 2,26 Hz, arom.); 7,32 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 3,63 (3H, s, CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,3; 158,5; 138,1; 137,9; 129,1; 118,1; 116,9; 115,9; 33,3.

4.3.7.22. 6-brom-3-etil-2-merkpto-3-metilkinazolin-4(3H)-on (22)

Spoj **22** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i etil-izotiocijanata (105 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **22** (Metoda A = 71,3 mg (25 %); Metoda B = 37,1 mg (13 %); Metoda C = 48,5 mg (17 %); Metoda D = 193,9 mg (68 %); $t_{\text{r}} = 243 - 244$ °C; $R_{\text{f}} = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 283,09$ [M-2H]²⁻ ($M_{\text{r}} = 285,16$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 12,99 (1H, s, -SH); 7,99 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 7,88 (1H, dd, $J = 8,67$; 2,26 Hz, arom.); 7,31 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 4,42 (2H, q, $J = 6,78$ Hz, -CH₂-); 1,22 (3H, t, $J = 6,97$ Hz, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,3; 158,5; 138,1; 137,9; 129,1; 118,1; 116,9; 115,9; 33,3.

4.3.7.23. 3-alil-6-brom-2-merkapt-3-metilkinazolin-4(3H)-on (23)

Spoj **23** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i alil-izotiocijanata (118 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **23** (Metoda A = 118,9 mg (40 %); Metoda B = 41,6 mg (14 %); Metoda C = 118,9 mg (40 %); Metoda D = 208,0 mg (70 %); $t_r = 242 - 243$ °C; $R_f = 0,85$; MS (ESI): $m/z = 297,10$ [M-H]⁻ ($M_r = 297,19$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,06 (1H, s, -SH); 8,02 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,91 (1H, dd, $J = 8,85; 2,07$ Hz, arom.); 7,34 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 5,90 (1H, q, $J = 10,99; 5,09$ Hz, -CH=); 5,19 – 5,16 (2H, m, -CH₂-); 5,01 (2H, d, $J = 5,27$ Hz, =CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 175,3; 158,5; 138,1; 137,9; 129,1; 118,1; 116,9; 115,9; 33,3.

4.3.7.24. 6-brom-3-fenil-2-merkapt-3-metilkinazolin-4(3H)-on (24)

Spoj **24** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i fenil-izotiocijanata (143 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **24** (Metoda A = 119,9 mg (36 %); Metoda B = 43,3 mg (13 %); Metoda C = 63,3 mg (19 %); Metoda D = 263,2 mg (79 %); $t_r = 351 - 353$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 334,73$ [M+H]⁺ ($M_r = 333,19$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,14 (1H, s, -SH); 8,01 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,95 (1H, dd, $J = 9,04; 2,26$ Hz, arom.); 7,51 – 7,38 (4H, m, arom.); 7,28 (2H, d, $J = 7,16$ Hz, arom.).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,1; 158,7; 139,1; 138,2; 129,3; 128,9; 128,8; 128,2; 118,1; 115,9.

4.3.7.25. 3-benzil-6-brom-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (25)

Spoj **25** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i benzil-izotiocijanata (160 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **25** (Metoda A = 201,4 mg (58 %); Metoda B = 93,8 mg (27 %); Metoda C = 208,3 mg (60 %); Metoda D = 250,0 mg (72 %); $t_r = 244$ °C; $R_f = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 348,85$ [M+H]⁺ ($M_r = 347,23$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,16 (1H, s, -SH); 8,01 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 7,92 (1H, dd, $J = 8,67; 2,26$ Hz, arom.); 7,38 – 7,22 (6H, m, arom.); 5,65 (2H, d, $J = 7,16$ Hz, -CH₂-).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,5; 158,4; 138,2; 136,3; 129,39; 128,2; 127,1; 126,9; 118,1; 117,2; 116,2; 48,8.

4.3.7.26. 6-brom-2-merkaptο-(*p*-tolil)kinazolin-4(3*H*)-on (26)

Spoj **26** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i *p*-tolil-izotiocijanata (176 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **26** (Metoda A = 263,9 mg (76 %); Metoda B = 107,6 mg (31 %); Metoda C = 142,4 mg (41 %); Metoda D = 305,6 mg (88 %); $t_t = 314 - 342$ °C; $R_f = 0,82$; MS (ESI): $m/z = 344,79$ [M-2H]²⁻ ($M_r = 347,23$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,10 (1H, s, -SH); 8,01 (1H, d, $J = 2,20$ Hz, arom.); 7,94 (1H, dd, $J = 8,80; 2,20$ Hz, arom.); 7,38 (1H, d, $J = 8,80$ Hz, arom.); 7,27 (1H, d, $J = 8,07$ Hz, arom.); 7,14 – 7,12 (2H, m, arom.); 2,37 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,2; 158,7; 138,7; 138,1; 137,5; 136,5; 129,4; 128,5; 118,1; 117,9; 115,8; 20,8.

4.3.7.27. 6-brom-3-(4-fluorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (27)

Spoj **27** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i 4-fluorfenil-izotiocijanata (147 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **27** (Metoda A = 200,2 mg (57 %); Metoda B = 66,7 mg (19 %); Metoda C = 98,3 mg (28 %); Metoda D = 256,4 mg (73 %); $t_t = 354 - 355$ °C; $R_f = 0,81$; MS (ESI): $m/z = 352,23$ [M+H]⁺ ($M_r = 351,19$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,15 (1H, s, -SH); 8,01 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,96 (1H, dd, $J = 8,85; 2,45$ Hz, arom.); 7,41 – 7,31 (5H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,1; 163,2; 159,9; 158,8; 138,7; 138,3; 135,3; 131,3; 130,8; 129,3; 118,1; 115,9; 115,6.

4.3.7.28. 6-brom-3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3*H*)-on (28)

Spoj **28** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i 4-klorfenil-izotiocijanata (203,5 mg; 1,2 mmol). Izoliran je

bijeli praškasti spoj **28** (Metoda A = 227,9 mg (62 %); Metoda B = 99,3 mg (27 %); Metoda C = 176,5 mg (48 %); Metoda D = 235,3 mg (64 %); $t_t = 344 - 345$ °C; $R_f = 0,81$; MS (ESI): $m/z = 366,80$ [M-H]⁻ ($M_r = 367,65$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,18 (1H, s, -SH); 8,01 (1H, d, $J = 2,20$ Hz, arom.); 7,95 (1H, dd, $J = 8,80$; 2,40 Hz, arom.); 7,56 – 7,54 (2H, m, arom.); 7,40 – 7,38 (1H, m, arom.); 7,34 – 7,32 (2H, m, arom.)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 175,8; 158,7; 138,7; 138,2; 137,9; 132,8; 130,9; 129,3; 129,0; 118,1; 118,0; 115,9.

4.3.7.29. 6-brom-3-(4-bromfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (29)

Spoj **29** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i 4-bromfenil-izotiocijanata (256,9 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **29** (Metoda A = 267,9 mg (65 %); Metoda B = 136,0 mg (33 %); Metoda C = 230,8 mg (56 %); Metoda D = 317,3 mg (77 %); $t_t = 349 - 350$ °C; $R_f = 0,77$; MS (ESI): $m/z = 411,07$ [M-H]⁻ ($M_r = 412,10$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,18 (1H, s, -SH); 8,02 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,96 (1H, dd, $J = 8,67$; 2,26 Hz, arom.); 7,70 – 7,67 (2H, m, arom.); 7,41 (1H, d, $J = 9,04$ Hz, arom.); 7,28 (2H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 175,8; 158,7; 138,7; 138,2; 137,9; 132,8; 130,9; 129,3; 129,0; 118,1; 118,0; 115,9.

4.3.7.30. 6-brom-2-merkapt-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (30)

Spoj **30** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i 3-metoksifenil-izotiocijanata (168 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **30** (Metoda A = 214,3 mg (59 %); Metoda B = 101,7 mg (28 %); Metoda C = 109,0 mg (30 %); Metoda D = 207,0 mg (57 %); $t_t = 312 - 314$ °C; $R_f = 0,73$; MS (ESI): $m/z = 360,92$ [M-H]⁻ ($M_r = 363,23$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,11 (1H, s, -SH); 8,00 (1H, d, $J = 2,20$ Hz, arom.); 7,94 (1H, dd, $J = 8,80$; 2,20 Hz, arom.); 7,40 – 7,37 (2H, m, arom.); 6,99 (1H, dd, $J = 8,07$; 2,20 Hz, arom.); 6,90 (1H, t, $J = 2,20$ Hz, arom.); 6,86 – 6,84 (1H, m, arom.), 3,76 (3H, s, -OCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,9; 159,8; 158,6; 140,1; 138,7; 138,1; 129,6; 129,2; 121,1; 118,1; 118,0; 115,8; 114,8; 113,7; 55,2.

4.3.7.31. 7-klor-2-merkapt-3-metilkinazolin-4(3H)-on (31)

Spoj **31** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i metil-izotiocijanata (82 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **31** (Metoda A = 131,5 mg (58 %); Metoda B = 43,1 mg (19 %); Metoda C = 40,8 mg (18 %); Metoda D = 115,6 mg (51 %); $t_{\text{r}} = 327 - 328$ °C; $R_{\text{f}} = 0,87$; MS (ESI): $m/z = 224,75$ $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$ ($M_{\text{r}} = 226,68$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 12,99 (1H, s, -SH); 7,96 (1H, d, $J = 8,07$ Hz, arom.); 7,40 (1H, d, $J = 1,47$ Hz, arom.); 7,37 (1H, dd, $J = 8,44$; 1,83 Hz, arom.); 3,64 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,8; 158,9; 139,9; 139,7; 129,5; 124,6; 114,9; 114,2; 33,3.

4.3.7.32. 3-etil-7-klor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (32)

Spoj **32** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i etil-izotiocijanata (105 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **32** (Metoda A = 53,0 mg (22 %); Metoda B = 36,1 mg (15 %); Metoda C = 50,5 mg (21 %); Metoda D = 113,1 mg (47 %); $t_{\text{r}} = 265$ °C; $R_{\text{f}} = 0,91$; MS (ESI): $m/z = 239,14$ $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ ($M_{\text{r}} = 240,71$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 12,91 (1H, s, -SH); 7,92 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,35 – 7,31 (2H, m, arom.); 4,41 (2H, q, $J = 6,78$ Hz, $-\text{CH}_2-$); 1,21 (3H, t, $J = 6,78$ Hz, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,2; 158,3; 139,8; 139,7; 129,3; 124,6; 124,5; 114,9; 114,4; 41,3; 11,8.

4.3.7.33. 3-alil-7-klor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (33)

Spoj **33** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i alil-izotiocijanata (118 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **33** (Metoda A = 118,8 mg (47 %); Metoda B = 32,9 mg (13 %); Metoda C = 65,7 mg (26 %); Metoda D = 149,1 mg (59 %); $t_{\text{r}} = 265$ °C; $R_{\text{f}} = 0,89$; MS (ESI): $m/z = 251,08$ $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ ($M_{\text{r}} = 252,72$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 12,99 (1H, s, -SH); 7,93 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,38 – 7,33 (2H, m, arom.); 5,90 – 5,88 (1H, m, -CH=); 5,19 – 5,13 (2H, m, -CH₂-); 5,01 (2H, d, $J = 4,90$ Hz, =CH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,5; 158,3; 139,8; 129,6; 129,3; 117,0; 115,0; 114,3; 47,8.

4.3.7.34. 3-fenil-7-klor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (34)

Spoj **34** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i fenil-izotiocijanata (143 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **34** (Metoda A = 193,5 mg (67 %); Metoda B = 54,9 mg (19 %); Metoda C = 104,0 mg (36 %); Metoda D = 181,9 mg (63 %); $t_{\text{f}} = 313$ °C; $R_{\text{f}} = 0,84$; MS (ESI): $m/z = 288,84$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ ($M_{\text{r}} = 288,75$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,08 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,51 – 7,36 (5H, m, arom.); 7,29 – 7,27 (2H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,5; 158,3; 140,4; 139,9; 139,0; 129,6; 128,9; 128,2; 124,4; 115,2; 114,9.

4.3.7.35. 3-benzil-7-klor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (35)

Spoj **35** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i benzil-izotiocijanata (160 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **35** (Metoda A = 78,7 mg (26 %); Metoda B = 51,5 mg (17 %); Metoda C = 102,9 mg (34 %); Metoda D = 208,9 mg (69 %); $t_{\text{f}} = 270 - 272$ °C; $R_{\text{f}} = 0,90$; MS (ESI): $m/z = 301,22$ [$\text{M}-\text{H}$]⁻ ($M_{\text{r}} = 302,78$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 13,09 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 7,42 – 7,23 (7H, m, arom.); 5,65 (2H, s, -CH₂-).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,9; 158,3; 136,3; 129,5; 128,3; 128,2; 127,2; 127,1; 124,6; 115,0; 114,3; 48,7.

4.3.7.36. 7-klor-2-merkapt-3-(*p*-tolil)kinazolin-4(3H)-on (36)

Spoj **36** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i *p*-tolil-izotiocijanata (176 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **36** (Metoda A = 127,1 mg (42 %); Metoda B = 39,3 mg (13 %); Metoda C = 72,7

mg (24 %); Metoda D = 263,4 mg (87 %); $t_r = 307 - 309$ °C; $R_f = 0,87$; MS (ESI): $m/z = 300,84$ $[M-H]^-$ ($M_r = 302,78$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 13,05 (1H, s, -SH); 7,94 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 1,88$ Hz arom.); 7,37 (1H, dd, $J = 8,29$; 1,88 Hz, arom.); 7,28 (2H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 7,14 (2H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 2,37 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 176,6; 158,3; 140,4; 139,8; 137,5; 136,5; 129,8; 129,6; 128,5; 124,3; 115,1; 114,9; 20,8.

4.3.7.37. 3-(4-fluorfenil)-7-klor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (37)

Spoj **37** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i 4-fluorfenil-izotiocijanata (147 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **37** (Metoda A = 104,3 mg (34 %); Metoda B = 55,2 mg (18 %); Metoda C = 55,2 mg (18 %); Metoda D = 174,8 mg (57 %); $t_r = 314 - 315$ °C; $R_f = 0,86$; MS (ESI): $m/z = 305,16$ $[M-H]^-$ ($M_r = 306,74$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 13,09 (1H, s, -SH); 7,94 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,55 (2H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,46 (1H, d, $J = 1,51$ Hz, arom.); 7,37 – 7,33 (3H, m, arom.)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 176,6; 163,2; 159,9; 159,2; 140,3; 139,9; 135,2; 131,5; 130,8; 129,6; 129,4; 124,4; 116,1; 115,9; 114,9; 114,7.

4.3.7.38. 7-klor-3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (38)

Spoj **38** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i 4-klorfenil-izotiocijanata (203,5 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **38** (Metoda A = 161,5 mg (50 %); Metoda B = 45,0 mg (14 %); Metoda C = 87,2 mg (27 %); Metoda D = 213,3 mg (66 %); $t_r = 302 - 303$ °C; $R_f = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 321,17$ $[M-2H]^{2-}$ ($M_r = 323,20$)).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 13,12 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,68 (2H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 1,51$ Hz, arom.); 7,39 – 7,33 (3H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 176,4; 159,1; 140,4; 137,9; 132,9; 130,9; 129,0; 124,4; 115,0.

4.3.7.39. 3-(4-bromfenil)-7-klor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (39)

Spoj **39** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i 4-bromfenil-izotiocijanata (256,9 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **39** (Metoda A = 181,9 mg (50 %); Metoda B = 58,8 mg (16 %); Metoda C = 139,7 mg (38 %); Metoda D = 230,5 mg (63 %); $t_t = 320 - 322$ °C; $R_f = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 366,68$ [M-H]⁻ ($M_r = 367,65$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,12 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,69 (2H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,46 (1H, d, $J = 1,51$ Hz, arom.); 7,38 (1H, dd, $J = 8,67; 1,88$ Hz, arom.); 7,28 (2H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,3; 159,1; 140,4; 139,9; 138,4; 131,9; 131,3; 129,6; 124,4; 121,4; 115,2; 114,9.

4.3.7.40. 7-klor-2-merkpto-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (40)

Spoj **40** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 4-klorantranilne kiseline **d** (171,58 mg; 1 mmol) i 3-metoksifenil-izotiocijanata (168 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **40** (Metoda A = 125,9 mg (40 %); Metoda B = 79,6 mg (25 %); Metoda C = 140,2 mg (44 %); Metoda D = 207,2 mg (70 %); $t_t = 256 - 257$ °C; $R_f = 0,87$; MS (ESI): $m/z = 317,04$ [M-H]⁻ ($M_r = 318,78$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 13,06 (1H, s, -SH); 7,95 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,46 (1H, d, $J = 1,88$ Hz, arom.); 7,38 – 7,35 (2H, m, arom.); 6,99 (1H, dd, $J = 8,29; 1,88$ Hz, arom.); 6,91 (1H, t, $J = 2,07$ Hz, arom.); 6,86 – 6,84 (2H, m, arom.); 3,75 (3H, s, -OCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,4; 159,8; 159,0; 140,4; 140,0; 139,9; 129,6; 124,3; 121,1; 115,2; 115,0; 114,9; 113,6; 55,0.

4.3.7.41. 6,8-diklor-2-merkpto-3-metilkinazolin-4(3H)-on (41)

Spoj **41** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i metil-izotiocijanata (82 μ L; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetložuti praškasti spoj **41** (Metoda A = 92,7 mg (36 %); Metoda B = 39,2 mg (15 %); Metoda C = 106,5 mg (41 %); Metoda D = 125,3 mg (48 %); $t_t = 246$ °C; $R_f = 0,91$; MS (ESI): $m/z = 259,02$ [M-2H]²⁻ ($M_r = 261,13$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 11,86 (1H, s, -SH); 8,07 (1H, d, $J = 2,93$ Hz, arom.); 7,90 (1H, d, $J = 2,93$ Hz, arom.); 3,65 (3H, s, CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 175,8; 157,9; 135,0; 134,6; 128,1; 125,6; 119,9; 118,2; 33,8.

4.3.7.42. 3-etil-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (42)

Spoj **42** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i etil-izotiocijanata (105 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **42** (Metoda A = 52,1 mg (19 %); Metoda B = 52,1 mg (19 %); Metoda C = 41,2 mg (15 %); Metoda D = 154,1 mg (56 %); $t_f = 184^\circ\text{C}$; $R_f = 0,89$; MS (ESI): $m/z = 273,02$ $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$ ($M_r = 275,15$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 11,75 (1H, s, -SH); 8,05 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,88 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 4,44 (2H, q, $J = 6,78$ Hz, -CH₂-); 1,23 (3H, t, $J = 6,97$ Hz, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 175,2; 157,3; 134,9; 134,7; 128,2; 125,6; 125,4; 119,8; 118,4; 41,8; 11,6.

4.3.7.43. 3-alil-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (43)

Spoj **43** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i alil-izotiocijanata (118 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **43** (Metoda A = 60,3 mg (21 %); Metoda B = 66,0 mg (23 %); Metoda C = 86,1 mg (30 %); Metoda D = 189,5 mg (66 %); $t_f = 179^\circ\text{C}$; $R_f = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 285,03$ $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$ ($M_r = 287,17$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 11,84 (1H, s, -SH); 8,06 (1H, d, $J = 2,20$ Hz, arom.); 7,89 (1H, d, $J = 2,93$ Hz, arom.); 5,92 – 5,86 (1H, ddt, $J = 16,96$; 10,36; 5,41 Hz, -CH=); 5,20 – 5,17 (2H, m, -CH₂-); 5,03 (2H, m, =CH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 175,4; 157,3; 135,1; 134,8; 131,2; 128,2; 125,6; 119,9; 118,2; 117,3; 48,1.

4.3.7.44. 3-fenil-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (44)

Spoj **44** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i fenil-izotiocijanata (143 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **44** (Metoda A = 63,0 mg (20 %); Metoda B = 58,2 mg (18 %); Metoda C = 60,1 mg (19 %); Metoda D = 224,9 mg (70 %); $t_f = 283 - 285^\circ\text{C}$; $R_f = 0,89$; MS (ESI): $m/z = 320,85$ $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$ ($M_r = 323,20$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,98 (1H, s, -SH); 8,11 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,89 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,52 – 7,42 (3H, m, arom.); 7,28 (2H, d, $J = 7,16$ Hz, arom.)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,6; 158,1; 139,1; 135,6; 134,8; 129,0; 128,7; 125,7; 119,9.

4.3.7.45. 3-benzil-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (45)

Spoj **45** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i benzil-izotiocijanata (160 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **45** (Metoda A = 185,5 mg (51 %); Metoda B = 47,2 mg (14 %); Metoda C = 90,4 mg (27 %); Metoda D = 238,0 mg (71 %); $t_f = 206 - 208$ °C; $R_f = 0,93$; MS (ESI): $m/z = 334,79$ [M-2H] $^{2-}$ ($M_r = 337,22$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,94 (1H, s, -SH); 8,07 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,89 (1H, m, arom.); 7,34 – 7,23 (5H, m, arom.); 5,67 (2H, s, -CH $_2$ -).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 175,9; 157,8; 135,9; 134,9; 128,3; 127,1; 125,7; 120,0; 118,3; 49,2.

4.3.7.46. 6,8-diklor-2-merkpto-3-(*p*-tolil)kinazolin-4(3H)-on (46)

Spoj **46** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i *p*-tolil-izotiocijanata (176 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **46** (Metoda A = 84,1 mg (25 %); Metoda B = 91,0 mg (27 %); Metoda C = 134,4 mg (40 %); Metoda D = 249,5 mg (74 %); $t_f = 244$ °C; $R_f = 0,81$; MS (ESI): $m/z = 336,79$ [M-H] $^-$ ($M_r = 337,22$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,93 (1H, s, -SH); 8,10 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,87 (1H, d, $J = 2,64$ Hz arom.); 7,29 (2H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 7,15 (2H, d, $J = 8,29$ Hz, arom.); 2,37 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 176,7; 158,1; 137,6; 136,5; 135,5; 134,8; 129,6; 128,4; 128,1; 125,7; 119,9; 119,3; 20,8.

4.3.7.47. 3-(4-fluorfenil)-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (47)

Spoj **47** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i 4-fluorfenil-izotiocijanata (147 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **47** (Metoda A = 112,5 mg

(33 %); Metoda B = 74,5 mg (22 %); Metoda C = 81,9 mg (24 %); Metoda D = 214,9 mg (63 %); $t_r = 268 - 269$ °C; $R_f = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 338,85$ [M-2H]²⁻ ($M_r = 341,19$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 12,04 (1H, s, -SH); 8,11 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,88 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,35 – 7,33 (4H, m, arom.)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,7; 163,2; 160,0; 158,2; 135,5; 134,9; 130,9; 128,1; 125,7; 119,9; 119,3; 116,1; 115,8.

4.3.7.48. 6,8-diklor-3-(4-klorfenil)-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (48)

Spoj **48** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i 4-klorfenil-izotiocijanata (203,5 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **48** (Metoda A = 121,6 mg (34 %); Metoda B = 106,7 mg (30 %); Metoda C = 106,6 mg (30 %); Metoda D = 239,3 mg (67 %); $t_r = 259 - 260$ °C; $R_f = 0,89$; MS (ESI): $m/z = 356,98$ [M-H]⁻ ($M_r = 357,64$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 12,07 (1H, s, -SH); 8,11 (1H, d, $J = 2,93$ Hz, arom.); 7,88 (1H, d, $J = 2,20$ Hz, arom.); 7,56 (2H, m, arom.); 7,34 – 7,33 (2H, m, arom.).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,5; 158,0; 138,0; 135,6; 134,9; 132,9; 130,8; 129,1; 128,9; 125,7; 119,9; 119,3.

4.3.7.49. 3-(4-bromfenil)-6,8-diklor-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (49)

Spoj **49** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i 4-bromfenil-izotiocijanata (256,9 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **49** (Metoda A = 241,2 mg (60 %); Metoda B = 148,3 mg (37 %); Metoda C = 193,0 mg (48 %); Metoda D = 309,1 mg (77 %); $t_r = 280 - 282$ °C; $R_f = 0,80$; MS (ESI): $m/z = 400,74$ [M-H]⁻ ($M_r = 402,09$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 12,07 (1H, s, -SH); 8,11 (1H, d, $J = 2,20$ Hz, arom.); 7,88 (1H, d, $J = 2,20$ Hz, arom.); 7,69 (2H, d, arom.); 7,28 – 7,26 (2H, m, arom.).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 176,4; 158,0; 138,5; 135,5; 134,9; 132,1; 131,9; 131,2; 131,1; 128,1; 125,7; 121,5; 119,9; 119,3.

4.3.7.50. 6,8-diklor-2-merkpto-3-(3-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (50)

Spoj **50** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3,5-diklorantranilne kiseline **e** (206,03 mg; 1 mmol) i 3-metoksifenil-izotiocijanata (168 μ L; 1,2

mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **50** (Metoda A = 116,2 mg (33 %); Metoda B = 49,2 mg (14 %); Metoda C = 84,7 mg (24 %); Metoda D = 193,5 mg (55 %); $t_f = 219 - 220$ °C; $R_f = 0,85$; MS (ESI): $m/z = 350,98$ $[M-2H]^{2-}$ ($M_r = 353,22$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 11,97 (1H, s, -SH); 8,11 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,88 (1H, d, $J = 2,26$ Hz, arom.); 7,39 (1H, m, arom.); 6,91 (1H, m, arom.); 6,87 (2H, m, arom.), 3,76 (3H, s, -OCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 176,4; 159,8; 157,9; 140,1; 135,5; 134,9; 129,7; 125,7; 121,0; 120,9; 119,3; 114,3; 113,8; 55,2.

4.3.8. Sinteza 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (51 – 87)

Metoda A: Opći postupak konvencionalne sinteze

Reakcijska smjesa 2-metilbenzoksazin-4-ona (1 mmol, **f** = 161,16 mg; **g** = 287,05 mg; **h** = 240,05 mg; **i** = 195,60 mg; **j** = 230,05 mg) i aromatskih amina (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 240 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola ili metanola.

Metoda B: Opći postupak sinteze potpomognute mikrovalovima

Reakcijska smjesa 2-metilbenzoksazin-4-ona (1 mmol, **f** = 161,16 mg; **g** = 287,05 mg; **h** = 240,05 mg; **i** = 195,60 mg; **j** = 230,05 mg) i aromatskih amina (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) miješana je pri 80 °C i 1800 W tijekom 60 minuta u mikrovalnom reaktoru. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola ili metanola.

Metoda C: Opći postupak sinteze potpomognute ultrazvukom

Reakcijska smjesa 2-metilbenzoksazin-4-ona (1 mmol, **f** = 161,16 mg; **g** = 287,05 mg; **h** = 240,05 mg; **i** = 195,60 mg; **j** = 230,05 mg) i aromatskih amina (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) zagrijavana je pri 80 °C i 37 Hz tijekom 60 minuta u ultrazvučnoj kupelji. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola ili metanola.

Metoda D: Opći postupak mehanokemijske sinteze

Reakcijska smjesa 2-metilbenzoksazin-4-ona (1 mmol, **f** = 161,16 mg; **g** = 287,05 mg; **h** = 240,05 mg; **i** = 195,60 mg; **j** = 230,05 mg) i aromatskih amina (1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (1 mL) mljevena je 20 minuta pri brzini 6 m/s. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola ili metanola.

4.3.8.1. 3-fenil-2-metilkinazolin-4(3H)-on (51)

Spoj **51** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i anilina (110 µL; 1,2 mmol). Prekrizalizacijom

iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **51** (Metoda A = 151,2 mg (64 %); Metoda B = 70,9 mg (30 %); Metoda C = 87,4 mg (37 %); Metoda D = 191,4 mg (81 %); $t_t = 127 - 128$ °C; $R_f = 0,62$; MS (ESI): $m/z = 237,00$ $[M+H]^+$ ($M_r = 236,27$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,10 (1H, dd, $J = 8,07$; 1,47 Hz, arom.); 7,86 – 7,82 (1H, m, arom.); 7,67 (1H, d, $J = 8,07$ Hz, arom.); 7,60 – 7,55 (2H, m, arom.); 7,54 – 7,49 (2H, m, arom.); 7,47 – 7,43 (2H, m, arom.); 2,13 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 161,3; 154,4; 147,3; 137,9; 136,5; 129,5; 128,9; 128,4; 126,6; 126,4; 126,3; 120,5; 24,0.

4.3.8.2. 3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (**52**)

Spoj **52** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 4-kloranilina (153 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **52** (Metoda A = 197,5 mg (73 %); Metoda B = 105,5 mg (39 %); Metoda C = 127,2 mg (47 %); Metoda D = 170,3 mg (63 %); $t_t = 159 - 161$ °C; $R_f = 0,70$; MS (ESI): $m/z = 271,20$ $[M+H]^+$ ($M_r = 270,71$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,08 (1H, dd, $J = 7,91$; 1,5 Hz, arom.); 7,85 (1H, m, arom.); 7,68 – 7,63 (3H, m, arom.); 7,54 – 7,51 (3H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 161,92; 154,6; 147,8; 137,2; 135,1; 134,1; 130,9; 130,1; 127,1; 126,9; 126,8; 120,9; 24,5.

4.3.8.3. 3-(4-bromfenil)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (**53**)

Spoj **53** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 4-bromanilina (206 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **53** (Metoda A = 211,0 mg (67 %); Metoda B = 78,8 mg (25 %); Metoda C = 170,1 mg (54 %); Metoda D = 173,3 mg (55 %); $t_t = 170 - 173$ °C; $R_f = 0,69$; MS (ESI): $m/z = 314,80$ $[M-H]^-$ ($M_r = 315,16$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,08 (1H, dd, $J = 7,91$; 1,5 Hz, arom.); 7,85 (1H, m, arom.); 7,68 – 7,63 (3H, m, arom.); 7,54 – 7,51 (3H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 161,92; 154,6; 147,8; 137,2; 135,1; 134,1; 130,9; 130,1; 127,1; 126,9; 126,8; 120,9; 24,5.

4.3.8.4. 2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (54)

Spoj **54** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 4-metoksianilina (148 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **54** (Metoda A = 154,4 mg (58 %); Metoda B = 109,1 mg (41 %); Metoda C = 98,5 mg (37 %); Metoda D = 159,7 mg (60 %); $t_t = 170 - 173$ °C; $R_f = 0,62$; MS (ESI): $m/z = 267,10$ [M+H]⁺ ($M_r = 266,29$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,09 (1H, dd, $J = 8,10$; 1,32 Hz, arom.); 7,84 (1H, m, arom.); 7,66 (1H, m, arom.); 7,51 (1H, m, arom.); 7,37 – 7,34 (2H, m, arom.); 7,12 – 7,01 (2H, m, arom.); 3,85 (3H, s, -OCH₃); 2,15 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 162,0; 159,7; 155,5; 147,9; 134,9; 130,8; 129,9; 127,1; 126,8; 115,2; 55,9; 24,5.

4.3.8.5. 3-(4-hidroksifenil)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (55)

Spoj **55** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 4-hidroksianilina (131 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetlosmeđi kristalinični spoj **55** (Metoda A = 131,1 mg (52 %); Metoda B = 73,1 mg (29 %); Metoda C = 95,8 mg (38 %); Metoda D = 138,7 mg (55 %); $t_t = 298 - 300$ °C; $R_f = 0,41$; MS (ESI): $m/z = 253,18$ [M+H]⁺ ($M_r = 252,27$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,83 (1H, s, -OH); 8,09 (1H, dd, $J = 8,0$; 1,5 Hz, arom.); 7,85 – 7,79 (1H, m, arom.); 7,65 (1H, d, $J = 8,1$; 0,8 Hz, arom.); 7,53 – 7,47 (1H, m, arom.); 7,22 – 7,17 (2H, m, arom.); 6,93 – 6,88 (2H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 162,0; 158,1; 155,7; 147,8; 134,9; 129,9; 129,8; 129,3; 127,0; 126,8; 120,9; 116,4; 24,5.

4.3.8.6. 2-(7-hidroksi-2-oksakromen-4(2H)-il)-N-(2-metil-4-oksakinazolin-3(4H)-il)acetamid (56)

Spoj **56** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 2-(7-hidroksi-2-oksakromen-4(2H)-il)acetohidrazida (281 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **56** (Metoda A = 267,9 mg (71 %); Metoda B = 75,5 mg (20 %); Metoda C = 90,5 mg (24 %); Metoda D = 301,5 mg (80 %); $t_t = 200 - 204$ °C; $R_f = 0,30$; MS (ESI): $m/z = 376,20$ [M-H]⁻ ($M_r = 377,35$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,10 (1H, dd, $J = 7,91$; 1,13 Hz, arom.); 7,85 (1H, m, arom.); 7,73 (1H, d, $J = 8,67$ Hz, arom.); 7,63 (1H, d, $J = 7,91$ Hz, arom.); 7,53 (1H, m, arom.); 6,83 (1H, m, arom.); 6,75 (1H, m, arom.); 6,39 (1H, m, C-2 kum.); 4,02 (2H, s, $-\text{CH}_2-$); 2,36 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 168,4; 161,8; 160,6; 159,3; 156,3; 155,5; 150,1; 147,0; 135,5; 120,9; 113,4; 112,8; 111,7; 102,9; 37,1; 21,5.

4.3.8.7. *N*-(2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(2-oksakromen-7(2*H*)-il)oksa]acetamid (57)

Spoj **57** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 2-[(2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetohidrazida (281 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je svjetlosmeđi kristalinični spoj **57** (Metoda A = 211,3 mg (56 %); Metoda B = 120,7 mg (32 %); Metoda C = 79,2 mg (21 %); Metoda D = 169,6 mg (45 %); $t_f = 280 - 282$ °C; $R_f = 0,31$; MS (ESI): $m/z = 377,96$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($M_r = 377,35$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,42 (1H, s, $-\text{NH}-$); 8,13 (1H, dd, $J = 8,0$; 1,5 Hz, arom.); 8,03 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, C3-kum.); 7,89 – 7,84 (1H, m, arom.); 7,71 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, arom.); 7,86 – 7,65 (1H, m, arom.); 7,57 – 7,52 (1H, m, arom.); 7,15 – 7,07 (2H, m, arom.); 6,35 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, C2-kum.); 5,06 (2H, d, $J = 5,6$ Hz, $-\text{CH}_2-$); 2,41 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 166,6; 159,9; 159,6; 158,1; 155,3; 154,5; 145,9; 143,6; 134,4; 129,0; 126,4; 126,3; 125,9; 119,9; 112,5; 112,2; 101,3; 65,7; 20,4.

4.3.8.8. 2-(*N*-(2-metil-4-oksakinazolin-(4-metil-2-oksakromen-7(2*H*)-il)oksa)-3(4*H*)-il)acetamid (58)

Spoj **58** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 2-[(4-metil-2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetohidrazida (298 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je smeđi kristalinični spoj **58** (Metoda A = 246,4 mg (63 %); Metoda B = 70,4 mg (18 %); Metoda C = 160,4 mg (41 %); Metoda D = 289,4 mg (74 %); $t_f = 230$ °C; $R_f = 0,28$; MS (ESI): $m/z = 392,20$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($M_r = 391,38$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,05 (1H, m, arom.); 7,76 (1H, m, arom.); 7,66 (1H, m, arom.); 7,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, arom.); 7,54 (1H, d, $J = 8,07$ Hz, arom.); 6,93 (1H, s, arom.);

6,83 (1H, dd, $J = 8,8; 2,2$ Hz, arom.); 6,20 (1H, s, C2 kum.); 5,01 (2H, s, $-\text{CH}_2-$); 2,36 (3H, s, $-\text{CH}_3$); 2,11 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm 165,5; 160,2; 159,9; 154,3; 153,2; 152,8; 149,4; 133,3; 132,4; 131,4; 130,4; 129,6; 129,4; 126,3; 113,6; 112,2; 111,4; 101,6; 60,5; 18,1; 10,4.

4.3.8.9. *N,N'*-bis(2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)piridin-2,6-dikarboksiamid (59)

Spoj **59** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i piridin-2,6-dikarbohidrazid (97,6 mg; 0,5 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **59** (Metoda A = 96,3 mg (40 %); Metoda B = 57,7 mg (24 %); Metoda C = 89,0 mg (37 %); Metoda D = 185,3 mg (77 %); $t_t = 225 - 228$ °C; $R_f = 0,20$; MS (ESI): $m/z = 482,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 481,46$)).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm 8,50 – 8,36 (3H, m, arom.); 8,23 – 8,10 (2H, m, arom.); 7,91 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, arom.); 7,73 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, arom.); 7,59 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, arom.); 2,55 (3H, s, $-\text{CH}_3$); 2,53 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm 162,9; 162,8; 159,5; 156,5; 147,2; 147,1; 147,0; 141,2; 135,8; 127,6; 127,0; 120,8; 21,7.

4.3.8.10. 3-fenil-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (60)

Spoj **60** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i anilina (110 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **60** (Metoda A = 184,7 mg (51 %); Metoda B = 76,0 mg (21 %); Metoda C = 79,6 mg (22 %); Metoda D = 315,1 mg (87 %); $t_t = 160 - 161$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 362,93$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 362,17$)).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm 8,36 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,12 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 7,60 – 7,56 (2H, m, arom.); 7,54 – 7,51 (1H, m, arom.); 7,47 – 7,43 (3H, m, arom.); 2,11 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm 159,4; 154,7; 146,0; 142,3; 137,0; 133,9; 129,0; 128,5; 128,3; 127,7; 121,8; 90,5; 23,5.

4.3.8.11. 6-jod-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (61)

Spoj **61** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 4-kloranilina (153 mg; 1,2 mmol).

Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetložuti praškasti spoj **61** (Metoda A = 213,9 mg (54 %); Metoda B = 126,9 mg (32 %); Metoda C = 158,6 mg (40 %); Metoda D = 313,3 mg (79 %); $t_t = 148 - 149$ °C; $R_f = 0,77$; MS (ESI): $m/z = 396,88$ $[M+H]^+$ ($M_r = 396,61$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,35 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,12 (1H, dd, $J = 8,5$; 2,1 Hz, arom.); 7,67 – 7,61 (2H, m, arom.); 7,54 – 7,49 (2H, m, arom.); 7,46 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 2,12 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 160,5; 155,5; 147,0; 143,4; 137,0; 134,9; 134,2; 130,9; 130,2; 129,4; 122,8; 91,7; 24,6.

4.3.8.12. 3-(4-bromfenil)-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (62)

Spoj **62** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 4-bromanilina (206 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je žutosmeđi praškasti spoj **62** (Metoda A = 211,7 mg (48 %); Metoda B = 119,1 mg (27 %); Metoda C = 123,5 mg (28 %); Metoda D = 326,1 mg (74 %); $t_t = 189 - 190$ °C; $R_f = 0,79$; MS (ESI): $m/z = 442,73$ $[M+H]^+$ ($M_r = 441,06$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,35 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, arom.); 8,15 – 8,10 (1H, m, arom.); 7,80 – 7,76 (2H, m, arom.); 7,47 – 7,43 (3H, m, arom.); 2,12 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 159,4; 154,4; 146,0; 142,4; 136,4; 133,9; 132,0; 130,1; 128,3; 121,8; 121,7; 90,6; 23,5.

4.3.8.13. 6-jod-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (63)

Spoj **63** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 4-metoksianilina (148 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je žutosmeđi praškasti spoj **63** (Metoda A = 156,8 mg (40 %); Metoda B = 117,6 mg (30 %); Metoda C = 133,3 mg (34 %); Metoda D = 258,8 mg (66 %); $t_t = 141 - 143$ °C; $R_f = 0,69$; MS (ESI): $m/z = 393,00$ $[M+H]^+$ ($M_r = 392,19$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,35 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, arom.); 8,11 (1H, dd, $J = 8,5$; 2,1 Hz, arom.); 7,44 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,38 – 7,28 (2H, m, arom.); 7,15 – 7,04 (2H, m, arom.); 3,83 (3H, s, -OCH₃); 2,12 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 160,7; 159,8; 156,3; 147,1; 143,3; 135,0; 130,6; 129,9; 129,3; 122,9; 115,2; 115,1; 91,5; 55,6; 24,7.

4.3.8.14. 3-(4-hidroksifenil)-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (64)

Spoj **64** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 4-hidroksianilina (131 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **64** (Metoda A = 128,5 mg (34 %); Metoda B = 105,8 mg (28 %); Metoda C = 117,2 mg (31 %); Metoda D = 230,5 mg (61 %); $t_f = 298 - 299$ °C; $R_f = 0,59$; MS (ESI): $m/z = 378,84$ [M+H]⁺ ($M_r = 378,16$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,84 (1H, s, -OH); 8,34 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,10 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 7,43 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,22 – 7,17 (2H, m, arom.); 6,92 – 6,87 (2H, m, arom.); 2,12 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 159,6; 157,1; 155,5; 146,0; 142,1; 133,9; 128,6; 128,2; 128,0; 121,8; 115,4; 115,3; 90,4; 23,5.

4.3.8.15. 6-jod-2-metil-3-(4-trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3H)-on (65)

Spoj **65** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 4-trifluormetoksianilina (161 μ L; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetložuti kristalinični spoj **65** (Metoda A = 124,9 mg (28 %); Metoda B = 182,9 mg (41 %); Metoda C = 240,9 mg (54 %); Metoda D = 312,0 mg (72 %); $t_f = 164 - 165$ °C; $R_f = 0,78$; MS (ESI): $m/z = 446,80$ [M+H]⁺ ($M_r = 446,16$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,36 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,13 (1H, dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz, arom.); 7,66 – 7,62 (2H, m, arom.); 7,61 – 7,56 (2H, m, arom.); 7,47 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 2,12 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 159,5; 154,4; 147,8; 147,8; 146,0; 142,4; 136,0; 133,9; 130,1; 128,3; 121,7; 121,6; 90,6; 23,6.

4.3.8.16. 2-(7-hidroksi-2-oksa-2H-kromen-4-il)-N-(6-jod-2-metil-4-oksakinazolin-3(4H)-il)acetamid (66)

Spoj **66** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 2-(7-hidroksi-2-oksa-2H-kromen-4-il)acetohidrazida (281 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je svijetložuti kristalinični spoj **66** (Metoda A = 186,2 mg (37 %); Metoda B = 145,9 mg (29 %); Metoda C = 246,6 mg (49 %); Metoda D = 382,4 mg (76 %); $t_f = 253 - 255$ °C; $R_f = 0,26$; MS (ESI): $m/z = 502,04$ [M-H]⁻ ($M_r = 503,25$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,50 (1H, s, -NH-); 10,62 (1H, s, -OH); 8,38 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,14 (1H, dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz, arom.); 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 6,84 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 6,76 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 6,38 (1H, s, kum.); 4,02 (2H, s, -CH $_2$ -); 2,35 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 167,3; 160,7; 159,5; 157,0; 156,0; 154,4; 150,0; 145,2; 142,8; 134,0; 128,5; 126,1; 121,7; 112,4; 111,8; 110,6; 101,8; 91,2; 36,0; 20,5.

4.3.8.17. *N*-(6-jod-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetamid (67)

Spoj **67** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 2-[(2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetohidrazida (281 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je svijetlosmeđi kristalinični spoj **67** (Metoda A = 100,7 mg (20 %); Metoda B = 75,5 mg (15 %); Metoda C = 110,7 mg (22 %); Metoda D = 322,1 mg (64 %); $t_f = 289 - 291$ °C; $R_f = 0,44$; MS (ESI): $m/z = 502,17$ [M-H] $^-$ ($M_r = 503,25$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,47 (1H, s, -NH-); 8,39 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,15 (1H, dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz, C3-kum.); 8,03 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, arom.); 7,71 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,11 – 7,08 (2H, m, arom.); 6,35 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, C2-kum.); 5,05 (2H, s, -CH $_2$ -); 2,39 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 166,5; 159,9; 159,6; 156,9; 156,1; 154,5; 145,2; 143,6; 142,9; 134,0; 129,0; 128,6; 121,7; 101,3; 91,3; 65,7; 20,5.

4.3.8.18. *N*-(6-jod-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(4-metil-2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetamid (68)

Spoj **68** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i 2-[(4-metil-2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetohidrazida (298 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **68** (Metoda A = 87,9 mg (17 %); Metoda B = 51,7 mg (10 %); Metoda C = 77,6 mg (15 %); Metoda D = 294,8 mg (57 %); $t_f = 288 - 289$ °C; $R_f = 0,47$; MS (ESI): $m/z = 516,20$ [M-H] $^-$ ($M_r = 517,27$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,47 (1H, s, -NH-); 8,39 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,15 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 7,76 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 8,5$ Hz,

arom.); 7,14 – 7,07 (2H, m, arom.); 6,27 (1H, d, $J = 1,4$ Hz, C2-kum.); 5,11 – 4,99 (2H, m, -CH₂-); 2,42 (3H, s, -CH₃); 2,40 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 166,5; 159,8; 159,4; 156,9; 156,1; 153,9; 152,7; 145,2; 142,9; 133,9; 128,6; 126,0; 121,7; 113,3; 111,9; 111,1; 101,3; 91,2; 65,7; 20,5; 17,6.

4.3.8.19. *N,N'*-bis(6-jod-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)piridin-2,6-dikarboksiamid (69)

Spoj **69** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 6-jod-2-metilbenzoksazin-4-ona **g** (287,05 mg; 1 mmol) i piridin-2,6-dikarbohidrazid (97,6 mg; 0,5 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **69** (Metoda A = 59,5 mg (23 %); Metoda B = 67,2 mg (26 %); Metoda C = 116,4 mg (45 %); Metoda D = 147,4 mg (57 %); $t_f = 249 - 251$ °C; $R_f = 0,58$; MS (ESI): $m/z = 732,10$ [M-H]⁻ ($M_r = 733,26$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 12,24 (1H, s, -NH-); 12,15 (1H, s, -NH-); 8,47 – 8,38 (5H, m, arom.); 8,22 – 8,18 (2H, m, arom.); 7,52 (2H, dd, $J = 8,6; 1,2$ Hz, C2-kum.); 2,53 (3H, s, -CH₃); 2,49 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 162,9; 162,8; 158,3; 158,1; 157,3; 147,1; 146,3; 144,2; 141,2; 135,1; 129,8; 127,1; 122,6; 92,7; 21,8.

4.3.8.20. 6-brom-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (70)

Spoj **70** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona **h** (240,05 mg; 1 mmol) i 4-kloranilina (153 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **70** (Metoda A = 199,3 mg (57 %); Metoda B = 94,4 mg (27 %); Metoda C = 174,8 mg (50 %); Metoda D = 290,2 mg (83 %); $t_f = 156$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 350,89$ [M+H]⁺ ($M_r = 349,61$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,16 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,99 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 7,67 – 7,60 (3H, m, arom.); 7,55 – 7,50 (2H, m, arom.); 2,13 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 160,7; 155,5; 146,8; 137,9; 137,0; 134,3; 130,9; 130,2; 129,6; 128,8; 122,6; 119,2; 24,6.

4.3.8.21. 6-brom-3-(4-bromfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (71)

Spoj **71** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona **h** (240,05 mg; 1 mmol) i 4-bromanilina (206 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **71** (Metoda A = 208,9 mg

(53 %); Metoda B = 102,5 mg (26 %); Metoda C = 220,7 mg (56 %); Metoda D = 307,4 mg (78 %); $t_f = 166\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 394,74$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 394,06$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,17 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, arom.); 7,99 (1H, dd, $J = 8,7$; 2,4 Hz, arom.); 7,81 – 7,76 (2H, m, arom.); 7,62 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,48 – 7,42 (2H, m, arom.); 2,13 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 160,7; 155,4; 146,8; 138,0; 137,4; 133,1; 131,2; 129,6; 128,8; 122,9; 122,6; 119,2; 24,6.

4.3.8.22. 6-brom-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (72)

Spoj **72** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona **h** (240,05 mg; 1 mmol) i 4-metoksianilina (148 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **72** (Metoda A = 207,1 mg (60 %); Metoda B = 69,0 mg (20 %); Metoda C = 72,5 mg (21 %); Metoda D = 245,1 mg (71 %)); $t_f = 176 - 177\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,74$; MS (ESI): $m/z = 346,95$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 345,19$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,16 (1H, t, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,99 – 7,95 (1H, m, arom.); 7,62 – 7,60 (1H, m, arom.); 7,38 – 7,33 (2H, m, arom.); 7,12 – 7,07 (2H, m, arom.); 3,83 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 2,13 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 160,9; 159,9; 156,3; 146,8; 137,7; 131,4; 130,6; 129,9; 129,6; 128,8; 122,8; 119,1; 115,2; 114,2; 55,9; 24,6.

4.3.8.23. 6-brom-3-(4-hidroksifenil)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (73)

Spoj **73** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona **h** (240,05 mg; 1 mmol) i 4-hidroksianilina (131 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **73** (Metoda A = 132,5 mg (40 %); Metoda B = 76,2 mg (23 %); Metoda C = 49,7 mg (15 %); Metoda D = 231,8 mg (70 %)); $t_f = 285 - 287\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,58$; MS (ESI): $m/z = 331,10$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($M_r = 331,16$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 9,85 (1H, s, $-\text{OH}$); 8,15 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,96 (1H, dd, $J = 8,7$; 2,4 Hz, arom.); 7,59 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,23 – 7,18 (2H, m, arom.); 6,93 – 6,87 (2H, m, arom.); 2,13 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 160,9; 158,2; 156,5; 146,8; 137,7; 129,7; 129,5; 129,0; 128,8; 122,6; 119,0; 116,5; 24,6.

4.3.8.24. 6-brom-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3H)-on (74)

Spoj **74** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona **h** (240,05 mg; 1 mmol) i 4-trifluormetoksianilina (161 μ L; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **74** (Metoda A = 143,7 mg (36 %); Metoda B = 147,7 mg (37 %); Metoda C = 191,6 mg (48 %); Metoda D = 335,3 mg (84 %); $t_f = 235$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 316,59$ [M-Br]⁻ ($M_r = 399,16$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,01 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, arom.); 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,85 – 7,80 (2H, m, arom.); 7,71 (1H, dd, $J = 8,8; 2,4$ Hz, arom.); 7,38 (2H, d, $J = 9,3$ Hz, arom.); 2,05 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 167,8; 164,7; 143,7; 137,4; 136,1; 133,5; 130,5; 123,6; 121,4; 120,9; 114,4; 23,6.

4.3.8.25. N-(6-brom-2-metil-4-oksakinazolin-3(4H)-il)-2-(7-hidroksi-2-oksa-2H-kromen-4-il)acetamid (75)

Spoj **75** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona **h** (240,05 mg; 1 mmol) i 2-(7-hidroksi-2-oksa-2H-kromen-il)acetohidrazida (281 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli praškasti spoj **75** (Metoda A = 264,6 mg (58 %); Metoda B = 114,1 mg (25 %); Metoda C = 182,5 mg (40 %); Metoda D = 369,5 mg (81 %); $t_f = 298 - 301$ °C; $R_f = 0,31$; MS (ESI): $m/z = 457,14$ [M+H]⁺ ($M_r = 456,25$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 11,52 (1H, s, -NH-); 10,63 (1H, s, -OH); 8,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 8,00 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,60 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 6,85 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 6,76 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 6,39 (1H, s, kum.); 4,08 – 3,98 (2H, m, -CH₂-); 2,36 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 167,3; 160,7; 159,5; 157,2; 156,0; 154,5; 149,0; 145,0; 137,3; 128,8; 127,9; 126,1; 121,5; 118,6; 112,4; 111,8; 110,6; 101,8; 40,0; 20,5.

4.3.8.26. N,N'-bis(6-brom-2-metil-4-oksakinazolin-3(4H)-il)piridin-2,6-dikarboksiamid (76)

Spoj **76** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 6-brom-2-metilbenzoksazin-4-ona **h** (240,05 mg; 1 mmol) i piridin-2,6-dikarbohidrazid (97,6 mg; 0,5 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli praškasti spoj **76** (Metoda A = 211,0 mg

(33 %); Metoda B = 140,6 mg (22 %); Metoda C = 230,1 mg (36 %); Metoda D = 396,3 mg (62 %); $t_r = 213$ °C; $R_f = 0,60$; MS (ESI): $m/z = 663,82$ $[M+Na]^+$ ($M_r = 639,25$)).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 12,25 (1H, s, -NH-); 12,16 (1H, s, -NH-); 8,47 – 8,39 (3H, m, arom.); 8,26 (2H, dd, $J = 9,3; 2,4$ Hz, arom.); 8,07 (2H, dt, $J = 8,7; 2,5$ Hz, arom.); 7,69 (2H, dd, $J = 8,7; 1,5$ Hz, arom.); 2,55 (3H, s, -CH₃); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 162,9; 162,8; 158,5; 158,3; 157,2; 147,0; 146,0; 141,3; 138,8; 130,1; 129,0; 127,1; 122,4; 120,0; 21,8.

4.3.8.27. 7-klor-3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (77)

Spoj **77** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 4-kloranilina (153 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **77** (Metoda A = 207,5 mg (68 %); Metoda B = 122,0 mg (40 %); Metoda C = 143,4 mg (47 %); Metoda D = 262,4 mg (86 %); $t_r = 197 - 198$ °C; $R_f = 0,79$; MS (ESI): $m/z = 307,09$ $[M+2H]^{2+}$ ($M_r = 305,16$)).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,73 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,67 – 7,63 (2H, m, arom.); 7,57 – 7,50 (3H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 161,2; 156,5; 148,9; 139,7; 137,0; 134,3; 130,9; 130,2; 128,9; 127,2; 126,3; 119,8; 24,6.

4.3.8.28. 3-(4-bromfenil)-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (78)

Spoj **78** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 4-bromanilina (206 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **78** (Metoda A = 199,3 mg (57 %); Metoda B = 122,4 mg (35 %); Metoda C = 146,8 mg (42 %); Metoda D = 276,0 mg (79 %); $t_r = 202$ °C; $R_f = 0,80$; MS (ESI): $m/z = 350,99$ $[M+H]^+$ ($M_r = 349,61$)).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,82 – 7,71 (3H, m, arom.); 7,55 (2H, dd, $J = 8,5; 2,2$ Hz, arom.); 7,49 – 7,41 (2H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 161,2; 156,4; 148,9; 139,7; 137,4; 133,1; 131,9; 131,2; 128,9; 127,2; 126,3; 122,9; 119,8; 24,6.

4.3.8.29. 7-klor-2-metil-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (79)

Spoj **79** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 4-metoksianilina (148 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **79** (Metoda A = 198,5 mg (66 %); Metoda B = 102,3 mg (34 %); Metoda C = 111,3 mg (37 %); Metoda D = 192,5 mg (64 %); $t_f = 159\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 301,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 300,74$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,08 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,71 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,53 (1H, dd, $J = 8,5$; 2,1 Hz, arom.); 7,38 – 7,33 (2H, m, arom.); 7,12 – 7,07 (2H, m, arom.); 3,83 (3H, s, -OCH₃); 2,14 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 161,4; 159,8; 157,3; 148,9; 139,5; 130,6; 129,9; 128,9; 127,1; 126,2; 123,0; 119,9; 115,2; 114,2; 55,9; 24,6.

4.3.8.30. 3-(4-hidroksifenil)-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (80)

Spoj **80** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 4-hidroksianilina (131 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je smeđi praškasti spoj **80** (Metoda A = 169,2 mg (63 %); Metoda B = 88,9 mg (31 %); Metoda C = 86,0 mg (30 %); Metoda D = 180,6 mg (81 %); $t_f = 224 - 226\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,63$; MS (ESI): $m/z = 285,06$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($M_r = 286,71$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 9,84 (1H, s, -OH); 8,08 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,70 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,53 (1H, dd, $J = 8,5$; 2,1 Hz, arom.); 7,24 – 7,16 (2H, m, arom.); 6,94 – 6,86 (2H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 161,4; 158,2; 157,5; 148,9; 139,5; 129,7; 128,9; 127,0; 126,2; 116,5; 24,6.

4.3.8.31. 7-klor-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3H)-on (81)

Spoj **81** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 4-trifluormetoksianilina (161 μL ; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **81** (Metoda A = 180,9 mg (51 %); Metoda B = 99,3 mg (28 %); Metoda C = 117,1 mg (33 %); Metoda D = 273,1 mg (77 %); $t_f = 182 - 183\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,82$; MS (ESI): $m/z = 355,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 354,71$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,74 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,68 – 7,63 (2H, m, arom.); 7,61 – 7,53 (3H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 161,3; 156,4; 148,9; 139,72; 137,0; 131,2; 128,9; 127,3; 126,3; 122,6; 119,8; 24,6.

4.3.8.32. 2-(7-hidroksi-2-oksa-2*H*-kromen-4-il)-*N*-(7-klor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (82)

Spoj **82** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 2-(7-hidroksi-2-oksa-2*H*-kromen-il)acetohidrazida (281 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je svijetložuti kristalinični spoj **82** (Metoda A = 255,3 mg (62 %); Metoda B = 164,7 mg (40 %); Metoda C = 86,5 mg (21 %); Metoda D = 345,9 mg (84 %); $t_f = 320 - 322$ °C; $R_f = 0,30$; MS (ESI): $m/z = 410,87$ [M-H]⁻ ($M_r = 411,80$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,49 (1H, s, -NH-); 10,63 (1H, s, -OH); 8,12 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,76 – 7,70 (2H, m, arom.); 7,57 (1H, dd, $J = 8,6; 2,0$ Hz, arom.); 6,85 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 6,76 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, arom.); 6,39 (1H, s, kum.); 4,07 – 3,98 (2H, m, -CH₂-); 2,37 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 168,4; 161,8; 160,6; 158,7; 158,0; 155,5; 150,0; 148,1; 140,2; 129,0; 127,6; 127,2; 126,6; 119,8; 113,5; 112,8; 111,7; 102,9; 37,0; 21,6.

4.3.8.33. *N*-(7-klor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)-2-[(4-metil-2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetamid (83)

Spoj **83** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 2-[(4-metil-2-oksa-2*H*-kromen-7-il)oksa]acetohidrazida (298 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli praškasti spoj **83** (Metoda A = 174,6 mg (41 %); Metoda B = 110,7 mg (26 %); Metoda C = 127,7 mg (30 %); Metoda D = 212,9 mg (50 %); $t_f = 275 - 276$ °C; $R_f = 0,54$; MS (ESI): $m/z = 426,03$ [M+H]⁺ ($M_r = 425,82$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,46 (1H, s, -NH-); 8,13 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,78 – 7,71 (2H, m, arom.); 7,59 (1H, dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz, arom.); 7,13 – 7,08 (2H, m, arom.); 6,27 (1H, d, $J = 1,3$ Hz, C2-kum.); 5,06 (2H, d, $J = 5,4$ Hz, -CH₂-); 2,42 (6H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 166,6; 159,8; 159,5; 157,5; 157,1; 153,9; 152,8; 139,2; 128,0; 126,6; 126,0; 125,6; 118,7; 113,4; 111,9; 111,1; 101,3; 65,7; 20,5; 17,6.

4.3.8.34. *N,N'*-bis(7-klor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)piridin-2,6-dikarboksiamid (84)

Spoj **84** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i piridin-2,6-dikarbohidrazid (97,6 mg; 0,5 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli praškasti spoj **84** (Metoda A = 104,5 mg (38 %); Metoda B = 46,8 mg (17 %); Metoda C = 55,0 mg (20 %); Metoda D = 159,6 mg (58 %); $t_f = 312 - 314$ °C; $R_f = 0,66$; MS (ESI): $m/z = 548,39$ [M-2H]²⁻ ($M_r = 550,35$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 12,22 (1H, s, -NH-); 12,13 (1H, s, -NH-); 8,49 – 8,38 (3H, m, arom.); 8,18 (2H, dd, $J = 9,6$; 8,6 Hz, arom.); 7,81 (2H, t, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,63 (2H, dt, $J = 8,6$; 1,9 Hz, arom.); 2,56 (3H, s, -CH₃); 2,54 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 166,6; 159,8; 159,5; 157,5; 157,1; 153,9; 152,8; 147,0; 128,0; 126,6; 126,0; 125,6; 118,7; 113,4; 111,9; 111,1; 101,3; 65,7; 20,5; 17,6.

4.3.8.35. 6,8-diklor-2-metil-3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3*H*)-on (85)

Spoj **85** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 4-trifluormetoksianilina (161 μ L; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je svijetložuti kristalinični spoj **85** (Metoda A = 221,8 mg (57 %); Metoda B = 112,9 mg (29 %); Metoda C = 73,9 mg (19 %); Metoda D = 286,5 mg (69 %); $t_f = 185 - 186$ °C; $R_f = 0,87$; MS (ESI): $m/z = 390,48$ [M+H]⁺ ($M_r = 389,16$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,17 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,99 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,70 – 7,56 (4H, m, arom.); 2,14 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 159,4; 155,5; 148,0; 142,1; 135,8; 133,6; 131,2; 130,0; 129,7; 123,9; 121,7; 23,9.

4.3.8.36. 2-(7-hidroksi-2-oksa-2*H*-kromen-4-il)-*N*-(6,8-diklor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)acetamid (86)

Spoj **86** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i 2-(7-hidroksi-2-oksa-2*H*-kromen-4-il)acetohidrazida (281 mg; 1,2 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli praškasti spoj **86** (Metoda A = 263,3 mg (59 %); Metoda B = 165,1 mg (37 %); Metoda C = 183,0 mg (41 %); Metoda D = 245,4 mg (55 %); $t_f = 333 - 334$ °C; $R_f = 0,54$; MS (ESI): $m/z = 447,54$ [M+H]⁺ ($M_r = 446,24$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 11,61 (1H, s, -NH-); 10,63 (1H, s, -OH); 8,20 – 8,13 (2H, m, arom.); 8,05 (1H, dd, $J = 2,4; 0,8$ Hz, arom.); 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 6,84 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 6,38 (1H, s, kum.); 4,04 (2H, d, $J = 1,8$ Hz, -CH $_2$ -); 2,42 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 167,3; 160,8; 159,5; 156,9; 156,8; 154,5; 149,0; 141,3; 134,1; 131,5; 130,3; 126,1; 124,1; 122,3; 112,4; 111,8; 110,6; 101,8; 35,9; 20,8.

4.3.8.37. *N,N'*-bis(6,8-diklor-2-metil-4-oksakinazolin-3(4*H*)-il)piridin-2,6-dikarboksiamid (87)

Spoj **87** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 7-klor-2-metilbenzoksazin-4-ona **i** (195,60 mg; 1 mmol) i piridin-2,6-dikarbohidrazid (97,6 mg; 0,5 mmol). Prekristalizacijom iz metanola izoliran je bijeli praškasti spoj **87** (Metoda A = 130,0 mg (42 %); Metoda B = 52,6 mg (17 %); Metoda C = 89,8 mg (29 %); Metoda D = 195,1 mg (63 %); $t_f = 231 - 234$ °C; $R_f = 0,73$; MS (ESI): $m/z = 619,79$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($M_f = 619,24$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 12,22 (1H, s, -NH-); 12,04 (1H, s, -NH-); 8,50 – 8,34 (3H, m, arom.); 8,18 – 8,01 (4H, m, arom.); 2,59 (6H, d, $J = 9,8$ Hz, -CH $_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 163,9; 158,1; 147,3; 142,6; 141,1; 135,4; 132,9; 131,7; 127,1; 125,3; 123,4; 21,9.

4.3.9. Sinteza Schiffovih baza kinazolin-4(3H)-ona (88 – 130)

Metoda A: Opći postupak konvencionalne sinteze

Reakcijska smjesa 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (1 mmol, **k** = 175,19 mg; **l** = 301,08 mg; **m** = 254,08 mg; **n** = 209,63 mg; **o** = 244,08 mg) i aromatskih aldehida (1,2 mmol) u otapalu ChCl : malonska kiselina (10 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 30 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

Metoda B: Opći postupak sinteze potpomognute mikrovalovima

Reakcijska smjesa 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (1 mmol, **k** = 175,19 mg; **l** = 301,08 mg; **m** = 254,08 mg; **n** = 209,63 mg; **o** = 244,08 mg) i aromatskih aldehida (1,2 mmol) u otapalu ChCl : malonska kiselina (10 mL) miješana je pri 80 °C i 1800 W tijekom 30 minuta u mikrovalnom reaktoru. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

Metoda C: Opći postupak sinteze potpomognute ultrazvukom

Reakcijska smjesa 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (1 mmol, **k** = 175,19 mg; **l** = 301,08 mg; **m** = 254,08 mg; **n** = 209,63 mg; **o** = 244,08 mg) i aromatskih aldehida (1,2 mmol) u otapalu ChCl : malonska kiselina (10 mL) zagrijavana je pri 80 °C i 37 Hz tijekom 60 minuta u ultrazvučnoj kupelji. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

Metoda D: Opći postupak mehanokemijskom sintezom

Reakcijska smjesa 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (1 mmol, **k** = 175,19 mg; **l** = 301,08 mg; **m** = 254,08 mg; **n** = 209,63 mg; **o** = 244,08 mg) i aromatskih aldehida (1,2 mmol) u otapalu ChCl : malonska kiselina (0,5 mL) mljevena je 15 minuta pri brzini 6 m/s. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije kuglice su isprane vodom. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i po potrebi prekrizaliziran iz etanola.

4.3.9.1. 3-benzilidenamino-2-metilkinazolin-4(3H)-on (88)

Spoj **88** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i benzaldehida (122 µL; 1,2 mmol). Izoliran

je svjetlosmeđi praškasti spoj **88** (Metoda A = 189,6 mg (72 %); Metoda B = 158,0 mg (60 %); Metoda C = 179,0 mg (68 %); Metoda D = 221,2 mg (84 %); $t_f = 186 - 188$ °C; $R_f = 0,69$; MS (ESI): $m/z = 264,42$ [M+H]⁺ ($M_r = 263,29$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,99 (1H, s, =CH-); 8,17 (1H, d, $J = 6,4$ Hz, arom.); 7,97 – 7,59 (8H, m, arom.); 2,50 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 169,8; 157,9; 153,9; 146,8; 134,9; 133,3; 132,9; 129,6; 129,3; 127,3; 127,1; 126,9; 121,5; 22,7.

4.3.9.2. 3-fenilalilidenamino-2-metilkinazolin-4(3H)-on (89)

Spoj **89** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i cimaldehida (151 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svjetlosmeđi praškasti spoj **89** (Metoda A = 214,1 mg (74 %); Metoda B = 193,9 mg (67 %); Metoda C = 167,8 mg (58 %); Metoda D = 251,7 mg (87 %); $t_f = 150 - 151$ °C; $R_f = 0,72$; MS (ESI): $m/z = 290,15$ [M+H]⁺ ($M_r = 289,33$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,67 (1H, s, =CH-); 8,15 (1H, m, arom.); 7,75 (2H, m, arom.); 7,65 (1H, m, =CH-); 7,52 (1H, t, $J = 7,00$ Hz, arom.); 7,46 – 7,44 (4H, m, arom.); 7,27 (1H, m, -CH=); 2,49 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 171,2; 157,4; 153,2; 146,8; 146,3; 134,9; 134,2; 130,2; 129,0; 128,0; 126,7; 126,6; 126,2; 123,6; 121,0; 22,2.

4.3.9.3. 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (90)

Spoj **90** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i salicilaldehida (125 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svjetlosmeđi praškasti spoj **90** (Metoda A = 195,5 mg (70 %); Metoda B = 136,9 mg (49 %); Metoda C = 142,4 mg (51 %); Metoda D = 223,4 mg (80 %); $t_f = 164 - 166$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 280,00$ [M+H]⁺ ($M_r = 279,29$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 10,56 (1H, s, -OH); 9,11 (1H, s, =CH-); 8,15 (1H, m, arom.); 7,91 (1H, dd, $J = 7,7$; 1,8 Hz, arom.); 7,82 (1H, m, arom.); 7,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, arom.); 7,52 (1H, m, arom.); 7,47 (1H, m, arom.); 7,01 (2H, m, arom.); 2,52 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 166,9; 158,6; 157,5; 153,3; 146,3; 134,3; 134,2; 128,3; 126,7; 126,6; 126,2; 120,9; 119,5; 118,1; 116,7; 22,2.

4.3.9.4. 3-[(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (91)

Spoj **91** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i 3-etoksisalicilaldehida (199 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **91** (Metoda A = 236,0 mg (73 %); Metoda B = 161,7 mg (50 %); Metoda C = 194,0 mg (60 %); Metoda D = 261,9 mg (81 %); $t_t = 156 - 157$ °C; $R_f = 0,67$; MS (ESI): $m/z = 324,00$ [M+H]⁺ ($M_r = 323,35$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,90 (1H, s, -OH); 9,15 (1H, s, =CH-); 8,15 (1H, m, arom.); 7,82 (1H, m, arom.); 7,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, arom.); 7,52 (1H, m, arom.); 7,47 (1H, m, arom.); 7,19 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, arom.); 6,93 (2H, m, arom.); 4,12 (2H, q, -OCH₂CH₃); 2,52 (3H, s, -CH₃); 1,39 (3H, t, $J = 7,00$ Hz, -OCH₂CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 167,2; 157,5; 153,3; 148,8; 147,3; 146,3; 134,2; 126,8; 126,6; 126,2; 121,0; 119,8; 119,4; 118,4; 117,1; 64,4; 22,2; 14,6.

4.3.9.5. 2-metil-3-[(4-metoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (92)

Spoj **92** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i 4-metoksibenzaldehida (146 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **92** (Metoda A = 222,9 mg (76 %); Metoda B = 126,1 mg (43 %); Metoda C = 140,8 mg (48 %); Metoda D = 240,5 mg (82 %); $t_t = 187 - 189$ °C; $R_f = 0,67$; MS (ESI): $m/z = 294,00$ [M+H]⁺ ($M_r = 293,32$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,83 (1H, s, =CH-); 8,15 (1H, m, arom.); 7,92 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, arom.); 7,82 (1H, m, arom.); 7,65 (1H, m, arom.); 7,52 (1H, m, arom.); 7,13 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 2,51 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 168,9; 162,9; 157,5; 153,4; 146,3; 134,2; 130,7; 126,7; 126,5; 126,2; 124,8; 120,9; 114,6; 55,5; 22,1.

4.3.9.6. 3-[(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (93)

Spoj **93** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehida (183 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **93** (Metoda A = 207,2 mg (67 %); Metoda B = 157,8 mg (51 %); Metoda C = 160,8 mg (52 %); Metoda D = 256,7 mg (83 %); $t_t = 210 - 212$ °C; $R_f = 0,61$; MS (ESI): $m/z = 307,89$ [M-H]⁻ ($M_r = 309,32$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,51 (1H, s, -OH); 8,72 (1H, s, =CH-); 8,14 (1H, m, arom.); 7,81 (1H, m, arom.); 7,65 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, arom.); 7,51 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, arom.); 7,47 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, arom.); 7,32 (1H, dd, $J = 8,1; 2,2$ Hz, arom.); 7,1 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 2,50 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 169,3; 157,4; 153,4; 151,9; 146,9; 146,3; 134,1; 126,7; 126,5; 126,2; 124,9; 123,0; 120,9; 113,2; 111,7; 55,7; 22,1.

4.3.9.7. 3-[(2,5-dimetoksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (94)

Spoj **94** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i 2,5-dimetoksibenzaldehida (200 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **94** (Metoda A = 219,9 mg (68 %); Metoda B = 161,7 mg (50 %); Metoda C = 197,2 mg (61 %); Metoda D = 268,4 mg (83 %); $t_r = 156 - 157$ °C; $R_f = 0,68$; MS (ESI): $m/z = 324,00$ [M+H]⁺ ($M_r = 323,35$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,16 (1H, s, =CH-); 8,15 (1H, m, arom.); 7,81 (1H, m, arom.); 7,64 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, arom.); 7,59 (1H, t, $J = 3,7$ Hz, arom.); 7,52 (1H, t, $J = 7,0; 7,0$ Hz, arom.); 7,22 (1H, m, arom.); 7,16 (1H, m, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 3,80 (3H, s, -OCH₃); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 163,6; 157,5; 153,8; 153,5; 146,2; 134,3; 126,7; 126,6; 126,2; 126,1; 121,0; 120,8; 120,7; 113,8; 109,9; 56,3; 55,6; 22,2.

4.3.9.8. 2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (95)

Spoj **95** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i 3,4,5-trimetoksibenzaldehida (235 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **95** (Metoda A = 222,6 mg (63 %); Metoda B = 159,0 mg (45 %); Metoda C = 166,1 mg (47 %); Metoda D = 279,2 mg (79 %); $t_r = 197 - 199$ °C; $R_f = 0,65$; MS (ESI): $m/z = 354,00$ [M+H]⁺ ($M_r = 353,37$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,85 (1H, s, =CH-); 8,15 (1H, m, arom.); 7,83 (1H, m, arom.); 7,66 (1H, m, arom.); 7,53 (1H, m, arom.); 7,31 (2H, s, arom.); 3,87 (6H, s, -OCH₃); 3,77 (3H, s, -OCH₃); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 168,9; 157,4; 153,4; 153,3; 146,3; 141,4; 134,3; 127,6; 126,7; 126,6; 126,3; 120,9; 106,1; 60,2; 56,1; 22,2.

4.3.9.9. 3-[(3-brombenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (96)

Spoj **96** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i 3-brombenzaldehyda (141 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **96** (Metoda A = 263,5 mg (77 %); Metoda B = 188,2 mg (55 %); Metoda C = 212,2 mg (62 %); Metoda D = 304,5 mg (89 %); $t_t = 163 - 165$ °C; $R_f = 0,79$; MS (ESI): $m/z = 343,99$ [M+H]⁺ ($M_r = 342,19$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,03 (1H, s, =CH-); 8,17 (2H, m, arom.); 7,98 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, arom.); 7,84 (2H, m, arom.); 7,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, arom.); 7,56 (2H, s, arom.); 2,55 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 164,2; 157,7; 157,5; 153,4; 146,2; 136,5; 134,3; 129,3; 126,9; 126,7; 126,3; 120,9; 120,5; 119,1; 110,8; 22,3.

4.3.9.10. 3-[(4-brombenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (97)

Spoj **97** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **k** (175,19 mg; 1 mmol) i 4-brombenzaldehyda (222 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **97** (Metoda A = 270,3 mg (79 %); Metoda B = 201,9 mg (59 %); Metoda C = 236,1 mg (69 %); Metoda D = 301,1 mg (88 %); $t_t = 203 - 204$ °C; $R_f = 0,73$; MS (ESI): $m/z = 343,99$ [M+H]⁺ ($M_r = 342,19$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,03 (1H, s, =CH-); 8,16 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, arom.); 7,92 (2H, m, arom.); 7,82 (3H, m, arom.); 7,67 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, arom.); 7,54 (1H, s, arom.); 2,53 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 168,5; 157,9; 153,9; 146,7; 134,9; 132,8; 132,1; 131,0; 127,3; 127,3; 127,1; 126,9; 121,4; 22,7.

4.3.9.11. 3-benzilidenamino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (98)

Spoj **98** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **l** (301,08 mg; 1 mmol) i benzaldehyda (122 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **98** (Metoda A = 342,5 mg (88 %); Metoda B = 253,0 mg (65 %); Metoda C = 260,8 mg (67 %); Metoda D = 365,8 mg (94 %); $t_t = 215 - 216$ °C; $R_f = 0,81$; MS (ESI): $m/z = 389,97$ [M+H]⁺ ($M_r = 389,19$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,95 (1H, s, =CH-); 8,41 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,41 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 8,02 – 7,89 (2H, m, arom.); 7,71 – 7,52 (3H, m, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 2,56 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 169,6; 156,1; 154,1; 145,6; 142,6; 134,7; 132,9; 129,2; 129,0; 128,8; 122,9; 91,1; 22,2.

4.3.9.12. 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (99)

Spoj **99** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **I** (301,08 mg; 1 mmol) i salicilaldehida (125 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **99** (Metoda A = 393,0 mg (97 %); Metoda B = 255,3 mg (63 %); Metoda C = 307,9 mg (76 %); Metoda D = 389,0 mg (96 %); $t_t = 241$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 405,79$ [M+H]⁺ ($M_r = 405,19$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 10,55 (1H, s, -OH); 9,09 (1H, s, =CH-); 8,40 (1H, m, arom.); 8,09 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,92 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, arom.); 7,58 – 7,31 (2H, m, arom.); 7,19 – 6,72 (2H, m, arom.); 2,50 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 167,0; 158,6; 156,2; 154,1; 145,6; 142,5; 134,7; 134,5; 128,9; 128,1; 122,9; 119,6; 118,1; 116,7; 91,0; 22,3.

4.3.9.13. 3-[(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (100)

Spoj **100** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **I** (301,08 mg; 1 mmol) i 3-etoksisalicilaldehida (199 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **100** (Metoda A = 408,8 mg (91 %); Metoda B = 269,5 mg (60 %); Metoda C = 359,4 mg (80 %); Metoda D = 422,3 mg (95 %); $t_t = 202$ °C; $R_f = 0,68$; MS (ESI): $m/z = 449,88$ [M+H]⁺ ($M_r = 449,24$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,85 (1H, s, -OH); 9,12 (1H, s, =CH-); 8,40 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,09 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 7,47 (1H, dd, $J = 8,0; 1,4$ Hz, arom.); 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,19 (1H, dd, $J = 8,1; 1,5$ Hz, arom.); 6,92 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, arom.); 4,12 (2H, q, -OCH₂CH₃); 2,49 (3H, s, -CH₃); 1,38 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, -OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 167,3; 156,2; 154,1; 148,7; 147,3; 145,6; 142,5; 134,8; 128,9; 122,9; 119,5; 118,3; 117,0; 99,5; 91,0; 64,3; 22,3; 14,6.

4.3.9.14. 3-[(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (101)

Spoj **101** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **1** (301,08 mg; 1 mmol) i 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehida (183 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **101** (Metoda A = 391,7 mg (90 %); Metoda B = 265,5 mg (61 %); Metoda C = 269,8 mg (62 %); Metoda D = 413,5 mg (95 %); $t_f = 240 - 241$ °C; $R_f = 0,56$; MS (ESI): $m/z = 435,89$ [M+H]⁺ ($M_r = 435,22$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,52 (1H, s, -OH); 8,69 (1H, s, =CH-); 8,39 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, arom.); 8,08 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 7,47 – 7,40 (2H, m, arom.); 7,31 (1H, dd, $J = 8,3; 2,1$ Hz, arom.); 7,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 2,47 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 169,6; 156,2; 154,2; 152,1; 147,0; 145,6; 142,5; 134,7; 128,9; 124,8; 123,1; 122,9; 113,3; 111,8; 91,0; 55,7; 22,2.

4.3.9.15. 3-[(2,5-dimetoksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (102)

Spoj **102** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **1** (301,08 mg; 1 mmol) i 2,5-dimetoksibenzaldehida (200 mg; 1,2 mmol). Izoliran je žuti kristalinični spoj **102** (Metoda A = 417,8 mg (93 %); Metoda B = 305,5 mg (68 %); Metoda C = 345,9 mg (77 %); Metoda D = 408,8 mg (91 %); $t_f = 208$ °C; $R_f = 0,73$; MS (ESI): $m/z = 450,39$ [M+H]⁺ ($M_r = 449,24$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,12 (1H, s, =CH-); 8,41 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, arom.); 8,12 (1H, dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz, arom.); 7,57 (1H, d, $J = 3,1$ Hz, arom.); 7,47 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 7,24 (1H, dd, $J = 9,1; 3,2$ Hz, arom.); 7,18 (1H, d, $J = 9,2$ Hz, arom.); 3,84 (3H, s, -OCH₃); 3,79 (3H, s, -OCH₃); 2,53 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 164,6; 156,1; 154,7; 153,9; 153,2; 142,7; 134,9; 128,2; 122,8; 121,1; 120,4; 113,9; 109,9; 91,3; 56,4; 55,6; 22,0.

4.3.9.16. 6-jod-2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (103)

Spoj **103** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **1** (301,08 mg; 1 mmol) i 3,4,5-trimetoksibenzaldehida (235 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **103** (Metoda A = 417,0 mg (87 %); Metoda B = 282,8

mg (59 %); Metoda C = 330,7 mg (69 %); Metoda D = 431,3 mg (90 %); $t_t = 224 - 226$ °C; $R_f = 0,64$; MS (ESI): $m/z = 480,33$ [$M+H$]⁺ ($M_r = 479,27$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,82 (1H, s, =CH-); 8,40 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 8,10 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,30 (2H, s, arom.); 3,86 (6H, s, -OCH₃); 3,77 (3H, s, -OCH₃); 2,51 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 169,3; 156,1; 154,2; 153,3; 145,6; 142,6; 141,4; 134,7; 129,0; 127,4; 122,8; 106,2; 91,1; 60,2; 56,1; 22,3.

4.3.9.17. 3-[(3-brombenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-on (104)

Spoj **104** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **1** (301,08 mg; 1 mmol) i 3-brombenzaldehida (141 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **104** (Metoda A = 416,6 mg (89 %); Metoda B = 308,9 mg (66 %); Metoda C = 332,3 mg (71 %); Metoda D = 444,7 mg (95 %); $t_t = 238 - 240$ °C; $R_f = 0,71$; MS (ESI): $m/z = 468,27$ ($M_r = 468,09$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,01 (1H, s, =CH-); 8,42 (1H, s, arom.); 8,16 – 7,79 (4H, m, arom.); 7,58 – 7,40 (2H, m, arom.); 2,53 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 168,0; 156,7; 154,7; 146,1; 143,3; 135,8; 135,3; 131,8; 131,3; 129,5; 128,4; 123,4; 122,8; 91,4; 22,7.

4.3.9.18. 3-benzilidenamino)-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-on (105)

Spoj **105** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i benzaldehida (122 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **105** (Metoda A = 277,2 mg (81 %); Metoda B = 205,3 mg (60 %); Metoda C = 212,2 mg (62 %); Metoda D = 314,8 mg (92 %); $t_t = 187 - 188$ °C; $R_f = 0,85$; MS (ESI): $m/z = 343,95$ [$M+H$]⁺ ($M_r = 342,19$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,96 (1H, s, =CH-); 8,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 8,09 – 7,85 (3H, m, arom.); 7,77 – 7,48 (4H, m, arom.); 2,57 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 169,7; 156,3; 154,1; 145,3; 137,2; 132,9; 132,2; 129,2; 128,8; 128,6; 122,6; 118,7; 22,2.

4.3.9.19. 6-brom-3-fenilalilidenamino-2-metilkinazolin-4(3H)-on (106)

Spoj **106** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i cimtaldehida (151 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **106** (Metoda A = 316,7 mg (86 %); Metoda B = 217,3 mg (59 %); Metoda C = 213,6 mg (58 %); Metoda D = 331,4 mg (90 %); $t_f = 180 - 182$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 369,85$ [M+H]⁺ ($M_r = 368,23$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,65 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, =CH-); 8,21 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, arom.); 7,96 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 7,80 – 7,70 (2H, m, arom.); 7,60 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, =CH-); 7,49 – 7,43 (4H, m, arom.); 7,32 – 7,25 (1H, m, -CH=); 2,47 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 171,7; 156,3; 154,0; 147,2; 145,3; 137,1; 134,9; 130,3; 129,2; 129,0; 128,5; 128,1; 123,5; 122,7; 118,6; 22,3.

4.3.9.20. 6-brom-3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (107)

Spoj **107** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i salicilaldehida (125 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **107** (Metoda A = 286,5 mg (80 %); Metoda B = 182,7 mg (51 %); Metoda C = 175,5 mg (49 %); Metoda D = 318,8 mg (89 %); $t_f = 216$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 357,94$ [M+H]⁺ ($M_r = 358,19$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 10,56 (1H, s, -OH); 9,11 (1H, s, =CH-); 8,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,96 – 7,91 (2H, m, arom.); 7,60 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,50 – 7,44 (1H, m, arom.); 7,03 – 6,97 (2H, m, arom.); 2,50 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 167,5; 159,1; 156,9; 154,6; 145,8; 137,5; 135,0; 129,7; 129,0; 128,6; 123,2; 120,1; 119,0; 118,6; 117,2; 22,8.

4.3.9.21. 6-brom-3-[(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (108)

Spoj **108** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i 3-etoksisalicilaldehida (199 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **108** (Metoda A = 329,8 mg (82 %); Metoda B = 209,2 mg (52 %); Metoda C = 229,3 mg (57 %); Metoda D = 317,8 mg (79 %); $t_f = 190 - 191$ °C; $R_f = 0,72$; MS (ESI): $m/z = 402,39$ [M+H]⁺ ($M_r = 402,24$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,86 (1H, s, -OH); 9,14 (1H, s, =CH-); 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz, arom.); 7,96 (1H, dd, J = 8,7; 2,4 Hz, arom.); 7,60 (1H, d, J = 8,7 Hz, arom.); 7,52 (1H, m, arom.); 7,48 (1H, dd, J = 8,1; 1,5 Hz, arom.); 7,19 (1H, dd, J = 8,1; 1,5 Hz, arom.); 6,92 (1H, t, J = 8,0 Hz, arom.); 4,12 (2H, q, -OCH₂CH₃); 2,50 (3H, s, -CH₃); 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz, -OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 167,3; 156,4; 154,0; 148,7; 147,3; 145,3; 137,0; 129,2; 128,6; 122,7; 119,5; 118,5; 117,0; 64,3; 22,3; 14,6.

4.3.9.22. 6-brom-2-metil-3-[(4-metoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (109)

Spoj **109** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i 4-metoksibenzaldehida (146 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **109** (Metoda A = 320,1 mg (86 %); Metoda B = 174,9 mg (47 %); Metoda C = 234,5 mg (63 %); Metoda D = 346,2 mg (93 %); t_t = 224 °C; R_f = 0,74; MS (ESI): m/z = 372,00 [M+H]⁺ (M_r = 372,22)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,81 (1H, s, =CH-); 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz, arom.); 7,97 (1H, dd, J = 8,6; 2,4 Hz, arom.); 7,93 – 7,89 (2H, m, arom.); 7,62 (1H, d, J = 8,6 Hz, arom.); 7,17 – 7,11 (2H, m, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 2,50 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 169,4; 163,0; 156,4; 154,2; 145,3; 137,1; 130,8; 129,2; 128,5; 124,6; 122,6; 118,5; 114,7; 55,6; 22,2.

4.3.9.23. 6-brom-3-[(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (110)

Spoj **110** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A–D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehida (183 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **110** (Metoda A = 298,9 mg (77 %); Metoda B = 217,4 mg (56 %); Metoda C = 209,6 mg (54 %); Metoda D = 330,0 mg (85 %); t_t = 241 – 243 °C; R_f = 0,58; MS (ESI): m/z = 389,97 [M+H]⁺ (M_r = 388,22)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,77 (1H, s, -OH); 8,71 (1H, s, =CH-); 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz, arom.); 7,99 (1H, dd, J = 8,7; 2,4 Hz, arom.); 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz, arom.); 7,47 (1H, d, J = 2,1 Hz, arom.); 7,32 (1H, dd, J = 8,3; 2,1 Hz, arom.); 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 170,1; 156,2; 154,8; 152,2; 147,0; 144,0; 137,3; 128,6; 128,1; 124,6; 123,3; 122,4; 118,9; 113,3; 111,8; 55,7; 21,7.

4.3.9.24. 6-brom-3-[(2,5-dimetoksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (**111**)

Spoj **111** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i 2,5-dimetoksibenzaldehida (200 mg; 1,2 mmol). Izoliran je žuti kristalinični spoj **111** (Metoda A = 313,7 mg (78 %); Metoda B = 233,3 mg (58 %); Metoda C = 217,2 mg (54 %); Metoda D = 353,9 mg (88 %); t_t = 164 – 165 °C; R_f = 0,73; MS (ESI): m/z = 404,34 [$M+2H$] $^{2+}$ (M_r = 402,24)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,14 (1H, s, =CH-); 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz, arom.); 7,95 (1H, dd, J = 8,7; 2,4 Hz, arom.); 7,64 – 7,54 (2H, m, arom.); 7,28 – 7,12 (2H, m, arom.); 3,82 (6H, d, J = 12,7 Hz, -OCH $_3$); 2,57 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 164,2; 156,5; 154,2; 153,9; 153,2; 145,3; 137,0; 129,1; 128,6; 122,7; 121,0; 120,5; 118,5; 113,9; 109,9; 56,3; 55,6; 22,3.

4.3.9.25. 6-brom-2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (**112**)

Spoj **112** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i 3,4,5-trimetoksibenzaldehida (235 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **112** (Metoda A = 315,5 mg (73 %); Metoda B = 211,8 mg (49 %); Metoda C = 259,4 mg (60 %); Metoda D = 371,7 mg (86 %); t_t = 215 – 217 °C; R_f = 0,77; MS (ESI): m/z = 433,91 [$M+H$] $^+$ (M_r = 432,27)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,83 (1H, s, =CH-); 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz, arom.); 7,98 (1H, dd, J = 8,7; 2,4 Hz, arom.); 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz, arom.); 7,30 (2H, s, arom.); 3,87 (6H, s, -OCH $_3$); 3,77 (3H, s, -OCH $_3$); 2,52 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 169,3; 156,2; 154,1; 153,2; 145,2; 141,4; 137,1; 129,2; 128,4; 127,4; 122,5; 118,6; 106,1; 60,2; 56,0; 22,2.

4.3.9.26. 6-brom-3-[(3-brombenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (**113**)

Spoj **113** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i 3-brombenzaldehyda (141 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **113** (Metoda A = 320,0 mg (76 %); Metoda B = 210,5 mg (50 %); Metoda C = 265,3 mg (63 %); Metoda D = 366,3 mg (87 %); t_t = 210 °C; R_f = 0,82; MS (ESI): m/z = 421,80 [$M+H$] $^+$ (M_r = 421,09)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,01 (1H, s, =CH-); 8,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 8,17 (1H, t, $J = 7,9$ Hz, arom.); 8,01 – 7,95 (2H, m, arom.); 7,88 – 7,83 (1H, m, arom.); 7,63 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,56 (1H, t, $J = 7,9$ Hz, arom.); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 167,8; 156,2; 154,1; 145,2; 137,2; 135,3; 134,5; 131,3; 130,8; 129,3; 128,5; 127,8; 122,5; 122,3; 118,7; 22,2.

4.3.9.27. 6-brom-3-[(4-brombenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (114)

Spoj **114** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6-brom-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **m** (254,08 mg; 1 mmol) i 4-brombenzaldehida (222 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **114** (Metoda A = 336,9 mg (80 %); Metoda B = 214,8 mg (51 %); Metoda C = 269,5 mg (64 %); Metoda D = 370,6 mg (88 %); $t_t = 211 - 212$ °C; $R_f = 0,85$; MS (ESI): $m/z = 421,87$ [M+H]⁺ ($M_r = 421,09$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,00 (1H, s, =CH-); 8,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, arom.); 7,98 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz, arom.); 7,94 – 7,89 (2H, m, arom.); 7,83 – 7,78 (2H, m, arom.); 7,62 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 2,52 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 168,4; 156,3; 154,1; 145,3; 137,3; 132,3; 131,4; 130,6; 129,2; 128,6; 126,6; 122,6; 118,7; 22,2.

4.3.9.28. 3-benzilidenamino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (115)

Spoj **115** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i benzaldehida (122 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **115** (Metoda A = 226,3 mg (76 %); Metoda B = 169,7 mg (57 %); Metoda C = 190,6 mg (64 %); Metoda D = 265,0 mg (89 %); $t_t = 184$ °C; $R_f = 0,81$; MS (ESI): $m/z = 298,07$ [M+H]⁺ ($M_r = 297,74$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,97 (1H, s, =CH-); 8,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,97 (2H, dt, $J = 7,0; 1,6$ Hz, arom.); 7,74 – 7,38 (5H, m, arom.); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 169,7; 155,0; 147,3; 139,0; 132,9; 132,2; 129,2; 128,8; 128,7; 128,6; 126,6; 125,9; 119,8; 22,2.

4.3.9.29. 3-fenilalilidenamino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (116)

Spoj **116** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i cimtaldehida (151 μL ; 1,2 mmol). Izoliran

je bijeli kristalinični spoj **116** (Metoda A = 229,9 mg (71 %); Metoda B = 200,7 mg (62 %); Metoda C = 204,0 mg (63 %); Metoda D = 294,6 mg (91 %); $t_f = 200 - 202$ °C; $R_f = 0,77$; MS (ESI): $m/z = 324,17$ $[M+H]^+$ ($M_r = 323,78$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,67 (1H, d, $J = 9,3$ Hz, =CH-); 8,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,71 (2H, d, $J = 7,2$ Hz, arom.); 7,66 (1H, s, =CH-); 7,54 – 7,40 (5H, d, arom.); 7,21 (1H, m, -CH=); 2,40 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 171,6; 157,5; 155,4; 147,9; 147,3; 139,4; 135,5; 130,7; 129,4; 129,1; 128,5; 127,0; 126,4; 124,1; 120,5; 22,7.

4.3.9.30. 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (117)

Spoj **117** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i salicilaldehida (125 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti kristalinični spoj **117** (Metoda A = 216,5 mg (69 %); Metoda B = 150,6 mg (48 %); Metoda C = 210,2 mg (67 %); Metoda D = 288,6 mg (92 %); $t_f = 235$ °C; $R_f = 0,85$; MS (ESI): $m/z = 315,09$ $[M+H]^+$ ($M_r = 313,74$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 10,56 (1H, s, -OH); 9,10 (1H, s, =CH-); 8,13 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,92 (1H, dd, $J = 7,9$; 1,8 Hz, arom.); 7,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, arom.); 7,61 – 7,38 (2H, m, arom.); 7,07 – 6,93 (2H, m, arom.); 2,50 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 166,9; 158,6; 157,0; 155,0; 147,3; 138,8; 134,5; 128,7; 128,1; 126,5; 125,8; 119,9; 119,6; 118,0; 116,7; 22,3.

4.3.9.31. 3-[(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino]-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (118)

Spoj **118** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i 3-etoksisalicilaldehida (199 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti kristalinični spoj **118** (Metoda A = 250,5 mg (70 %); Metoda B = 168,2 mg (47 %); Metoda C = 254,0 mg (71 %); Metoda D = 322,0 mg (90 %); $t_f = 180 - 182$ °C; $R_f = 0,79$; MS (ESI): $m/z = 357,99$ $[M+H]^+$ ($M_r = 357,79$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 9,87 (1H, s, -OH); 9,13 (1H, s, =CH-); 8,14 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,71 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,58 – 7,44 (2H, m, arom.); 7,19 (1H, dd, $J = 8,0$; 1,5 Hz, arom.); 6,92 (1H, t, $J = 7,9$ Hz, arom.); 4,12 (2H, q, -OCH₂CH₃); 2,50 (3H, s, -CH₃); 1,38 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, -OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 167,3; 157,0; 154,9; 148,7; 147,3; 138,9; 128,7; 126,5; 125,9; 119,9; 119,5; 118,3; 117,0; 64,3; 22,3; 14,6.

4.3.9.32. 3-[(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)amino]-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (119)

Spoj **119** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehida (183 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetlosmeđi praškasti spoj **119** (Metoda A = 250,9 mg (73 %); Metoda B = 137,5 mg (40 %); Metoda C = 244,1 mg (71 %); Metoda D = 305,9 mg (89 %); t_f = 236 – 237 °C; R_f = 0,60; MS (ESI): m/z = 343,99 [M+H] $^+$ (M_r = 343,76)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,53 (1H, s, -OH); 8,71 (1H, s, =CH-); 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz, arom.); 7,70 (1H, d, J = 2,1 Hz, arom.); 7,54 (1H, dd, J = 8,6; 2,1 Hz, arom.); 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz, arom.); 7,31 (1H, dd, J = 8,3; 2,1 Hz, arom.); 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH $_3$); 2,50 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 169,6; 156,9; 155,0; 152,1; 147,4; 150,0; 138,8; 128,6; 126,5; 125,8; 124,8; 123,1; 119,8; 113,3; 111,8; 55,7; 22,2.

4.3.9.33. 3-[(2,5-dimetoksibenziliden)amino]-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (120)

Spoj **120** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i 2,5-dimetoksibenzaldehida (200 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti kristalinični spoj **120** (Metoda A = 275,5 mg (77 %); Metoda B = 193,2 mg (54 %); Metoda C = 214,7 mg (60 %); Metoda D = 322,0 mg (90 %); t_f = 181 °C; R_f = 0,77; MS (ESI): m/z = 358,05 [M+H] $^+$ (M_r = 357,79)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,14 (1H, s, =CH-); 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz, arom.); 7,71 – 7,52 (3H, m, arom.); 7,27 – 7,13 (2H, m, arom.); 3,84 (3H, s, -OCH $_3$); 3,80 (3H, s, -OCH $_3$); 2,50 (3H, s, -CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 164,2; 157,0; 155,1; 153,9; 153,2; 138,8; 128,7; 128,0; 126,5; 126,3; 125,8; 121,0; 120,5; 113,9; 109,9; 56,3; 55,6; 22,3.

4.3.9.34. 7-klor-2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (121)

Spoj **121** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i 3,4,5-trimetoksibenzaldehida (235 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **121** (Metoda A = 271,5 mg (70 %); Metoda B =

213,3 mg (55 %); Metoda C = 263,7 mg (68 %); Metoda D = 341,3 mg (88 %); $t_t = 204 - 205$ °C; $R_f = 0,79$; MS (ESI): $m/z = 388,43$ $[M+H]^+$ ($M_r = 387,82$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,84 (1H, s, =CH-); 8,14 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,73 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, arom.); 7,56 (1H, dd, $J = 8,6; 2,1$ Hz, arom.); 7,30 (2H, s, arom.); 3,87 (6H, s, -OCH₃); 3,77 (3H, s, -OCH₃); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 169,3; 156,9; 155,0; 153,3; 147,3; 138,9; 128,7; 127,5; 126,6; 125,9; 119,8; 106,2; 60,2; 56,1; 22,3.

4.3.9.35. (*E,Z*)-3-[(4-brombenziliden)amino]-7-klor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**122**)

Spoj **122** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-7-klor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona **n** (209,63 mg; 1 mmol) i 4-brombenzaldehida (222 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli kristalinični spoj **122** (Metoda A = 301,3 mg (80 %); Metoda B = 214,7 mg (57 %); Metoda C = 188,3 mg (50 %); Metoda D = 335,2 mg (89 %); $t_t = 237 - 228$ °C; $R_f = 0,80$; MS (ESI): $m/z = 377,90$ $[M+H]^+$ ($M_r = 376,64$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 9,02 (1H, s, =CH-); 8,14 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, arom.); 7,91 – 7,67 (5H, m, arom.); 7,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, arom.); 2,53 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 168,4; 157,5; 155,5; 147,9; 139,6; 132,7; 132,2; 131,0; 129,2; 127,1; 126,9; 126,4; 120,4; 40,8; 40,6; 40,5; 40,4; 40,2; 40,1; 39,9; 22,7.

4.3.9.36. 3-benzilidenamino)-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on (**123**)

Spoj **123** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i benzaldehida (122 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **123** (Metoda A = 262,4 mg (79 %); Metoda B = 166,1 mg (50 %); Metoda C = 156,1 mg (47 %); Metoda D = 318,9 mg (96 %); $t_t = 218 - 219$ °C; $R_f = 0,88$; MS (ESI): $m/z = 332,08$ $[M+H]^+$ ($M_r = 332,18$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,97 (1H, s, =CH-); 8,06 – 7,98 (2H, m, arom.); 7,96 – 7,93 (2H, m, arom.); 7,66 – 7,62 (1H, m, arom.); 7,60 – 7,56 (2H, m, arom.); 2,57 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 170,3; 156,6; 155,4; 142,3; 134,3; 133,3; 132,7; 132,4; 130,7; 129,6; 129,3; 125,2; 124,6; 124,1; 22,9.

4.3.9.37. 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (124)

Spoj **124** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i salicilaldehida (125 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **124** (Metoda A = 257,7 mg (74 %); Metoda B = 170,6 mg (49 %); Metoda C = 195,0 mg (56 %); Metoda D = 337,7 mg (97 %); $t_t = 263$ °C; $R_f = 0,87$; MS (ESI): $m/z = 347,96$ [M+H]⁺ ($M_r = 348,18$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 10,36 (1H, s, -OH); 9,12 (1H, s, =CH-); 8,06 – 8,02 (2H, m, arom.); 7,89 (1H, dd, $J = 7,8; 1,8$ Hz, arom.); 7,48 – 7,44 (1H, m, arom.); 7,03 – 6,97 (2H, m, arom.); 2,56 (3H, s, -CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 168,1; 159,3; 156,7; 155,4; 142,3; 135,0; 134,3; 132,4; 130,6; 128,9; 125,3; 124,1; 120,2; 118,6; 117,4; 23,0.

4.3.9.38. 3-[(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino]-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (125)

Spoj **125** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i 3-etoksisalicilaldehida (199 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **125** (Metoda A = 294,2 mg (75 %); Metoda B = 207,9 mg (53 %); Metoda C = 251,0 mg (64 %); Metoda D = 364,8 mg (93 %); $t_t = 173$ °C; $R_f = 0,83$; MS (ESI): $m/z = 391,96$ [M+H]⁺ ($M_r = 392,24$)).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 9,82 (1H, s, -OH); 9,13 (1H, s, =CH-); 8,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 8,03 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,50 (1H, dd, $J = 8,0; 1,4$ Hz, arom.); 7,19 (1H, dd, $J = 8,1; 1,5$ Hz, arom.); 6,92 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, arom.); 4,12 (2H, q, -OCH₂CH₃); 2,54 (3H, s, -CH₃); 1,38 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, -OCH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 167,9; 156,6; 155,4; 149,3; 147,8; 142,2; 134,3; 132,3; 130,5; 125,3; 124,0; 120,0; 119,6; 118,8; 117,5; 64,8; 23,1; 15,1.

4.3.9.39. 6,8-diklor-2-metil-3-[(4-metoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (126)

Spoj **126** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i 4-metoksibenzaldehida (146 μ L; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **126** (Metoda A = 278,9 mg (77 %); Metoda B = 181,1 mg (50 %); Metoda C = 173,9 mg (48 %); Metoda D = 340,5 mg (94 %); $t_t = 247 - 248$ °C; $R_f = 0,83$; MS (ESI): $m/z = 361,96$ [M+H]⁺ ($M_r = 362,21$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,83 (1H, s, =CH-); 8,05 (2H, q, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,94 – 7,90 (2H, m, arom.); 7,15 – 7,12 (2H, m, arom.); 3,89 (3H, s, -OCH₃); 2,56 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 169,9; 163,7; 156,7; 155,5; 142,3; 134,2; 132,4; 131,3; 130,6; 125,2; 124,0; 115,3; 56,1; 22,9.

4.3.9.40. 6,8-diklor-3-[(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (127)

Spoj **127** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehida (183 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **127** (Metoda A = 302,6 mg (80 %); Metoda B = 158,8 mg (42 %); Metoda C = 151,3 mg (40 %); Metoda D = 351,7 mg (93 %); $t_t = 245$ °C; $R_f = 0,73$; MS (ESI): $m/z = 377,84$ [M+H]⁺ ($M_r = 378,21$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,54 (1H, s, -OH); 8,70 (1H, s, =CH-); 8,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 8,01 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, arom.); 7,45 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, arom.); 7,31 (1H, dd, $J = 8,3; 2,1$ Hz, arom.); 7,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, arom.); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 2,50 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 170,0; 156,1; 154,9; 152,2; 147,0; 141,7; 133,8; 131,8; 130,0; 124,7; 123,3; 113,3; 111,8; 55,7; 22,5.

4.3.9.41. 6,8-diklor-3-[(2,5-dimetoksibenziliden)amino]-2-metilkinazolin-4(3H)-on (128)

Spoj **128** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i 2,5-dimetoksibenzaldehida (200 mg; 1,2 mmol). Izoliran je svijetložuti praškasti spoj **128** (Metoda A = 282,4 mg (72 %); Metoda B = 156,9 mg (40 %); Metoda C = 227,5 mg (58 %); Metoda D = 368,7 mg (94 %); $t_t = 238 - 239$ °C; $R_f = 0,83$; MS (ESI): $m/z = 392,18$ [M+H]⁺ ($M_r = 392,24$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 9,15 (1H, s, =CH-); 8,05 (2H, s, arom.); 7,58 (1H, s, arom.); 7,30 – 7,09 (2H, m, arom.); 3,97 – 3,69 (6H, m, -OCH₃); 2,56 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 165,2; 156,8; 155,5; 154,7; 154,0; 134,2; 130,6; 125,3; 124,2; 121,7; 114,8; 111,0; 57,2; 26,3; 23,0.

4.3.9.42. 6,8-diklor-2-metil-3-[(3,4,5-trimetoksibenziliden)amino]kinazolin-4(3H)-on (129)

Spoj **129** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i 3,4,5-trimetoksibenzaldehida (235 mg; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **129** (Metoda A = 274,5 mg (65 %); Metoda B = 164,7 mg (39 %); Metoda C = 228,0 mg (54 %); Metoda D = 380,0 mg (90 %); $t_t = 248 - 249$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 423,57$ $[M+H]^+$ ($M_r = 422,26$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,84 (1H, s, =CH-); 8,08 – 7,98 (2H, s, arom.); 7,28 (2H, s, arom.); 3,87 (6H, s, -OCH₃); 3,80 (3H, s, -OCH₃); 2,57 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm δ 169,9; 156,6; 155,5; 153,9; 142,8; 142,3; 134,4; 132,4; 130,7; 127,8; 125,2; 124,0; 107,4; 60,8; 56,9; 22,9.

4.3.9.43. 3-[(3-brombenziliden)amino]-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-on (130)

Spoj **130** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A – D iz 3-amino-6,8-diklor-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **o** (244,08 mg; 1 mmol) i 3-brombenzaldehyda (141 μL ; 1,2 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **130** (Metoda A = 300,1 mg (73 %); Metoda B = 185,0 mg (45 %); Metoda C = 209,7 mg (51 %); Metoda D = 382,3 mg (93 %); $t_t = 215 - 216$ °C; $R_f = 0,90$; MS (ESI): $m/z = 412,29$ $[M+H]^+$ ($M_r = 411,08$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 8,99 (1H, s, =CH-); 8,19 – 8,13 (2H, m, arom.); 8,06 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, arom.); 8,00 – 7,96 (1H, m, arom.); 7,89 – 7,84 (1H, m, arom.); 7,56 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, arom.); 2,57 (3H, s, -CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm 168,3; 156,0; 154,9; 141,6; 135,5; 134,4; 134,0; 131,9; 131,4; 130,9; 130,3; 128,0; 124,8; 123,4; 122,4; 22,6.

4.3.10. Sinteza 3-supstituiranih kinazolin-4(3H)-ona (131 – 136)

Metoda A: Opći postupak konvencionalne sinteze

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (2 mmol, **a** = 274,28 mg; **c** = 432,06 mg; **d** = 343,16 mg;), trimetilortoformijata (2,4 mmol, 262,6 μ L) i aromatskih amina (2,4 mmol) u otapalu ChCl : urea (2,5 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 240 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola.

Metoda B: Opći postupak sinteze potpomognute mikrovalovima

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (2 mmol, **a** = 274,28 mg; **c** = 432,06 mg; **d** = 343,16 mg;), trimetilortoformijata (2,4 mmol, 262,6 μ L) i aromatskih amina (2,4 mmol) u otapalu ChCl : urea (2,5 mL) miješana je pri 80 °C i 1800 W tijekom 30 minuta u mikrovalnom reaktoru. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola.

Metoda C: Opći postupak sinteze potpomognute ultrazvukom

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (2 mmol, **a** = 274,28 mg; **c** = 432,06 mg; **d** = 343,16 mg;), trimetilortoformijata (2,4 mmol, 262,6 μ L) i aromatskih amina (2,4 mmol) u otapalu ChCl : urea (2,5 mL) zagrijavana je pri 80 °C i 37 Hz tijekom 240 minuta u ultrazvučnoj kupelji. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola.

Metoda D: Opći postupak mehanokemijskom sintezom

Reakcijska smjesa antranilne kiseline (2 mmol, **a** = 274,28 mg; **c** = 432,06 mg; **d** = 343,16 mg;), trimetilortoformijata (2,4 mmol, 262,6 μ L) i aromatskih amina (2,4 mmol) u otapalu ChCl : urea (1 mL) mljevena je 15 minuta pri brzini 6 m/s. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije kuglice su isprane vodom. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola.

4.3.10.1. 3-fenilkinazolin-4(3H)-on (131)

Spoj **131** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama B i D iz antranilne kiseline **a** (274,28 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μ L; 2,4 mmol) i anilina (219 μ L; 2,4 mmol). Izoliran je bijeli praškasti spoj **131** (Metoda B = 68,5 mg (13 %); Metoda D = 73,7 mg (14 %); t_f = 143 – 145 °C; R_f = 0,7; MS (ESI): m/z = 223,08 $[M+H]^+$ (M_r = 222,24)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,36 (1H, s, C2); 8,21 (1H, dd, $J = 8,1; 0,9$ Hz, arom.); 7,86 (1H, dd, $J = 7,0; 1,3$ Hz, arom.); 7,75 (1H, m, arom.); 7,63 – 7,55 (6H, m, arom.).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 160,4; 148,2; 147,0; 138,1; 135,1; 129,7; 129,2; 127,9; 127,8; 127,7; 126,9; 122,4.

4.3.10.2. 3-(4-klorfenil)kinazolin-4(3H)-on (132)

Spoj **132** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A i C iz antranilne kiseline **a** (274,28 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μL ; 2,4 mmol) i 4-kloranilina (306,2 mg; 2,4 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **132** (Metoda A = 138,6 mg (27 %); Metoda C = 66,7 mg (13 %); $t_t = 178 - 179$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 257,08$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 256,69$)).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,35 (1H, s, C2); 8,20 (1H, dd, $J = 7,9; 1,6$ Hz, arom.); 7,93 – 7,85 (1H, m, arom.); 7,75 (1H, dd, $J = 8,2; 1,1$ Hz, arom.); 7,68 – 7,56 (5H, m, arom.).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 160,4; 148,2; 147,4; 136,9; 135,2; 133,9; 130,0; 129,7; 128,0; 127,8; 126,9; 122,3.

4.3.10.3. 3-(4-bromfenil)kinazolin-4(3H)-on (133)

Spoj **133** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A i C iz antranilne kiseline **a** (274,28 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μL ; 2,4 mmol) i 4-bromanilina (412,8 mg; 2,4 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **133** (Metoda A = 78,3 mg (13 %); Metoda C = 66,3 mg (11 %); $t_t = 220$ °C; $R_f = 0,65$; MS (ESI): $m/z = 303,00$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($M_r = 301,14$)).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 8,35 (1H, s, C2); 8,23 – 8,18 (1H, m, arom.); 7,93 – 7,86 (1H, m, arom.); 7,82 – 7,71 (3H, m, arom.); 7,64 – 7,51 (3H, m, arom.).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 160,4; 148,2; 147,3; 137,3; 135,2; 132,6; 130,3; 128,0; 127,8; 126,9; 122,4; 122,3.

4.3.10.4. 3-(4-(trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3H)-on (134)

Spoj **134** priređen je prema općim postupcima opisanima u metodama A i C iz antranilne kiseline **a** (274,28 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μL ; 2,4 mmol) i 4-(trifluormetoksi)anilina (322,0 μL ; 2,4 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli

kristalinični spoj **134** (Metoda A = 55,1 mg (9 %); Metoda C = 55,0 mg (9 %); $t_t = 138 - 139$ °C; $R_f = 0,76$; MS (ESI): $m/z = 306,97$ [M+H]⁺ ($M_r = 306,24$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,36 (1H, s, C2); 8,19 (1H, m, arom.); 7,89 – 7,86 (1H, m, arom.); 7,74 – 7,70 (3H, m, arom.); 7,60 – 7,56 (3H, m, arom.).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 159,9; 147,7; 136,5; 134,7; 129,7; 127,5; 127,3; 126,4; 121,8.

4.3.10.5. 6-brom-3-(4-metoksifenil)kinazolin-4(3H)-on (135)

Spoj **135** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A i C iz 5-bromantranilne kiseline **c** (432,06 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μ L; 2,4 mmol) i 4-metoksianilina (295,6 mg; 2,4 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli praškasti spoj **135** (Metoda A = 65,9 mg (10 %); Metoda C = 46,4 mg (7 %); $t_t = 198 - 200$ °C; $R_f = 0,85$; MS (ESI): $m/z = 332,85$ [M+H]⁺ ($M_r = 331,16$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,31 (1H, s, C2); 8,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, arom.); 7,99 (1H, dd, $J = 8,7$; 2,4 Hz, arom.); 7,68 (1H; d, $J = 8,7$ Hz, arom.); 7,47 – 7,41 (2H, m, arom.); 7,12 – 7,06 (2H, m, arom.); 3,84 (3H, s, -OCH₃).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 160,0; 159,6; 148,4; 147,3; 137,8; 136,5; 133,3; 130,6; 130,2; 129,0; 124,2; 120,2; 119,2; 115,0; 56,1.

4.3.10.6. 7-klor-3-(4-trifluormetoksi)fenil)kinazolin-4(3H)-on (136)

Spoj **136** priređen je prema općim postupcima opisanim u metodama A i C iz 4-klorantranilne kiseline **d** (343,16 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μ L; 2,4 mmol) i 4-(trifluormetoksi)anilina (322,0 μ L; 2,4 mmol). Prekristalizacijom iz etanola izoliran je bijeli kristalinični spoj **136** (Metoda A = 74,9 mg (11 %); Metoda C = 68,1 mg (10 %); $t_t = 171 - 172$ °C; $R_f = 0,75$; MS (ESI): $m/z = 340,85$ [M+H]⁺ ($M_r = 340,68$)).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 8,44 (1H, s, C2); 8,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, arom.); 8,01 – 7,35 (6H, m, arom.).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm 160,0; 149,3; 148,9; 148,7; 139,8; 136,8; 130,2; 129,0; 128,2; 127,0; 122,3; 121,3.

4.3.11. Dodatak katalitičke količine DES-ova konvencionalnom sintezom kinazolin-4(3H)-ona

4.3.11.1. Priprava 3-fenil-2-merkaptokinazolin-4(3H)-ona (4)

Reakcijska smjesa antranilne kiseline **a** (137,14 mg, 1 mmol), fenil-izotiocijanata (143 μ L; 1,2 mmol) i otapala ChCl : urea (8,65 mg, 10 mol %) miješana je pri 80 °C tijekom 60 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola. Izoliran je bijeli praškasti spoj **4** (124,6 mg, 49 %).

4.3.11.1. Priprava 3-fenil-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (51)

Reakcijska smjesa 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol), anilina (110 μ L; 1,2 mmol) i otapala ChCl : urea (8,65 mg, 10 mol %) miješana je pri 80 °C tijekom 240 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola. Izoliran je bijeli kristalinični spoj **51** (28,4 mg, 12 %).

4.3.11.1. Priprava 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (99)

Reakcijska smjesa 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3H)-ona **1** (301,08 mg; 1 mmol), salicilaldehida (125 μ L; 1,2 mmol) i otapala ChCl : malonska kiselina (12,2 mg, 10 mol %) miješana je pri 80 °C tijekom 30 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola. Izoliran je bijeli praškasti spoj **99** (89,1 mg, 22 %).

4.3.11.1. Priprava 3-fenilkinazolin-4(3H)-ona (131)

Reakcijska smjesa antranilne kiseline **a** (274,28 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μ L; 2,4 mmol), anilina (219 μ L; 2,4 mmol) i otapala ChCl : urea (17,3 mg, 10 mol %) miješana je pri 80 °C tijekom 240 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola. Spoj **131** nastao je u tragovima.

4.3.12. Recikliranje DES-ova u konvencionalnoj sintezi kinazolin-4(3*H*)-ona

4.3.12.1. Priprava 6-brom-2-merkapto-(*p*-tolil)kinazolin-4(3*H*)-ona (26)

Reakcijska smjesa 5-bromantranilne kiseline **c** (216,03 mg; 1 mmol) i *p*-tolil-izotiocijanata (176 μ L; 1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 60 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem i ispran vodom. Postupak je ponovljen četiri puta. Izoliran je bijeli praškasti spoj **26** (263,9 mg (76 %); 250,0 mg (72 %); 267,4 mg (77 %), 277,8 mg (80 %) i 267,3 mg (77 %)).

4.3.12.1. Priprava 3-(4-klorfenil)-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (52)

Reakcijska smjesa 2-metilbenzoksazin-4-ona **f** (161,16 mg; 1 mmol) i 4-kloranilina (153 mg; 1,2 mmol) u otapalu ChCl : urea (10 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 240 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola. Postupak je ponovljen četiri puta. Izoliran je bijeli kristalinični spoj **52** (197,5 mg (73 %); 189,5 mg (70 %); 205,7 mg (76 %), 200,3 mg (74 %) i 184,1 mg (68 %)).

4.3.12.1. Priprava 3-[(2-hidroksibenziliden)amino]-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona (99)

Reakcijska smjesa 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona **l** (301,08 mg; 1 mmol) i salicilaldehida (125 μ L; 1,2 mmol) u otapalu ChCl : malonska kiselina (10 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 30 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem i ispran vodom. Postupak je ponovljen četiri puta. Izoliran je bijeli praškasti spoj **99** (393,0 mg (97 %); 384,9 mg (95 %); 380,8 mg (94 %), 368,7 mg (91 %) i 336,3 mg (83 %)).

4.3.12.1. Priprava 3-(4-klorfenil)kinazolin-4(3*H*)-ona (132)

Reakcijska smjesa antranilne kiseline **a** (274,28 mg; 2 mmol), trimetilortoformijata (262,6 μ L; 2,4 mmol) i 4-kloranilina (306,2 mg; 2,4 mmol) u otapalu ChCl : urea (2,5 mL) miješana je pri 80 °C tijekom 240 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda. Istaloženi produkt je odvojen filtriranjem, ispran vodom i prekrizaliziran iz etanola. Postupak je ponovljen četiri puta. Izoliran je bijeli kristalinični spoj **132** (138,6 mg (27 %); 148,8 mg (29 %); 179,7 mg (35 %), 195,0 mg (38 %) i 175,5 mg (34 %)).

5. Zaključak

U okviru ovog doktorskog rada istražena je primjena niskotemperaturnih eutektičkih otapala u sintezi derivata kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **136**). Sintetizirani su 2,3-disupstituirani i 3-supstituirani derivati kinazolin-4(3*H*)-ona u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima. Reakcije su provedene konvencionalno i trima zelenim metodama – sintezom potpomognutom mikrovalovima, sintezom potpomognutom ultrazvukom i mehanokemijskim reakcijama. Tijekom njihove sinteze nisu korišteni konvencionalni katalizatori.

Derivati kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**) sintetizirani su dvokomponentnim reakcijama između antranilne kiseline (**a** – **e**) te alifatskih i aromatskih izotiocijanata. Modelna reakcija za njihovu sintezu između antranilne kiseline (**a**) i fenil-izotiocijanata dala je najviše iskorištenje od 63 % u otapalu ChCl : urea. Iskorištenja konvencionalnom sintezom uz miješanje iznose 19 – 76 %. Sintezom potpomognutom mikrovalovima iskorištenja iznose 10 – 49 %, sintezom potpomognutom ultrazvukom 17 – 64 % i mehanokemijskom sintezom 48 – 88 %. Najuspješnija metoda kod pripreve 2-merkaptio-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**1** – **50**) je mehanokemijska sinteza, zatim slijedi konvencionalna sinteza, sinteza potpomognuta ultrazvukom, dok su najmanja iskorištenja dobivena sintezom potpomognutom mikrovalovima.

Derivati kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**) sintetizirani su iz 2-metilbenzoksazin-4-ona (**f** - **j**, 64 – 87 %) i aromatskih amina te kumarinskih hidrazida i piridin-2,6-dikarbohidrazida. Prekursori za ove reakcije, 2-metilbenzoksazin-4-oni, pripremljeni su u mikrovalnom reaktoru djelovanjem anhidrida octene kiseline na antranilne kiseline s iskorištenjima 64 – 87 %, koji su odmah nakon izolacije korišteni u reakcijama s aminima i hidrazidima (**H1** – **H4**). Modelnom reakcijom 2-metilbenzoksazin-4-ona (**f**) i 4-kloranilina dobiveno je najviše iskorištenje od 61 % u otapalu ChCl : urea. Konvencionalnom sintezom pripremljeni su derivati (**51** – **87**) s iskorištenjima 17 – 77 %, sintezom potpomognutom mikrovalovima 10 – 41 %, sintezom potpomognutom ultrazvukom 15 – 56 % i mehanokemijskom sintezom 45 – 87 %. Najuspješnija metoda kod pripreve 2-metil-3-supstituiranih kinazolin-4(3*H*)-ona (**51** – **87**) je mehanokemijska sinteza, zatim slijedi konvencionalna sinteza, sinteza potpomognuta ultrazvukom i najniža iskorištenja postignuta su sintezom potpomognutom mikrovalovima.

Prekursori 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-oni (**k** – **o**) kod sinteze Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**), pripremljeni su u dva koraka u mikrovalnom reaktoru. Djelovanjem anhidrida octene kiseline na antranilne kiseline izolirani su 2-metilbenzoksazin-4-oni (**f** – **j**), koji su s hidrazin-hidratom u etanolu dali 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-one (**k** – **o**, 56 – 77 %). Modelna reakcija za njihovu sintezu između 3-amino-6-jod-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona **l** i salicilaldehida dala je najviše iskorištenje od 96 % u otapalu ChCl : malonska kiselina. Iskorištenja izoliranih Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona (**88** – **130**)

konvencionalnom sintezom iznose 63 – 97 %. Sintezom potpomognutom mikrovalovima 39 – 68 %, sintezom potpomognutom ultrazvukom 40 – 80 % i mehanokemijskom sintezom 79 – 96 %. Najuspješnijom metodom kod sinteze Schiffovih baza kinazolin-4(3*H*)-ona pokazala se mehanokemijska sinteza, nakon nje slijedi konvencionalna sinteza, sinteza potpomognuta ultrazvukom i najniža iskorištenja dobivena su sintezom potpomognutom mikrovalovima.

Derivati kinazolin-4(3*H*)-ona (**131** – **136**) sintetizirani su trokomponentnim reakcijama između antranilnih kiselina (**a** – **e**), trimetilortoformijata i aromatskih amina. Modelnom reakcijom između antranilne kiseline **a**, trimetilortoformijata i 4-kloranilina dobiveno je iskorištenje od 27 % u otapalu CHCl_3 : urea. U ostalim otapalima produkt je nastao u tragovima ili nije detektiran. Konvencionalnom sintezom spojevi (**131** – **136**) nastali su u tragovima i izolirani do 27 % za 3-fenilkinazolin-4(3*H*)-on (**131**). Kod sinteze potpomognute mikrovalovima izoliran je 3-fenilkinazolin-4(3*H*)-on (**131**) od 13 %, dok su ostali nastali u tragovima. Iskorištenja reakcija od 7 do 14 % dobivena su sintezom potpomognutom ultrazvukom. Za ovu vrstu višekomponentnih reakcija sinteza u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima pokazala se najmanje efikasnom strategijom.

Opisano je recikliranje i ponovna uporaba niskotemperaturnih eutektičkih otapala. Postupak je ponovljen četiri puta pri čemu nema značajnijeg utjecaja na iskorištenje reakcija.

Dodatak katalitičke količine niskotemperaturnog eutektičkog otapala pokazao se neefikasnom strategijom u pripravi opisanih spojeva u radu jer su iskorištenja znatno niža u odnosu na one dobivene ostalim metodama.

U okviru ovog doktorskog rada potvrđene su neke prednosti određenih metoda zelene kemije kao što je mehanokemijska sinteza, ali i određeni nedostaci kod sinteze potpomognute mikrovalovima gdje su postignuta najniža iskorištenja većinom novih spojeva dosad neopisanih u literaturi.

Pojednostavljenje izolacije, pročišćavanje manjeg dijela spojeva prekrizacijom iz etanola ili metanola te nekorisćenje katalizatora i štetnih organskih otapala samo su neke od prednosti primjene niskotemperaturnih eutektičkih otapala uz ekološki prihvatljive metode sinteze.

6. Literatura

1. M. O. Simon, C. J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1415–1427.
2. R. S. Oakes, A. A. Clifford, C. M. Rayner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **9** (2001) 917–941.
3. C. Vidal, J. García-Álvarez, *Green Chem.* **16** (2014) 3515–3521.
4. D. M. Alonso, S. G. Wettstein, J. A. Dumesic, *Green Chem.* **15** (2013) 584–595.
5. Y. H. Bi, Z. Q. Duan, W. Y. Du, Z. Y. Wang, *Biotechnol. Lett.* **37** (2015) 115–119.
6. D. Kong, A. V. Dolzhenko, *Sus. Chem. Pharm.* **25** (2022) 100591.
7. V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P. Domínguez de María, A. R. Alcántara, *ChemSusChem.* **5** (2012) 1369–1379.
8. J. Flieger, M. Flieger, *J. Mol. Sci.* **21** (2020) 6267.
9. A. P. Abbott, G. Capper D. L. Davies, H. L. Munro, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **19** (2001) 2010–2011.
10. R. J. Tang, T. Milcent, B. Crousse, *RSC Adv.* **8** (2018) 10314–10317.
11. G. Imperato, E. Eibler, J. Niedermeier, B. König, *Chem. Commun.* **9** (2005) 1170–1172.
12. M. Molnar, M. Komar, H. Brahmhatt, J. Babić, S. Jokić, V. Rastija, *Molecules* **22** (2017) 1482.
13. S. Gore, S. Baskaran, B. König, *Green Chem.* **13** (2011) 1009–1013.
14. S. Hu, Z. Zhang, Y. Zhou, J. Song, H. Fan, B. Han, *Green Chem.* **11** (2009) 873–877.
15. C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Cat. Commun.* **44** (2014) 76–79.
16. K. P. Rakesh, N. Darshini, T. Shubbhavathi, N. Mallesha, *Org. Med. Chem. Int. J.* **2** (2017) 41–45.
17. U. A. Kshirsagar, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 9336–9352.
18. W. Cao, X. J. Zheng, D. C. Fang, L. P. Jin, *Dalton Trans.* **44** (2015) 5191–5196.
19. P. R. Dongare, A. H. Gore, U. R. Kondekar, G. B. Kolekar, B. D. Ajalkar, *Inorg. Nano-Met. Chem.* **48** (2018) 49–56.
20. J. Hou, M. S. Kovacs, S. Dhanvantri, L. G. Luyt, *J. Med. Chem.* **61** (2018) 1261–1275.
21. V. Šunjić, V. Petrović-Peroković, *Organic chemistry from retrosynthesis to asymmetric synthesis*, Springer, Cham, 2016.
22. B. A. de Marco, B. S. Rechelo, E. G. Totoli, A. C. Kogawa, H. R. N. Salgado, *Saudi Pharm. J.* **27** (2019) 1–8.
23. P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry: theory and practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
24. J. Ranke, S. Stolte, R. Stormann, J. Arning, B. Jastorff, *Chem. Rev.* **107** (2007) 2183–2206.
25. M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, V. Kovač, J. Vorkapić-Furač, *Kem. Ind.* **5** (2005) 255–272.

26. M. Asif, *Int. J. Med. Chem.* **2014** (2014) 1–27.
27. M. Demeunynck, I. Baussanne, *Curr. Med. Chem.* **20** (2013) 794–814.
28. S. Y. Abbas, *Quinazolinone and quinazoline derivatives*, IntechOpen, London, 2020.
29. W. F. Al-Halasa, A. Mahasnah, S. M. Khalil, *Z. Naturforsch A.* **59** (2004) 299–308.
30. M. A. Sayyed, S. S. Mokle, Y. B. Vibhute, *Arkivoc* **11** (2006) 221–226.
31. I. A. Al-Suwaidan, A. A. M. Abdel-Aziz, T. Z. Shower, R. R. Ayyad, A. M. Alanazi, A. M. El-Morsy, M. A. Mohamde, N. I. Abdel-Aziz, M. A. A. El-Sayed, A. S. El-Azab, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **31** (2016) 78–89.
32. A. S. El-Azab, K. E. El-Tahir, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 1879–1885.
33. M. G. R. Priya, K. Girija, N. Ravichandran, *Rasayan J. Chem.* **4** (2011) 418–424.
34. M. S. Malamas, J. Millen, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 1492–1503.
35. I. Khan, S. Zaib, S. Batool, N. Abbas, Z. Ashraf, J. Iqbal, A. Saeed, *Bioorg. Med. Chem.* **24** (2016) 2361–2381.
36. S. Jiang, Q. Zeng, M. Gettayacamin, A. Tungtaeng, S. Wannaying, A. Lim, P. Hansukjariya, C. O. Okunji, S. Zhu, D. Fang, *Antimicrob. Agents Chemother.* **49** (2005) 1169–1176.
37. A. Numata, C. Takahashi, T. Matsushita, T. Miyamoto, K. Kawai, Y. Usami, E. Matsumura, M. Inoue, H. Ohishi, T. Shingu, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 1621–1624.
38. B. B. Snider, H. Zeng, *Org. Lett.* **2** (2000) 4103–4106.
39. Y. Hao, K. Wang, Z. Wang, Y. Liu, D. Ma, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **68** (2020) 8764–8773.
40. V. Gonzalez-Ruiz, I. Pascua, T. Fernandez-Marcelo, P. Ribelles, G. Bianchini, V. Sridharan, P. Iniesta, M. T. Ramos, A. I. Olives, M. A. Martin, J. C. Menendez, *PloS One* **9** (2014) e98998.
41. F. He, B. M. Foxman, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 6417.
42. E. F. van Zyl, *Forensic. Sci. Int.* **122** (2001) 142–149.
43. K. Yamashita, S. Kiyonari, S. Tsubota, S. Kishida, R. Sakai, K. Kadomatsu, *Cancer Sci.* **111** (2020) 2431–2439.
44. M. U. Rahman, A. Rathmore, A. A. Siddiqui, G. Parveen, M. S. Yar, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **29** (2014) 733–743.
45. J. R. Somoza, D. Koditek, A. G. Villasenor, N. Novikov, M. H. Wong, A. Liclican, W. Xing, L. Lagpagan, R. Wang, B. E. Schultz, G. A. Papalia, D. Samuel, L. Lad, M. E. McGrath, *J. Biol. Chem.* **27** (2015) 8439–8446.
46. M. Pines, I. Spector, *Molecules* **20** (2015) 573–594.
47. X. Lv, L. Yang, Z. Fan, X. Bao, *J. Saudi Chem. Soc.* **22** (2018) 101–109.

48. P. Griess, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **2** (1869) 415–418.
49. S. von Niementowski, *J. Prakt. Chem.* **51** (1895) 564–572.
50. S.-L. Cao, M. Zhang, Y.-P. Feng, Y.-Y. Yiang, N. Zhang, *Synth. Comm.* **38** (2008) 2227–2236.
51. M. Baghbanzadeh, M. Molnar, M. Damm, C. Reidlinger, M. Dabiri, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **11** (2009) 676–684.
52. M. Adib, S. Ansari, A. Mohammadi, H. Bijanzadeh, *Tetrahedron Lett.* **51** (2010) 30–32.
53. B. R. Baker, P. I. Almaula, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 4672–4674.
54. H. J. Hess, T. H. Cronin, A. Scriabine, *J. Med. Chem.* **11** (1968) 130–136.
55. R. Y. Yang, A. Kaplau, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 7005–7008.
56. T. K. Khatab, K. A. M. El-Bayouki, W. M. Basyouni, F. A. El-Basyoni, M. M. Ali, S. Y. Abbas, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **6** (2015) 281–291.
57. K. A. M. El-Bayouki, M. M. Aly, Y. A. Mohamed, W. M. Basyouni, S. Y. Abbas, *Eur. J. Chem.* **2** (2011) 455–462.
58. Y. A. Ammar, Y. A. Mohamed, M. S. A. El-Gaby, S. Y. Abbas, *Chem. Sci. J.* **2011** (2011) 1–10.
59. C. Larksarp, H. Alper, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 2773–2777.
60. Z. Zheng, H. Alper, *Org. Lett.* **10** (2008) 829–832.
61. L. He, H. Li, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 1420–1424.
62. N. A. Santagati, E. Bousquet, A. Spadaro, G. Ronsisvalle, *Il Farmaco* **54** (1999) 780–784.
63. M. Sharif, J. Opalach, P. Langer, M. Beller, X. F. Wu, *RSC Adv.* **4** (2014) 8–17.
64. J. Zhou, J. Fang, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 7730–7736.
65. A. Couture, H. Cornet, P. Grandclaoudon, *Synthesis* **11** (1991) 1009–1010.
66. X. Liu, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **121** (2009) 354–357.
67. B. Ma, Y. Wang, J. Peng, Q. Zhu, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 6362–6366.
68. M. M. Heravi, N. Javanmardi, H. A. Oskooie, B. Baghernejad, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **25** (2011) 305–308.
69. M. Narasimhulu, K. C. Mahesh, T. S. Reddy, K. Rajesh, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 4381–4383.
70. K. Ighilahriz, B. Boutemour, F. Chami, C. Rabia, M. Hamdi, S. M. Hamdi, *Molecules* **13** (2008) 779–789.
71. H. S. Wang, J. E. Zeng, *Chin. J. Chem.* **26** (2008) 175–178.
72. V. Srivastava, A. S. Negi, J. K. Kumar, M. M. Gupta, *Steroids* **71** (2006) 632–638.

73. J. Bergman, C. Stalhandske, *Tetrahedron* **52** (1996) 753–770.
74. M. Venugopal, B. Balasundaram, P. T. Perumal, *Synth. Commun.* **23** (1993) 2593–2597.
75. S. Farzipour, M. Saeedi, M. Mahdavi, H. Yavari, M. Mirzahekmati, N. Ghaemi, A. Foroumadi, A. Shafiee, *Synth. Commun.* **44** (2014) 481–487.
76. X. Dai, S. Virgil, *Tetrahedron: Asymmetry* **10** (1999) 25–29.
77. L. Xu, Y. Jiang, D. Ma, *Org. Lett.* **14** (2012) 1150–1153.
78. W. M. Welch, F. E. Ewing, J. Huang, F. S. Menniti, M. J. Pagnozzi, K. Kelly, P. A. Seymour, V. Guanowsky, S. Guhan, M. R. Guinn, D. Critchett, J. Lazzaro, A. H. Gangong, K. M. DeVries, T. L. Staigers, B. L. Chenard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2001) 177–181.
79. M. H. Hekal, F. S. Abu El-Azm, *Synth. Commun.* **48** (2018) 2391–2402.
80. D. Gupta, R. Kumar, R. K. Roy, A. Sharma, I. Ali, M. Shamsuzzaman, *Med. Chem. Res.* **22** (2013) 3282–3288.
81. M. Baghbanzadeh, P. Salehi, M. Dabiri, G. Kozehgary, *Synthesis* **2006** (2006) 344–348.
82. S. Rostamizadeh, A. M. Amani, R. Aryan, H. R. Ghaieni, N. Shadjou, *Synth. Commun.* **38** (2008) 3567–3576.
83. H. B. Mehta, B. C. Dixit, R. B. Dixit, *Chin. Chem. Lett.* **25** (2014) 741–744.
84. A. Ghorbani-Choghamarani, T. Taghipour, *Lett. Org. Chem.* **8** (2011) 470–476.
85. H. Y. Hsu, C. C. Tseng, B. Matii, C. M. Sun, *Mol. Divers.* **16** (2012) 241–249.
86. I. Yavari, S. Beheshti, *J. Iran. Chem. Soc.* **8** (2011) 1030–1035.
87. J. Zhang, D. Ren, Y. Ma, W. Wang, H. Wu, *Tetrahedron* **70** (2014) 5274–5282.
88. A. Purkhosrow, A. Khalili, A. C. Ho, S. M. Haghighi, S. Fakher, A. Khalafi-Nezhad, *Iran. J. Pharm. Res.* **18** (2019) 607.
89. S. Koroji, A. A. Mohammadi, M. Mehrshad, *J. Heterocycl. Chem.* **55** (2018) 2647–2651.
90. Z. Zheng, H. Alper, *Org. Lett.* **10** (2008) 829–832.
91. E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **141** (2014) 11060–11082.
92. Q. Zhang, K. D. O. Vigier, S. Royer, F. Jerome, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 7108–7146.
93. A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **0** (2003) 70–71.
94. K. Shahbaz, F. S. Mjalli, G. Vakili-Nezhaad, I. M. Al-Nashef, A. Asadov, M. M. Farid, *J. Mol. Liq.* **222** (2016) 61–66.
95. E. Tarif, J. Mondal, R. Biswas, *J. Phys. Chem. B* **123** (2019) 9378–9387.
96. K. Radošević, M. Cvjetko Bubalo, V. Gaurina Srček, D. Grgas, T. Landeka Dragičević, I. Radojčić Redovniković, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **112** (2015) 46–53.

97. M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 3074–3085.
98. J. Cao, E. Su, *J. Clean. Prod.* **314** (2021) 127965.
99. C. Florindo, F. S. Oliveira, L. P. N. Rebelo, A. M. Fernandes, I. M. Marrucho, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2** (2014) 2416–2425.
100. F. J. Gomez, M. Espino, M. A. Fernandez, M. F. Silva, *Chemistry Select* **3** (2018) 6122–6125.
101. Y.-H. Hsieh, Y. Li, Z. Pan, Z. Chen, J. Lu, J. Yuan, Z. Zhu, J. Zhang, *Ultrason. Sonochem.* **63** (2020) 104915.
102. D. E. Crawford, L. A. Wright, S. L. James, A. P. Abbott, *Chem. Commun.* **52** (2016) 4215–4218.
103. M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, C. R. Mateo, F. Monte, *Langmuir* **25** (2009) 5509–5515.
104. B. B. Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J. M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, B. Gurkan, E. J. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T. A. Zawodzinski, G. A. Baker, M. E. Tuckerman, R. F. Savinell, J. R. Sangoro, *Chem. Rev.* **121** (2021) 1232–1285.
105. H. R. Lobo, B. S. Singh, G. S. Shankarling, *Green Chem. Lett. Rev.* **5** (2012) 487–533.
106. P. Liu, J. W. Hao, L. P. Mo, Z. H. Zhang, *RSC Adv.* **5** (2015) 48675–48704.
107. Y. Ma, Q. Wang, T. Zhu, *Anal. Methods* **11** (2019) 5901–5909.
108. C. Florindo, L. C. Branco, I. M. Marrucho, *Fluid Phase Equilib.* **448** (2017) 135–142.
109. M. Faraji, *J. Chromatogr. A* **1591** (2019) 15–23.
110. G. S. Kanberoglu, E. Yilmaz, M. Soylak, *J. Mol. Liq.* **279** (2019) 571–577.
111. R. Kourist, J. Gonzalez-Sabin, *ChemCatChem* **12** (2020) 1903–1912.
112. F. Al-Akayleh, H. H. M. Ali, M. M. Ghareb, M. Al-Remawi, *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **53** (2019) 101159.
113. R. Kholi, Applications of ionic liquids in removal of surface contaminants: Developments in surface contamination and cleaning: applications of cleaning techniques, Elsevier, 2019, 619–680.
114. D. Z. Troter, Z. B. Todorović, D. R. Đokić-Stojanović, B. S. Đorđević, V. Todorović, S. S. Kostantinović, V. B. Veljković, *J. Serb. Chem. Soc.* **82** (2017) 1039–1052.
115. B. Y. Zhao, P. Xu, F. X. Yang, H. Wu, M. H. Zong, W. Y. Lou, *ASC Sus. Chem. Eng.* **3** (2015) 2746–2755.
116. S. P. Ijardar, V. Singh, R. L. Gardas, *Molecules* **27** (2022) 1368.
117. A. Basaiahgari, S. Panda, R. L. Gardas, *J. Chem. Eng. Data* **63** (2018) 2613–2627.

118. F. S. Mjalli, H. Mousa, *Chin. J. Chem. Eng.* **25** (2017) 1877–1883.
119. M. Jakovljević Kovač, S. Jokić, I. Jerković, M. Molnar, *Plants* **11** (2022) 474.
120. M. Q. Farooq, N. M. Abbasi, J. L. Anderson, *J. Chromatogr. A* **1633** (2020) 461613.
121. A. Pandey, R. Rai, M. Pal, S. Pandey, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** (2014) 1559–1568.
122. A. Pandey, S. Pandey, *J. Phys. Chem. B* **118** (2014) 14652–14661.
123. Y. Cui, C. Li, J. Yin, S. Li, Y. Jia, M. Bao, *J. Mol. Liq.* **236** (2017) 338–343.
124. W. Li, Z. Zhang, B. Han, S. Hu, J. Song, Y. Xie, X. Zhou, *Green Chem.* **10** (2008) 1142–1145.
125. D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramon, *Eur. J. Org. Chem.* **2016** (2016) 612–632.
126. S. Siebenhaller, C. Muhle-Goll, B. Luy, F. Kirschhofer, G. Brenner-Weiss, E. Hiller, M. Gunther, S. Rupp, S. Ziberk, C. Syldatk, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **133** (2016) 281–287.
127. M. Molnar, H. Brahmabhatt, V. Rastija, V. Pavić, M. Komar, M. Karnaš, J. Babić, *Molecules* **23** (2018) 1897.
128. R. J. Tang, T. Milcent, B. Crousse, *RSC Adv.* **8** (2018) 10314–10317.
129. H. R. Lobo, B. S. Singh, G. S. Shankarling, *Cat. Commun.* **27** (2012) 179–183.
130. R. V. Devi, A. M. Garande, P. M. Bhate, *Synlett.* **27** (2016) 2807–2810.
131. S. K. Ghosh, R. Nagarajan, *RSC Adv.* **6** (2016) 27378–27387.
132. W. A. Ahmed Arafa, *R. Soc. Open Sci.* **6** (2019) 182046.
133. M. Molnar, J. Klenkar, T. Tarnai, *Synth. Commun.* **47** (2017) 1040–1045.
134. M. B. Gewade, S. N. Shelke, R. Zboril, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.* **47** (2014) 1338–1348.
135. B. Borah, L. R. Chowhan, *RSC Adv.* **12** (2022) 14022.
136. J.-L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **3** (2017) 13–19.
137. J. Sun, W. Wang, Q. Yue, *Materials* **9** (2016) 231.
138. C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **27** (1998) 213–223.
139. G. Chatel, R. S. Varma, *Green Chem.* **21** (2019) 6043–6050.
140. A. Majumder, R. Gupta, A. Jain, *Green Chem. Lett. Rev.* **6** (2013) 151–182.
141. L. Mohammadkhani, M. M. Heravi, *Front. Chem.* **16** (2020) 580086.
142. M.-C. Tseng, C.-Y. Lai, Y.-W. Chu, Y.-H. Chu, *Catal. Commun.* **4** (2009) 445–447.
143. A. Kamal, M. K. Reddy, T. S. Reddy, L. S. Santos, N. Shankaraiah, *Synlett.* **2011** (2011) 61–64.

144. S. Gajaganti, S. Kumari, D. Kumar, B. K. Allam, V. Srivastava, S. Singh, *J. Heterocycl. Chem.* **55** (2018) 2578–2584.
145. P. H. Tran, H. T. Nguyen, L. H. Thuy Nguyen, T. H. Le Doan, *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*, Elsevier, 2021, 511–538.
146. G. Krishnamurthy, K. V. Jagannath, *J. Chem. Sci.* **125** (2013) 807–811.
147. N. N. Gharat, V. K. Rathod, *Ultrasound-assisted organic synthesis. Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*, Elsevier, 2020, 1–41.
148. G. Chatel, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **15** (2019) 1–6.
149. M. Draye, G. Chatel, R. Duwald, *Pharmaceuticals* **13** (2020) 23.
150. G. Shabir, I. Shafique, A. Saeed, *J. Heterocycl. Chem.* **59** (2022) 1669–1702.
151. N. C. Dige, P. G. Mahajan, H. Raza, M. Hassan, B. D. Vanjare, H. Hong, K. H. Lee, J. Latip, S.-Y. Seo, *Bioorg. Chem.* **92** (2019) 103201.
152. F. F. Mohammed, M. Hagar, S. Parveen, R. B. Alnoman, H. A. Ahmed, E. S. H. E. Ashry, H. A. Rasheed, *Polycycl. Aromat. Compd.* **42** (2022) 1–15.
153. L. H. Chen, T. W. Chung, B. D. Narhe, C. M. Sun, *ACS Comb. Sci.* **18** (2016) 162–169.
154. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić et al, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
155. P. J. Walsh, H. Li, C. A. de Parrodi, *Chem. Rev.* **107** (2007) 2503–2545.
156. K. Užarević, I. Halasz, T. Friščić, *J. Phys. Chem. Lett.* **6** (2015) 4129–4140.
157. J. L. Howard, Q. Cao, D. L. Browne, *Chem. Sci.* **9** (2018) 3080–3094.
158. G. Yashwantrao, V. P. Jejurkar, R. Kshatriya, S. Saha, *ASC Sustain. Chem. Eng.* **7** (2019) 13551–13558.
159. T. Magyar, F. Miklós, L. Lázár, F. Fülöp, *Chem. Heterocycl. Compd.* **50** (2015) 1464–1470.
160. R. Pele, G. Marc, A. Stana, I. Ionut, C. Natasa, B. Tiperciuc, I. Oniga, A. Pirnau, L. Vlase, O. Oniga, *Molecules* **27** (2022) 2599.
161. N. Azizi, M. Edrisi, *Cin. Chem. Lett.* **28** (2017) 109–112.
162. A. Abdel-Mageed, Y. L. Aly, M. A. Saleh, I. M. Abdou, G. A. El-Hiti, K. Smith, *Sulfur Lett.* **19** (1995) 129–140.
163. F. A. Mjalli, O. U. Ahmed, *Korean J. Chem. Eng.* **33** (2016) 337–343.
164. A. Castro, M. J. Jerez, C. Gil, F. Calderon, T. Domenech, A. Nueda, A. Martinez, *Eur. J. Med. Chem.* **43** (2008) 1349–1359.
165. A. El-Sharief, Y. Ammar, Y. Mohamed, M. A. El-Gaby, *Heteroat. Chem.* **13** (2002) 291–298.

166. R. Lakhan, M. A. Srivastava, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **105** (1993) 11–17.
167. G. Dou, M. Wang, D. Shi, *J. Comb. Chem.* **11** (2009) 151–154.
168. J. Gonzalez-Rivera, E. Husanu, A. Mero, C. Ferrari, C. Duce, M. R. Tine, F. D'Andrea, C. S. Pomelli, L. Guazzelli, *J. Mol. Liq.* **300** (2020) 112357.
169. J. K. Annor-Gyamfi, R. A. Bunce, *Molecules* **24** (2019) 3555.
170. M. Ramanathan, M. T. Hsu, S. T. Liu, *Tetrahedron* **75** (2019) 791–796.
171. C. S. Rajput, A. Kumar, S. K. Bhati, J. Singh, *Asian J. Chem.* **20** (2008) 6246.
172. E. Marinho, M. F. Proenca, *Synthesis* **47** (2015) 1623–1632.
173. O. O. Ajani, O. Y. Audu, M. W. Germann, B. L. Bello, *Orient J. Chem.* **47** (2017) 562.
174. S. V. Patel, M. P. Patel, R. G. Patel, *J. Iran. Chem. Soc.* **2** (2005) 220–225.
175. V. S. Kudale, J. J. Wang, *Green Chem.* **22** (2020) 3506–3511.
176. W. Xu, X. R. Zhu, P. C. Qian, X. G. Zhang, C. L. Deng, *Synlett.* **27** (2016) 2851–2857.
177. G. Saravanan, P. Pannerselvam, C. R. Prakash, *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **1** (2010) 320.
178. H. D. Revanasiddappa, K. S. Prasad, L. S. Kumar, B. Jayalakshmi, *Int. J. Chemtech Res.* **2** (2010) 1344–1349.
179. R. R. Nasab, F. Hassanzadeh, G. A. Khodarahmi, M. Mirzaei, M. Rostami, *Res. Pharm. Sci.* **12** (2017) 444.
180. R. R. Nasab, M. Mansourian, F. Hassanzadeh, *Res. Pharm. Sci.* **13** (2018) 213.
181. M. Komar, F. Prašnikar, T. Gazivoda Kraljević, K. Aladić, M. Molnar, *Curr. Green Chem.* **8** (2021) 62–69.
182. R. Chatterjee, S. Sarkar, S. Santra, G. V. Zyryanov, A. Majee, Brønsted acidic ionic liquid-catalyzed one-pot synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones under solvent-free conditions, AIP Conference Proceedings 2280 (2020) 050013.
183. J. N. Sangshetti, N. D. Kokare, D. B. Shinde, *Monatsh. Fur Chem.* **138** (2007) 1289–1291.
184. G. Sabitha, N. Mallikarjuna Reddy, M. Nagendra Prasad, G. S. K. Raja, J. S. Yadav, *J. Heterocycl. Chem.* **47** (2010) 589–593.
185. M. Komar, M. Molnar, A. Konjarević, *Croat. Chem. Acta* **92** (2019) 511–518.
186. K. Rad-Moghadam, M. S. Khajavi, *J. Chem. Res. Synop.* **11** (1998) 702–703.
187. H. Y. Huang, X. Y. Lin, S. Y. Yen, C. F. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **18** (2020) 5726–5733.
188. F. A. Cabrera-Rivera, C. Ortiz-Nava, P. Roman-Bravo, *Heterocycles* **85** (2012) 2173–2195.
189. V. S. V. Satyanarayana, P. Sreevani, A. Sivakumar, V. Vijayakumar, *Arkivoc* **17** (2008) 221–233.

190. M. Molnar, M. Čačić, S. Zec Zrinušić, *Lett. Org. Chem.* **9** (2012) 401–410.

7. Životopis

Mario Komar [REDACTED] je završio Opću gimnaziju. 2010. godine upisuje preddiplomski studij kemije na Odjelu za kemiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. Diplomski nastavnički studij upisuje 2013. te diplomira 3. srpnja 2015. godine. Radio je kao nastavnik kemije u Katoličkoj klasičnoj gimnaziji u Virovitici tijekom siječnja i veljače 2016., a nakon toga u Gimnaziji Daruvar do kraja siječnja 2017. Od veljače 2017. zaposlen je na radnom mjestu asistenta na Prehrambeno-tehnološkom fakultetu Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. Akademске godine 2017./2018. upisao je poslijediplomski doktorski studij Kemijsko inženjerstvo i primijenjena kemija na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Sudjeluje u izvođenju nastave na kolegijima *Opća i anorganska kemija* i *Analitička kemija*. Tijekom akademskih godina 2017./2018. i 2019./2020. sudjelovao je kao vanjski suradnik na kolegiju *Osnovni praktikum iz opće kemije* na Odjelu za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Autor i koautor je dvanaest znanstvenih radova, četiri poglavlja u knjigama, devetnaest priopćenja na domaćim i međunarodnim znanstvenim skupovima. Sudjelovao je kao neposredni voditelj deset završnih i diplomskih radova. Tijekom svibnja 2022. usavršavao se na Fakultetu za kemiju Sveučilišta u Oviedu, Španjolska.

Suradnik je na uspostavnom istraživačkom projektu Hrvatske zaklade za znanost *Zelene tehnologije u sintezi heterocikličkih spojeva* (UIP-2017-05-6593).

Znanstveni radovi:

1. M. Molnar, M. Komar, I. Jerković, Methyl 2-[(3-(3-methoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)thio]acetate, *Molbank* **2022** (2022) M1434 (1–5).
2. V. Rastija, K. Vrandečić, J. Čosić, G. Kanižai Šarić, I. Majić, D. Agić, D. Šubraić, M. Karnaš, D. Bešlo, M. Komar, M. Molnar, Effects of coumarinyl Schiff bases against phytopathogenic fungi, the soil-beneficial bacteria and entomopathogenic nematodes: Deeper insight into the mechanism of action, *Molecules* **27** (2022) 2196 (1–17).
3. M. Komar, T. Gazivoda Kraljević, I. Jerković M. Molnar, Application of deep eutectic solvents in the synthesis of substituted 2-mercaptoquinazolin-4(3H)-ones: a comparison of selected green chemistry methods, *Molecules* **27** (2022) 558 (1–19).
4. M. Molnar, M. Lončarić, M. Jakovljević Kovač, M. Komar, M. Lončar, Some applications of deep eutectic solvents in alkylation of heterocyclic compounds – A review of the past ten years, *Heterocycl. Comm.* **27** (2021) 45–56.

5. T. Balić, F. Perdih, M. Počkaj, M. Molnar, M. Komar, I. Balić, Polymorphism of coumarin thione-triazol-4-methyl-7-[(4-phenyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methoxy]-2*H*-chromen-2-one, *J. Mol. Struct.* **1231** (2021) 129957.
6. M. Komar, F. Prašnikar, T. Gazivoda Kraljević, K. Aladić, M. Molnar, 3-Amino-2-methylquinazolin-4-(3*H*)-one Schiff bases synthesis - a green chemistry approach - a comparison of microwave and ultrasound promoted synthesis with mechanosynthesis, *Curr. Green Chem.* **8** (2021) 62–69.
7. M. Komar, M. Molnar, M. Jukić, Lj. Glavaš-Obrovac, T. Opačak-Bernardi, Green chemistry approach to the synthesis of 3-substituted-quinazolin-4(3*H*)-ones and 2-methyl-3-substituted-quinazolin-4(3*H*)-ones and biological evaluation, *Green Chem. Lett. Rev.* **13** (2020) 93–101.
8. M. Komar, M. Molnar, A. Konjarević, Screening of natural deep eutectic solvents for green synthesis of 2-methyl-3-substituted quinazolinones and microwave-assisted synthesis of 3-aryl quinazolinones in ethanol, *Croat. Chem. Acta* **92** (2019) 511–517.
9. V. Rastija, H. Brahmhatt, M. Molnar, M. Lončarić, I. Strelec, M. Komar, V. Pavić, Synthesis, tyrosinase inhibiting activity and molecular docking of fluorinated pyrazole aldehydes as phosphodiesterase inhibitors, *Appl. Sci.* **9** (2019) 1704 (1–11).
10. M. Molnar, I. Periš, M. Komar, Choline chloride based deep eutectic solvents as a tuneable media for synthesis of coumarinyl-1,2,4-triazoles: effect of solvent type and temperature, *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 2688–2694.
11. M. Molnar, H. Brahmhatt, V. Rastija, V. Pavić, M. Komar, M. Karnaš, J. Babić, Environmentally friendly approach to Knoevenagel condensation of rhodanine in choline chloride : urea deep eutectic solvent and QSAR studies on their antioxidant activity, *Molecules* **23** (2018) 1897 (1–15).
12. M. Molnar, M. Komar, H. Brahmhatt, J. Babić, S. Jokić, V. Rastija, Deep eutectic solvents as convenient media for synthesis of novel coumarinyl Schiff bases and their QSAR studies, *Molecules* **22** (2017) 1482 (1–15).