

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Deriváty 2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu a jejich
komplexy**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor: Michaela Mazáčová
Studijní obor: Chemie (maior) a biologie (minor) pro vzdělávání
Typ studia: Prezenční
Vedoucí práce: Mgr. Peter Antal, Ph.D.

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci sepsala samostatně pod dohledem vedoucího bakalářské práce a že jsem uvedla všechnu použitou literaturu na konci práce. Dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce neporušila autorská práva.

Souhlasím s tím, aby byla tato práce přístupná v knihovně katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne

.....

Michaela Mazáčová

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla především poděkovat vedoucímu své bakalářské práce Mgr. Peteru Antalovi, Ph.D. za jeho ochotu, vstřícnost, trpělivost a odborné vedení. Jmenovitě bych chtěla poděkovat paní Pavle Richterové za elementární analýzy vzorků. Poděkování patří i kolektivu studentů a zaměstnanců katedry anorganické chemie za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Michaela Mazáčová
Název práce: Deriváty 2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-onu a jejich komplexy
Typ práce: Bakalářská
Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta,
Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce: Mgr. Peter Antal, Ph.D.
Rok obhajoby práce: 2024

Abstrakt:

Tato bakalářská práce je věnována přípravě derivátů 2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-onu (DHQ). Jedná se o významné prekurzory pro přípravu složitějších sloučenin, které našly uplatnění na poli lékařství a farmacie. Tyto látky vykazují celou řadu různých biologických účinků. Teoretická část se zabývá charakteristikou a reaktivitou chinazolinů, jejich biologicky aktivními deriváty a zmínka je i o alkaloidech s chinazolinovým motivem. Součástí teoretické části je i podrobný popis možných syntézních postupů derivátů DHQ, ke kterým je vytvořeno přehledné schéma. Na závěr je zpracována kapitola zabývající se dosud připravenými komplexy derivátů DHQ s přechodnými kovy 4. periody. Cílem praktické části bylo připravit deriváty DHQ a s nimi se pokusit připravit komplexy přechodných kovů 4. periody. V experimentální části se podařilo připravit 5 ligandů, které byly dále charakterizovány. Pokusy o přípravu komplexů nebyly úspěšné.

Klíčová slova: 2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-on, chinazolin, deriváty, komplexy, biologická aktivita, heterocyklické sloučeniny
Počet stran: 65
Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Michaela Mazáčová

Title: Derivatives of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one and their complexes

Type of thesis: Bachelor

Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc, Czech Republic

Supervisor: Mgr. Peter Antal, Ph.D.

Year of presentation: 2024

Abstract:

This bachelor thesis is devoted to the preparation of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one (DHQ) derivatives. These are important precursors for the preparation of more complex compounds that have found application in the field of medicine and pharmacy. These substances exhibit a variety of different biological effects. The theoretical part deals with the characterization and reactivity of quinazolines, their biologically active derivatives and quinazoline alkaloids are also mentioned. The theoretical part includes a detailed description of possible synthesis procedures of DHQ derivatives, for which a clear scheme has been created. Finally, a chapter dealing with the so far prepared complexes of DHQ derivatives with transition metals of the 4th period is elaborated. The aim of the practical part was to prepare DHQ derivatives and to try to prepare transition metal complexes of the 4th period with them. In the experimental part, 5 ligands were prepared and further characterized. However, attempts to prepare the complexes were not successful.

Keywords: 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one, quinazolin, derivatives, complexes, biological activity, heterocyclic compounds

Number of pages: 65

Language: Czech

Obsah

ÚVOD	8
CÍLE PRÁCE	9
TEORETICKÁ ČÁST.....	10
1 Chinazoliny	10
1.1 Syntéza chinazolinu.....	12
1.2 Biologická aktivita sloučenin s chinazolinovým jádrem.....	12
2 Alkaloidy obsahující chinazolinové jádro	20
3 Sloučenina 2,3-dihydrochinazolin-4(1 <i>H</i>)-on.....	21
4 Syntézní postupy derivátů 2,3-dihydrochinazolin-4(1 <i>H</i>)-onu.....	22
4.1 Využití katalýzy dusičnanem yttritým	23
4.2 „Eko-friendly“ syntéza probíhající ve vodě	25
4.3 Bazicky katalyzovaná cyklokondenzace v DMSO	26
4.4 Syntéza katalyzovaná chloridem cínatým v tavenině.....	28
4.5 Katalýza jílovým materiálem	29
4.6 Syntéza katalyzovaná dusičnanem amonno-ceričitým	31
4.7 Syntéza katalyzovaná FeCl ₃ /Al ₂ O ₃	32
4.8 Syntéza využívající β-cyklodextrin jako katalyzátor.....	36
4.9 Syntéza katalyzovaná pomocí thiamin hydrochloridu (VB ₁)	38
4.10 Syntézní postup založený na katalýze InCl ₃	39
5 Dosud připravené komplexy s přechodnými kovy 4. periody.....	44
5.1 Nikelnatý komplex	44
5.2 Měďnatý komplex	45
PRAKTICKÁ ČÁST	48
1 Použité chemikálie, analytické metody a přístrojové vybavení	48
2 Syntéza derivátů DHQ.....	49
2.1 Syntéza 2-(2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1 <i>H</i>)-onu (L1).....	49
2.2 Syntéza 2-(2,3-dihydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1 <i>H</i>)-onu (L2).....	50
2.3 Syntéza 2-(5-bromo-2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1 <i>H</i>)-onu (L3).....	51
2.4 Syntéza 2-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1 <i>H</i>)-onu (L4).....	52
2.5 Syntéza 4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-yl)benzoová kyselina (L5).....	52
VÝSLEDKY A DISKUZE	54
ZÁVĚR.....	59
SEZNAM ZKRATEK	60
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	62

ÚVOD

Chinazoliny a chinazolinony jsou lékařsky významné dusíkaté heterocyklické sloučeniny. V průběhu let byla vyvinuta celá řada různě funkcionalizovaných chinazolinů a chinazolinonů vzhledem k jejich širokému spektru zajímavých biologických aktivit, např.: antimikrobiální, anti-HIV, antituberkulózní, antimalarické, analgetické, protizánětlivé nebo protinádorové. Vzhledem k tomuto rozmanitému biologickému potenciálu přitahují tyto sloučeniny značnou pozornost farmaceutických a farmaceuticko-výrobních společností. S rychlým nárůstem rezistence vůči stávajícím léčivům a s ohledem na hledání nových bezpečných léčiv s minimálními vedlejšími účinky, nabízejí sloučeniny na bázi chinazolinů a chinazolinonů slibný a rozmanitý prostor, který je třeba prozkoumat a využít pro objev a vývoj nových léčiv. Na bázi chinazolinů existuje na trhu již celá řada významných a úspěšných léčiv, nemluvě o těch, které jsou zatím v klinické praxi. Můžeme tedy doufat, že tyto molekuly časem významně obohatí farmaceutický trh a přinesou nové možnosti v léčbě řady různých onemocnění.¹

2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-on (DHQ) je významný prekurzor pro vývoj biologicky aktivních sloučenin na chinazolinové bázi. Z toho důvodu se v posledních letech věnuje pozornost syntéze derivátů této látky, se snahou najít co nejjednodušší, nejlevnější a nejrychlejší syntézní postup s ohledem na výtěžnost. V současnosti existuje celá řada možných syntézních postupů, které se dokonce vyhýbají používání toxických rozpouštědel a drahých katalyzátorů, což představuje jakousi formu „zelené chemie“, která je šetrná k životnímu prostředí.

Současná chemie se velmi aktivně věnuje komplexním sloučeninám z hlediska umocnění biologického potenciálu biologicky aktivních ligandů. Podle údajů v Cambridgeské krystalografické databázi,² byl dosud s monosubstituovanými deriváty DHQ připraven jeden jediný komplex s přechodným kovem 4. periody a dle literární rešerše byl připraven ještě jeden komplex, ale s disubstituovaným derivátem DHQ.³

Kromě významné a důležité biologické aktivity chinazolinových sloučenin, existují i alkaloidy obsahující chinazolinové jádro. Řada těchto alkaloidů byla izolována z různých čeledí rostlin, ale některé dokonce z řad živočichů.⁴

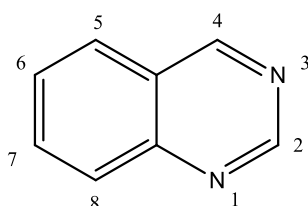
CÍLE PRÁCE

1. Vypracování literární rešerše týkající se vybraných derivátů 2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu a jejich komplexů.
2. Příprava derivátů 2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu a pokus o přípravu jejich komplexů s kovy první přechodné řady.
3. Výsledky zpracovat formou bakalářské práce o rozsahu 30-50 stran.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Chinazoliny

Syntéza heterocyklických sloučenin je velmi důležitou a zajímavou součástí organické syntézy. Mnoho heterocyklických sloučenin vykazuje biologickou aktivitu. Mezi dusíkatými heterocykly mají významné postavení sloučeniny obsahující chinazolinové jádro, které sestává z dvou aromatických šestičlenných kruhů, přičemž jeden z kruhů obsahuje ve své struktuře dva atomy dusíku (obrázek 1). Chinazolin a jeho deriváty se nachází v mnoha přírodních produktech, nebo je součástí celé škály syntetických farmaceutických produktů.⁵

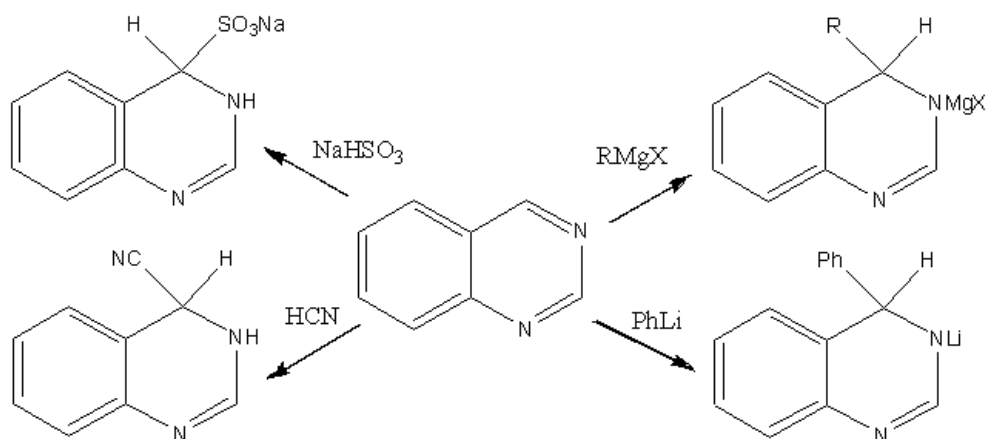


Obrázek 1: Struktura chinazolinu s číslováním jednotlivých atomů.

Chinazolin, v literatuře označován také jako benzo-1,3-diazin, 5,6-benzopyrimidin, 1,3-diazanaftalen, fenmiazin nebo benzilenamidin, se chová jako báze (pK_a je 3,51) a je překvapivě silnější bázi než pyrimidin, (pK_a 1,31).^{6,7} Chinazoliny jsou stabilní ve studených a zředěných zásaditých a kyselých roztocích, ale při zvýšené teplotě dochází k destrukci struktury chinazolinu. Vlastnosti substituovaných chinazolinů závisí do značné míry na povaze substituentů, zda jsou na benzenovém či pyrimidinovém kruhu, a jestli je na pyrimidinovém kruhu přítomna úplná konjugace.⁸

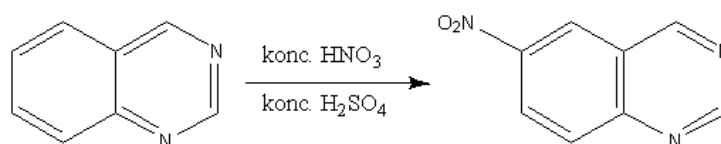
Ve struktuře chinazolinu je benzenový kruh deaktivovaný vůči elektrofilnímu ataku účinkem pyrimidinového kruhu, který si přitahuje elektrony díky elektronegativním atomům dusíku. Atomy dusíku nejsou ekvivalentní a výrazná polarizace 3,4-dvojných vazeb velmi ovlivňuje reaktivitu.^{6,9}

Chinazoliny podléhají řadě reakcí s nukleofilními činidly, kdy dochází k nukleofilnímu ataku na uhlíku v poloze 4 (obrázek 2).⁸



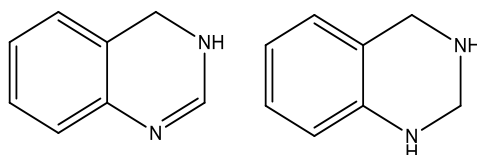
Obrázek 2: Příklady nukleofilních reakcí s chinazolinem.

Jediným známým příkladem elektrofilní substituce na chinazolinu je nitrace (nitrační směs: dýmavá HNO_3 + koncentrovaná H_2SO_4), kdy vzniká jako produkt 6-nitrochinazolin (obrázek 3).⁸



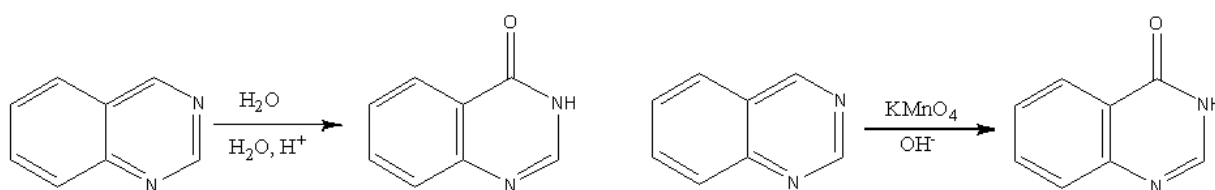
Obrázek 3: Nitrace chinazolinu.

Pomocí kyseliny jodovodíkové lze chinazolin redukovat na 3,4-dihydrochinazolin. Pomocí Pd/C, lze chinazolin redukovat až na 1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (obrázek 4).⁸



Obrázek 4: 3,4-dihydrochinazolin (vlevo) a 1,2,3,4-tetrachinazolin (vpravo).

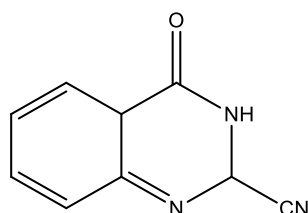
Působením peroxidu vodíku lze chinazolin v okyseleném vodném roztoku za pokojové teploty oxidovat na 3,4-dihydro-4-oxochinazolin (obrázek 5, vlevo). V alkalickém prostředí dochází k oxidaci chinazolinu pomocí KMnO_4 za vzniku 3,4-dihydro-4-oxochinazolinu jako produktu (obrázek 5, vpravo).⁶



Obrázek 5: Oxidace chinazolinu v kyselém prostředí (vlevo) a v zásaditém prostředí (vpravo).

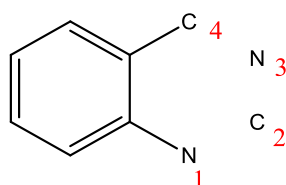
1.1 Syntéza chinazolinu

Chinazolin byl prvně syntetizován v roce 1903 Siegmundem Gabrielem, ale první deriváty byly syntetizovány již v roce 1869 Johannem Peterem Griessem. Reakcí kyano-sloučeniny s kyselinou anthranilovou vznikl první derivát chinazolinu zvaný bikyanoamido benzoyl (název užívaný až do roku 1885), systematický název 2-kyano-3,4-dihydro-4-oxochinazolin (obrázek 6).^{6,8}



Obrázek 6: 2-kyano-3,4-dihydro-4-oxochinazolin.

Při běžných syntetických postupech pro přípravu chinazolinů se vychází z disubstituovaných derivátů benzenu, které už obsahují atom dusíku N1 a atom uhlíku C4 (obrázek 7). Cyklizační reakcí vzniká pyrimidinový kruh (připojení atomu dusíku N3 a uhlíku C2).⁸



Obrázek 7: Podoba nejčastější výchozí struktury pro syntézu chinazolinu.

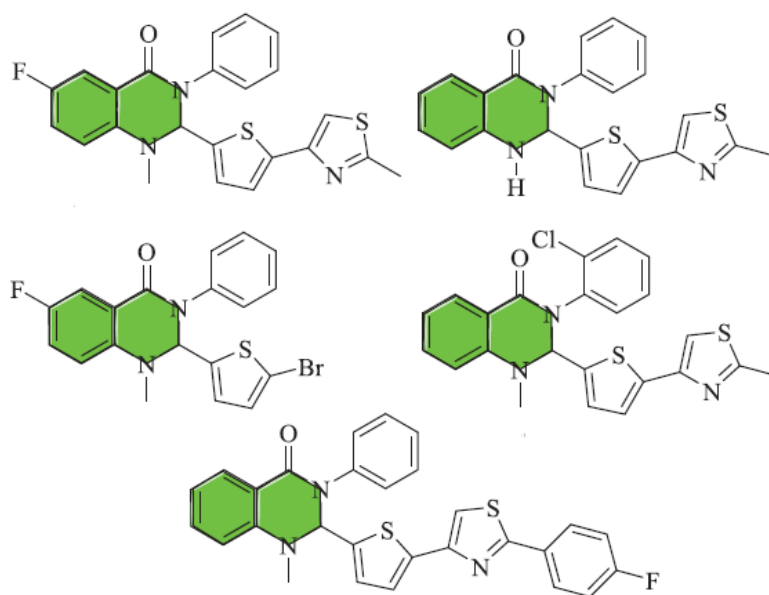
1.2 Biologická aktivita sloučenin s chinazolinovým jádrem

Existuje celá řada syntetických i přírodních derivátů chinazolinu, pro které je typická zmíněná biologická aktivita, jedná se především o účinky antioxidační, antikonvulzivní (antiepileptika), protinádorové, antituberkulózní, protivirové, protizánětlivé, antimikrobiální, analgetické či anti-HIV.⁵ Některé deriváty chinazolinu jsou součástí různých léčiv.⁶ Chinazolinové jádro tvoří dokonce základní kostru řady alkaloidů, jako je například rutaekarpin a luotonin.¹⁰

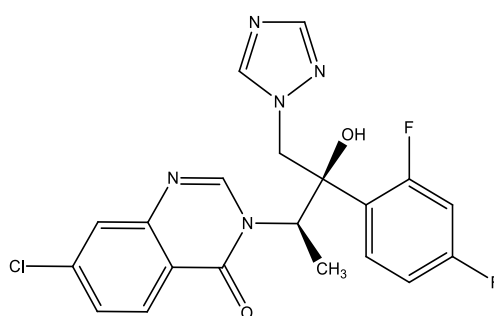
Mnoho derivátů chinazolinu vykazuje antimikrobiální aktivitu vůči celé řadě bakterií, virů, plísní a parazitů. Stříbrné soli chinazolinu jsou poměrně aktivní *in vitro* proti celé řadě patogenních mikrobiálních kmenů.¹

Velmi dobře byl prozkoumán právě antibakteriální potenciál. Známostou savčí patogenní bakterií je *Chlamydia trachomatis* a *Chlamydophila pneumoniae*, které patří do čeledi

Chlamydiaceae. *Chlamydia trachomatis* má na svědomí onemocnění jako jsou oční a plicní infekce, a také pohlavně přenosné choroby. *Chlamydophila pneumoniae* zase způsobuje zejména pneumonie. Chlamydie jsou obecně zodpovědné za zvýšené riziko mimoděložního těhotenství nebo dokonce až neplodnosti u žen. Některé deriváty chinazolinu obsahující thiolové a thiazolové skupiny vykazují vysokou antichlamydiovou aktivitu (obrázek 8).¹ Mezi komerčně používané antimykotika ze skupiny triazolových derivátů chinazolinu patří albakonazol (7-chlor-3-[(2*R*,3*R*)-3-(2,4-difluorfenyl)-3-hydroxy-4-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]chinazolin-4-on), který vykazuje rozsáhlou antibakteriální aktivitu (obrázek 9).⁹



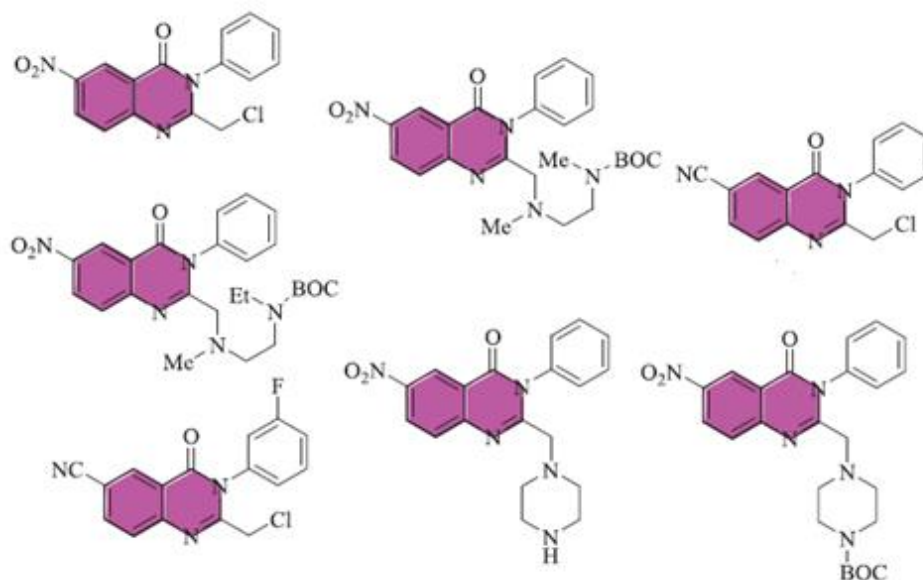
Obrázek 8: Deriváty chinazolinu vykazující antichlamydiové účinky. Chinazolinové jádro označeno barevně (převzato z 1).



Obrázek 9: Albakonazol.

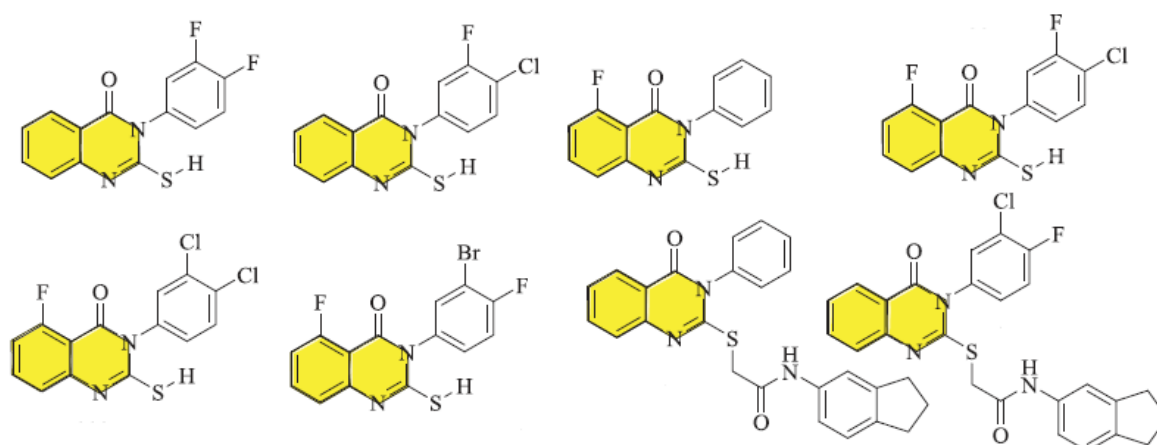
V rámci studie, která se zabývala antivirovou aktivitou derivátů chinazolinonu, se ukázaly účinnými 6-substituované chinazolinony (obrázek 10). Tyto deriváty byly syntetizovány a zkoumány z hlediska jejich antivirotických účinků vůči viru venezuelské koňské encefalitidy (VEEV), který způsobuje závažné neurologické poruchy u lidí i koní. U lidí se onemocnění projevuje horečkou, bolestmi hlavy a encefalidou různého stupně,

v krajních případech může být i smrtelné. Virus se přenáší prostřednictvím komárů, ale možný je i přenos prostřednictvím aerosolu. Syntetizované 6-substituované chinazolinony inhibují virovou replikaci prostřednictvím nsP2 helicázy. Jedná se o virově specifický mechanismus účinku, což znamená, že sloučeniny cílí pouze na virus, a ne na hostitele.¹



Obrázek 10: Strukturální vzorce derivátů chinazolinonu s antivirovými účinky. Chinazolinové jádro označeno barevně (převzato z 1).

Studie prokázaly antivirotické účinky některých derivátů chinazolinu (obrázek 11) také vůči některým typům flavivirů (ať už lidské či zvířecí patogeny), kam patří například virus žluté zimnice, virus Japonské encefalitidy, virus klíšťové encefalitidy, virus hepatitidy C, virus dengué nebo virus průjmu skotu.¹

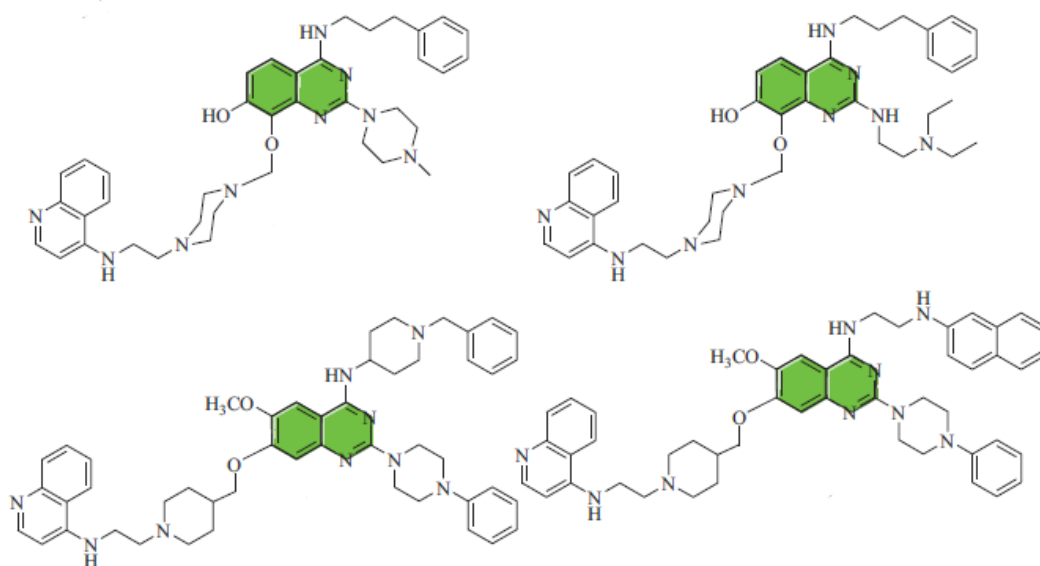


Obrázek 11: Příklady derivátů chinazolinonu vykazujících antivirové účinky, a to zejména vůči některým typům flavivirů. Chinazolinové jádro označeno barevně (převzato z 1).

V oblasti lékařství a farmacie je jedním z velmi diskutovaných témat rakovina a snaha najít co nejúčinnější, nejšetrnější a ideálně i co nejlevnější léčivo. Chinazolinové deriváty jsou i v této oblasti velmi atraktivními látkami s jistým potenciálem využití.

Enzym DNA methyltransferáza (DNMT) je zodpovědná za metylaci sekvence DNA pomocí S-adenosylmethioninu jako donoru methylu. DNMT jsou velmi důležité z hlediska vývoje nových protinádorových léčiv. Mezi tři katalyticky aktivní DNMT patří DNMT1, DNMT3A a DNMT3B, přičemž DNMT1 je zodpovědná za průběh methylace DNA při replikaci a DNMT3A spolu s DNMT3B jsou zase zodpovědné za metylaci DNA *de novo*. Inhibitory těchto DNMT vykazují silný potenciální účinek proti rakovině, zejména proti rakovině tlustého střeva, jater, prsu, ledvin, neuroblastomu nebo melanomu.¹

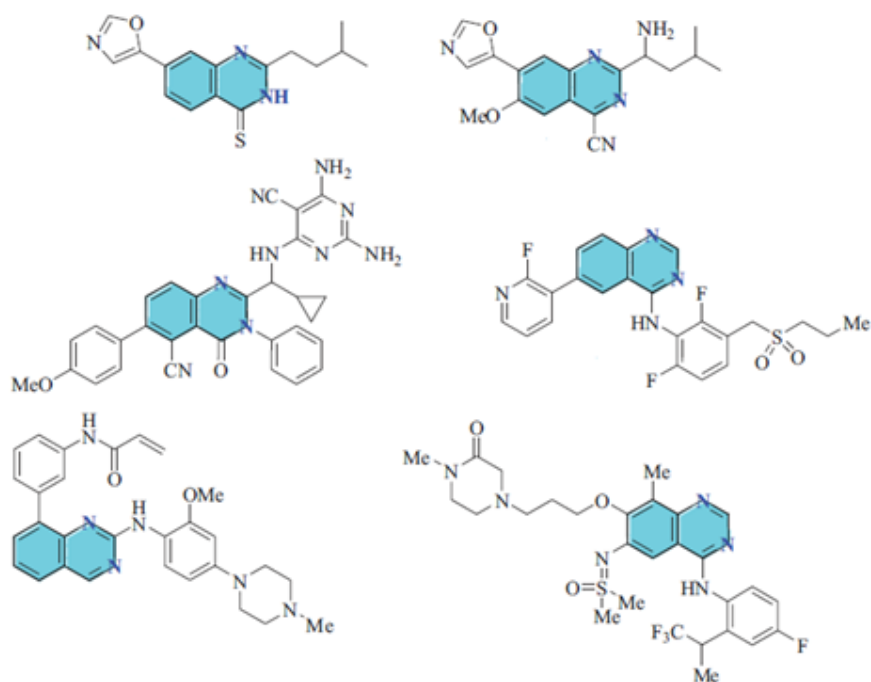
U syntetických sloučenin derivátů chinazolinu (obrázek 12) s protinádorovým potenciálem byla hodnocena jejich antiproliferační aktivita vůči lidským leukemickým buňkám a dle studie se ukázalo, že již při nízkých koncentracích docházelo k výraznému zpomalování rakovinného růstu.¹



Obrázek 12: Vybrané deriváty chinazolinu vykazující protinádorovou aktivitu. Chinazolinové jádro označeno barevně (převzato z 1).

Některé deriváty chinazolinů (obrázek 13) působí přímo jako inhibitory proteinové receptorové tyrozinkinázy (RTK), což je skupina transmembránových receptorových proteinů, které se podílejí na intracelulární přeměně buněčného signálu, kdy se vnější podnět přenáší dovnitř buňky a dochází k nějaké buněčné odpovědi, např. v podobě buněčné proliferace. Jestliže je aktivita RTK zvýšená důsledkem nějaké mutace nebo nadměrné exprese, tak dochází

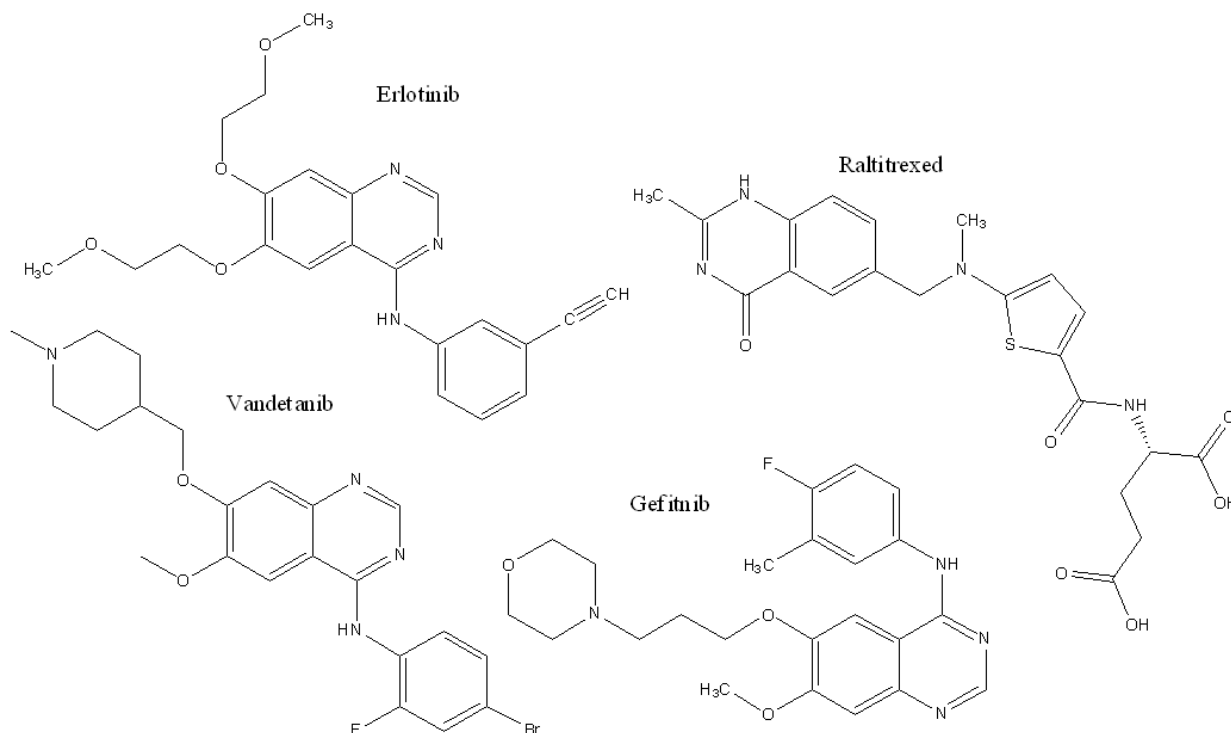
k hyperproliferaci, která má za následek mnoho poruch. Mezi tyto poruchy patří právě rakovinné bujení, ale i lupénka, ateroskleróza nebo revmatoidní artritida.¹



Obrázek 13: Příklad chinazolinových derivátů vykazujících inhibici kináz. Chinazolinové jádro označeno barevně (převzato z 1).

V rámci léčby rakoviny se cílí i na tzv. receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), který je aktivován epidermálním růstovým faktorem (EGF), jelikož je rozšířen u různých druhů rakoviny a je zodpovědný za proliferaci buněk, inhibici apoptózy a angiogenezi.¹ Příkladem komerčně využívaného léčiva z této skupiny je léčivo gefitinib (obrázek 14; *N*-(3-chlor-4-fluoro-fenyl)-7-methoxy-6-(3-morfolin-4-ylpropoxy)chinazolin-4-amin), známý je též pod názvem Iressa, který slouží k léčbě některých typů rakoviny, kdy se využívá jeho schopnosti inhibovat EGFR.⁹ Dalším zástupcem je erlotinib (obrázek 14; *N*-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin), který se používá k léčbě karcinomu plic, slinivky břišní a několika dalších typů rakoviny. Funguje jako inhibitor tyrozinkinázy, která působí na EGFR, čímž navazuje na gefitinib, který byl prvním léčivem tohoto typu. Erlotinib se specificky zaměřuje na tyrozinkinázu EGFR, která je vysoce exprimovaná a příležitostně mutuje u různých forem rakoviny.⁹ Léčivo vandetanib (obrázek 14; *N*-(4-bromo-2-fluorofenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinazolin-4-amin) s obchodním označením Zactima (známý také jako ZD6474) je antagonistou receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) a EGFR. Je tedy další látkou s inhibičním účinkem na tyrozinkinázy, které jsou důležitým růstovým faktorem u některých typů rakoviny štítné žlázy.⁹

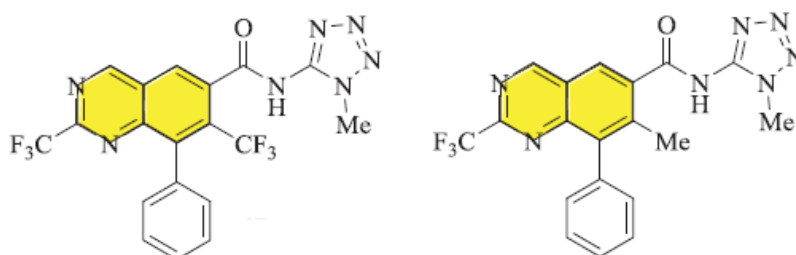
Při léčbě rakoviny chemoterapií se také používá léčivo raltitrexed (obrázek 14; obchodní název Tomudex; *N*-[(5-{methyl[(2-methyl-4-oxo-1,4-dihydrochinazolin-6-yl)methyl]amino}-2-thienyl)karbonyl]-L-glutamová kyselina). Raltitrexed se používá k v léčbě kolorektálního karcinomu již od roku 1998. Působí tak, že inhibuje dihydrofolát reduktázu, což je enzym používaný při syntéze tetrahydrofolátu, čímž znemožňuje syntézu thymidylátu. Tím, že inhibuje tvorbu prekurzorů pyrimidinových nukleotidů, zabraňuje tvorbě DNA a RNA, které jsou nezbytné pro růst a přežití normálních, ale i nádorových buněk.⁹



Obrázek 14: Strukturální vzorce léčiv na bázi chinazolinu: erlotinib, raltitrexed, vandetanib a gefitinib.

Studie také ukázaly, že chinazoliny obsahující ve své struktuře indol vykazují protizánětlivé účinky.¹

U tetrazolových derivátů chinazolinů (obrázek 15) bylo zjištěno, že působí jako účinné herbicidy proti plevelům potlačujícím růst hospodářských plodin.¹



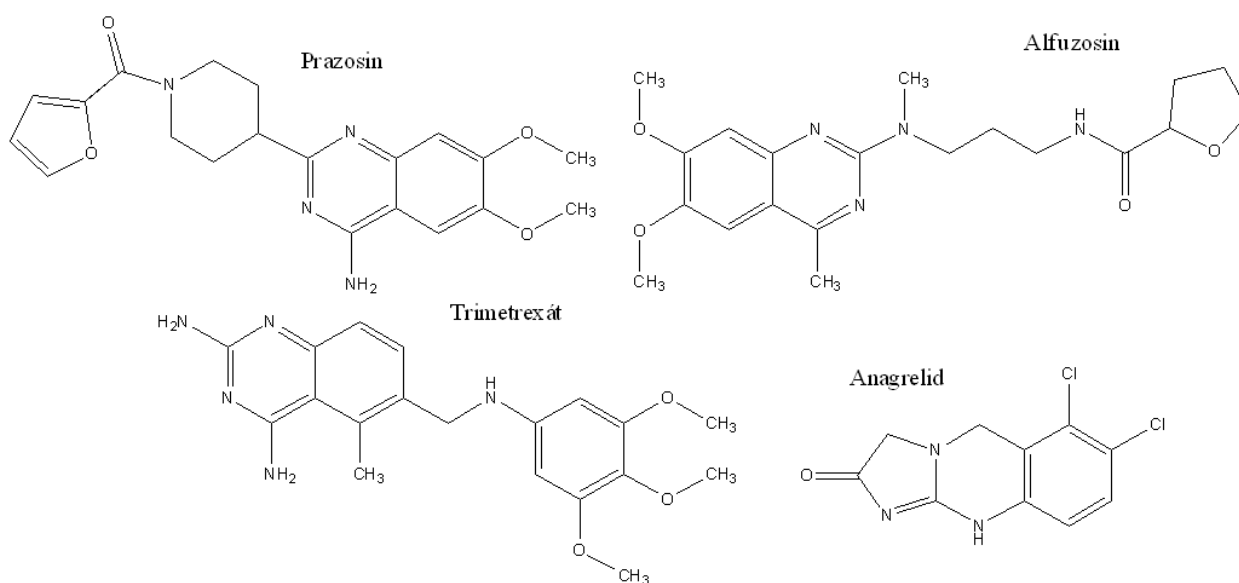
Obrázek 15: Tetrazolové chinazolinové deriváty s herbicidními účinky. Chinazolinové jádro označeno barevně (převzato z 1).

V klinické praxi se používá vícero dalších léčiv na bázi chinazolinu. Prazosin (obrázek 16; obchodní názvy: Minipress, Vasoflex, Pressin; 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin-4-amin) je lék tlumící činnost sympatického nervového systému, díky čemuž se používá k léčbě vysokého krevního tlaku. Řadí se do skupiny α -adrenergických blokátorů, které krevní tlak snižují tím, že uvolňují cévy. Prazosin je konkrétně selektivní pro α -1-receptory, které jsou zodpovědné za vazokonstrikční účinek noradrenalinu, který by za normálních okolností krevní tlak zvyšoval. Blokování těchto receptorů vede ke snížení krevního tlaku.⁹

Alfuzosin (obrázek 16; obchodní názvy: UroXatral, Urion, Xatral, Alfetim; *N*-[3-[(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-methyl-amino]propyl]tetrahydrofuran-2-karboxamid) se využívá k léčbě benigní hyperplazie prostaty (BPH) a působí tak, že uvolňuje svaly v prostatě a v hrdle močového měchýře, což následně usnadňuje močení.⁹

Trimetrexát (obrázek 16; 5-methyl-6-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)aminomethyl]chinazolin-2,4-diamin) je léčivo, které se používá k léčbě kožních lymfomů. Testuje se i jeho účinnost jako antiparazitární látky proti pneumocystové pneumonii u pacientů s AIDS.⁹

Anagrelid (obrázek 16; obchodní název: Agrylin; 6,7-dichlor-1,5-dihydroimidazo(2,1-b)chinazolin-2(3*H*)-on) se používá k léčbě esenciální trombocytózy (ET) neboli nadprodukce krevních destiček. Taktéž se používá při léčbě chronické myeloidní leukemie. Anagrelid inhibuje zrání krevních destiček z megakaryocytů, ale přesný mechanismus účinku není jasný. Ví se, že je inhibitorem fosfodiesterázy.⁹



Obrázek 16: Strukturální vzorce léčiv na bázi chinazolinu: prazosin, alfuzosin, trimetrexát, anagrelid.

Proquazon (obrázek 17; obchodní název: Biarison; 1-isopropyl-7-methyl-4-fenylchinazolin-2(1*H*)-on) je nesteroidní protizánětlivé léčivo.⁹

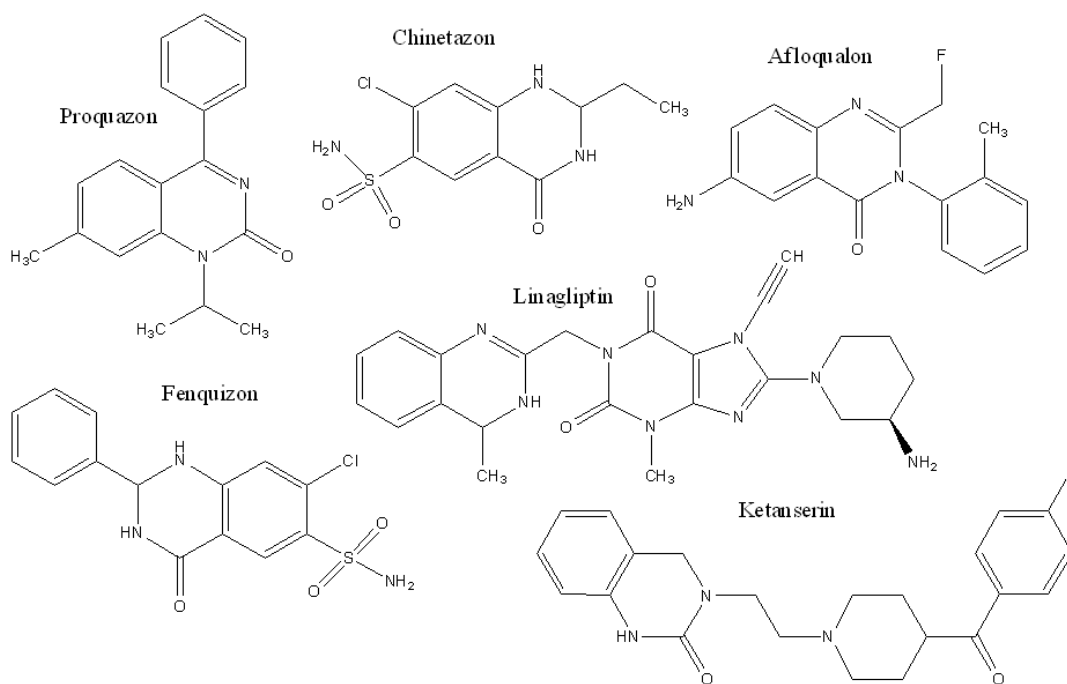
Chinetazon (obrázek 17; obchodní název: Hydromox; 7-chlor-2-ethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-sulfonamid) je thiazidové diuretikum používané k léčbě hypertenze, nicméně se u něj vyskytují časté nežádoucí účinky, jako jsou závratě, sucho v ústech, nevolnost a nízká hladina draslíku.⁹

Afloqualon (obrázek 17; obchodní název: Arofuto; 6-amino-2-(fluormethyl)-3-(2-methylfenyl)chinazolin-4-on) je léčivo, které má sedativní a svalově relaxační účinky. Nicméně jako vedlejší účinek způsobuje fotosenzibilizaci, která může mít za následek kožní problémy, jako je třeba dermatitida.⁹

Fenquizon (obrázek 17; obchodní název: Idrolon; 7-chlor-4-oxo-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-sulfonamid) se používá jako diuretikum. Používá se zejména při léčbě hypertenze a otoků.⁹

Linagliptin (obrázek 17; obchodní název: Ondero; 8-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylchinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion) je DPP-4 inhibitor, který byl vyvinut v rámci výzkumu diabetu II. typu. Výsledky klinické studie potvrdily, že lék opravdu dokáže účinně snižovat hladinu cukru v krvi.⁹

Ketanserin (obrázek 17; 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-1*H*-chinazolin-2,4-dion) je selektivním antagonistou serotoninových receptorů (váže se na serotoninové receptory, ale neaktivuje je) se slabými vlastnostmi blokace adrenergických receptorů. Způsobuje inhibici agregace krevních destiček a používá se při léčbě akutní nebo chronické cévní hypertenze. Zejména u starších pacientů je dobře snášen a je účinný.⁹



Obrázek č. 17: Strukturální vzorce léčiv na bázi chinazolinu: proquazon, chinetazon, afloqualon, linagliptin, fenquizon, ketanserin.

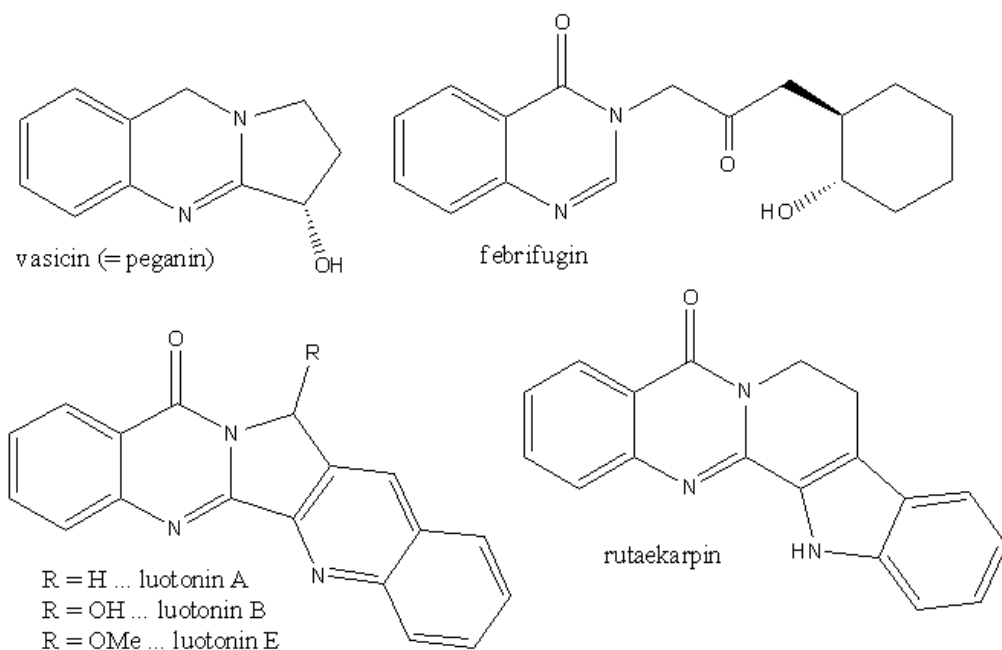
2 Alkaloidy obsahující chinazolinové jádro

Alkaloidy obsahující chinazolinové jádro tvoří malou, ale velmi významnou skupinu přírodních látek. Spousta alkaloidů na bázi chinazolinu vykazuje biologickou aktivitu, která se využívá a zkoumá v oblasti lékařství a farmacie. Dosud bylo izolováno přibližně 150 přirozeně se vyskytujících chinazolinových alkaloidů z řady různých rostlinných čeledí, ale i z živočichů a mikroorganismů.^{4,8}

V roce 1888 byl z *Adhatoda vasica* (později i z dalších druhů) izolován první chinazolinový alkaloid vasicin (obrázek 18), který je totožný s alkaloidem peganin, jenž byl izolován z *Peganum harmala* a zjistilo se, že má akaricidní účinky (používá se k hubení roztočů).⁴

V padesátých letech 20. století začalo komplexnější studium chinazolinových alkaloidů poté, co byl objeven nový chinazolinový alkaloid febrifugin (obrázek 18) s antimalarickými účinky. Tento alkaloid byl izolován z asijské rostliny *Dichroa febrifuga*.⁴

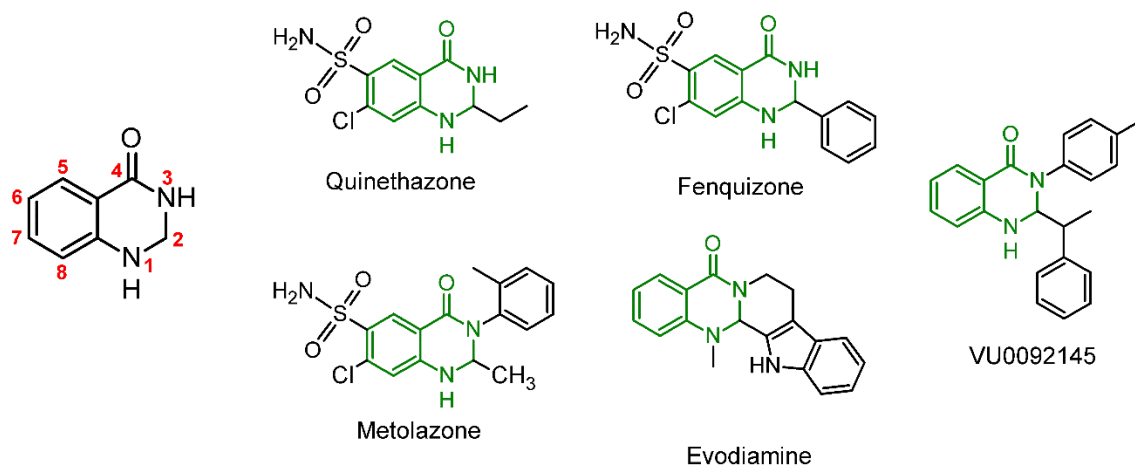
Jak již bylo uvedeno, v současné době je objevena celá řada chinazolinových alkaloidů. Z těch nejznámějších můžeme jako příklad uvést třeba luotonin (A, B a E), vykazující protinádorovou aktivitu a rutaekarpin (obrázek 18). Rutaekarpin byl izolován z rostliny *Evodia rutaecarpa* a ukázalo se, že vykazuje protinádorovou, protizánětlivou a antitrombotickou aktivitu.⁴



Obrázek 18: Chinazolinové alkaloidy: vasicin, febrifugin, luotonin a rutaekarpin.

3 Sloučenina 2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-on

2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-on (zkráceně DHQ) patří do třídy heterocyklických sloučenin, které obsahují chinazolinové jádro obsahující dva atomy dusíku. Tato sloučenina představuje základní strukturální složku pro nepřehledné množství biologicky aktivních sloučenin.¹¹ Z tohoto důvodu je strukturální motiv DHQ zařazen mezi tzv. privilegované strukturální motivy, které se vyskytují ve významných biologicky aktivních látkách a jsou jedním ze základních motivů používaných při návrhu nových potenciálních léčiv. Ve většině případů biologicky aktivních látek se jedná o deriváty DHQ substituované v poloze 2, přičemž na C2 je chirální centrum. Na obrázku 19 je znázorněna struktura DHQ včetně číslování jednotlivých atomů a příklady léčiv obsahujících DHQ motiv.¹¹



Obrázek 19: Struktura DHQ s číslováním jednotlivých atomů a příklady léčiv obsahujících DHQ motiv.

Jako antihypertezivum, snižuje patologicky zvýšený krevní tlak, a jako diuretikum se využívají quinethazone a metolazone. Fenquizone se používá jako diuretikum. Mezi léčiva na bázi DHQ působících na centrální nervový systém patří evodiamine (stimulant) a VU0092145 (neurotransmitter).¹¹

4 Syntézní postupy derivátů 2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu

Následující kapitola pojednává o možných metodách přípravy derivátů 2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu. Příprava derivátů DHQ je velmi důležitá, protože tyto deriváty lze snadno převádět na chinazolinon a chinazolin, což jsou důležité výchozí látky pro přípravu celé řady heterocyklických sloučenin medicínského významu.¹² Na závěr této kapitoly je vloženo schéma (obrázek 20), které shrnuje syntézní postupy derivátů DHQ uvedené v podkapitolách 4.1 až 4.10. Některé níže uvedené postupy přípravy derivátů DHQ jsem využila v rámci své praktické části.

Dihydrochinazolinové deriváty lze připravit z anhydridů kyseliny isatové nebo 2-aminobenzonitrilu. Nejběžnější a nejjednodušší metodou přípravy derivátů DHQ je přímá cyklokondenzace 2-aminobenzamidu s aldehydem nebo ketonem. Jedná o přímou metodu cyklokondenzace, která vyžaduje náročné podmínky. Použitím vhodného katalyzátoru a rozpouštědla lze urychlit tvorbu produktu a dosáhnout dobrého výtěžku. V prvním kroku reakce dochází k nukleofilnímu ataku atomu dusíku z aminoskupiny na karbonylový atom uhlíku. Tento krok je urychlen přítomností katalyzátoru a vede ke vzniku hydroxylového meziprojektu. Následně odstraněním molekuly vody vzniká příslušná Schiffova báze, která podléhá intramolekulární cyklizaci z důvodu nukleofilního ataku atomu dusíku z amidové skupiny na iminový dusík.¹³

První navrhovanou metodou přípravy DHQ byla báze katalyzovaná cyklokondenzace. Nejběžněji byl jako katalyzátor použit NaOH v prostředí vodného roztoku ethanolu, případně absolutního ethanolu. Při použití anthranilamidu a aldehydu byly produkty získané ve výtěžcích 60-85 %, přičemž reakční čas byl asi 1 hodina. Při použití ethanolátu sodného bylo dosaženo podobného výtěžku až po 3-4 hodinách.¹³ Cyklokondenzace se častěji realizuje za přítomnosti kyselého katalyzátoru (např. přídavek HCl, směsi HCl a HNO₃, NaHSO₄, H₂SO₄, H₃BO₃, SOCl₂).^{14,15,16} Jako katalyzátor byl použit i elementární jód v prostředí ethyl-acetátu, iontových kapalin nebo dokonce vody. Ve vodném prostředí byl potřebný přídavek KI. Výtěžky reakcí byly v intervalu 65-95 %, přičemž reakční čas byl přes 15 hodin.^{17,18}

Přechodné kovy jsou vynikajícími katalyzátory mnoha reakcí. Studie vlivu solí přechodných kovů na průběh cyklokondenzace vedoucí ke DHQ ukázaly snížení reakčního času, někdy až na minuty, bez snížení výtěžku. Jako katalyzátory byly použity soli yttria, skandia a ytterbia, nejčastěji v podobě triflátů.¹⁹

Existuje velké množství dalších způsobů přípravy DHQ, které byly studovány z hlediska zvýšení efektivity cyklokondenzace např. použití tetrabutylamoniumbromidu v přítomnosti CuCl_2 , chloridu kyanurového v bezvodém CH_3CN při lab. t., β -cyklodextrinu ve vodě při 60 °C, β -cyklodextrinu- SO_3H ve vodě při lab. t., nanočástice oxidu grafenu ve vodném prostředí při lab. t., InBr_3 v CH_3CN při lab. t., SbCl_2 v MeOH , molekulárního jód za podmínek bez rozpouštědel, heteropolymerní nanočástice na bázi SiO_2 , $\text{CuI/L-prolin/Cs}_2\text{CO}_3$ při 100 °C. Popsány byly i metody, které zahrnují podmínky bez katalyzátorů, například při zahřívání v PEG-400 při 110 °C, ve vodě při 90 °C nebo v CH_3COOH při ozařování viditelným světlem ($h\nu > 390 \text{ nm}$).¹² Obecně lze konstatovat, že při přípravě derivátů DHQ je zapotřebí kyselého katalyzátoru.²⁰ Dále existují i modifikované postupy, které umožňují syntetizovat deriváty DHQ v iontové kapalině nebo 2,2,2-trifluorethanolu bez použití dalšího katalyzátoru.²¹ Metodika syntézy s využitím bazické iontové kapaliny jako katalyzátoru byla vypracována až v roce 2014 O. Obiaihem a spol. jako první syntéza s využitím bazického katalyzátoru.²⁰ Další zajímavou metodu přípravy derivátů DHQ představil Su W, která spočívá v reduktivní cyklizaci o-nitrobenzamidů nebo o-azidobenzamidů s aldehydy a ketony za přídavku kovového samaria a katalytického množství jódu nebo SmI_2 .²² Nevýhodou všech výše uvedených metod je, že často vyžadují buď drahé katalytické systémy a často i jejich velký přebytek, zahřívání při vysokých teplotách nebo škodlivá organická reakční média, a přesto mohou být výtěžky nízké.^{12,21}

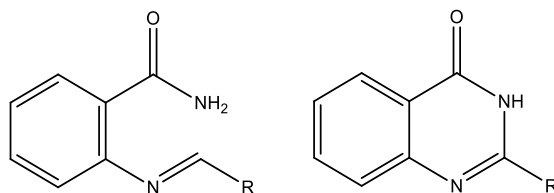
Moderní chemie se snaží vyhýbat používání škodlivých rozpouštědel a katalyzátorů, proto se hledají alternativní postupy přípravy i v oblasti derivátů DHQ. Součástí „zelené chemie“ je i snížit nebo úplně eliminovat používání nebo vznik nebezpečných látek při chemických reakcích.^{21,22}

4.1 Využití katalýzy dusičnanem yttritým

Soli přechodných kovů jsou vynikajícími katalyzátory, které se využívají velmi často v organické chemii. Ion Y^{3+} se chová jako Lewisova kyselina, díky čemuž ho lze výhodně použít při syntéze derivátů DHQ. Jak již bylo výše zmíněno, použití solí yttria, skandia a ytterbia vedlo ke zrychlení a zvýšení výtěžku reakce. Běžně se používají trifláty uvedených

kovů, ale je možné využít i jiných solí např.: $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. Při reakci dochází k cyklokondenzaci 2-aminobenzamidu s aldehydem nebo ketonem (molární poměr je 1:1) ve vhodném rozpouštědle. Produkt se během reakce vylučuje jako sraženina, takže jej lze jednoduše izolovat filtrací.¹²

Produkt cyklokondenzace s benzaldehydem, ale i s většinou dalších běžných aldehydů jako jsou 4-fluorobenzaldehyd, 4-chlorobenzaldehyd, 4-bromobenzaldehyd, 4-methylbenzaldehyd a 4-methoxybenzaldehyd, byl izolován v dobrém výtěžku. V některých případech např. reakce 2-aminobenzamidu s 3-nitrobenzaldehydem by za uvedených podmínek poskytla iminový produkt (obrázek 21) namísto kýženého cyklického produktu, a to ani při prodloužené reakční době. Vanilin (4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd) nebo stericky hůře přístupné aldehydy (2-hydroxybenzaldehyd, ethyl-2-(2-formylfenoxy)acetát nebo 2-(anthracen-9-yl-methoxy)benzaldehyd) za uvedených podmínek reagují pomalu. Dále 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd poskytuje oxidovaný produkt (obrázek 21) a reakce se skořicovým aldehydem poskytuje neoddělitelnou směs požadovaného DHQ s oxidovaným produktem.¹²



Obrázek 21: Vlevo iminový produkt a vpravo oxidovaný produkt reakce.

Tabulka 1: Reakční časy a výtěžky při použití uvedených rozpouštědel pro přípravu derivátů DHQ za použití dusičnanu yttritého jako katalyzátoru (převzato a upraveno z 12).

$Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ [mol%]	Rozpouštědlo	Čas [h]	Výtěžek [%]
10	CH ₃ CN	5	98
10	DMF	5	97
20	H ₂ O	24	86
10	EtOH	10	48
10	CHCl ₃	24	20

Z tabulky 1 můžeme vyčíst, že nejvhodnějšími rozpouštědly pro přípravu derivátů DHQ, s ohledem na uvedené výtěžky, za použití dusičnanu yttritého jako katalyzátoru jsou CH₃CN, DMF a voda. V případě použití vody jako rozpouštědla je nutné zvýšit množství katalyzátoru na 20 mol%, protože rozpustnost aromatického aldehydu ve vodě je velmi špatná, což vede k prodloužení reakčního času a nízkému výtěžku. V případě použití EtOH jakožto rozpouštědla byl výtěžek nízký z důvodu značné rozpustnosti produktu v EtOH.¹²

4.2 „Eko-friendly“ syntéza probíhající ve vodě

Voda je bezpečné, ekologické, netoxické, nehořlavé, snadno dostupné a levné rozpouštědlo. Výhodou použití vody při syntéze derivátů DHQ je jejich nízká rozpustnost ve vodě, takže produkt vzniká z reakční směsi jako sraženina. Produkt proto lze účinně izolovat filtrací. V literatuře je popsáno vícero postupů syntéz derivátů DHQ s využitím vody jako jediného rozpouštědla, případně s přidavkem jiného rozpouštědla. Při většině postupů se používá i přidavek katalyzátoru.²¹

Studie prokázaly úspěšnou přípravu různých derivátů DHQ reakcí 2-aminobenzamidu s aromatickými aldehydy nebo ketony (molární poměr je 1:1,3) ve vodě bez použití katalyzátorů za zvýšené teploty. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu desítek minut až tří hodin (v závislosti na použitém aldehydu/ketonu). Po skončení reakce byla směs ochlazená na lab. t., přičemž se produkt vyloučil z reakční směsi v podobě prášku, který byl izolován filtrací, a následně přečištěn rekrystalizací z EtOH.^{11,21}

Tato metoda byla testována s aromatickými aldehydy, heterocyklickými aldehydy a alifatickými aldehydy nebo ketony za uvedených podmínek při refluxu (tabulka 2). Většina reakcí probíhala ve většině případů s vysokým výtěžkem i bez použití katalyzátoru. Všechny aromatické aldehydy obsahující elektron-akceptorní skupinu (-NO₂) či elektron-donorovou skupinu (-Cl, -CH₃, OCH₃, -(CH₃)₂N, -OH) byly vhodné pro tuto reakci. Například heterocyklický aldehyd furfural poskytoval očekávaný produkt až po 3 hodinách ve středních hodnotách výtěžku. Naopak alifatické aldehydy (propionaldehyd a fenylacetaldehyd) požadovaný produkt neposkytly.²¹

Tabulka 2: Přehled reakčních časů, procentuálních výtěžků a b. t. pro uvedené aldehydy a jeden keton při reakci s 2-aminobenzamidem ve vodě za refluxu (převzato z 21).

R_1	R_2	Time (h)	Yield (%)	Mp (°C)
				Found
C_6H_5-	H	0.5	95	225–227
2- $NO_2-C_6H_4-$	H	3	95	190–192
3- $NO_2-C_6H_4-$	H	0.5	98	190–192
4- $NO_2-C_6H_4-$	H	0.7	99	198–200
2- $Cl-C_6H_4-$	H	0.7	99	203–205
4- $Cl-C_6H_4-$	H	1	94	206–207
2,4- $Cl_2-C_6H_3-$	H	0.7	95	167–169
4- $CH_3-C_6H_4-$	H	1	73	223–225
4- $OCH_3-C_6H_4-$	H	0.8	93	184–186
4- $(CH_3)_2N-C_6H_4-$	H	1.5	97	206–208
2- $OH-C_6H_4-$	H	0.5	94	221–223
4- $OH-C_6H_4-$	H	1	85	>300
4- $OH-3-OCH_3-C_6H_3-$	H	0.2	85	226–227
2-Furyl-	H	3	51	160–161
CH_3CH_2-	H	20	0	–
$C_6H_5CH_2-$	H	20	0	–
– $(CH_2)_5-$ (spirocyclohexanyl)	–	10	94	220–222
C_6H_5-	CH_3	27	73	222–224

Podrobný mechanismu reakce není prozkoumaný, lze jen předpokládat, že vznik produktů může souviset s vodíkovými vazbami vytvořenými mezi karbonylovou skupinou a molekulou vody.²¹

Výhodou tohoto postupu jsou vysoké výtěžky, jednoduché zpracování a postup šetrný k životnímu prostředí.²¹

4.3 Bazicky katalyzovaná cyklokondenzace v DMSO

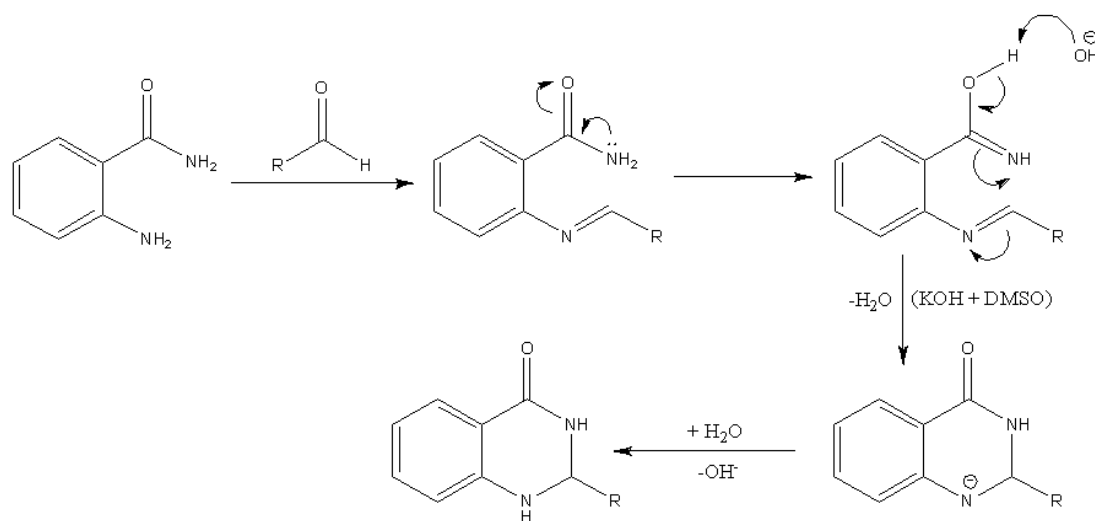
Nevýhodou používání katalyzátorů na bázi solí přechodných kovů je vysoká cena a možnost kontaminace finálního produktu. Uvedená metoda je založena na reakci 2-aminobenzamidu s aldehydem (molární poměr je 1:1,2) s použitím DMSO jakožto rozpouštědla. Reakce byly provedeny za lab. t., přičemž reakční čas se odvíjel podle použitého aldehydu. Produkty byly z reakční směsi izolovány extrakcí, přičemž některé produkty bylo nutno následně přecistit sloupcovou chromatografií.²⁰

Tabulka 3: Přehled reakčních časů a výtěžků při použití různých bází případně katalyzátoru (převzato z 20).

Catalyst (mg)	Base	Solvent	Time (h)	Yield (%)
Effect of Catalyst				
CuNPs/NC (20)	–	DMSO	24	20
CuNPs/NC (20)	K ₂ CO ₃ (1 mmol)	DMSO	24	30
CuNPs/NC (20)	Ca ₂ CO ₃ (1 mmol)	DMSO	24	30
CuNPs/NC (20)	Cs ₂ CO ₃ (1 mmol)	DMSO	9	90
CuNPs/NC (20)	KOH (1 mmol)	DMSO	30 min	99
Effect of Basic Catalyst				
–	KOH (1 mmol)	DMSO	30 min	99
–	NaOH (1 mmol)	DMSO	30 min	75
–	K ₂ CO ₃ (1 mmol)	DMSO	30 min	00
–	Cs ₂ CO ₃ (1 mmol)	DMSO	7	70
–	ESP (20 mg)	DMSO	10	00
–	WEB (2 mL)	DMSO	10	00
–	[OMIM]OH (2 mL)	–	3	00
–	DABCO (1 mmol)	DMSO	3	10
–	Et ₃ N (1 mmol)	DMSO	3	20
Effect of Solvent				
–	KOH (1 mmol)	EG	3	45
–	KOH (1 mmol)	EtOH	10	50
–	KOH (1 mmol)	H ₂ O	3	50
–	KOH (1 mmol)	DMF	20 min	85
–	KOH (1 mmol)	DMA	20 min	90
Effect of Concentration of KOH				
–	KOH (0.01 M)	–	30 min	10
–	KOH (0.01 M)	DMSO	30 min	25
–	KOH (0.1 M)	DMSO	30 min	85
–	KOH (0.2 M, 0.4 mmol)	DMSO	30 min	95
–	KOH (0.2 M)	DMF	30 min	30
–	KOH (0.2 M)	DMA	30 min	75
–	KOH (0.3 M)	DMSO	30 min	95

Ze studie optimalizace podmínek reakce (tabulka 3) se zjistilo, že nejvhodnější je z hlediska výtěžku kombinace KOH (0,2 M) a DMSO, kdy se dosáhlo výtěžku 95 %, a to za poměrně krátký reakční čas 30 minut.²⁰

Byl prozkoumán i reakční mechanismus (obrázek 22), kdy je reakce zahájena tvorbou meziprojektu Schiffovy báze mezi aldehydem a 2-aminobenzamidem. Následuje delokalizace volného elektronového páru (VEP) z atomu dusíku na elektrofilní atom uhlíku a deprotonace OH⁻ iontem a vytvoření pyrimidinového cyklu.^{11,20}



Obrázek 22: Schéma reakčního mechanismu syntézního postupu přípravy derivátů DHQ s využitím KOH/DMSO.

4.4 Syntéza katalyzovaná chloridem cínatým v tavenině

Syntézní postup je založen na reakci směsi anhydridu kyseliny isatové, aldehydu a octanu amonného (molární poměr je 1:1:1,2) s přidavkem $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ při 110 °C. Reakční čas se odvíjí podle použitého aldehydu. Produkt byl přečištěn rekrystalizací z EtOH.¹⁰

V rámci optimalizace průběhu reakce se zkoumal vliv množství $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a reakční teploty (tabulka 4). Nejvyšších výtěžků bylo dosaženo při použití 20mol % $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a teploty 110 °C.¹⁰

Tabulka 4: Vliv množství katalyzátoru a teploty na průběh reakce isatoanhydridu s *p*-Cl-benzaldehydem a NH_4OAc (převzato a upraveno z 10).

Katalyzátor [mol%]	Teplota [°C]	Čas [min]	Výtěžek [%]
---	110	90	trace
5	110	80	59
10	110	60	68
15	110	50	80
20	110	40	88
25	110	40	88
30	110	40	88
20	120	40	88
20	90	50	73
20	80	60	60
20	25	60	trace

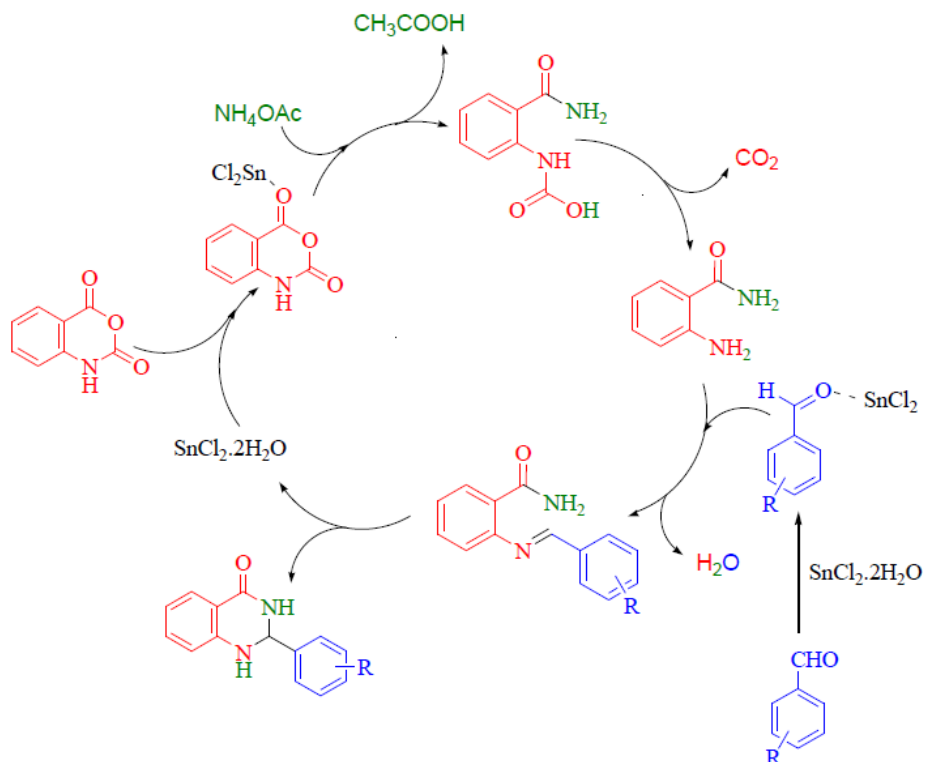
Produkty byly získané ve vysokých výtěžcích, přičemž reakční čas byl poměrně krátký (tabulka 5).¹⁰

Tabulka 5: Přehled jednotlivých reakčních časů, výtěžků a b. t. pro různé deriváty DHQ (převzato z 10).

R	Time (min)	Yield (%)	Melting Point (°C)	Reported Melting Point ^{ref} (°C)
H	40	92	218–221	218–220
2,4-(OCH ₃) ₂	50	89	222–225	224–227
4-OCH ₃	48	90	190–192	188–191
2,4-(Cl) ₂	52	82	163–165	162–164
4-Cl	40	88	208–211	207–211
4-CH ₃	40	91	226–229	225–227
4-Br	45	90	198–200	197–199
2- Cl	51	80	204–207	203–205
4-F	35	92	192–195	193–195
3-Br	40	91	185–188	184–187
4-OH	50	83	277–280	278–280
3-OH	50	84	224–227	226–228
3-Cl	40	91	185–188	186–189
2-OH	55	80	208–211	210–213

Předpokládaný mechanismus reakce je znázorněn na obrázku 23. Prvním krokem je kondenzace isatoanhydridu s octanem amonným. Následuje dekarboxylace za vzniku

odpovídajícího anthanilamidu, kdy aminoskupina následně kondenzuje s arylaldehydem za vzniku iminu, který podléhá cyklizační reakci za vzniku příslušného derivátu DHQ.¹⁰



Obrázek 23: Navrhovaný mechanismus reakce (převzato z 10).

Výhodou této vícesložkové reakce je vynechání rozpouštědel, takže se jedná o lehce „eko-friendly“ syntézu. Také se jedná o poměrně snadný postup s mírnými reakčními podmínkami, krátkou reakční dobou a dobrými až vysokými výtěžky.¹⁰

4.5 Katalýza jílovým materiálem

V rámci této syntézy se vychází z 2-aminobenzamidu, který reaguje s různě substituovaným benzaldehydem (molární poměr je 1:1) za použití jílového katalyzátoru v prostředí acetonitrilu za laboratorní teploty. Jílový katalyzátor má tu výhodu, že je levný, neškodný, recyklovatelný, účinný a snadno oddělitelný od reakční směsi pouhou filtrací.²²

Během optimalizace reakce (tabulka 6) bylo vyzkoušeno několik typů rozpouštědel a za nejvhodnější z nich byl zvolen právě acetonitril, který poskytoval kýžený produkt ve vysokém výtěžku, a to bez vedlejších produktů. Při použití DCM a MeOH nebylo pozorováno zvýšení výtěžnosti a vznikaly vedlejší produkty reakce, které nebyly dále identifikovány. Ve vodě se získalo nižších výtěžků a prodloužil se reakční čas.²²

Tabulka 6: Vliv rozpouštědla na reakční čas a výtěžek při reakci 2-aminobenzamidu s 4-chlorobenzaldehydem za katalýzy jílem (10 %, w/w) za lab. t. (převzato a upraveno z 22).

Rozpouštědlo	Čas [min]	Výtěžek [%]
Acetonitril	10	99
DCM	15	96
Methanol	30	94
<i>n</i> -butanol	20	92
Toluen	30	85
Chloroform	30	93
Voda	45	84

Jak ukazuje tabulka 7, tak bylo vyzkoušeno několik typů různých jíků, kdy montmorilonit KSF vykazoval nejlepší aktivitu z hlediska vysokého výtěžku bez vedlejších produktů a mohl být recyklován nejméně šestkrát s excelentním výtěžkem požadovaného produktu v každém cyklu. Nicméně všechny uvedené jílové katalyzátory vykazují velmi dobrou katalytickou aktivitu pro uvedenou reakci, ale spolu s požadovaným produktem byly pozorovány i neidentifikované vedlejší produkty, s výjimkou právě montmorilonitu KSF.²²

Tabulka č. 7: Porovnání vlivu jednotlivých jílových katalyzátorů (10 %, w/w) a podmínek na reakční čas a výtěžek reakce 2-aminobenzamidu s 4-chlorobenzaldehydem za lab. t. (převzato a upraveno z 22).

Katalyzátor	Reakční podmínky	Čas	Výtěžek [%]
Celulóza-SO ₃ H	Acetonitril, lab. t.	50 min	92
KAl(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O	EtOH, reflux	4 h	88
H ₂ SO ₄ na SiO ₂	Voda, reflux	4 h	86
Kyselina octová	Reflux	2,5 h	79
Amberlyst 120	Acetonitril, lab. t.	160 min	80
KSF	Acetonitril, lab. t.	20 min	99
K 10	Acetonitril, lab. t.	35 min	95
KAOLIN	Acetonitril, lab. t.	30 min	95

Na základě optimalizovaných podmínek se ukázalo, že 2-aminobenzamid reaguje za výše uvedených podmínek s různými aldehydy v dobrém až výborném výtěžku nezávisle na tom, zda je jedná o aldehyd s elektron-donorovými nebo elektron-akceptorovými (např. -NO₂) skupinami.²²

Výhodou této metody je například snadná manipulace, separace, recyklace, ekologicky bezpečná likvidace, snadná dostupnost i nízká cena. Jílové materiály se v přírodě vyskytují hojně a jejich velký povrch, sorpční a iontově výměnné vlastnosti jsou již desítky let využívány

právě pro katalytické aplikace. Proto jsou jily vhodnou náhradou homogenních i drahých heterogenních katalyzátorů.²²

4.6 Syntéza katalyzovaná dusičnanem amonno-cerickým

Dusičnan amonno-cerický (CAN) je univerzální oxidační činidlo, které se široce používá v organické syntéze díky jeho řadě výhod, například vysoká reaktivita, komerční dostupnost, snadná manipulace a stabilita v různých rozpouštědlech. Hlavní nevýhodou CAN je jeho špatná rozpustnost v běžných organických rozpouštědlech, proto je vhodnou alternativou rozpouštědla voda. Používán se ke katalýze reakcí vedoucích ke tvorbě vazeb C-C, C-O, C-N a C-S.²³

V případě přípravy derivátů DHQ se jedná o mechanochemickou syntézu spočívající v rozetření 2-aminobenzamidu s aldehydem nebo ketonem (molární poměr je 1:1) ve třecí misce v přítomnosti CAN a vody. Po řádném rozetření směsi (12 minut) za lab. t. se směs zahřívá na 60 °C. Po skončení reakce se nechá reakční směs ochladit, zfiltruje se, promyje vodou a vzniklý pevný produkt se vysuší. Rekrystalizaci lze provést z EtOH.²³

Krok tření, resp. rozmělnění směsi je pro tuto konverzi klíčový, při vynechání třecí fáze v tomto syntézním postupu, se zjistila velmi nízká výtěžnost.²³

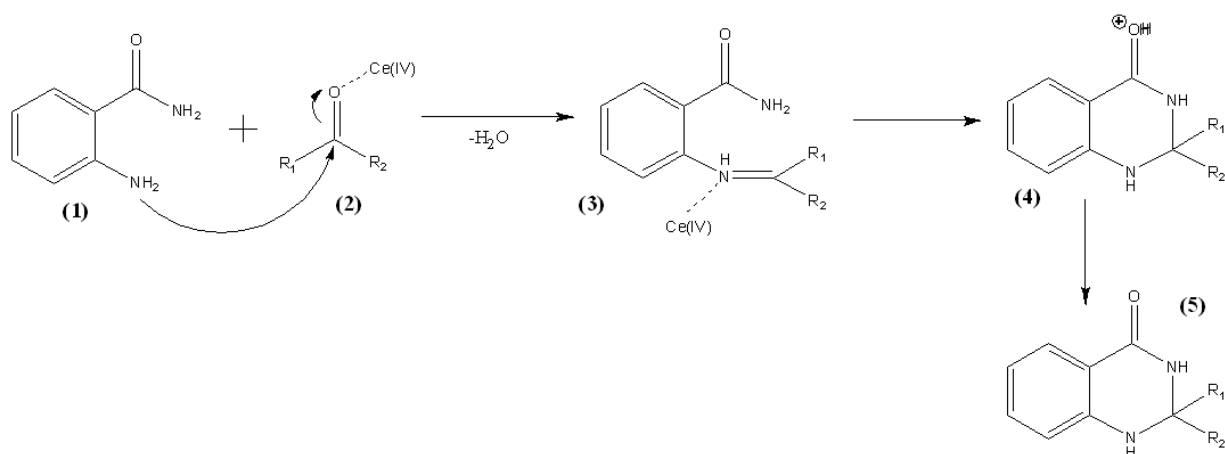
V rámci optimalizace reakce se zkoušely různé reakční teploty, různá množství katalyzátoru CAN a vody. Dle tabulky 8 je vidět, že reakční teplota měla značný vliv na výtěžnost. Zjistilo se, že nejlepší konverze probíhá při teplotě 60 °C, a to za přítomnosti 0,5-10 mol% CAN a 2 mL vody. Ideální reakční čas se malinko liší v závislosti na zvoleném aldehydu či ketonu.²³

Tabulka 8: Vliv teploty, množství kat., množství vody a reakčního času při zahřívání směsi na výtěžek reakce (*reakční směs se nejprve 0,2 h roztírala ve třecí misce za lab. t., převzato a upraveno z 23).

Teplota [°C]	Katalyzátor [mol%]	Voda [mL]	Doba zahřívání [h]*	Výtěžek [%]
20	0,5	2	1,5	13
40	0,5	2	1,5	67
60	0,5	2	1,5	94
80	0,5	2	1,0	88
60	1,0	2	1,5	96
60	0,2	2	1,5	62
60	0,5	2	1,5	trace
60	0,5	0	1,5	75
60	0,5	1	1,5	87
60	0,5	3	1,5	83

Zkoumal se i rozsah a omezení této reakce, kdy se zjistilo, že reakce nejlépe probíhá s aromatickými aldehydy, které mohou nést jak elektron-donorové skupiny, tak elektron-akceptorové skupiny, současně nebyl pozorován sterický vliv na výtěžnost reakce. Ketony poskytovaly produkty v nižších výtěžcích než aromatické aldehydy. Alifatické aldehydy nevedly k požadovaným produktům.²³

Obrázek 24 vystihuje mechanismus reakce, která začíná kondenzací 2-aminobenzamidu (1) s aldehydem/ketonem (2) za přítomnosti katalyzátoru. Amidová část vzniklého meziproduktu (3) je pravděpodobně aktivována pomocí Ce^{4+} . Následně meziprodukt (3) prochází intramolekulárním nukleofilním atakem dusíku na iminovém uhlíku a přenosem protonu na výsledný produkt (5).²³



Obrázek 24: Schéma reakčního mechanismu pro syntézu derivátů DHQ za kat. dusičnanem amonno-ceritickým.

Výhodou tohoto syntézního postupu je jeho jednoduchost, rychlost a šetrnost k životnímu prostředí, protože nevyužívá organická rozpouštědla.²³

4.7 Syntéza katalyzovaná $FeCl_3/Al_2O_3$

Následující syntézní postup vychází z anhydridu kyseliny isatové, který reaguje s aromatickým aldehydem a octanem amonným za katalýzy $FeCl_3/AlCl_3$ pod zpětným chladičem. Jako rozpouštědlo se používá *tert*-butanol. Po ukončení reakce byl katalyzátor oddělen filtrací, přičemž produkt byl izolován z filtrátu a přečištěn chromatografií. Uvedeným postupem byly produkty získány v dobrých až vynikajících výtěžcích.²⁴

V rámci optimalizace se zkoumalo, jaký vliv na kondenzaci má rozpouštědlo, množství katalyzátoru a molární poměry reaktantů.²⁴

Z tabulky 9 můžeme vyčíst, že v rámci použitých rozpouštědel si nejlépe vedl *tert*-butanol, vzhledem k výtěžku reakce. Dobrého výtěžku se dosáhlo i za použití ethyl-acetátu,

naopak velmi nízké výtěžky se získaly při použití *n*-propanolu, *n*-butanolu a v prostředí bez rozpouštědla.²⁴

Tabulka 9: Závislost použitého rozpouštědla na výtěžek reakce* (převzato a upraveno z 24).

Rozpouštědlo	Čas [h]	Výtěžek [%]
bez rozpouštědla	3	19
MeOH	3	26
<i>n</i> -propanol	3	12
<i>n</i> -butanol	3	17
EtOH	3	51
CH ₂ Cl ₂	3	58
THF	3	58
CHCl ₃	3	60
H ₂ O	3	62
1,4-dioxan	3	72
DMF	3	69
ethyl-acetát	3	81
<i>tert</i> -butanol	3	92

*Experimentální podmínky: anhydrid kyseliny isatové (2 mmol), benzaldehyd (2,4 mmol), NH₄OAc (3,2 mmol) a FeCl₃/Al₂O₃ (100 mg) v 10 mL rozpouštědla (dle tabulky), reflux.

V tabulce 10 můžeme vidět, že s množstvím použitého katalyzátoru rostl i výtěžek reakce. Nicméně za ideální množství katalyzátoru bylo zvoleno 100 mg, jelikož další množství kat. nemělo na výtěžnost reakce vliv.²⁴

Tabulka 10: Vliv množství katalyzátoru na výtěžnost reakce* (převzato a upraveno z 24).

FeCl ₃ /neutrál. Al ₂ O ₃ [mg]	Čas [h]	Výtěžek [%]
0	3	65
20	3	85
40	3	86
60	3	90
80	3	91
100	3	92
120	3	92

*Experimentální podmínky: anhydrid kyseliny isatové (2 mmol), benzaldehyd (2,4 mmol), NH₄OAc (3,2 mmol), 10 mL *tert*-butanolu a reflux.

Jako poslední se zkoumalo, jaký je vhodný ideální poměr reaktantů s ohledem na maximální výtěžnost reakce. Dle tabulky 11 můžeme konstatovat, že nejlepších výtěžků se dosáhlo v případech, kdy byly reaktanty: anhydrid kyseliny isatové/aldehyd (zde benzaldehyd)/NH₄OAc v molárních poměrech 1:1,2:1,6, dále v poměru 1:1,2:1,8 a v poměru 1:1,3:1,8.²⁴

Tabulka 11: Vliv molárních poměrů reaktantů na výtěžek reakce (převzato a upraveno z 24).

Molární poměr*	Čas [h]	Výtěžek [%]
1,0 : 1,0 : 1,6	3	87
1,0 : 1,0 : 1,8	3	73
1,0 : 1,1 : 1,6	3	89
1,0 : 1,1 : 1,8	3	90
1,0 : 1,2 : 1,0	3	79
1,0 : 1,2 : 1,2	3	83
1,0 : 1,2 : 1,4	3	88
1,0 : 1,2 : 1,6	3	92
1,0 : 1,2 : 1,8	3	92
1,0 : 1,3 : 1,4	3	85
1,0 : 1,3 : 1,6	3	85
1,0 : 1,3 : 1,8	3	92

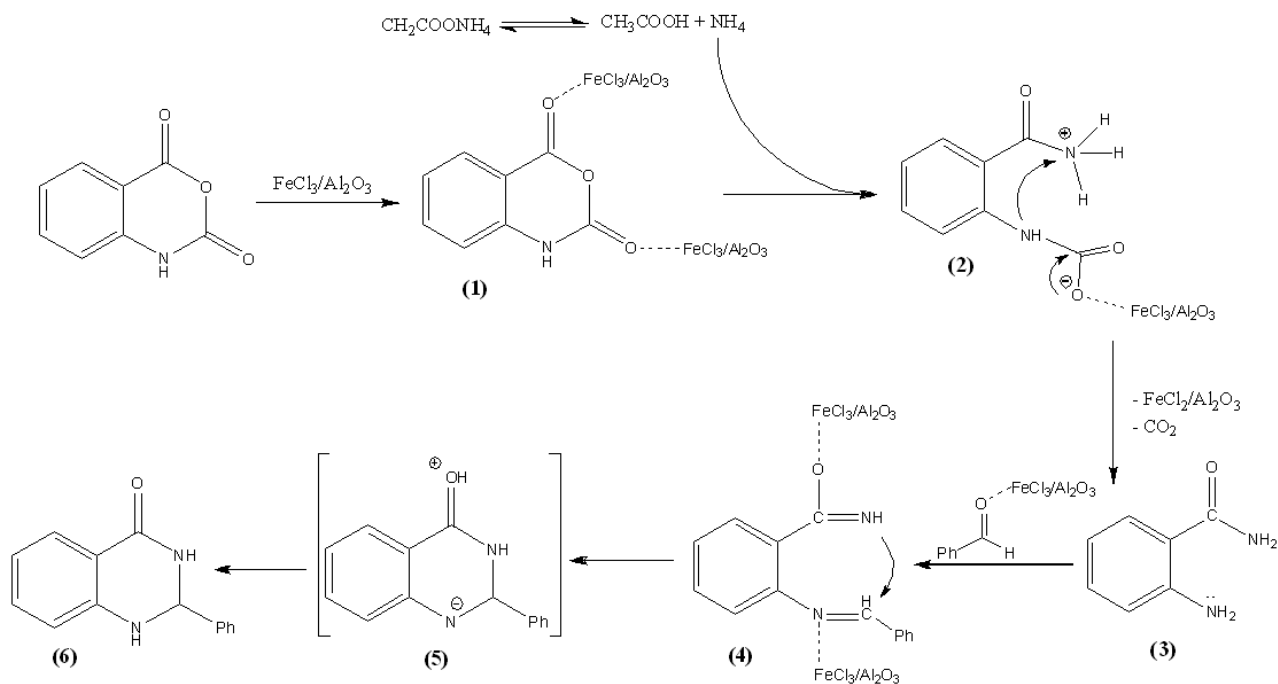
*anhydrid kyseliny isatové/benzaldehyd/ NH_4OAc (mmol/mmol/mmol)

S optimalizovanými podmínkami se testoval rozsah a použití reakce pro různé aromatické aldehydy. Bylo zjištěno, že poloha i druhy substituentů na aromatických aldehydech mají určitý vliv na konverzi. Aromatické aldehydy s elektron-donorovými substituenty dosahují velmi dobrých výtěžků, zatímco s elektron-akceptorovými substituenty byly pozorovány výtěžky středních až nižších hodnot. Pokud jako aldehyd použijeme furfural nebo 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd, tak dosáhneme poměrně vysokého výtěžku. V případě použití 2,4-dinitrobenzaldehydu, 2,3,4-trimethoxybenzaldehydu a alifatických aldehydů nebyl produkt získán ani po prodloužení reakčního času. Dle tabulky 12 je nutné zdůraznit, že i zde má na reakční čas vliv použitý aldehyd.²⁴

Tabulka 12: Přehled reakčních časů a výtěžků pro různé aldehydy (převzato a upraveno z 24).

Entry	R	Product	Time (h)	Isolated yield (%)
1	C ₆ H ₅		3	92
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄		6	68
3	3-NO ₂ C ₆ H ₄		3	76
4	2-NO ₂ C ₆ H ₄		3	76
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄		4	92
6	4-MeOC ₆ H ₄		5.5	89
7	4-ClC ₆ H ₄		3.5	88
8	3-ClC ₆ H ₄		4	89
9	2-ClC ₆ H ₄		4	87
10	4-OHC ₆ H ₄		7	54
11	3-OHC ₆ H ₄		5	38
12	4-FC ₆ H ₄		5	76
13	4-Me ₂ NC ₆ H ₄		3	90
14	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃		2	76
15	Furfural		4	81
16	C ₆ H ₅ CH=CH		5	79
17	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂		4	82
18	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃		3	90
19	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃		2	No product
20	2,3,4-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂		4.5	No product
21	CH ₃ (CH ₂) ₂		4	No product
22	CH ₃ (CH ₂) ₅		4	No product

Mechanismus reakce je zobrazen na obrázku 25. Isatoanhydrid je nejprve aktivován katalyzátorem FeCl₃/Al₂O₃ za vzniku reaktivnějšího meziprojektu (1). Následuje atak NH₃ na karbonyl za vzniku meziprojektu (2), který se dekarboxylací a přenosem protonu přemění na meziprojekt (3) (*N*-substituovaný amid). Reakcí benzaldehydu aktivovaného pomocí FeCl₃/Al₂O₃ s meziprojekt (3) vzniká iminový meziprojekt (4). Intramolekulárním nukleofilním atakem amidového dusíku na iminový uhlík vzniká meziprojekt (5) a následným přenosem protonu získáme produkt (6).²⁴

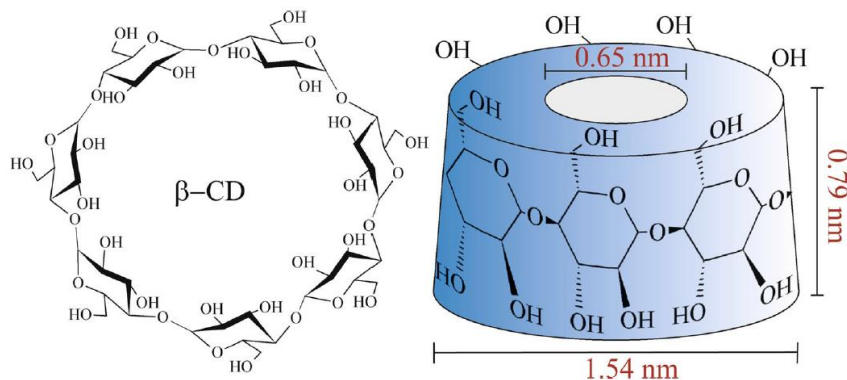


Obrázek 25: Pravděpodobný mechanismus reakce.

Tato metoda je poměrně levná, činidla jsou snadno dostupná, reakční podmínky nejsou nijak náročné, výtěžky jsou velmi dobré a katalyzátor lze opakovaně využít.²⁴

4.8 Syntéza využívající β -cyklodextrin jako katalyzátor

β -cyklodextrin (obrázek 26) je široce rozšířený supramolekulární katalyzátor, který je vysoce účinný pro syntézy, kde je potřeba vyhnout se kovovým katalyzátorům, zejména při syntéze vysoce funkcionalizovaných bioaktivních heterocyklických molekul, jako jsou 2-amino-4,6-difenylnikotinonitril a 2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-on s využitím snadno dostupných prekurzorů aldehydů.²⁵



Obrázek 26: Molekulová struktura (vlevo) a prostorová struktura (vpravo) β -cyklodextrinu (převzato z 26).

Vzhledem k pokroku v supramolekulární chemii a homogenní katalýze se supramolekulární katalyzátor stává důležitým nástrojem při syntéze organických

heterocyklických sloučenin. Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy mající hydrofobní dutiny, které jim umožňují selektivní vazbu se substráty, díky čemuž jsou schopné katalyzovat chemické reakce a zajistit tak vysokou selektivitu. V průběhu reakce se CD mohou reverzibilně vázat do komplexu „hostitel-host“ prostřednictvím nekovalentní vazby a vytvářet tak komplex, který je zodpovědný za změnu distribuce produktů během organických reakcí. β -cyklodextrin (β -CD) využívá hydrofobní dutinu k „zapouzdření“ biologicky aktivních molekul z vodných roztoků, což vede ke zvýšení biologické dostupnosti a stability molekul léčiv. Díky tomu se CD staly důležitým přínosem pro farmaceutický průmysl. K tomu jsou CD snadno recyklovatelné, snadno dostupné, levné a netoxické.²⁵

Reakční směs byla tvořena aldehydem, isatoanhydridem a octanem amonným (molární poměry jsou 1:1:1). Katalyzátorem je β -cyklodextrin (10 mol%) a reakce probíhá v bezvodém prostředí za míchání při teplotě 90 °C po dobu 1 hodiny. Po skončení reakce byl produkt z reakční směsi izolován extrakcí a přečištěn rekrystalizací.²⁵

V rámci optimalizace reakce se sledoval vliv množství katalyzátoru, teploty a reakčního času na výslednou výtěžnost (tabulka 13). Bylo zjištěno, že při nepřítomnosti katalyzátoru vzniká pouze meziprodukt reakce. Při nižších dávkách katalyzátoru byly pozorovány nižší výtěžky reakce. Naopak při použití 20 mol% namísto 10 mol% se výtěžnost reakce nijak zásadně nelišila, a proto se za optimální množství katalyzátoru stanovila právě hodnota 10 mol%. Za lab. t. byla výtěžnost reakce poměrně nízká oproti teplotě vyšší, proto za optimální teplotu byla stanovena teplota 90 °C. Při porovnávání reakčních časů bylo zjištěno, že ideální doba pro konverzi je 1 hodina, jelikož při delší reakční době nebyl pozorován zásadní vliv na výtěžnost.²⁵

Tabulka 13: Vliv množství kat., teploty a reakčního času na výtěžek reakce (převzato a upraveno z 25).

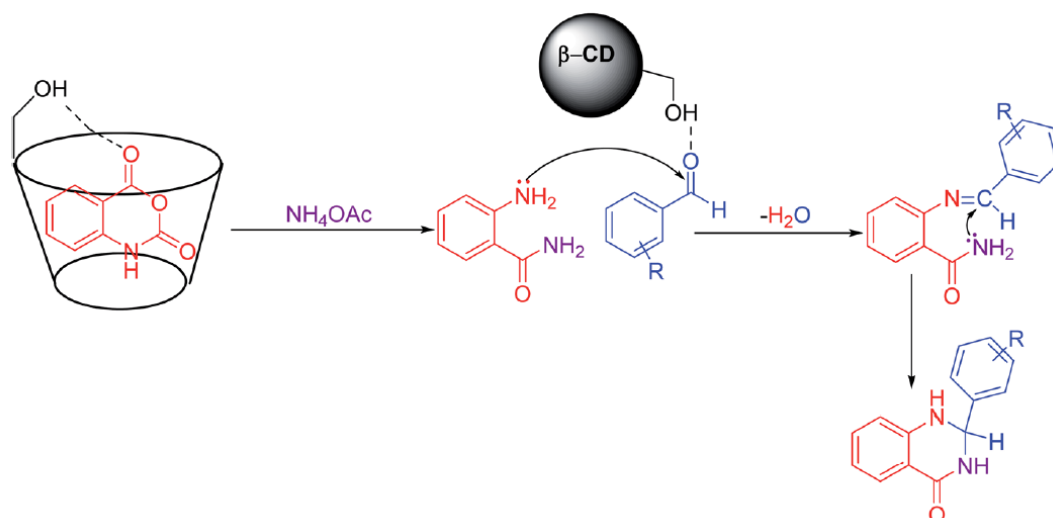
Katalyzátor [mol%]	Teplota [°C]	Čas [h]	Výtěžek [%]
20	90	5	92
10	90	5	90
5	90	5	78
2	90	8	trace
---	90	8	---
10	90	1	90
10	50	2	74
10	lab. t.	5	58

Anhydrid kyseliny isatové (1mmol), benzaldehyd (1mmol), octan amonný (1mmol) a β -CD.

Po optimalizaci reakčních podmínek se sledoval rozsah a použití reakce. Testovaly se hlavně různé aromatické aldehydy. Zjistilo se, že aldehydy s elektron-akceptorovými skupinami

poskytují o něco lepší výtěžky než s elektron-donorovými skupinami, což může být způsobeno zvýšením elektrofilnosti karbonylového uhlíku aldehydové části. Substituce v *ortho* poloze poskytovala horší výtěžky než substituce v *meta* a *para* poloze, vůči aldehydické skupině, a to mohlo být zase důsledkem sterického odpuzování. Reakce probíhala příznivě i pro některé pětičlenné a šestičlenné heterocyklické aldehydy. Z alifatických aldehydů se testoval pouze heptanal, který poskytl příznivý výtěžek.²⁵

Byl popsán i pravděpodobný mechanismus této reakce (obrázek 27). V prvním kroku se anhydrid kyseliny isatové koordinuje s dutinou β -CD a reakcí s octanem amonným vzniká 2-aminobenzamid jako intermediát. V dalším kroku nukleofilní dusík aminové skupiny atakuje elektrofilní karbonylový uhlík aldehydu, který je aktivovaný β -CD. Následuje eliminace vody, nukleofilní atak aminoskupiny amidu na iminový uhlík, což vede ke vzniku očekávaného produktu.²⁵

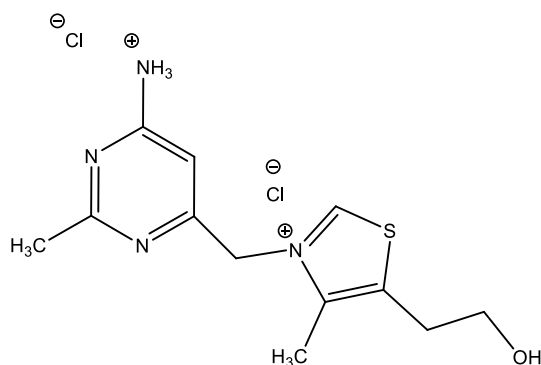


Obrázek 27: Schéma pravděpodobného reakčního mechanismu (převzato z 25).

Výhodou této metody je absence kovového katalyzátoru, toxických kyselin a drsných reakčních podmínek. Současně se jedná o levný, rychlý, bezpečný a šetrný syntézní postup derivátů DHQ.²⁵

4.9 Syntéza katalyzovaná pomocí thiamin hydrochloridu (VB₁)

Thiamin hydrochlorid se v chemie používá jako nehořlavé, levné, stabilní a netoxické činidlo. Struktura VB₁ (vitamin B₁) obsahuje pyrimidinový a thiazolový kruh, které jsou spojené přes methylenový můstek (obrázek 28). Analogy VB₁ se uplatňují jako účinné katalyzátory při různých organických syntézách.²⁷



Obrázek 28: Thiamin hydrochlorid.

VB₁ je pro všechny živočichy nutnou součástí výživy. U savců, resp. u lidí má nedostatek VB₁ za následek Korsakovův syndrom, neuropatii optického nervu a onemocnění zvané beri-beri, které postihuje periferní nervový a/nebo kardiovaskulární systém.²⁷

Ve studii byla použita směs isatoanhydridu, aldehydu a octanu amonného (molární poměry jsou 1:1,1:1,5) za přítomnosti VB₁ jako katalyzátoru a ethanolu jako rozpouštědla. Reakce probíhá za zvýšené teploty (reflux). Produkt byl izolován filtrací a přečištěn rekrystalizací. Použitý katalyzátor lze opakovaně použít (až 3x bez výrazného poklesu výtěžku produktů).²⁷

Zjistilo se, že bez použití VB₁ jako katalyzátoru reakce probíhá jen s velmi nízkým výtěžkem (20 %). Optimalizací se zjistilo, že ideálním množstvím VB₁ pro průběh reakce jsou 3 mol%, reakční čas 3 hodiny, přičemž výtěžek činí 90 % (další přidavek katalyzátoru výtěžnost nijak nezvýšil).²⁷

V rámci zobecnění reakce se metoda testovala na různých aldehydech. Aromatické aldehydy nesoucí substituenty v polohách *ortho*, *meta* i *para* reagují dobře a reakční časy se pohybují od 3 do 6 hodin.²⁷

Výhoda této metody spočívá opět v její snadné proveditelnosti, účinnosti, „eko-friendly“ postupu, možnosti recyklace katalyzátoru a velmi dobré výtěžnosti.²⁷

4.10 Syntézní postup založený na katalýze InCl₃

Metoda využívá chlorid inditý jako katalyzátor. Chlorid inditý je velmi atraktivní Lewisova kyselina, která se běžně používá v organické syntéze. Jeho oblíbenost spočívá v tom, že je relativně netoxický, voděodolný, má polární povahu, je široce dostupný a hraje roli při tvorbě vazeb uhlík-uhlík a uhlík-heteroatom.²⁸

Jedná se o tříložkovou reakci, kde jako reaktanty vystupují anhydrid kyseliny isatové, aromatický aldehyd a amonná sůl (zde chlorid amonný). Molární poměry reaktantů jsou 1:1:1. Reakce je katalyzovaná chloridem inditým a probíhá v prostředí ethanolu (5 mL) za zvýšené teploty (70 °C). Čistý produkt byl izolován kolonovou chromatografií.²⁸

Běžně se jako katalyzátory (i pro syntézu derivátů DHQ) používají i chloridy jiných kovů, které se chovají jako elektrofilny. Zjistilo se, že právě chlorid inditý je z nich nejúčinnější (tabulka 14). Jde o to, že díky elektrofilním vlastnostem se zvýší i elektrofilnost karbonylové skupiny, jelikož katalyzátor vytváří iontovou vazbu s karbonylovým kyslíkem.²⁸

Tabulka 14: Porovnání různých katalyzátorů při syntéze derivátu DHQ s ohledem na reakční časy a výtěžky (chlorid inditý je zvýrazněn tučně, převzato a upraveno z 28).

Katalyzátor	Čas [h]	Výtěžek [%]
FeCl ₃	6	15
IrCl ₃	6	25
InCl₃	1,5	91
TiCl ₃	6	36
CrCl ₃	6	55
RhCl ₃	6	13
-----	12	0

Reakce isatoanhydridu (1 mmol), benzaldehydu (1 mmol) a chloridu amonného (1 mmol) v přítomnosti 10 mol% katalyzátoru (dle tabulky) za refluxních podmínek v prostředí EtOH.

Optimalizací reakce se zjistilo, že ethanol je nejvhodnějším rozpouštědlem pro výtěžný průběh reakce (tabulka 15). Při optimalizaci množství katalyzátoru se zjistilo, že postačuje 10 mol% chloridu inditého, kdy činí výtěžek reakce 91 % (tabulka 16). Větší množství katalyzátoru nevede k výraznému zvýšení výtěžku.²⁸

Tabulka 15: Porovnávání různých rozpouštědel při syntéze DHQ s ohledem na reakční časy a výtěžky (ethanol je zvýrazněn tučně, převzato a upraveno z 28).

Rozpouštědlo	Čas [h]	Výtěžek [%]
Toluen	6	42
DMSO	6	63
DCM	6	62
DCE	6	71
Ethyl-acetát	6	67
EtOH	1,5	95
bez rozpouštědla	8	<5

Reakce isatoanhydridu (1 mmol), benzaldehydu (1 mmol) a chloridu amonného (1 mmol) v přítomnosti 10 mol% katalyzátoru za refluxních podmínek v prostředí rozpouštědla (dle tabulky).

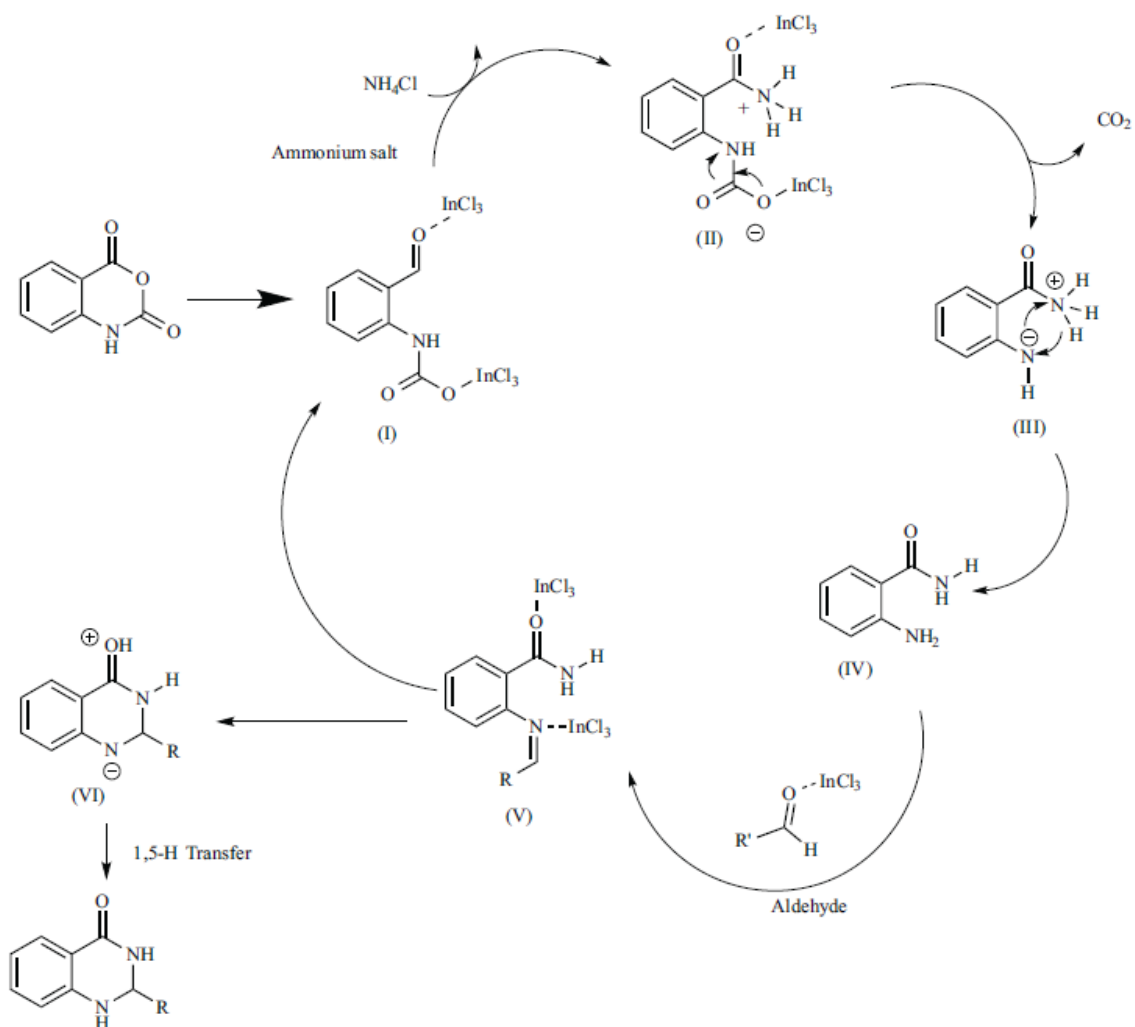
Tabulka 16: Vliv množství katalyzátoru na reakční čas a výtěžek reakce (převzato a upraveno z 28)

Množství katalyzátoru [mol%]	Čas [h]	Výtěžek [%]
5	6	42
10	1,5	91
20	2	92
50	2	95
100	2	93

Reakce isatoanhydridu (1 mmol), benzaldehydu (1 mmol) a chloridu amonného (1 mmol) v přítomnosti katalyzátoru za refluxních podmínek v prostředí EtOH.

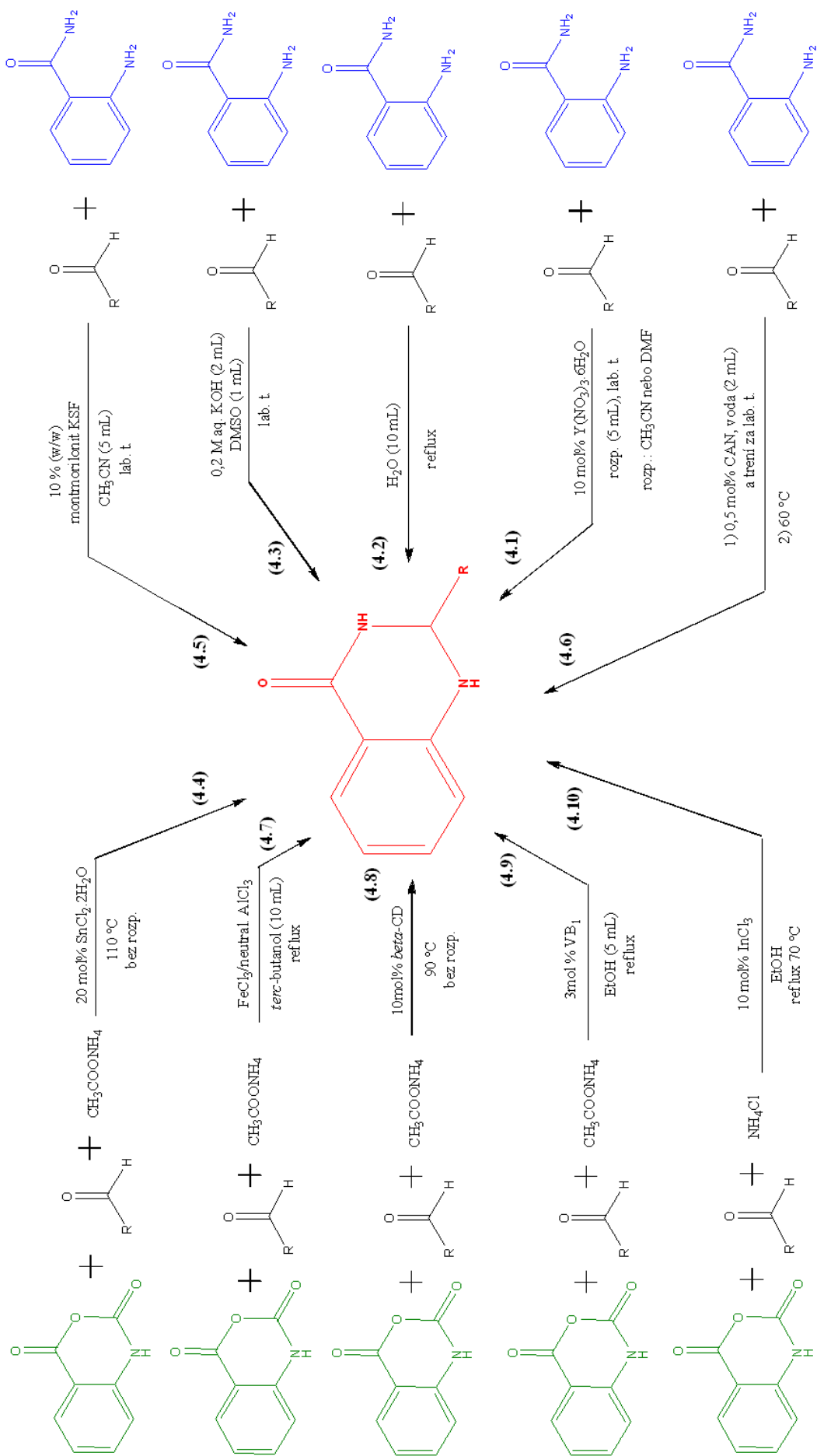
Reakce byla testována hlavně na *meta* a *para* substituovaných aromatických aldehydech s elektron-donorovými i elektron-akceptorovými skupinami a poskytovala velmi příznivé výtěžky, které činily 84 – 95 %. Alifatické aldehydy a *ortho* substituované aromatické aldehydy testovány nebyly.²⁸

Podrobný mechanismus reakce není zcela jasný, ale předpokládaný mechanismus reakce je znázorněn na obrázku 29. Počátečním krokem je koordinace chloridu inditého a anhydridu kyseliny isatové za vzniku reaktivního intermediátu (I). Následně chlorid amonný atakuje karbonylovou skupinu na intermediátu (I) za vzniku reaktivního meziprojektu (II). Meziprojekt (III) vzniká dekarboxylací meziprojektu (II). Následuje přenos protonu za vzniku 2-amino-*N*-substituovaného amidu (IV). Dále reaguje aktivovaný aldehyd s meziprojekt (IV) a vzniká meziprojekt iminu (V). Intramolekulárním nukleofilním atakem amidového dusíku na aktivovaný iminový uhlík by mohl vzniknout meziprojekt (VI). Finální produkt by vznikl přenosem protonu.²⁸



Obrázek 29: Pravděpodobný mechanismu reakce katalyzované chloridem inditým (převzato z 28).

Výhodou použití chloridu inditého je krátká reakční doba, snadná proveditelnost, vysoká výtěžnost, ekologická šetrnost, protože jako rozpouštědlo využívá pouze ethanol a důležitou výhodou je i vysoká katalytická aktivita chloridu inditého (oproti jiným elektrofilním katalyzátorům).²⁸



Obrázek 20: Reakční schéma shrnující možné syntézní postupy derivátů DHQ diskutované v podkapitolách 4.1 – 4.10.

5 Dosud připravené komplexy s přechodnými kovy 4. periody

Jak již bylo zmíněno, deriváty DHQ jsou velmi atraktivní sloučeniny z hlediska jejich biologické aktivity. Řada odborníků uvádí, že biologická aktivita (například inhibiční účinek proti mikrobům) je značně posílena tvorbou chelátů kovů, a to v důsledku zvyšujícího se lipofilního charakteru chelátu kovu.²⁹

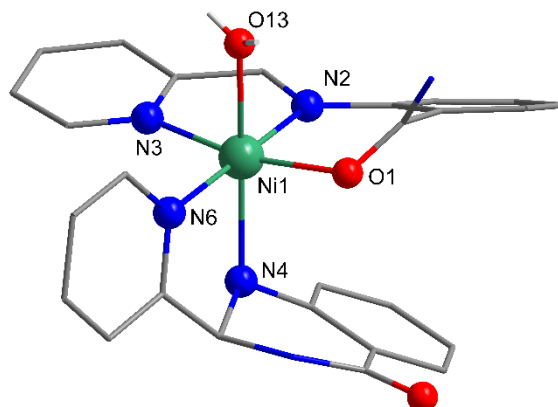
Podle údajů v Cambridgeské krystalografické databázi² byl doposud s monosubstituovanými deriváty DHQ a přechodnými kovy 4. periody připraven jen jediný komplex s niklem. Při literární rešerši byl nalezen ještě jeden komplex mědi(II) s ligandem, který patří mezi disubstituované deriváty DHQ. Oba tyto komplexy byly strukturně charakterizovány. V případě měďnatého komplexu byla zkoumána i jeho antimikrobiální aktivita a zjistilo se, že zde existuje korelace mezi strukturou a aktivitou.^{3,29}

5.1 Nikelnatý komplex

Jedním z dosud připravených komplexů s derivátem chinazolinu je komplex niklu(II) (**1**). Jedná se o heteroleptický komplex s 2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onem a *o*-[(2-pyridylmetylen)amino]benzamidem jako ligandy. Uvedený komplex byl připraven pomalým smícháním methanolického roztoku *o*-[(2-pyridylmetylen)amino]benzamidů a hexahydrátu dusičnanu nikelnatého, přičemž poměr látkových množství Ni : ligand byl 1 : 2. Vzniklý roztok byl následně zahříván do varu pod zpětným chladičem 30 minut. Následně byl roztok ponechán k volné krystalizaci při laboratorní teplotě. Hnědé prizmatické krystalky byly izolovány po dvou dnech. Přítomnost 2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu v komplexu lze vysvětlit intramolekulovou cyklizací, kterou katalyzovaly přítomné nikelnaté kationty.²⁹

Komplex **1** byl charakterizován elementární analýzou, UV-Vis a FTIR spektroskopií, monokrystalovou RTG strukturní analýzou a byly studovány jeho magnetické vlastnosti.²⁹

Molekulová struktura nikelnatého komplexu je znázorněna na obrázku 30. Atom niklu je koordinován dvěma atomy dusíku z 2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu, dvěma atomy dusíku a jedním atomem kyslíku z *o*-[(2-pyridylmetylen)amino]benzamidů a jedním atomem kyslíku z molekuly vody. Centrální atom niklu má teda koordinační číslo 6 a tvar koordinačního polyedru je oktaedr. Mezijaderné vzdálenosti Ni–O (2,02 a 2,09 Å) a Ni–N (2,07 – 2,16 Å) jsou v standardním intervalu vazebných délek vyskytujících se v komplexech Ni(II).²⁹



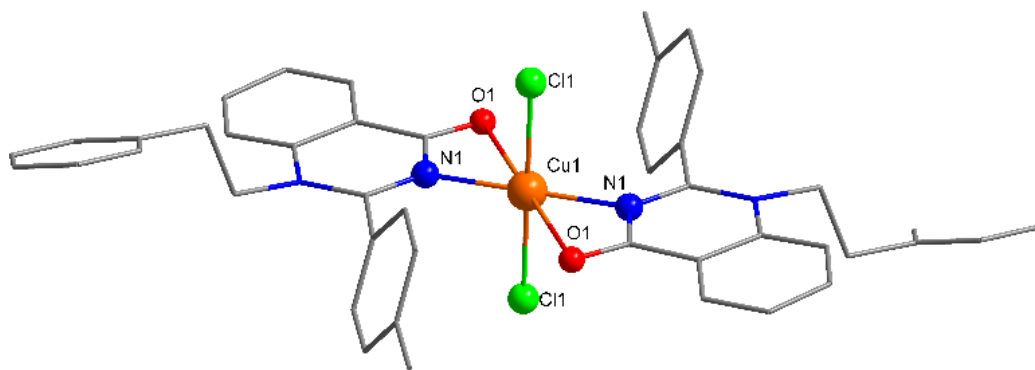
Obrázek 30: Molekulová struktura komplexního kationtu v krystalové struktuře sloučeniny 1.

Komplex 1 krystalizuje v triklinické soustavě. Krystalová struktura je stabilizována vodíkovými vazbami a van der Waalsovými silami.²⁹

5.2 Měďnatý komplex

Druhým připraveným komplexem s derivátem chinazolinu je komplex znázorněný na obrázku 31. Uvedený komplex byl připraven reakcí ligandu (2-(4-methylphenyl)-1-(2-phenylethyl)-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-on) a dihydrátu chloridu měďnatého v methanolu. Světle zelené krystalky byly získány pomalým odpařováním reakčního roztoku. Produkt byl charakterizován pomocí elementární analýzy, IR a UV-Vis spekter, monokrystalové a práškové rentgenové difrakce, hmotnostní spektrometrie, ¹H a ¹³C NMR a termogravimetrické analýzy (TGA).³

Atomy mědi jsou koordinovány dvěma atomy dusíku a dvěma atomy kyslíku ze dvou ligandů a dvěma chlorido ligandy. V ekvatoriální rovině se nacházejí atomy dusíku a kyslíku, zatímco chlorido ligandy jsou v axiálních polohách. Chinazolinové ligandy se nacházejí v *cis*-poloze vůči sobě. Mezijaderná vzdálenost Cu–N je 2,025 Å, zatímco vzdálenost Cu–O je 2,740 Å. Vzdálenost Cu–Cl jsou 2,323 Å. Dlouhé vazby Cu–O ve srovnání s ostatními čtyřmi koordinačními vazbami jsou důsledkem Jahnova-Tellerova efektu.³



Obrázek 31: Molekulová struktura komplexu 2.

Konformace dihydropyrimidinového kruhu ligandu v komplexu je téměř planární na rozdíl od samotného čistého ligandu, který zaujímá židličkovou konformaci vlivem konjugace. Jedním z důvodů planarity kruhu může být komplexace ligandu s kovem přes atomy N1 a O1, která způsobí zvýšení rigidity a omezení míry deformace na minimum.³

Ve struktuře nebyly zaznamenány žádné klasické vodíkové vazby, ale jenom velmi slabé mezimolekulové interakce, které můžeme považovat za neklasické vodíkové vazby C-H \cdots O. Kromě těchto neklasických vodíkových vazeb je krystalová mřížka stabilizována van der Waalsovými silami.³

Zkoumaný komplex i samotný ligand byly současně podrobeny screeningu na antibakteriální a antimykotickou aktivitu *in vitro* a byly porovnány s běžně používanými léčivými. Výsledky ukazují, že komplex vykazuje větší inhibiční účinky než samotný ligand. Aktivita ligandu i měďnatého komplexu byla testována proti některým patogenním testovacím organismům včetně gram pozitivních (*B. subtilis*, *S. aureus* a *S. epidermidis*) a gram negativních (*E. coli*, *P. aeruginosa* a *K. pneumoniae*) metodou mikroředění s využitím DMSO jako rozpouštědla. Z výsledků antibakteriálního screeningu (tabulka 17) je vidět, že ligand nemá téměř žádnou aktivitu proti testovaným bakteriím, zatímco měďnatý komplex inhibuje růst *S. aureus* a *P. aeruginosa* i při nízké koncentraci (18 $\mu\text{g/mL}$). Dále byl ligand i komplex testovány na protiplísňovou aktivitu vůči některým testovacím organismům (*A. niger*, *S. cerevisiae*, *C. rugosa* a *C. albicans*), nicméně v tomto případě výsledky ukázaly, že ligand ani komplex nemají žádnou aktivitu.³

Tabulka 17: Antibakteriální aktivita chinazolinonového ligandu a jeho komplexu v porovnání s běžnými léčivy (převzato z 3).

Compound	BS (MIC µg/ mL)	SA (MIC µg/ mL)	SE (MIC µg/ mL)	EC (MIC µg/ mL)	PA (MIC µg/ mL)	KE (MIC µg/ mL)
Ligand	150	150	150	150	150	150
Cu-complex	150	75	150	150	18.75	150
Penicillin	1.562	1.562	3.125	12.5	12.5	6.25
Streptomycin	6.25	6.25	3.125	6.25	1.562	3.125

BS = *B. subtilis*; SA = *S. aureus*; SE = *S. epidermidis*; EC = *E. coli*; PA = *P. aeruginosa*;
 KP = *K. pneumoniae*.

Vzhledem k výsledkům antimikrobiálního screeningu se zjistilo, že existuje jakási korelace mezi strukturou a aktivitou, která byla podpořena dvěma důležitými body. Prvním z nich je zmíněná planarita dihydropyrimidinového kruhu ligandu v komplexu a druhým je komplexace ligandu s kovem. Oba dva zmíněné body spolu souvisejí, jelikož komplexací se zvýší planarita kruhu dihydropyrimidinu a současně samotná chelatace kovu k molekule zvýší potenciál antimikrobiální aktivity.³

PRAKTICKÁ ČÁST

1 Použité chemikálie, analytické metody a přístrojové vybavení

V rámci experimentální části této bakalářské práce byly použity komerčně prodávané chemikálie a rozpouštědla (tabulka 18), které byly použity bez prečištění nebo jiné úpravy.

Tabulka 18: Seznam použitých chemikálií v rámci experimentální části této bakalářské práce

Název sloučeniny	Sumární vzorec*	M [g/mol]	CAS číslo	Výrobce	Čistota
methanol	CH ₄ O	32,04	67-56-1	VWR Chemicals	100 %
ethanol (denat.)	C ₂ H ₆ O	46,07			96 %
amoniak	NH ₃	17,03	1336-21-6	Penta	24+ %
ledová kyselina octová	C ₂ H ₄ O ₂	60,05	64-19-7	VWR Chemicals	99,9 %
acetonitril	C ₂ H ₃ N	41,05	75-05-8	VWR Chemicals	≥99,9 %
dimethylsulfoxid	C ₂ H ₆ OS	78,13	67-68-5	LACHEMA	99,9 %
<i>n</i> -heptan	C ₇ H ₁₆	100,2	142-82-5	Biosolve Chemicals	96 %
diethylether	C ₄ H ₁₀ O	74,12	60-29-7	VWR Chemicals	≥99,7 %
ethyl-acetát	C ₄ H ₈ O ₂	88,11	141-78-6	Lach-Ner	99,96 %
hydroxid draselný	KOH	56,11	1310-58-3	Lach-Ner	89,90 %
2-aminobenzamid	C ₇ H ₈ N ₂ O	136,15	88-68-6	Fischer Scientific	98+ %
isatoic anhydrid	C ₈ H ₅ NO ₃	163,13	118-48-9	Sigma-Aldrich	96 %
benzaldehyd	C ₇ H ₆ O	106,12	100-52-7	Alfa Aesar	99+ %
salicylaldehyd	C ₇ H ₆ O ₂	122,12	90-02-8	Sigma-Aldrich	98 %
2,3-dihydroxybenzaldehyd	C ₇ H ₆ O ₃	138,12	24677-78-9	Alfa Aesar	97 %
2-hydroxy-1-naftaldehyd	C ₁₁ H ₈ O ₂	172,18	708-06-5	Sigma Aldrich	98 %
4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd	C ₈ H ₈ O ₃	152,15	121-33-5	Sigma Aldrich	
(2 <i>E</i>)-3-fenylprop-2-enal	C ₉ H ₈ O	132,16	104-55-2	Sigma Aldrich	95 %
pyridin-2-karbaldehyd	C ₆ H ₅ NO	107,11	1121-60-4	Fischer Scientific	99 %
4-pyridinkarboxaldehyd	C ₆ H ₅ NO	107,11	872-85-5	Fischer Scientific	98 %
di-2-pyridylketon	C ₁₁ H ₈ N ₂ O	184,19	19437-26-4	Sigma-Aldrich	99 %
5-bromsalicylaldehyd	BrC ₇ H ₅ O ₂	201,02	1761-61-1	Sigma-Aldrich	98 %
4-hydroxybenzaldehyd	C ₇ H ₆ O ₂	122,12	123-08-0	Sigma-Aldrich	>98 %
4-formylbenzoová kyselina	C ₈ H ₆ O ₃	150,13	619-66-9	Sigma-Aldrich	97 %
octan amonný	C ₂ H ₇ NO ₂	77,08	631-61-8	VWR Chemicals	98 %
dihydrát chloridu cínatého	SnCl ₂ ·2H ₂ O	225,63	10025-69-1	Sigma-Aldrich	
hexahydrát chloridu nikelnatého	NiCl ₂ ·6H ₂ O	237,69	7791-20-0	LACHEMA	p.a.
dihydrát chloridu měďnatého	CuCl ₂ ·2H ₂ O	170,48	10125-13-0	LACHEMA	p.a.
hexahydrát chloridu kobaltnatého	CoCl ₂ ·6H ₂ O	237,93	7791-13-1	Acros Organics	p.a.
hexahydrát chloridu železnatého	FeCl ₂ ·6H ₂ O	270,30	10025-77-1	Penta	
hexahydrát chloristanu měďnatého	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	370,54	10294-46-9	Sigma-Aldrich	98 %
hexahydrát dusičnanu yttritového	Y(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	383,01	13494-98-9		
dusičnan amonno-ceritový	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	548,22	16774-21-3	Laborchemie Apolda	
montmorilonit K10			1318-93-0	Sigma-Aldrich	

*Sumární vzorce jsou uvedeny jen u organických sloučenin.

Složení a čistota připravených látek byla ověřována pomocí elementární analýzy, FTIR a NMR spektroskopie.

Elementární analýza (stanovení hmotnostního zlomku C, H, N, a S) byla provedena na přístroji Flash 2000 CHNO-S Analyzer (Thermo Scientific, Waltham, USA).

Infračervená spektra byla měřena pomocí FTIR spektrometru Jasco FT/IR-4700 (Jasco, Easton, USA) s využitím ATR techniky (diamantový nástavec) v rozmezí 400-4000 cm^{-1} . Analýza FTIR spekter byla vykonána v programu OMNIC.³⁰

^1H NMR spektra byla měřena na přístroji Varian 400 MHz (Varian, Palo Alto, USA) nebo JNM-ECZL 400YH (Jeol, Peabody, USA) s rezonanční frekvencí 399,5 MHz pro ^1H . Vzorky byly měřeny v deuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO- d_6 , residuální signál při 2,50 ppm, kvintet) v kyvetách s průměrem 5 mm. Spektra byla zpracována v programu ACD 1D Processor.³¹

Obrázky částí krystalových struktury diskutovaných látek byly vyhotoveny pomocí programu Diamond.³²

Fluorecenční spektra roztoků v methanolu byla měřena pomocí fluorescenčního spektrometru Agilent Cary Eclipse (Agilent, Santa Clara, USA) v rozsahu 200-800 nm při laboratorní teplotě.

2 Syntéza derivátů DHQ

Níže uvedené deriváty DHQ byly připraveny s využitím dvou postupů dle literatury.^{12,21} V obou případech se jednalo o multikomponentní reakci. Průběhy reakcí byly monitorovány pomocí TLC (SiO_2 jako stacionární fáze a jako mobilní fáze ethyl-acetát a *n*-heptan, 2:1, v/v). Čistota získaných produktů byla ověřována pomocí elementární analýzy a ^1H NMR.

2.1 Syntéza 2-(2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-onu (L1)

2-aminobeznamid (2,052 g; 15,074 mmol) byl smíchán se salicylaldehydem (2,414 g; 19,769 mmol) za přídavku 10 mL destilované vody. Reakční směs byla refluxována při 90 - 100 °C za stálého míchání směsi. Zpočátku vznikla žluto-oranžová nehomogenní směs. Přibližně po 3 hodinách míchání a zahřívání směsi byla pozorována barevná změna ze žluto-oranžové na světle béžovou až místy bílou. Reakce byla ukončena po 24 hodinách, kdy se krémově bílá směs nechala ochladit na lab. t. a po ochlazení se pevná složka odfiltrovala za sníženého tlaku. Během filtrace byla směs promyta 2-3 mL EtOH. Po vysušení se surový produkt ještě 30 min povařil v horkém EtOH (asi 5 mL), aby se odstranily nečistoty a následně

se pevný produkt odfiltroval za sníženého tlaku a nechal vysušit volně na vzduchu. Výsledný práškový produkt měl bílou barvu.

Výtěžek: 2,748 g (75,89 %).

Elementární analýza (EA): vypočítané zastoupení: C: 69,85 %, H: 5,09 %, N: 11,74 %; nalezené zastoupení: C: 70,18 %, H: 4,97 %, N: 11,68 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,81 (s, 1H); 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7,78$ Hz); 7,30 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7,78$ Hz); 7,18 (t, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8,23$ Hz); 7,11 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,78$ Hz); 6,82 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8,23$ Hz); 6,77-6,70 (m, 3H); 6,64 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,32$ Hz); 5,96 (s, 1H).

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3408s, 3144s, 3077s, 2973sh, 1643vs, 1613vs, 1597s, 1576s, 1504s, 1463s, 1438s, 1379s, 1344m, 1332m, 1283s, 1233s, 1160m, 1125s, 1100m, 1049w, 989w, 740s, 624m, 542m, 503m, 415m.

UV-VIS (nm; ϵ , $\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$): 222 ($3,7 \cdot 10^4$); 274 ($4,65 \cdot 10^3$); 335 ($3,45 \cdot 10^3$).

2.2 Syntéza 2-(2,3-dihydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-onu (L2)

Směs 2-aminobenzamidu (2,048 g; 15,042 mmol) a 2,3-dihydroxybenzaldehydem (2,698 g; 19,533 mmol) v 10 mL destilované vody s přidavkem 10 kvapek kyseliny octové, byla zahřívána do varu pod zpětným chladičem po dobu 72 hodin. Zpočátku vznikla červená nehomogenní směs, která postupně bledla až vznikla červeně až lososově zbarvená sraženina. Reakční směs se nechala ochladit na lab. t. a po ochlazení se pevná složka odfiltrovala za sníženého tlaku. Během filtrace byla směs promyta 2-4 mL EtOH. Po vysušení se surový produkt ještě 30 min povařil s horkým EtOH (asi 5-10 mL) a následně za horka odfiltroval. Surový produkt se rozsuspendoval v horkém ethanolu, aby se odstranily nečistoty. Následně se pevný produkt odfiltroval za sníženého tlaku a nechal vysušit volně na vzduchu. Výsledný práškový produkt měl světle lososovou barvu.

Výtěžek: 3618 mg (93,88 %).

Elementární analýza (EA): vypočítané zastoupení: C: 65,62 %, H: 4,72 %, N: 10,93 %; nalezené zastoupení: C: 65,51 %, H: 4,70 %, N: 10,81 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,42 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,58 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 7,17 (t, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 7,11 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,78$ Hz); 6,78 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 6,72 (d, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 8,56$ Hz); 6,66-6,56 (m, 3H); 5,97 (s, 1H).

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3388s, 3193s, 3066m, 1668w, 1638vs, 1612s, 1587s, 1575m, 1504s, 1486s, 1448m, 1410m, 1393m, 1338m, 1323m, 1269m, 1246s, 1218m, 1163m, 1111m, 1032w, 861w, 816m, 752m, 609m, 507w, 415w.

UV-VIS (nm; ϵ , $\text{mol}^{-1}\cdot\text{dm}^3\cdot\text{cm}^{-1}$): 203 ($2,54\cdot 10^4$); 224 ($3,40\cdot 10^4$); 290 ($3,49\cdot 10^3$); 343 ($2,66\cdot 10^3$).

2.3 Syntéza 2-(5-bromo-2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-onu (L3)

2-aminobeznamid (2,043 g; 15,01 mmol) byl smíchán s 5-bromsalicylaldehydem (3,915 g; 19,476 mmol) za přídavku 10 mL destilované vody. Reakční směs byla refluxována při 90 - 100 °C za stálého míchání směsi. Zpočátku vznikla oranžová nehomogenní směs. Přibližně po 1 hodině míchání a zahřívání směsi byla pozorována barevná změna z oranžové na světle žlutou a současně bylo k reakční směsi přidáno dalších 8 mL destilované vody za účelem lepšího promíchávání. Reakce byla odstavena po 24 hodinách, kdy se světle žlutá až bílá směs nechala ochladit na lab. t. a po ochlazení se pevná složka odfiltrovala za sníženého tlaku. Během filtrace byla směs promyta 2-4 mL EtOH. Po vysušení se surový produkt ještě 30 min povařil s horkým EtOH (asi 5-10 mL), aby se odstranily nečistoty. Dále se pevný produkt odfiltroval za sníženého tlaku a nechal vysušit na volném vzduchu. Výsledný práškový produkt měl bílou barvu.

Výtěžek: 3879 mg (81,00 %).

Elementární analýza (EA): vypočítané zastoupení: C: 52,65 %, H: 3,44 %, N: 8,79 %; nalezené zastoupení: C: 52,62 %, H: 3,33 %, N: 8,73 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,22 (s, 1H); 8,00 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 7,37 (d, 1H); 7,28 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8,56$ Hz); 7,20 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 6,80 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 6,74 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8,56$ Hz); 6,65 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 5,93 (s, 1H).

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3454s, 3389s, 3153s, 1627vs, 1610vs, 1579sh, 1502s, 1477s, 1453s, 1403w, 1363s, 1329s, 1283s, 1255s, 1218s, 1205s, 1157s, 1126m, 1015m, 936m, 824m, 745s, 730s, 698m, 613m, 554m, 484m, 415m.

UV-VIS (nm; ϵ , $\text{mol}^{-1}\cdot\text{dm}^3\cdot\text{cm}^{-1}$): 204 ($3,88\cdot 10^4$); 223 ($4,89\cdot 10^4$); 282 ($4,65\cdot 10^3$); 343 ($3,41\cdot 10^3$).

2.4 Syntéza 2-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1H)-onu (L4)

2-aminobeznamid (274,1 mg; 2,013 mmol) byl smíchán s 4-hydroxybenzaldehydem (248,7 mg; 2,037 mmol) a $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (80,8 mg; 0,211 mmol) za přídavku 10 mL CH_3CN . Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce za lab. teploty. Zpočátku vznikl žlutý čirý roztok. Reakce byla ukončena přibližně po 72 hodinách (kontrola pomocí TLC) a vzniklá pevná látka krémově bílé barvy byla izolována filtrací za sníženího tlaku, promyta destilovanou vodou (asi 5 mL) a sušená volně na vzduchu. Surový produkt byl následně přečištěn povařením v horkém EtOH (5-8 mL) po dobu asi 30 minut. Dále byl pevný produkt odfiltrován za sníženího tlaku a nechal se vysušit na volném vzduchu. Výsledný práškovitý produkt měl bílou barvu.

Výtěžek: 117,5 mg (24,29 %).

Elementární analýza (EA): vypočítané zastoupení: C: 69,99 %, H: 5,03 %, N: 11,66 %; nalezené zastoupení: C: 69,72 %, H: 5,06 %, N: 11,56 %.

1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,47 (s, 1H); 8,06 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, $^2J_{HH} = 7,34$ Hz); 7,26 (d, 2H, $^2J_{HH} = 8,56$ Hz); 7,19 (t, 1H, $^2J_{HH} = 7,34$ Hz); 6,90 (s, 1H); 6,73-6,68 (m, 3H); 6,63 (t, 1H, $^3J_{HH} = 7,34$ Hz); 5,61 (s, 1H).

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3333s, 3166br, 1626s, 1610vs, 1598vs, 1581sh, 1502s, 1482s, 1424s, 1353s, 1330m, 1296m, 1267m, 1248s, 1226s, 1164m, 1149m, 1134m, 1033w, 1003m, 903w, 829m, 755m, 697m, 595m, 511m, 463w.

UV-VIS (nm; ϵ , $mol^{-1} \cdot dm^3 \cdot cm^{-1}$): 225 ($3,50 \cdot 10^4$); 283 ($1,32 \cdot 10^3$); 343 ($2,19 \cdot 10^3$).

2.5 Syntéza 4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-yl)benzoová kyselina (L5)

2-aminobeznamid (138,4 mg; 1,016 mmol) byl smíchán s 4-formylbenzoovou kyselinou (151,9 mg; 1,012 mmol) a $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (42,6 mg; 0,111 mmol) za přídavku 5 mL CH_3CN . Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce za lab. teploty. Zpočátku vznikl smetanově bílý zakalený roztok. Reakce byla ukončena přibližně po 72 hodinách (kontrola pomocí TLC), kdy byla v reakční směsi pozorována „vysypaná“ pevná látka smetanově bílé barvy. Po skončení reakce byla směs zfiltrována za sníženího tlaku a pevný produkt byl promyt destilovanou vodou (asi 3 mL). Surový produkt byl následně přečištěn povařením v horkém EtOH (5 mL) po dobu asi 30 minut. Dále byl pevný produkt odfiltrován za sníženího tlaku a nechal se vysušit na volném vzduchu. Výsledný práškovitý produkt měl bílou barvu.

Výtěžek: 215,1 mg (79,26 %).

Elementární analýza (EA): vypočítané zastoupení: C: 67,16 %, H: 4,51 %, N: 10,44 %; nalezené zastoupení: C: 66,66 %, H: 4,49 %, N: 10,45 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12,97 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,91 (d, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 8,65$ Hz); 7,56 (d, 3H, $^2J_{\text{HH}} = 8,56$ Hz); 7,23-7,17 (m, 2H); 6,72 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8,56$ Hz); 6,64 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,34$ Hz); 5,79 (s, 1H).

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3299m, 3162m, 3049m, 2936m, 2862m, 2677m, 2550m, 1694s, 1651vs, 1607s, 1583m, 1507s, 1482m, 1432s, 1386m, 1310sh, 1285s, 1153m, 1018w, 944w, 864m, 790m, 752s, 745sh, 666m, 606w, 496m.

UV-VIS (nm; ϵ , $\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$): 203 ($1,31 \cdot 10^5$); 225 ($2,15 \cdot 10^5$); 343 ($2,66 \cdot 10^4$).

VÝSLEDKY A DISKUZE

V rámci teoretické části byla vypracována rešerše na téma chinazoliny a deriváty 2,3-dihydrochinazolinů. Tato rešerše se v první kapitole zabývá charakteristikou chinazolinů, jejich reaktivitou, a hlavně pestrou škálou biologické aktivity odvozených derivátů.

Krátká kapitola je zaměřena i na chinazolinové alkaloidy, které byly dosud objeveny a popsány. Hodně těchto alkaloidů nachází taktéž uplatnění v medicíně, případně se využívají i jejich pesticidní účinky.

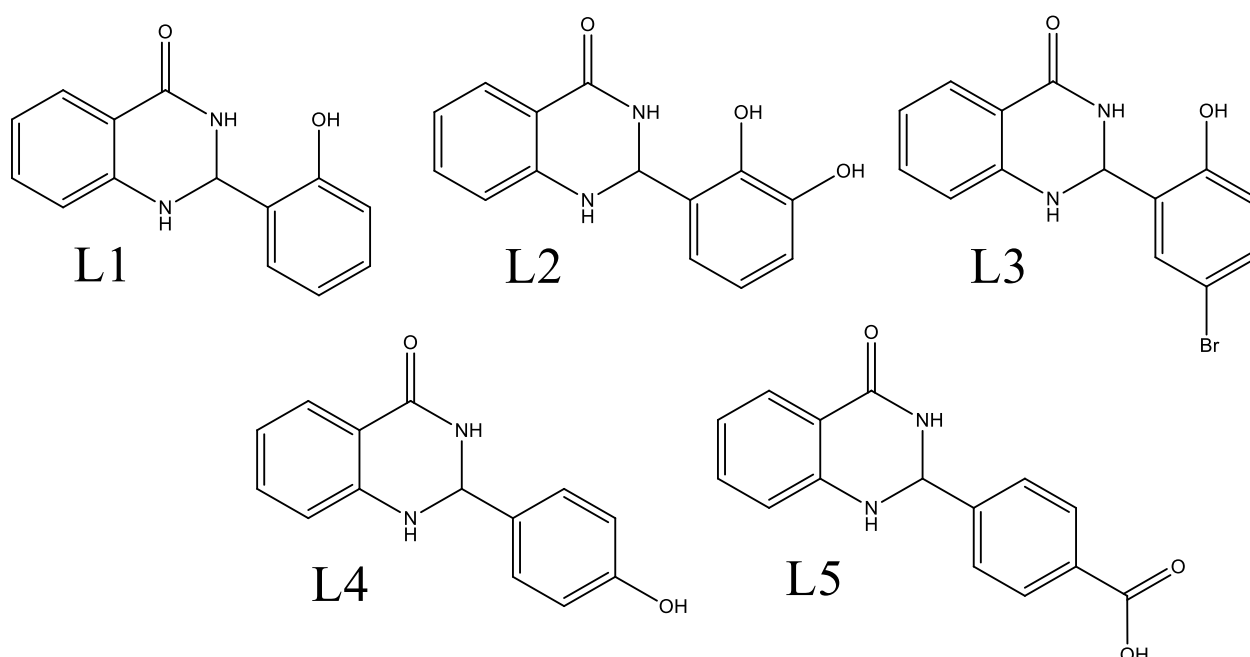
Další kapitoly pojednávají o významu 2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu a jeho derivátů, ze kterých se vícero využívá jako léčiva. Dále poskytují přehled o syntézních postupech příprav derivátů DHQ, kterých je v literatuře publikované velké množství. Vybrané syntézní postupy byly použity pro přípravu ligandů v praktické části práce.

V literatuře byly nalezeny jenom dva komplexy přechodných kovů 4. periody s deriváty DHQ.

Cílem praktické části práce byla příprava série derivátů DHQ za využití různě substituovaných aromatických aldehydů. Byly zvoleny dvě série aldehydů – jedna série obsahovala aldehydy s hydroxyskupinou (např. salicylaldehyd, 5-bromosalicylaldehyd, 4-hydroxybenzaldehyd, kyselina 4-formylbenzoová, atd.) a aldehydy obsahující dusík (pyridin-2-karbaldehyd, pyridin-2,6-dikarbaldehyd, pyridin-4-karbaldehyd, atd.). V rámci praktické části byly vyzkoušeny syntézní postupy derivátů DHQ, které jsou diskutované v teoretické části v podkapitolách 4.1, 4.2, 4.3, 4.4., 4.5 a 4.6. Uvedené syntézní postupy jsou podle literatury vesměs jednoduché, rychlé, ekologické a poskytují produkt ve velkém výtěžku. Při ověřování některých postupů z literatury byly zjištěny rozpory mezi publikovanými daty a výsledky vykonaných pokusů. V článcích byly uvedeny poměrně krátké reakční časy (desítky minut), což bylo v rozporu s časem reálně potřebným pro dosažení očekávaného výtěžku. Tento rozpor mohl být samozřejmě způsoben jednak rozdílnou laboratorní teplotou, ale také tím, že některé reakční podmínky nebyly autory uvedeny kompletně či zcela přesně. V některých publikovaných pracích nebyly připravené produkty dostatečně charakterizovány, a proto si autoři napříč články občas docela protiřekli. Například v jednom článku bylo uvedeno, že připravený 2-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-on (**L4**) byl bezbarvá krystalická látka a v jiném článku, který pojednává o tom stejném derivátu, bylo uvedeno, že se jednalo o

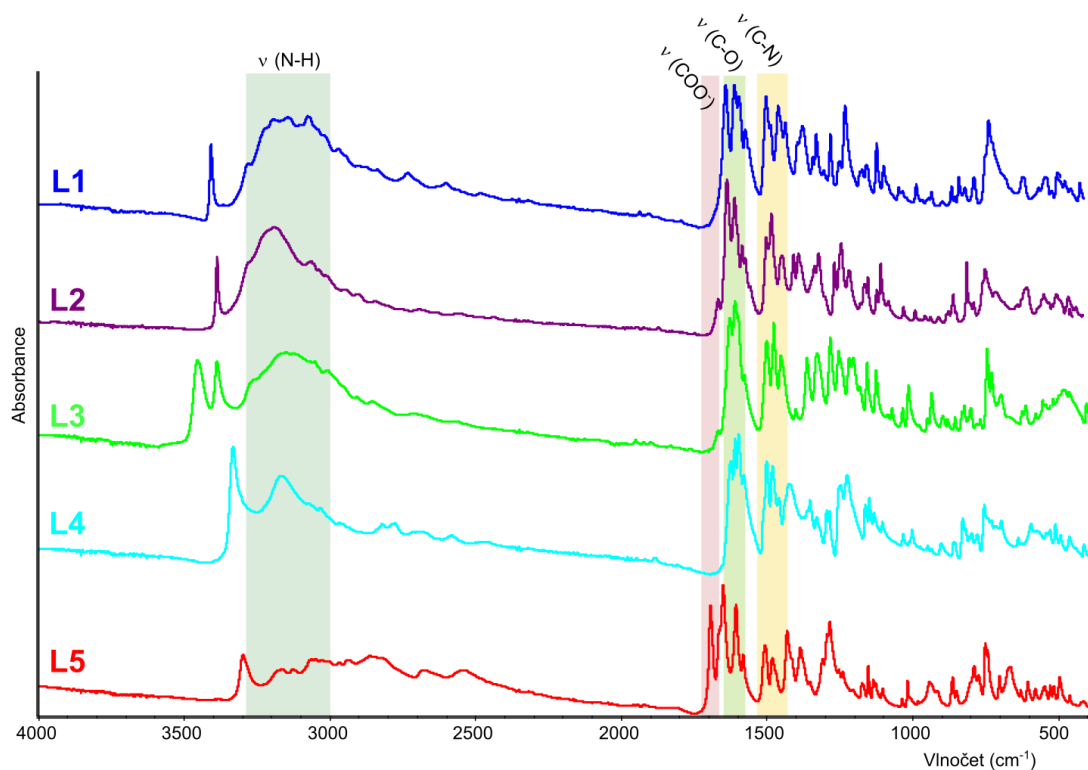
žlutou pevnou látku. Současně autoři potvrzovali své tvrzení ^1H NMR spektry, která nebyla identická.

Pokusy o přípravu derivátů DHQ s hydroxyaldehydy byly úspěšné. Bylo připravených pět ligandů (obrázek 32) 2-(2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L1**), 2-(2,3-dihydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L2**), 2-(5-bromo-2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L3**), 2-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L4**) a kyselina 4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-yl)benzoová (**L5**). Ligandy byly charakterizovány pomocí elementární analýzy, ^1H NMR spektroskopie, infračervené a UV-VIS spektroskopie.



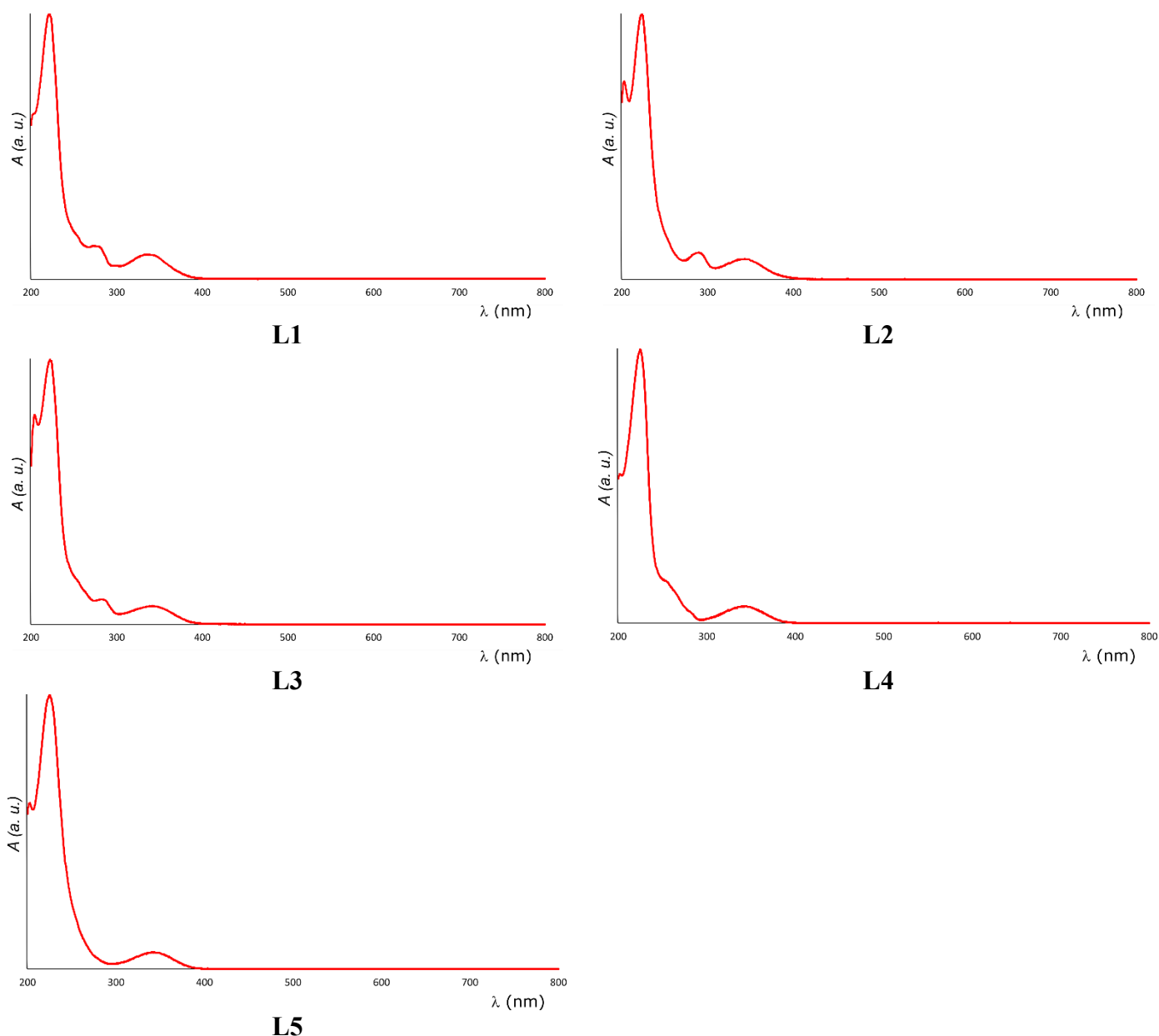
Obrázek 32: Struktury připravených ligandů: L1, L2, L3, L4 a L5.

V infračervených spektrech připravených ligandů se nacházejí pásy odpovídající charakteristickým skupinám dihydrochinazolinů (obrázek 33). Kolem vlnočtu 3160 cm^{-1} se nachází pás valenčních vibrací vazeb N-H chinazolinového kruhu. Velmi intenzivní pásy kolem 1600 cm^{-1} přísluší valenčním vibracím vazby C=O chinazolinového kruhu. V infračerveném spektru ligandu **L5** se nachází intenzivní pás kolem vlnočtu 1695 cm^{-1} , který se nenachází v žádném z ostatních ligandů. Tento pás odpovídá valenčním vibracím karboxylové skupiny. Z pozice pásu, který má pro volnou monomerní karboxylovou kyselinu obvykle vlnočty kolem 1760 cm^{-1} , lze usuzovat, že karboxylová skupina ligandu **L5** nějakým způsobem interaguje se svým okolím. Nejčastějším typem interakce látek s karboxylovými skupinami je tvorba dimerů. V oblasti $1400\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ se nacházejí pásy valenčních vibrací vazeb C-N chinazolinového kruhu.



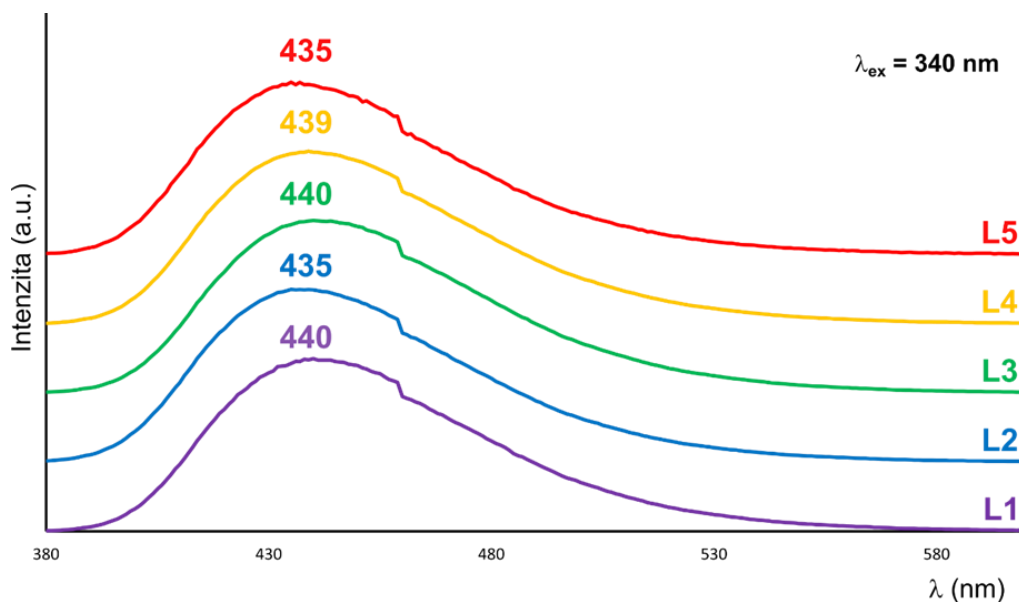
Obrázek 33: Infračervená spektra L1, L2, L3, L4 a L5 s vyznačením oblastí vibrací charakteristických skupin.

Ligandy **L1-5** byly charakterizovány i pomocí UV-VIS spekter (obrázek 34). Absorpční pásy nacházející se ve spektrech v intervalu 200 – 285 nm, by podle teoretických výpočtů měly odpovídat π - π^* přechodům, zatímco absorpční pásy v intervalu 285 – 320 nm by měly odpovídat n - π^* přechodům.³³



Obrázek 34: UV-VIS spektra ligandů v methanolických roztocích L1-5.

Při přípravě ligandů byl průběh syntéz kontrolován pomocí TLC, přičemž ligandy vykazovaly fluorescenci. V literatuře je věnována velká pozornost fluorescenci chinazolinových derivátů, protože vedle bioaktivity je to další vlastnost přímo směřující k využití v praxi. Chinazolinové deriváty mají potenciál využití jako materiály pro optoelektronická zařízení nebo fluorescenční chemosenzory.^{34,35,36} Z tohoto důvodu byly připravené ligandy charakterizovány také fluorescenčními spektry (obrázek 35). Všechny ligandy při ozáření světlem s vlnovou délkou 340 nm vykazovaly fluorescenci s maximem kolem 340 nm.



Obrázek 35: Fluorescenční spektra roztoků ligandů **L1-5** (methanol, $\lambda_{ex} = 340$ nm).

Pokusy o přípravu derivátů dihydrochinazolinu z heterocyklických aldehydů obsahujících dusík nebyly úspěšné. Při pokusech byly získané jenom směsné produkty, které nebyly dále studovány. Kromě uvedených aromatických aldehydů byly vykonány pokusy o přípravu ligandů s řadou dalších různě substituovaných aromatických aldehydů, například: vanilin, skořicový aldehyd, di-2-pyridylketon nebo 2-hydroxy-1-naftaldehyd. Syntézy však poskytovaly jenom směsi produktů.

Připravené ligandy byly použity při pokusech o přípravu komplexů s přechodnými kovy 4. periody. Při pokusech byly použity následující reakční systémy:

Ligand – sůl příslušného kovu – (báze) – rozpouštědlo.

Jako ligand byly použity ligandy **L1-5** a jako sůl přechodného kovu (Fe(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) a Zn(II)) byly použity chloridy, chloristany, dusičnany a octany. Při pokusech byly měněny vzájemné poměry látkových množství ligand : kov a typ rozpouštědla (methanol, acetonitril, ethanol). Některé reakční systémy obsahovaly bázi (triethylamin nebo amoniak).

Pokusy o přípravu komplexních sloučenin nebyly úspěšné. Ve většině případů byla získaná zaschlá látka nebo olej a v některých případech z reakční soustavy krystalizoval ligand.

ZÁVĚR

Předložená bakalářská práce je věnována derivátům 2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-onu. Jedním z cílů práce bylo vypracování literární rešerše na vybrané deriváty 2,3-dihydrochinazolin-4(1*H*)-onu (DHQ) a jejich komplexy s přechodnými kovy. Literární rešerše pojednává hlavně o biologicky významných derivátech DHQ a popisuje vybrané syntézní postupy přípravy této třídy látek. Vzhledem k vysoké biologické aktivitě a různorodosti využití derivátů DHQ v medicíně je kladen velký důraz na hledání postupů jejich přípravy, které by byly rychlé a snadno proveditelné, přičemž by poskytovaly produkt ve vysokém výtěžku a zároveň by byly tyto postupy šetrné k životnímu prostředí, o což usiluje moderní chemie.

V rámci praktické části práce byly vykonány pokusy o přípravu různých derivátů DHQ. Během přípravy byla snaha vyzkoušet různé způsoby přípravy a optimalizovat je. Výsledky experimentů poukázaly na nesoulad s některými publikovanými daty. Problémem bylo také znečištění finálních produktů, které přetrvávalo i po rekrystalizaci, z čehož vyplývá, že některé syntézní postupy by bylo potřeba ještě optimalizovat. Úspěšně bylo připraveno a charakterizováno 5 ligandů chinazolinového typu (2-(2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L1**), 2-(2,3-dihydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L2**), 2-(5-bromo-2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L3**), 2-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrochinazolin-4-(1*H*)-on (**L4**) a kyselina 4-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-yl)benzoová (**L5**)). Ligandy byly charakterizovány pomocí elementární analýzy, ¹H NMR, infračervené, UV-VIS a fluorescenční spektroskopie.

S připravenými ligandy proběhla celá řada pokusů o přípravu komplexů s přechodnými kovy 4. periody. Během pokusů byly měněny podmínky a poměr kov/ligand. Pokusy o přípravu komplexů nebyly úspěšné a vedly jenom k směsným produktům resp. k samotným ligandům.

I přes řadu problémů, na které se ukázalo při syntéze ligandů a při snaze optimalizovat syntézní metodu, tak se rozhodně jedná o řadu velmi zajímavých a významných látek z hlediska biologické aktivity, a proto si myslím, že si tyto látky zaslouží větší pozornost. Větší pozornost by si zasloužila studie fluorescenčních vlastností připravených ligandů, které by mohly potenciálně sloužit i jako fluorescenční chemosenzory.

SEZNAM ZKRATEK

BPH	benigní hyperplazie prostaty
b. t.	bod tání
CAN	dusičnan amonno-ceričitý
CD	cyklodextriny
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (též triethylendiamin)
DCE	ethylendichlorid (1,2-dichlorethan)
DCM	dichlormethan
DFT	teorie funkcionálu hustoty
DHQ	2,3-dihydrochinazolin-4(1 <i>H</i>)-on
DHQZ	2,3-dihydrochinazolinon
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DNMT	DNA methyltransferáza
DPP-4	dipeptidyl-peptidáza 4
EA	elementární analýza
EG	ethylenglykol
EGF	epidermální růstový faktor
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor
ESP	„egg shell powder“ - prášek z vaječných skořápek
ET	esenciální trombocytóza
Et ₃ N	triethylamin
EtOH	ethanol

FTIR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
H1R	histaminový receptor H1
H4R	histaminový receptor H4
kat.	katalyzátor, katalýza
lab. t.	laboratorní teplota
MeOH	methanol
[OMIM]OH	1-methyl-3-octyl-imidazolium hydroxid
PEG-400	polyethylen glykol (polyglykol 400)
RTK	receptorová tyrozinkináza
TGA	termogravimetrická analýza
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
VB ₁	thiamin hydrochlorid (vitamin B ₁)
VEEV	venezuelská koňská encefalitida
VEGFR	vaskulární endoteliální růstový faktor
VEP	volný elektronový pár
WEB	„ <i>water extract of banana</i> “ – vodný extrakt z banánů

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, S. A. Ali, Arshia, M. Ishtiaq, K. M. Khan, Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **2018**, *28*(4), 281–297.
- ² Cambridge Structural Database version 5.45 (November 2023); C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Cryst.* **2016**, B72, 171-179.
- ³ G.Y.S.K. Swamy, K. Ravikumar, K.V.S. Ramakrishna, Synthesis and crystal structure of bis[2-(4-methylphenyl)-1-phenethyl-4(1H)-quinazolinone] dichlorocopper (II). *Polyhedron*. **2013**, *49*, 145–150.
- ⁴ X.-F. Shang, S. L. Morris-Natschke, Y.-Q. Liu, X. Guo, X.-S. Xu, M. Goto, J.-C. Li, G.-Z. Yang, K.-H. Lee, Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Med Res Rev*, **2018**, *38*, 775–828.
- ⁵ Jadhavar Suresh Chandrabhan, *Development of Novel Method for Synthesis of Biologically Active Heterocycles*. Nanded, **2016**, Disertační práce. Swami Ramanand Teerth Marathwada University, Faculty of Science.
- ⁶ M. Asif, Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 1-27.
- ⁷ R. T. Walker, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (Second Edition): Pyrimidines and Quinazolines*. Elsevier, **1964**, Ch. 43, P. 155-239. ISBN 978-0-444-53345-6
- ⁸ W. L. F. Armarego, Quinazolines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1963**, *1*, 253-309.
- ⁹ T. P. Selvam, P. V. Kumar, Quinazoline Marketed drugs – A Review. *Research in Pharmacy*, **2011**, *1*(1), 1-21.
- ¹⁰ A. Hassankhani, Multicomponent reaction for the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones using isatoic anhydride, aldehydes and NH₄OAc catalyzed by SnCl₂·2H₂O under solvent-free conditions. *Iranian Chemical Communication*. **2019**, *7*, 248-256.

-
- ¹¹ M. Badolato, F. Aiello, N. Neamati, 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one as a privileged scaffold in drug design. *RSC Advances*. **2018**, 8, 20894–20921.
- ¹² A. A. Khan, K. Mitra, A. Mandal, N. Baildya, M. A. Mondal, Yttrium nitrate catalyzed synthesis, photophysical study, and TD-DFT calculation of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *Heteroatom Chemistry*. **2017**, 28, 1-9.
- ¹³ G. Bonola, E. Sianesi, 2,3-Dihydro-4(1H)-quinazolinone derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1970**, 13(2), 329–332.
- ¹⁴ M.-J. Hour, L.-J. Huang, S.-C. Kuo, Y. Xia, K. Bastow, Y. Nakanishi, E. Hamel, K.-H. Lee, 6-Alkylamino- and 2,3-Dihydro-3'-methoxy-2-phenyl-4-quinazolinones and Related Compounds: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2000**, 43(23), 4479–4487.
- ¹⁵ V. B. Labade, P. V. Shinde, M. S. Shingare, A facile and rapid access towards the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*. **2013**, 54(43), 5778–5780.
- ¹⁶ M. Wang, J.-J. Gao, Z.-G. Song, L. Wang, Synthesis of 2-Substituted-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones using Sodium Bisulfate as a Catalyst by the Grinding Technique. *Organic Preparations and Procedures International*. **2012**, 44(2), 159–163.
- ¹⁷ X.-S. Wang, K. Yang, M.-M. Zhang, C.-S. Yao, Synthesis of 2-Arylquinazolin-4(3H)-one Derivatives Catalyzed by Iodine in [bmim+][BF₄⁻]. *Synthetic Communications*. **2010**, 40(17), 2633–2646.
- ¹⁸ Y. Nagasawa, Y. Matsusaki, T. Nobuta, N. Tada, T. Miura, A. Itoh, Aerobic photooxidative synthesis of 2-aryl-4-quinazolinones from aromatic aldehydes and aminobenzamide using catalytic amounts of molecular iodine. *RSC Advances*. **2015**, 5(78), 63952–63954.
- ¹⁹ S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, Rare-Earth Metal Triflates in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*. **2002**, 102(6), 2227–2302.
- ²⁰ A. Dutta, K. Damarla, A. Bordoloi, A. Kumar, D. Sarma, KOH/DMSO: A basic suspension for transition metal-free tandem synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*. **2019**, 60, 1614-1619.

-
- ²¹ M. Wang, T. T. Zhang, Z. G. Song, Eco-friendly synthesis of 2-substituted-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones in water. *Chinese Chemical Letters*. **2011**, 22, 427–430.
- ²² B. A. Dar, A. K. Sahu, P. Patidar, J. Patial, P. Sharma¹, M. Sharma, B. Singh, An easy and efficient protocol for the synthesis of 2,3-dihydroquinazolinones using a low cost and reusable heterogeneous catalyst. *American Journal of Chemistry*. **2012**, 2(5), 248-254.
- ²³ M. Wang, J. J. Gao, Z. G. Song, L. Wang, Cerium(IV) ammonium nitrate catalyzed green synthesis of 2-substituted 2,3-dihydro-quinazolin-4(1H)-ones using a grinding technique. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2011**, 47(7), 1039–1044.
- ²⁴ S. J. Wu, Z. Q. Zhao, J. S. Gao, B. H. Chen, G. F. Chen, Efficient one-pot synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones promoted by FeCl₃/neutral Al₂O₃. *Research on Chemical Intermediates*. **2019**, 45, 2327–2339.
- ²⁵ B. Mitra, G. Ch. Pariyarb, P. Ghosh, β-Cyclodextrin: a supramolecular catalyst for metal-free approach towards the synthesis of 2-amino-4,6-diphenylnicotinonitriles and 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one. *Royal Society of Chemistry Advances*. **2021**, 11, 1271–1281.
- ²⁶ D. Noreña-Caro, M. Alvarez-Láinez, Experimental design as a tool for the manufacturing of filtering media based on electrospun polyakrylonitrile/β-cyclodextrin fibers. *International Journal for Interactive Design and Manufacturing*. **2014**, 10(2), 153-164.
- ²⁷ Y. Chen, W. Shan, M. Lei, L. Hu, Thiamine hydrochloride (VB₁) as an efficient promoter for the one-pot synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*. **2012**, 53, 5923–5925.
- ²⁸ A. Sahu, S. Mishra, P. Sahu, A. Gajbhiye, R. K. Agrawal, Indium(III) chloride: An efficient catalyst for one-pot multicomponent synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *Current Organocatalysis*. **2018**, 5, 137-144.
- ²⁹ A. B. Corradi, C. G. Palmieri, M. Nardelli, C. Pelizzi, Crystal Structure and Physicochemical properties of a Mixed-chelated Nickel Complex: Aquo-(o-[(2-pyridylmethylene)amino]benzamide)-[2-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one]nickel(II) Dinitrate Tetrahydrate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **1974**, 150-154.
- ³⁰ OMNIC, version 8.2, Thermo Fisher Scientific, Madison, USA.

-
- ³¹ ACD/NMR Processor Academic Edition, version 12.01, 2010, Advanced Chemistry Development, Inc.
- ³² Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization, Crystal Impact - Dr- H- Putz and De. K. Brandenburg, GbR, Kreuzherrenstr. 102, Bonn, Germany.
- ³³ A. G. Eshimbetov, E. L. Kristallovich, N. D. Abdullaev, T. S. Tylyaganov, K. M. Shakdidoyatov, AM1/CI, CNDO/S and ZINDO/S Computations of Absorption Bands and Their Intensities in the UV Spectra of Some 4(3H)-Quinazolinones, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2006**, *65*, 299-307.
- ³⁴ D. Liu, Z. Zhang, H. Zhang, Y. Wang, A novel approach towards white photoluminescence and electroluminescence by controlled protonation of a blue fluorophore. *Chemical Communications.* **2013**, *49(85)*, 10001-10003.
- ³⁵ T. Anand, G. Sivaraman, D. Chellappa, Quinazoline copper(II) ensemble as turn-on fluorescence sensor for cysteine and chemodosimeter for NO. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* **2014**, *281*, 47-52.
- ³⁶ J. Kimura, H. Yamada, T. Yajima, T. Fukushima, J. Lumin, Enhancement effect of some phosphorylated compounds on fluorescence of quinazoline-based chelating ligand complexed with galium ion. **2009**, *129*, 1362-1365.