

PTF

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

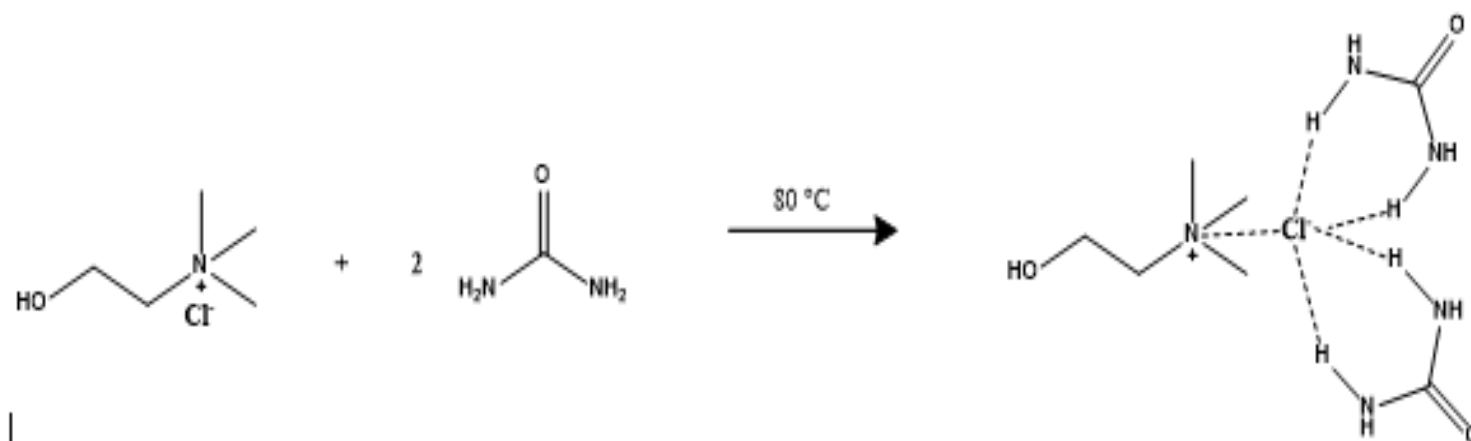
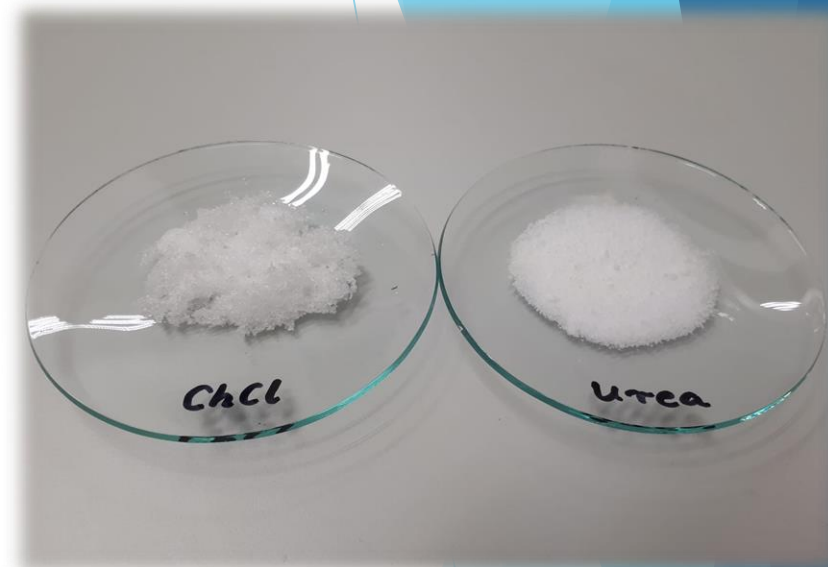
Leon Grbeš

Primjena eutektičkih otapala u sintezi kinazolin-4(3H)-ona

Makarska, svibanj 2019.

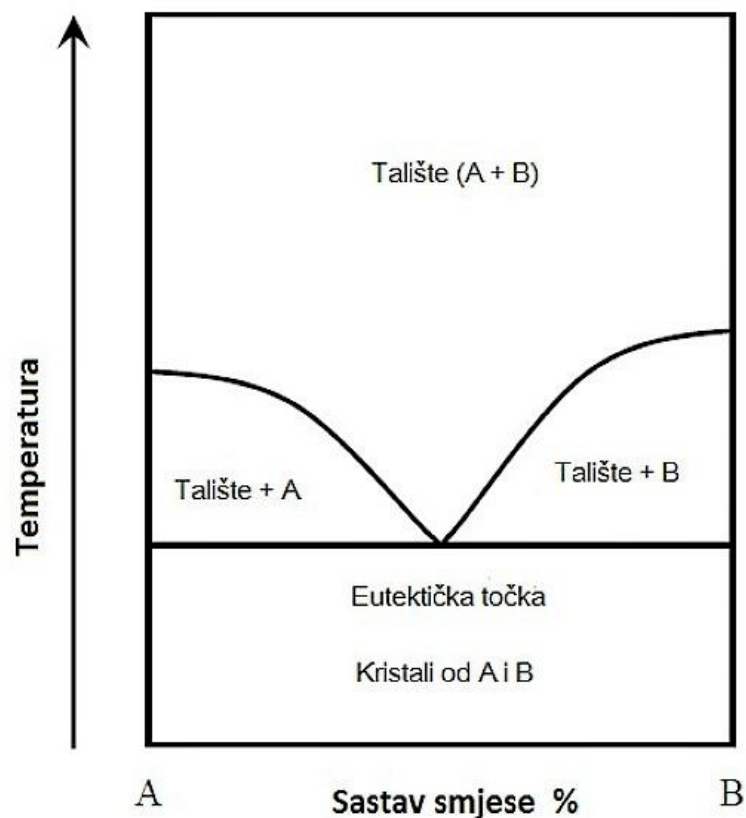
Eutektička otapala (*DESs*)

- ▶ Alternativa uobičajeno korištenim organskim otapalima
 - ▶ Netoksična, nezapaljiva, biorazgradiva i relativno jeftina
 - ▶ Uklapaju se u 12 načela zelene kemije
- ▶ Blagi uvjeti reakcije - atmosferski tlak i niske temperature
- ▶ Smjesa donora (HBD) i akceptora vodikove veze (HBA)
 - ▶ Alkoholi, šećeri, amidi i metalne te kvarterne amonijeve soli



Priprema eutektičkog otapala na bazi kolin-klorida i uree (1:2)

Svojstva eutektičke smjese



Fazni dijagram eutektičke smjese

- ▶ Kroz interakciju preko vodikovih veza između HBD i HBA dolazi do stvaranja eutektičke smjese
- ▶ Niže temperature tališta od tališta polaznih sastojaka smjese
 - ▶ Uslijed miješanja dolazi do narušavanja strukture kvart. amonijeve soli
 - ▶ Stvara se delokalizirani naboj koji vodi sniženju tališta
- ▶ Velika raznolikost donora vodikove veze vodi ka mogućnosti pripreme velikog broja različitih eutektičkih otapala
 - ▶ Razlike u točki tališta, viskoznosti, gustoći, pH itd.

TOČKA TALIŠTA

- ▶ najbolje uočljivo svojstvo na primjeru eutektičkog otapala kolin-klorid:urea (CC:U)
 - ▶ Talište pri 12 °C, dok je talište sastojaka, kolin-klorida 302 °C, a uree 133 °C
- ▶ Urea nudi mogućnosti sinteze eutektičkih otapala temperature taljenja od -38 °C do 113 °C, ovisno o tome koja se sol odabere kao HBA
 - ▶ Najatraktivnija ona otapala s $T_l < 50$ °C

GUSTOĆA

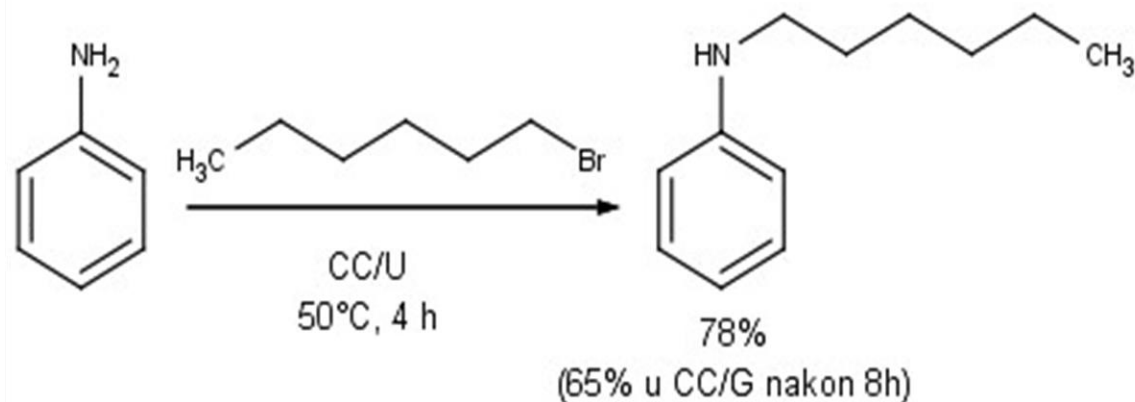
- ▶ Većina eutektičkih otapala ima gustoću veću od vode
 - ▶ Gustoća ovisi o količini vode i stehiometrijskom odnosu organske soli i HBD

VISKOZNOST

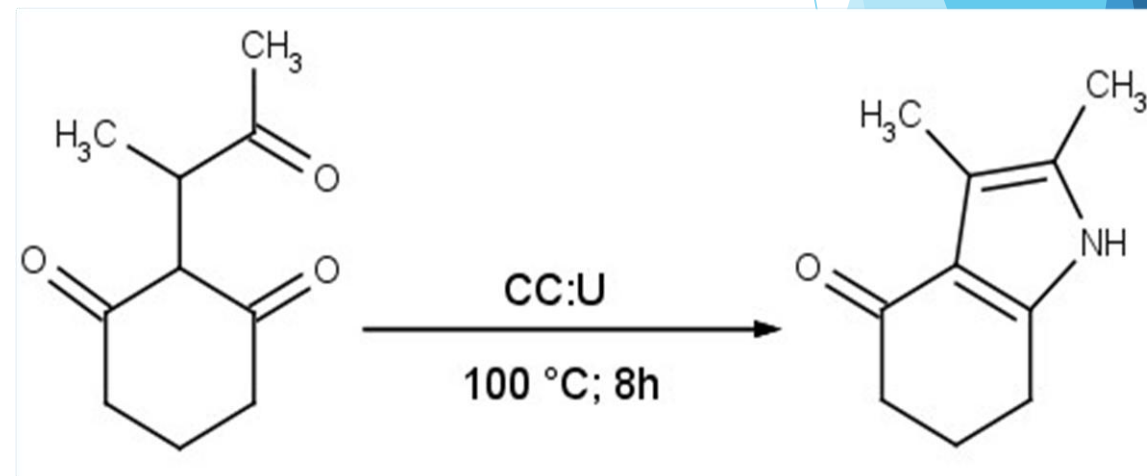
- ▶ Vrlo viskozne smjese pri sobnoj temperaturi
 - ▶ Gusta mreža intramolekularnih veza unutar otapala
 - ▶ Kemijska priroda, stehiometrijski odnos, temperatura i udio vode utječe na viskoznost
- ▶ Poželjno je razvijati eutektička otapala manje viskoznosti

CC/U i primjena u organskoj sintezi

- ▶ Vrlo pogodno otapalo zbog pristupačne cijene kolin-klorida, niske temperature taljenja te male toksičnosti
- ▶ Medij za različite vrste reakcija
 - a) Alkiliranje anilina primarnim alkil-bromidima - blagi uvjeti, reciklaža otapala
 - b) Sintaza pirola iz triketona - više temperature, dobra iskorištenja

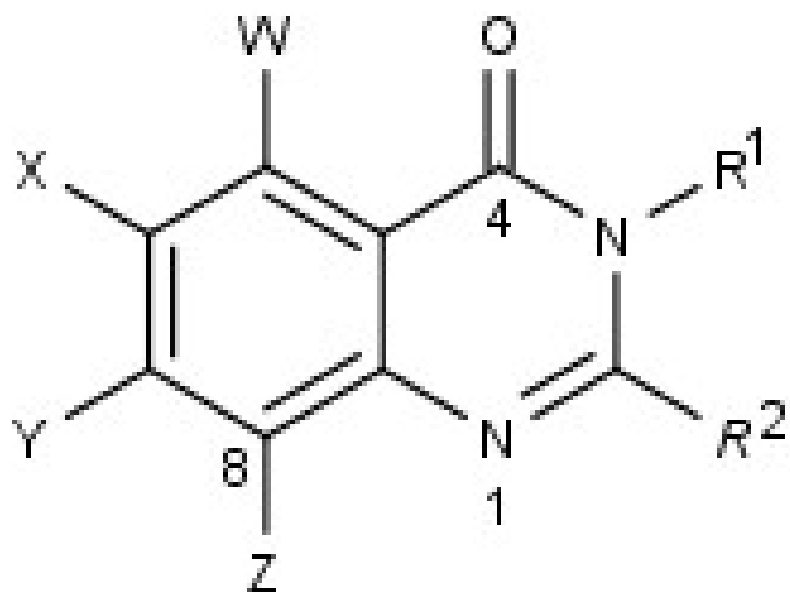


a)



b)

Kinazolinoni



Osnovna struktura kinazolinona

- ▶ Heterociklički spojevi
- ▶ Prvi put sintetizirani 1869. - Peter Griess
- ▶ Dijele se:
 - ▶ Obzirom na položaj supstitucije u prstenu
 - ▶ Obzirom na položaj okso i keto skupine
- ▶ Brojna biološka djelovanja - farmaceutska industrija
- ▶ Ishodišni spojevi u proizvodnji funkcionalnih materijala

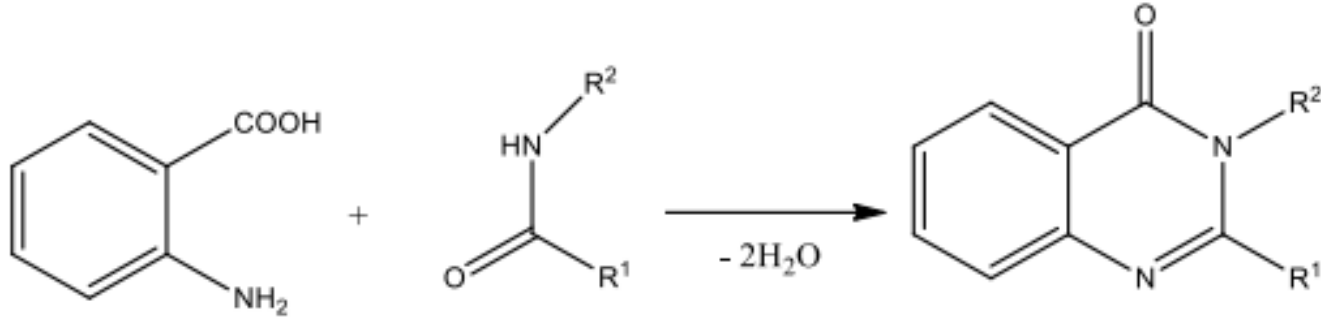
Primjena kinazolinona

- ▶ Ponajviše u području medicinske kemije
 - ▶ Različiti derivati imaju antihipertenzivno, antihipnotično i antidepresivno djelovanje
 - ▶ Korištenje u antitumorskoj terapiji - obećavajući rezultati
 - ▶ Potencijalno antibakterijsko djelovanje - uništava MurA
 - ▶ Ispitano na rodovima *Escherichia* i *Mycobacterium*
 - ▶ Određeni derivati imaju i antiviralno djelovanje
- ▶ Ishodišni spojevi u proizvodnji insekticida, bojila i drugih proizvoda široke primjene

Sinteza kinazolinona

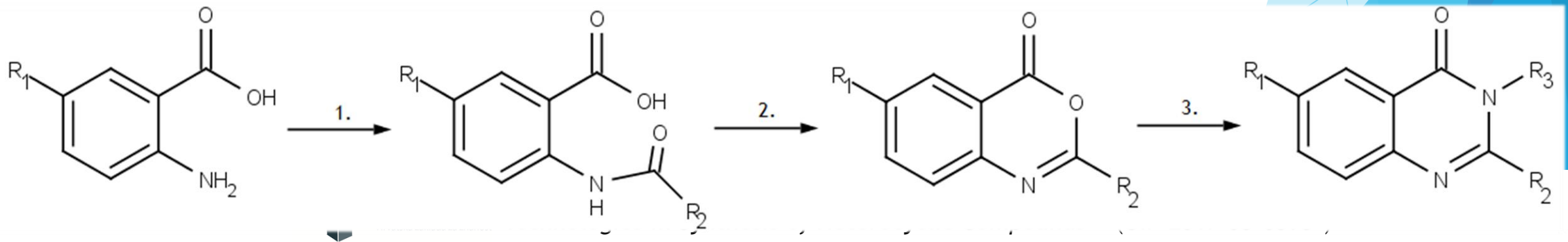
NIEMETOWSKI SINTEZA

- ▶ Reakcija kondenzacije između antranilne kiseline i amida



SINTEZA PREKO BENZOKSAZONA

1. Sinteza započinje reakcijom antranilne kiseline i kiselinskog klorida
2. Nastali supstituirani antranil ciklizira sa vrućim acetanhidridom (Nastaje benzoksazin-4-on)
3. Uz metilamin ili amonijak mogu se dobiti različiti derivati kinazolinona



Eksperimentalni dio

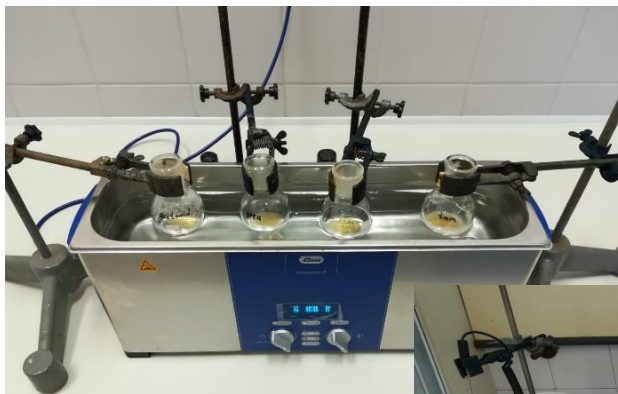
MATERIJALI I METODE

- ▶ Komercijalno dostupni reagensi - bez pročišćavanja
- ▶ Tijek reakcije i identifikacija nastalih spojeva praćeni su pomoću tankoslojne kromatografije na HF₂₅₄ silikagel pločama (Merck) pod valnim duljinama 254 i 365 nm
 - ▶ Mobilna faza za razvijanje kromatograma - benzen:aceton:octena kiselina 8:1:1
- ▶ Dobivenim spojevima određena je temperatura tališta pomoću uređaja *Electrothermal* (Elektrothermal, Velika Britanija)
- ▶ Maseni spektri snimani su na spektrometru masa LC-MS/MS (API 2000, Applied Biosystems/MDS SCIEX, CA, USA).

PRIPREMA EUTEKTIČKOG OTAPALA

- ▶ Sva eutektička otapala bila su na bazi kolin-klorida
 - ▶ Zagrijavanje i miješanje uz dodatak donora H-veze (HBD) u određenom molarnom omjeru
- ▶ Zagrijavanje na 80 °C približno 20 minuta do bistre tekućine
- ▶ Hlađenje otapala i korištenje u sintezi bez dodatnog pročišćavanja

Donor vodikove veze (HBD)	Molarni omjer (CC:HBD)	Donor vodikove veze (HBD)	Molarni omjer (CC:HBD)
urea	1:2	butan-1,4-diol	1:3
N-metilurea	1:2	etan-1,2-diol	1:2
tiourea	1:2	glicerol	1:2
acetamid	1:2	limunska kiselina	1:2
glukoza	2:1	oksalna kiselina	1:1
fruktoza	2:1	malonska kiselina	1:1
sorbitol	1:1	vinska kiselina	1:1
jabučna kiselina	1:1		

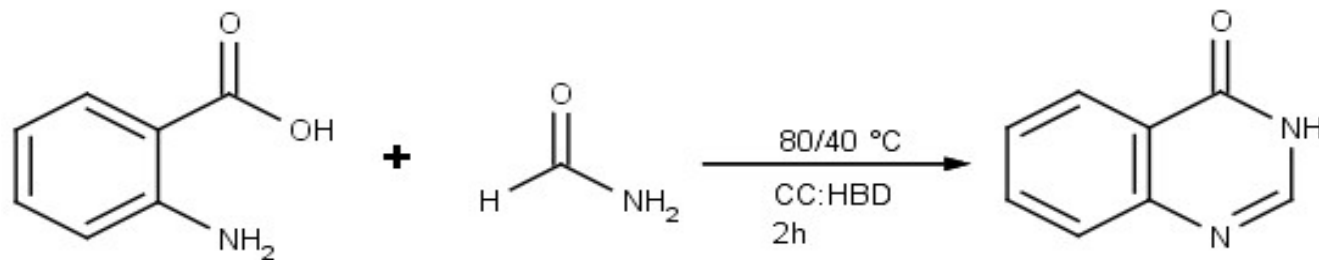


SINTEZA DERIVATA KINAZOLINONA

- ▶ Obavljene sinteze 2 različita derivata:
 - ▶ sinteza kinazolin-4(3H)-ona i
 - ▶ sinteza 3-(4-klorfenil)kinazolin-4(3H)-ona
- ▶ U seriji eutektičkih otapala, zagrijavanjem u ultrazvučnoj kupelji i uz miješanje na magnetnoj miješalici
 - ▶ Pri 40 i 80 °C

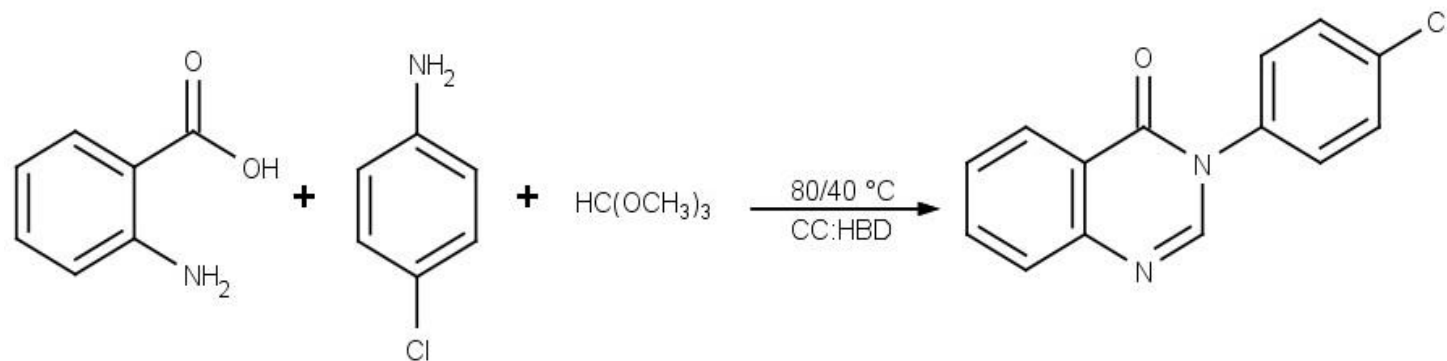
Sinteza kinazolin-4(3H)-ona

- ▶ Antranilna kiselina (0,69 g, 5 mmol) i formamid (0,4 mL, 10 mmol) u eutektičkom otapalu
 - ▶ Zagrijavano na 40 ili 80 °C u ultrazvučnoj kupelji ili na magnetnoj miješalici, praćenje na TLC-u
- ▶ Hlađenje smjese do sobne temperature, dodatak demineralizirane vode i filtracija



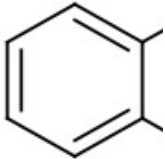
Sinteza 3-(4-klorofenil)kinazolin-4(3H)-ona

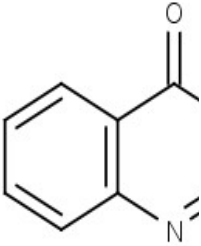
- ▶ Antranilna kiselina (0,69 g, 5 mmol), *p*-kloranilin (0,77 g, 6 mmol) i trimetil-ortoformijat (0,66 g, 6 mmol)
 - ▶ Zagrijavano na 40 ili 80 °C u ultrazvučnoj kupelji ili na magnetnoj miješalici, praćenje na TLC-u
- ▶ Hlađenje smjese do sobne temperature, dodatak demineralizirane vode i filtracija



Rezultat

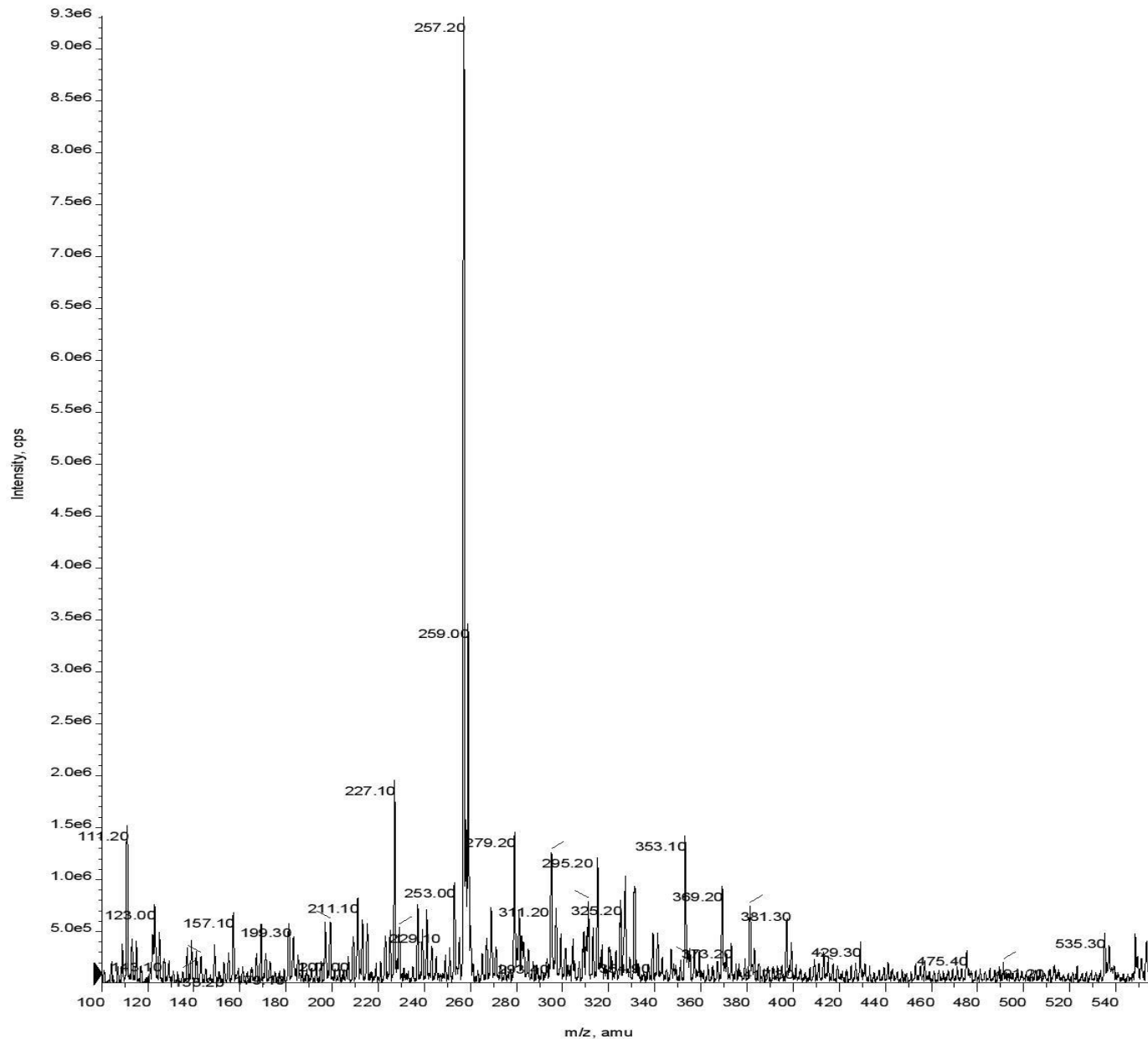
Sintezom su dob

	STRU
a)	
Naziv: kinazolin-	

	STRU
b)	
Naziv: 3-(4-klorfe	

+Q1: 60 MCA scans from Sample 1 (026_MK25) of 026_MK25.wiff (Turbo Spray)

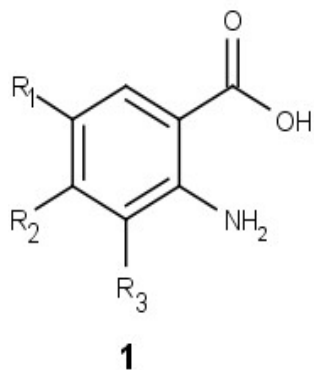
Max. 9.3e6 cps.



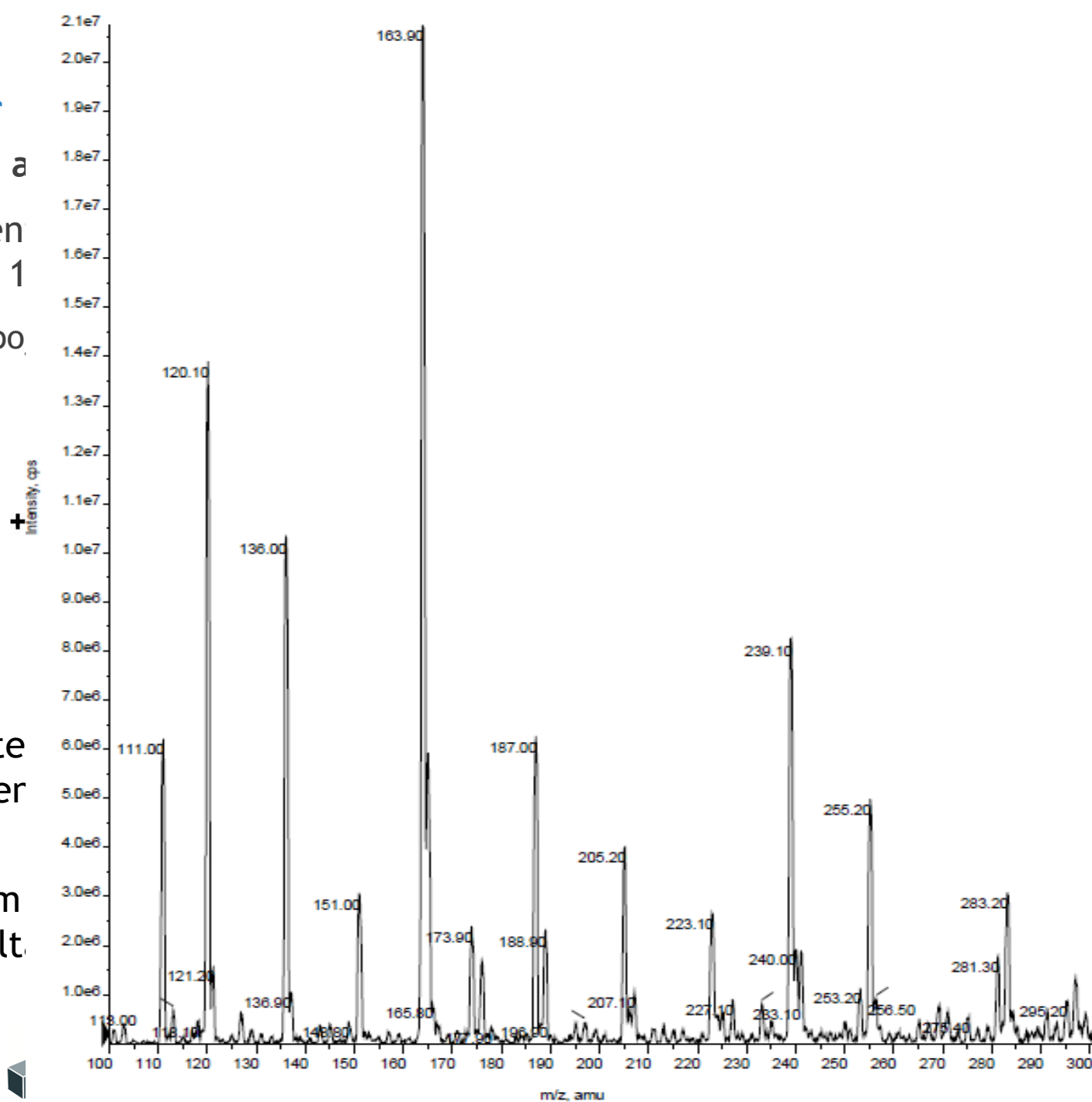
under the project „Green
(593)

Rasprava

- ▶ Priprava spoja a
- ▶ U svim naveden molarne mase 1
 - ▶ Navedeni spo



- ▶ U ostalim eute različiti neider kiselina.
- ▶ Zagrijavanjem se slični rezult



- ▶ Za pripremu spoja **b)** provedena je sinteza miješanjem pri 80 °C u eutektičkim otapalima kolin-klorid:urea, kolin-klorid:tiourea i kolin-klorid:*N*-metilurea.
- ▶ Traženi spoj je i dobiven, a nakon prekrystalizacije etanolom iskorištenja su bila redom:
 - ▶ kolin-klorid:urea - $\eta = \underline{65\%}$
 - ▶ kolin-klorid:tiourea - $\eta = \underline{51\%}$
 - ▶ kolin-klorid:*N*-metilurea - $\eta = \underline{43\%}$
- ▶ Produkt je potvrđen masenom spektroskopijom te određivanjem tališta
 - ▶ dobiven je molekularni ion m/z 257,20 (M+)
 - ▶ $T_t = 180-182\text{ °C}$ (literaturno 181 °C)

Zaključak

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu može se zaključiti:

- ▶ U eutektskim otapalima, kao zelenome mediju, miješanjem pri 80 °C u jednom koraku uspješno je sintetiziran 3-(4-klorfenil)kinazolin-4(3*H*)-on.
- ▶ Eutektsko otapalo kolin-klorid:urea pokazalo se kao vrlo efikasan medij za sintezu derivata kinazolin-4(3*H*)-ona.
- ▶ Navedeni rezultati se podudaraju s literaturno navedenim rezultatima.
- ▶ Tijek reakcije je puno kraći od konvencionalne metode i pročišćavanje u etanolu samih spojeva je jednostavno, bez upotrebe većih količina otapala.

HVALA NA POZORNOSTI

