

Sinteza Schiffovih baza u eutektičkim otapalima

Grbeš, Leon

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:109:701026>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-31**

REPOZITORIJ

PTF

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Leon Grbeš

SINTEZA SCHIFFOVIH BAZA U EUTEKTIČKIM OTAPALIMA

DIPLOMSKI RAD

Osijek, srpanj 2022.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju
Katedra za fundamentalnu kemiju
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

Diplomski sveučilišni studij: Procesno inženjerstvo

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

Nastavni predmet: Opća i anorganska kemija

Tema rada je prihvaćena na X. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2019./2020. održanoj 21. rujna 2020.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Maja Molnar

Pomoć pri izradi: *Mario Komar*, mag. educ. chem., asistent

Sinteza Schiffovih baza u eutektičkim otapalima

Leon Grbeš, 0113141538

Sažetak: Primjena eutektičkih otapala u kemijskim sintezama predstavlja prihvatljivu alternativu najčešće korištenim organskim otapalima koja mogu biti štetna po zdravlje i okoliš. Ovom radu cilj je ispitati i dokazati mogućnost korištenja takvih dvokomponentnih otapala u sintezi Schiffovih baza. Schiffove baze su spojevi koji nastaju kondenzacijom aldehida ili ketona i primarnih amina. Takvi se spojevi smatraju podgrupom imina i predmet su brojnih istraživanja jer pokazuju potencijalna antimikrobna, antiviralna i antikancerogena svojstva. Prvi dio rada obuhvaća optimizaciju modelne reakcije u 20 eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida, nakon čega slijedi sinteza 20 Schiffovih baza s kinazolinonskom jezgrom pri optimalnim uvjetima.

Ključne riječi: *Schiffove baze, eutektička otapala, kondenzacija, zelena kemija, kinazolinoni*

Rad sadrži: 36 stranice

6 tablica

17 slika

27 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

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

- | | |
|---|---------------|
| 1. izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo Sokač | predsjednik |
| 2. izv. prof. dr. sc. Maja Molnar | član-mentor |
| 3. prof. dr. sc. Ivica Strelec | član |
| 4. doc. dr. sc. Valentina Bušić | zamjena člana |

Datum obrane:

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Applied Chemistry and Ecology
Subdepartment of Fundamental Chemistry
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

Graduate program: Process Engineering

Scientific area: Biotechnical sciences

Scientific field: Food technology

Course title: General and Inorganic Chemistry

Thesis subject was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. X held on September 21, 2020).

Mentor: Maja Molnar, PhD, associate professor

Technical assistance: *Mario Komar*, assistant

Synthesis of Schiff bases in deep eutectic solvents

Leon Grbeš, 0113141538

Summary: The use of deep eutectic solvents in chemical syntheses is an acceptable alternative to the most commonly used organic solvents that can be harmful to human health and environment. The aim of this research was to investigate and prove the possibility of using such two - component solvents in the synthesis of Schiff bases. Schiff bases are compounds formed by the condensation of aldehydes or ketones and primary amines. Such compounds are considered a subgroup of imines and are the subject of many research because they show potential antimicrobial, antiviral and anticancer properties. The first part of the paper includes the optimization of the model reaction in 20 choline chloride based eutectic solvents, followed by the synthesis of 20 Schiff bases with quinazolinone nucleus under optimal conditions.

Key words: *Schiff bases, deep eutectic solvents, condensation, green chemistry, quinazolinones*

Thesis contains: 36 pages
6 tables
17 images
27 references

Original in: Croatian

Defense committee:

- | | |
|--|--------------|
| 1. Dajana Gašo Sokač, PhD, associate prof. | chair person |
| 2. Maja Molnar, PhD, associate prof. | supervisor |
| 3. Ivica Strelec, PhD, full prof. | member |
| 4. Valentina Bušić, PhD, assistant prof. | stand-in |

Datum obrane:

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology
Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Maji Molnar, što mi je odobrila rad pod njezinim vodstvom. Također, zahvaljujem joj na pomoći i podršci izvan zidova fakulteta, dali ste mi neka iskustva koja je teško samostalno dobiti.

Veliko hvala i asistentu Mariju Komaru na pomoći u laboratoriju, neformalnim razgovorima i savjetima. Učinili ste taj boravak na fakultetu zanimljivijim i toplijim.

Hvala mojoj obitelji na podršci kroz godine studiranja i osobnog rasta. Hvala što ste vjerovali u mene.

Hvala svim mojim prijateljima i ljudima koji su bili uz mene na ovom putovanju. Hvala i onima koje sam putem izgubio, puno ste me naučili

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. Eutektička otapala	4
2.1.1. Zelena pozadina eutektičkih otapala	4
2.1.1.1. Prednosti eutektičkih otapala	5
2.1.1.2. Svojstva eutektičkih otapala	6
2.1.1.2.1. Gustoća.....	6
2.1.1.2.2. Viskoznost.....	7
2.1.1.2.3. Talište Temperatura tališta i ravnoteža kruto-tekuće	7
2.1.1.2.4. Tlak pare	9
2.1.1.2.5. Električna provodnost	9
2.1.3. Priprema eutektičkog otapala	10
2.1.4. Primjena eutektičkih otapala.....	10
2.1.4.1. Primjena u organskoj sintezi.....	11
Alkiliranje.....	11
Nukleofilna supstitucija	11
Kondenzacija	12
2.1.4.2. Primjena u ekstrakciji	13
2.2. Schiffove baze	13
2.2.1. Kemijska svojstva i reaktivnost.....	13
2.2.2. Primjena Schiffovih baza	14
2.2.3. Priprema Schiffovih baza	15
2.2.3.1. Reakcija amina i aldehida/ketona uz H ₂ SO ₄	15

2.2.3.2. Reakcija fenola ili fenol-estera sa nitrilima.....	15
2.2.3.3. Reakcija aromatskog aldehida, alkil-bromida i amonijaka	16
2.2.3.4. Reakcija alkohola i <i>N</i> -feniluree u lužnatom mediju	16
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	18
3.1. Zadatak.....	19
3.2. Materijali i metode	19
3.2.1. Materijali	19
3.2.2. Metode	20
3.2.2.1. Sinteza 3-amino-2-metilkinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona.....	20
3.2.2.2. Priprema eutektičkih otapala i optimizacija reakcijskih uvjeta	20
3.2.2.3. Sinteza Schiffovih baza	21
4. REZULTATI	23
Sintetizirani spojevi:	25
5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČCI	37
7. LITERATURA	39

Popis oznaka, kratica i simbola

ChCl	kolin-klorid
HBA	akceptor vodikove veze (<i>eng.</i> Hydrogen Bond Acceptor)
HBD	donor vodikove veze (<i>eng.</i> Hydrogen Bond Donor)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LC-MS/MS	liquid chromatography–mass spectrometry
TLC	tankoslojna kromatografija (<i>eng.</i> Thin-Layer Chromatography)
UV	ultraljubičasti dio spektra
Vis	vidljivi dio spektra

Ovaj rad je sufinancirala Hrvatska zaklada za znanost projektom "Zelene tehnologije u sintezi heterocikličkih spojeva" (UIP-2017-05-6593).

1. UVOD

Ulaskom u novo tisućljeće i povećanjem svijesti o ljudskom utjecaju na okoliš, znanost pokušava dizajnirati procese i proizvode koji imaju maleni ekološki otisak. Sa sveobuhvatnim fenomenom globalnog zatopljenja koje ima sve veći utjecaj na biosferu i ekosustave, dolazi i nastojanje da se isto spriječi ili barem uspori. Jedno od tih nastojanja je da se opasna i štetna organska otapala zamijene zelenim, ekološki prihvatljivim otapalima i konstruiraju procesi u kojima bi primjena tih otapala bila u najmanju ruku jednako učinkovita, ako ne i bolja od onih u kojima se koriste štetna otapala.

Eutektička su otapala dvo- ili višekomponentna otapala koja imaju niže talište u odnosu na polazne spojeve od kojih su pripravljena. Do fenomena snižavanja tališta smjese dolazi zbog stvaranja guste mreže međumolekulskih vodikovih veza između spojeva koji čine to otapalo. Pokazuju potencijalnu mogućnost primjene u kemijskoj sintezi, ekstrakciji i obradi metala. U ovom je radu cilj dokazati učinkovitost eutektičkih otapala u sintezi Schiffovih baza.

Schiffove su baze spojevi koji posjeduju imino ili azometinsku funkcijsku skupinu ($-C=N-$). One su produkti kondenzacije primarnih amina i karbonilnih spojeva te su prvi puta sintetizirane od strane Huga Schiffa (Kajal i sur., 2013). Schiffove se baze istražuju u mnoge svrhe te pokazuju potencijalna antimikrobna, antiviralna i antikancerogena svojstva. Klasična sinteza Schiffovih baza uključuje reakciju različitih hidrazida i aldehida (karbonila) u organskim otapalima (acetone, benzen, kloroform i dr.) uz upotrebu katalizatora (piperidin, zlato-titan oksid, kiralna SB-celuloza) (Komar i sur., 2020). Uz tako dobiveni imin nastaje voda koju je potrebno ukloniti iz sustava. Često se u reakcijsku smjesu dodaju silikati (npr. tetrametilortosilikat) koji su higroskopne tvari te vežu na sebe vodu. Korištenjem eutektičkih otapala eliminira se potreba za konvencionalnim otapalima i katalizatorima čime se pruža mogućnost da sam postupak sinteze postane manje štetan.

Kroz ovaj se rad prolaze teorijske osnove o eutektičkim otapalima i Schiffovim bazama, te je kroz eksperimentalni dio opisan postupak sinteze Schiffovih baza u eutektičkim otapalima.

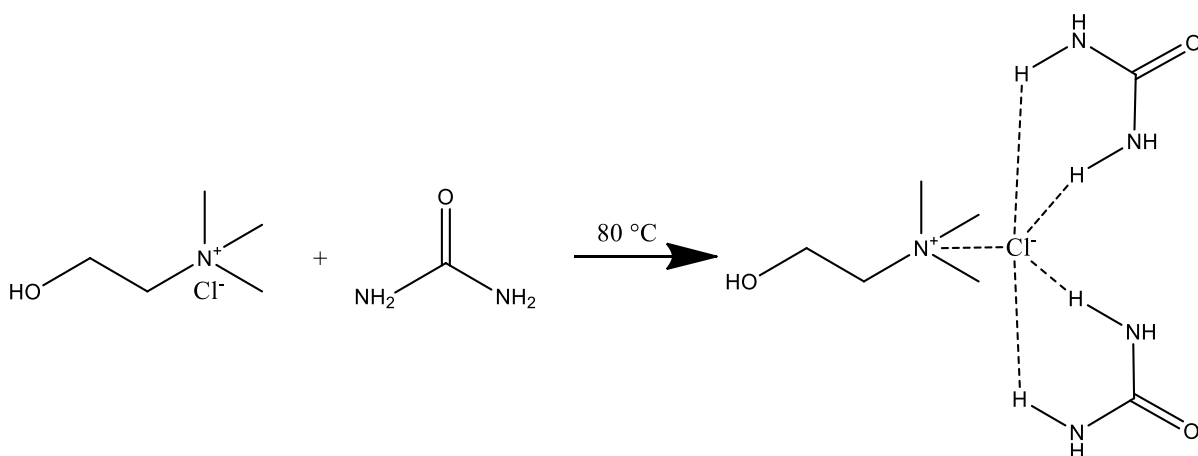
2. TEORIJSKI DIO

2.1. Eutektička otapala

2.1.1. Zelena pozadina eutektičkih otapala

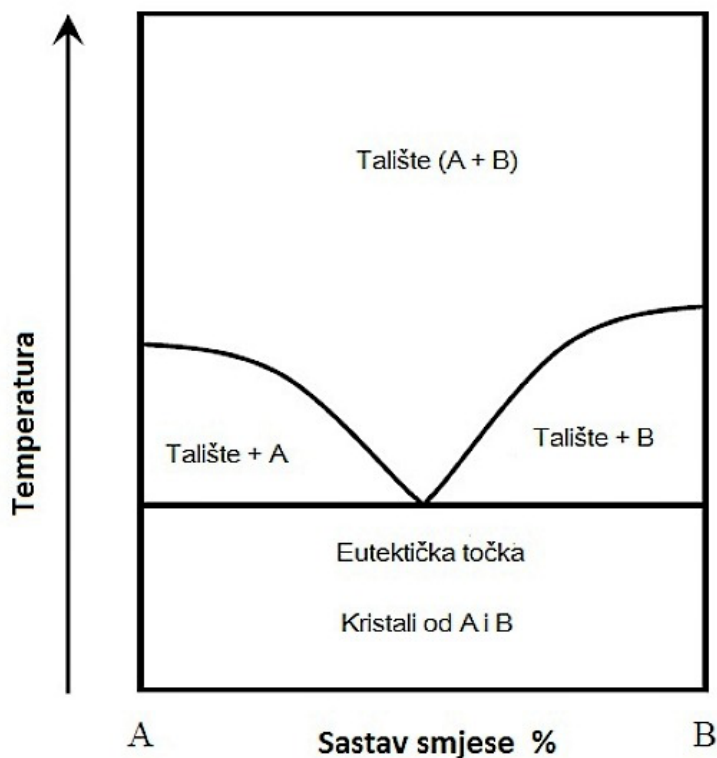
U kemijskim su sintezama široku primjenu do sada pronalazila organska otapala. Ona ne ispunjavaju uvjete *Zelene kemije* (manje štetna kemijska sinteza, korištenje sigurnijih kemikalija, korištenje sigurnijih otapala i katalizatora) zbog svoje toksičnosti. *Zelena kemija* predstavlja pokret koji je osmišljen 90-ih godina prošlog stoljeća u SAD-u. Karakterizira ga interdisciplinarnost i za cilj ima osmisliti procese s minimalnim utjecajem na zdravlje i okoliš. Razna područja znanosti sudjeluju u kreaciji takvih procesa, a vode se principima koje su 1998. godine predložili Anastas i Warner (De Marco i sur., 2018).

Eutektička se otapala uklapaju u okvire nekih od 12 načela *Zelene kemije* zbog svoje netoksičnosti i biorazgradivosti (uklapaju se primarno u 4., 5. i 10. načelo). Pozitivna su strana primjene ovakvih otapala i blagi uvjeti reakcije. Često reakcije teku i pri sobnoj temperaturi te atmosferskom tlaku pa samim time smanjuju energetske troškove procesa. Da bi se pripremio eutektičko otapalo potrebno je pomiješati akceptore vodikovih veza kao što su metalne ili kvaterne amonijeve soli i donore vodikovih veza za koje mogu poslužiti razni spojevi poput alkohola, šećera, amida (**Slika 1**). Kroz interakciju preko vodikovih veza nastaju eutektičke smjese koje su nižih tališta od polaznih sastojaka i u tekućem su agregacijskom stanju pri temperaturama nižim od 100 °C. Uzrok je tom fenomenu taj što se miješanjem narušava struktura kvartarne amonijeve soli, dolazi do pojave delokaliziranog naboja i uslijed stvaranja vodikove veze dolazi do sniženja točke tališta (**Slika 2**) (Ghosh i Nagarajan, 2014).



Slika 1 Priprema eutektičkog otapala na bazi kolin-klorida i uree

Najviše se koriste u obradi metala koja obično zahtijeva velike količine organskih otapala. Eutektičkim otapalom moguće je postići isti učinak uz znatno manje onečišćenje okoliša. Također, pogoduje im i to što su biorazgradiva, zato što potječu od spojeva prirodnog podrijetla (aminokiseline, šećeri, derivati kolina) (Zhang i sur., 2012).



Slika 2 Dijagram eutektičke smjese

2.1.1.1. Prednosti eutektičkih otapala

Eutektička otapala pokazuju veliki potencijal za primjenu u organskoj sintezi i ekstrakciji. Takva otapala, za razliku od onih organskih ne pokazuju štetna djelovanja na biološke sustave. Ona su uglavnom biorazgradiva, netoksična, slabo hlapiva i jednostavna te sigurna za upotrebu (Wen i sur., 2015).

Većina ih je topljiva u vodi te omogućavaju jednostavno uklanjanje u procesima separacija reakcijskih smjesa i produkata reakcije. Koriste se i u postupcima ekstrakcije gdje potpomognuta toplinom ili raznim zračenjima (mikrovalno, infracrveno, ultrazvuk) mogu davati izvrsna iskorištenja i u potpunosti ekstrahirati željene komponente iz uzoraka, bez denaturiranja bioaktivnih molekula (Duan i sur., 2016).

2.1.2. Svojstva eutektičkih otapala

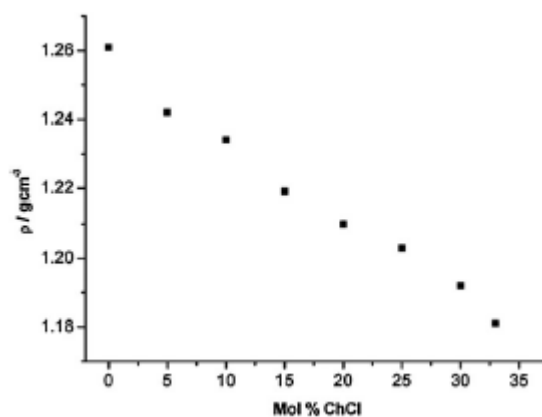
Kombinacijom se različitih donora i akceptora vodikove veze mogu se dobiti eutektička otapala točno određenih i željenih karakteristika, iz tog razloga ona se nazivaju dizajnirana otapala. S obzirom na veliku raznolikost upotrebljavanih donora i akceptora vodikove veze, moguće je dobiti nekoliko vrsta eutektičkih otapala koji se razlikuju u točki ledišta, viskoznosti, gustoći, tlaku para, električnoj provodnosti i drugim svojstvima. Prilikom pripreme otapala različitih svojstava potrebno je uzeti u obzir sve vrste interakcija do kojih može doći miješanjem dviju ili više komponenata u eutektičku smjesu da bi se postiglo željeno svojstvo. Eutektička otapala (*DESs*) dijele se u pet tipova:

- Tip 1 – kombinira kvaternu amonijevu sol i kloride metala
- Tip 2 – kombinira kvaternu amonijevu sol i hidratnu sol klorida metala
- Tip 3 – kombinira kvaternu amonijevu sol i donore vodikove veze (HBD; uglavnom organska molekula)
- Tip 4 – hidratna sol klorida metala i donora vodikove veze (HBD)
- Tip 5 – relativno nova skupina koju čine neionski odnosno molekularni donori i akceptori vodikove veze (Hansen i sur., 2020).

U ovom su istraživanju korištena eutektička otapala koja spadaju u tip 3.

2.1.2.1. Gustoća

Gustoća je jedno od najvažnijih fizikalnih svojstava otapala. Većina je eutektičkih otapala veće gustoće od vode. Stehiometrijski odnos organske soli i donora vodikove veze značajno utječe na gustoću eutektičkog otapala (Shahbaz i sur., 2016) što je prikazano na **Slici 3** u nastavku.

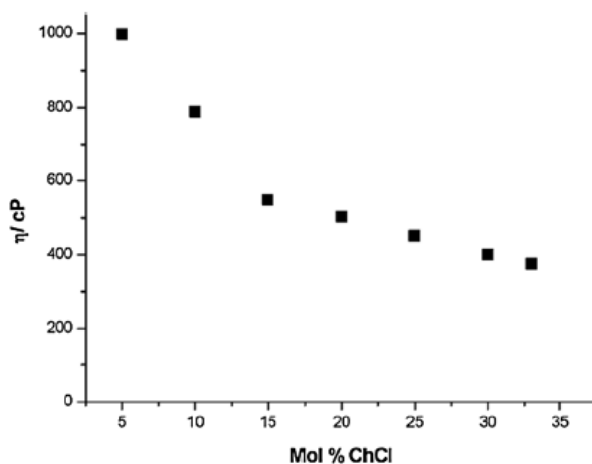


Slika 3 Ovisnost gustoće kolin-klorid:glicerol eutektičkog otapala o molarnom udjelu kolin-klorida (Zhang i sur., 2012)

2.1.2.2.

Viskoznost

Eutektička su otapala relativno visoke viskoznosti. Osim kolin-klorid : etilen-glikol eutektičkog otapala, većina eutektičkih otapala vrlo su visoke viskoznosti pri sobnoj temperaturi. Tako visoku viskoznost mogu zahvaliti gustoj mreži vodikovih veza između komponenata otapala što rezultira manjom mobilnosti molekula unutar strukture. Poželjno je razvijati eutektička otapala što manje viskoznosti. Na viskoznost utječu: kemijska priroda komponenata otapala, molarni omjer organske soli i donora vodikovih veza, temperatura i sadržaj vode (Bakhtyari i sur., 2020). Viskoznost ponajviše ovisi o sastavu eutektičkog otapala (**Slika 4**).



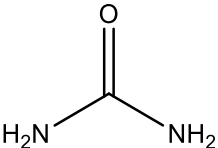
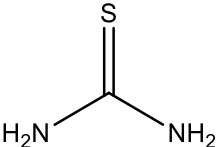
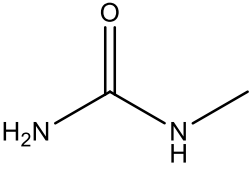
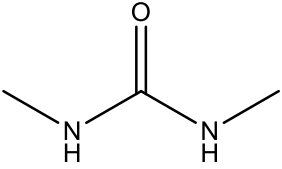
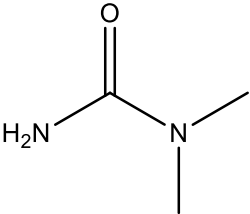
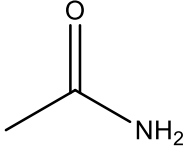
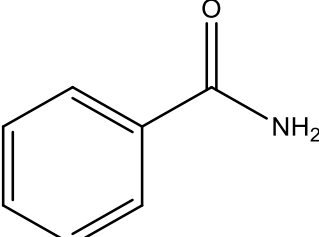
Slika 4 Utjecaj molarnog udjela kolin-klorida na viskoznost eutektičkog otapala (Zhang i sur., 2012)

2.1.2.3. Talište

Najvažnija je karakteristika eutektičkih otapala niža temperatura tališta u odnosu na pojedine komponente same eutektičke smjese (**Tablica 1**). Na primjeru eutektičkog otapala pripremljenog od kolin-klorida i uree u omjeru 1 : 2, kojem je talište pri 12 °C, vidljivo je da je ta temperatura puno niža od tališta kolin-klorida (302 °C) i uree (133 °C). Ovaj se fenomen pripisuje interakciji do koje dolazi između halogenidnog aniona i donora vodikove veze, u konkretnom slučaju kloridnog aniona i uree. Ako je urea odabrana kao donor vodikove veze i pomiješana s nekom amonijevom soli u omjeru 2 : 1, mogu se pripremiti brojna eutektička otapala s rasponom tališta od -38 do 113 °C, ovisno o tome koja se sol odabere (Garcia i sur.,

2015). Najatraktivnija su eutektička otapala s točkom leđišta oko 50 °C i nižom, jer mogu poslužiti kao cjenovno pristupačna i sigurna otapala sa širokim područjem primjene.

Tablica 1 Tališta nekih eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida (Zhang i sur., 2012)

Donor vodikove veze (HBD)	Naziv spoja	ChCl : HBD (molarni omjer)	t_t (HBD)/ °C	t_t (DES)/ °C	Ref.
	Urea	1 : 2	134	12	Zhang i sur., 2012
	Tiourea	1 : 2	175	69	Zhang i sur., 2012
	Metilurea	1 : 2	93	29	Zhang i sur., 2012
	1,3-dimetilurea	1 : 2	102	70	Zhang i sur., 2012
	1,1-dimetilurea	1 : 2	180	149	Zhang i sur., 2012
	Acetamid	1 : 2	80	51	Zhang i sur., 2012
	Benzamid	1 : 2	129	92	Zhang i sur., 2012

2.1.2.4. Tlak pare

Poznavanje je hlapljivosti otapala u širem smislu kao i eutektičkih otapala vrlo bitno u kontekstu termodinamičkog modeliranja kemijskih postupaka kao i u odabiru samog otapala. To se svojstvo eutektičkih otapala ispituje termogravimetrijskom analizom (Shahbaz i sur., 2016).

Nizak tlak pare jedno je od najboljih svojstava eutektičkih otapala. Iz toga se razloga takva otapala preporučuju umjesto iznimno hlapivih organskih otapala (acetona, benzena, kloroform i dr.). Korištenje eutektičkih otapala može spriječiti emisiju štetnih para u velikom rasponu radnih temperatura. Na taj se način može spriječiti hlapljenje prilikom provođenja separacije, pročišćavanja i samih reakcija. Međutim, ovo svojstvo je ujedno i njihov nedostatak, jer značajano otežava uklanjanje otapala iz reakcijske smjese.

Obzirom da je minimalno jedna sastavnica nehlapljiv spoj, za eutektička se otapala u pravilu pretpostavlja da nemaju tlak pare, odnosno da je on približan nuli. Međutim, Shahbaz i suradnici proveli su ekstenzivna istraživanja kako bi potvrdili tu pretpostavku. Zaključili su kako za eutektička otapala na bazi uree i glicerola, pri temperaturama od 343,15 do 393,15 K, tlak pare varira između 35,32 i 60,77 Pa. Takvi su tlakovi pare veoma niski. Dietil-eter uzet je kao referentna točka. Njegov tlak pare iznosi 70927,5 Pa te pokazuje kako su eutektička otapala izrazito nehlapljiva u usporedbi s organskim otapalima (Shahbaz i sur., 2016).

2.1.2.5. Električna provodnost

Električna je provodnost jedno od fundamentalnih svojstava materijala koja karakterizira koliko dobro taj materijal provodi električnu struju. Također, upućuje na to koliko je materijal otporan na kretanje elektrona unutar njegovih molekula. Bitno je svojstvo svih ionskih tekućina, u koje ubrajamo eutektička otapala. Ghareh Bagh i sur. (2013) istražili su električnu provodnost eutektičkih otapala koje kao akceptor vodikove veze koriste kvaterne amonijeve soli poput kolin-klorida.

Rezultati su pokazali da električna provodnost ovisi ponajviše o temperaturi te se proporcionalno njoj povećava eksponencijalno. Iz eksperimentalno dobivenih rezultata izračunate su molarne konduktivnosti eutektičkih otapala (Ghareh Bagh i sur., 2013). **Tablica**

2 prikazuje molarne konduktivnosti eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida pri određenim temperaturama.

Tablica 2 Ovisnost molarne konduktivnosti nekih otapala na bazi kolin-klorida o temperaturi (Ghareh Bagh i sur., 2013)

Eutektičko otapalo	Molarni omjer	Molarna konduktivnost [$\text{Scm}^2\text{mol}^{-1}$]			
		298,15 K	308,15 K	328,15 K	348,15 K
ChCl : Glicerol	1 : 2	0,5803	0,9074	1,1621	2,1989
ChCl : Etilen-glikol	1 : 2	0,1589	0,2325	0,5565	0,9873

2.1.3. Priprema eutektičkog otapala

Eutektička se otapala pripremaju miješanjem donora (HBD) i akceptora vodikove veze (HBA). To znači da se ta otapala zapravo ne sintetiziraju, već samo pripremaju miješanjem, s obzirom na to da nema kemijske reakcije između komponenata.

Na fizikalno-kemijska svojstva pripremljenih eutektičkih otapala uvelike utječu čistoća komponenata i sadržaj vode. Otapala na bazi kolin-klorida i tetrabutilamonijevog klorida te diola i karboksilnih kiselina apsorbiraju veliku količinu vode jer su higroskopna. Najčešća je metoda pripreme eutektičkih otapala zagrijavanje uz miješanje na magnetskoj miješalici pri temperaturama do 100 °C čime se postiže homogenost smjese te je takvo otapalo spremno za uporabu. Od ostalih se metoda pripreme često još koriste mehanosinteza, otapanje komponenata u vodi i uparavanje vode te liofilizacija (Qamar Farooq i sur., 2020).

2.1.4. Primjena eutektičkih otapala

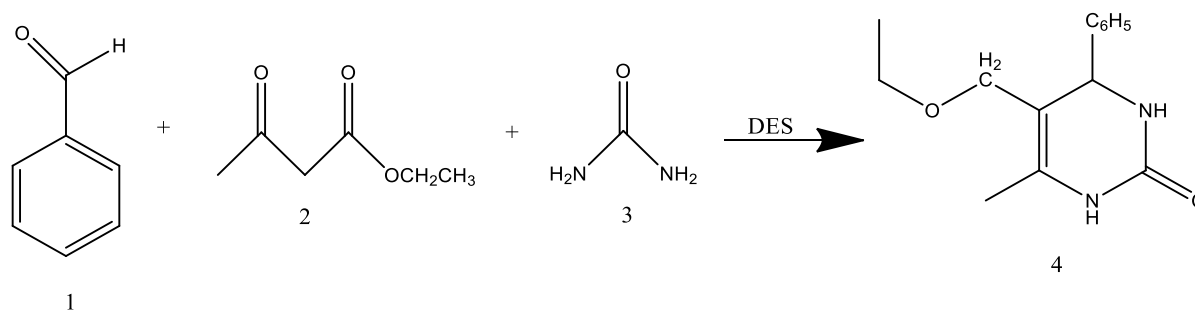
Eutektička otapala danas imaju veliku primjenu, a ubrzano se radi na tome da im se primjena i poveća. Jedan je od razloga brojnih istraživanja i taj da mehanizmi koji se odvijaju unutar samih otapala još nisu do kraja poznati i razjašnjeni. Interakcije su između HBA i HBD poznate, ali nisu dovoljno precizno opisane. Kroz sljedećih se nekoliko poglavlja daje uvid u primjenu eutektičkih otapala u organskoj sintezi, ekstrakciji i preradi metala.

2.1.4.1. Primjena u organskoj sintezi

Alkiliranje

Primjer korištenja eutektičkih otapala jest u sintezi 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona/tiona Friedel-Craftsovim alkiliranjem. U toj je reakciji, kiselost otapala glavni faktor koji određuje katalitičku aktivnost. Eutektička otapala na bazi kolin-klorida i *p*-toluensulfonske kiseline imaju najveću katalitičku aktivnost. Nadalje, zanimljiva je činjenica kako se nakon provedbe ove reakcije, eutektičko otapalo može reciklirati i ponovno upotrijebiti, što značajno smanjuje troškove sinteze navedenih spojeva.

Eutektička su otapala za ovaj eksperiment pripravljena mehanosintezom pri sobnoj temperaturi u tarioniku s tučkom. U radu je opisana sinteza željenih spojeva iz serije različitih aromatskih aldehida i β -ketoestera, a u nastavku je prikazana modelna reakcija sinteze 5-(etoksimetil)-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**Slika 5**). U eutektičko je otapalo dodan aromatski aldehyd (1), β -ketoester (2) i urea (3) te je sve zajedno miješano pri 70 °C određeno vrijeme. Željeni su spojevi i dobiveni, a iskorištenja su bila dobra do odlična (Cui i sur., 2019).



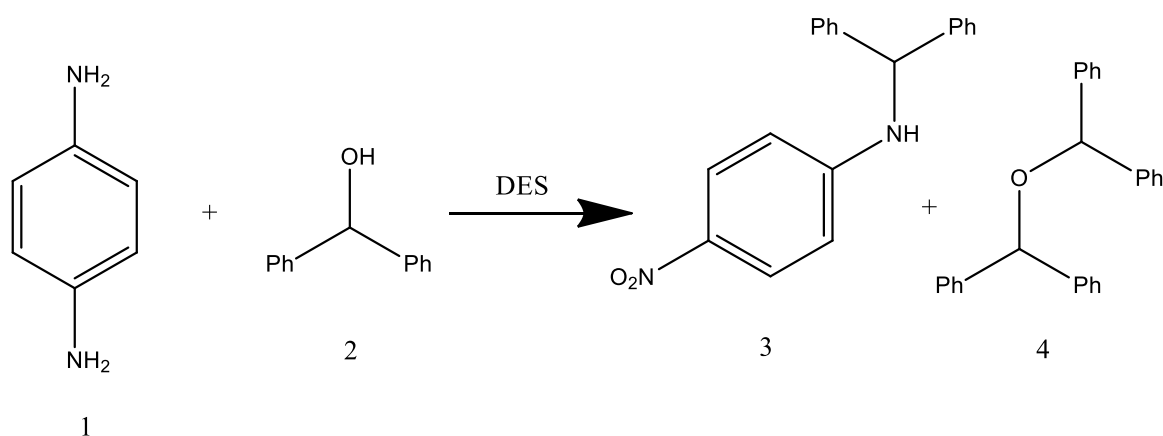
Slika 5 Reakcija alkiliranja korištenjem eutektičkog otapala (Cui i sur., 2019)

Nukleofilna supstitucija

Zhu i suradnici (2011) proveli su istraživanje s ciljem dokazivanja mogućnosti korištenja eutektičkog otapala na bazi kolin-klorida ($\text{ChCl} : \text{ZnCl}_2 = 1 : 2$) kao otapala i katalizatora u reakciji nukleofilne supstitucije alkohola. Alkoholi su poželjni supstrati nukleofilne supstitucije. Međutim, zbog loše izlazne -OH skupine zahtijevaju aktivaciju ili transformaciju

u pripadajuće halogenide ili srodne spojeve s dobrim izlaznim skupinama, koji tada stupaju u reakciju s nukleofilima i tvore nove C-C ili C-X veze.

Reakcijom između alkohola (2) i odgovarajućeg nukleofila (1) u eutektičkom otapalu na 100 °C dobiveni su produkti u odličnim iskorištenjima, 82-97% (**Slika 6**). Izolacija je produkata reakcije jednostavna, te oni kristaliziraju dodatkom vode u smjesu, nakon čega se odvoje filtracijom. Autori su također uspješno reciklirali eutektičko otapalo koje se može ponovno koristiti za sljedeću reakciju (Zhu i sur., 2011). Sve ovo ukazuje na zeleni karakter spomenutih otapala (ekonomičnije korištenje kemikalija – recikliranje otapala).



Slika 6 Reakcija nukleofilne supstitucije korištenjem eutektičkog otapala (Zhu i sur., 2011)

Kondenzacija

Wu i suradnici (2018.) proveli su istraživanje s ciljem dokazivanja mogućnosti upotrebe eutektičkih otapala u sintezi derivata pirazina, samokondenzacijom D-glukozamina. U tome je radu također eutektičko otapalo služilo i kao reakcijski medij i kao katalizator same reakcije. Eutektičko je otapalo korišteno u reakciji kolin-klorid : urea i pokazano je da su D-glukozamin i aminokiseline dobro topljivi u njemu te da otapalo katalizira njihovu transformaciju u deoksifruktosazin. Iako su aminokiseline, posebice arginin, također pokazale katalitičku aktivnost i povećale iskorištenje reakcije, nikakvi dodatni ko-katalizatori nisu dodani u reakcijsku smjesu.

Reakcija je provedena pri različitim temperaturama od kojih su se najboljim pokazale one pri 100-110 °C. Ovako provedena reakcija pri tim temperaturama dala je dobra iskorištenja (Wu i sur., 2018).

2.1.4.2. Primjena u ekstrakciji

Pavlović i suradnici (2018.) proveli su istraživanje s ciljem dokazivanja mogućnosti upotrebe eutektičkih otapala u procesu ekstrakcije bioloških komponenata iz nusproizvoda prehrambene industrije. Konkretna otpadna sirovina bila je kakao ljuska.

Kakao ljuska nusproizvod je kakao industrije koji se godinama odbacivao kao otpad. Kako u određenim količinama sadržava bioaktivne komponente, smatra se dobrim i jeftinim izvorom sirovina. Bogat je izvor vlakana, polifenola, prirodnih boja i aroma. Teobromin i kofein također su neki od spojeva nađenih u kakao ljusci. Iako su nađeni u manjim količinama nego u samom kakao zrnu, postoji tendencija iskorištavanja tih sastojaka i smanjenja količine otpadne kakaove ljuske.

Eutektičko je otapalo na bazi kolin-klorida i oksalne kiseline pokazalo se kao izvrsno u ekstrakciji teobromina i kofeina iz kakove ljuske (Pavlović i sur., 2018).

2.2. Schiffove baze

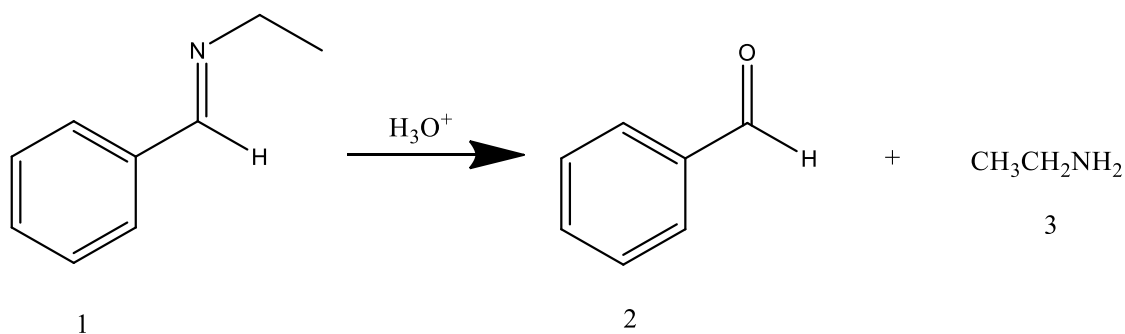
Godine 1864., Hugo Schiff, talijanski kemičar, otkrio je reakciju aromatskih aldehida s primarnim aminima te tako pripremio imin. Ova specifična vrsta spojeva je stoga nazvana Schiffovom bazom. Iminska je veza (C=N) dvostruka kovalentna veza što podrazumijeva da je jaka, ali je reakcija reverzibilna zbog brzog hidrolitičkog procesa. Hidroliza C=N veza može se spriječiti hidrogeniranjem pod blagim uvjetima (Fabbrizzi, 2020).

2.2.1. Kemijska svojstva i reaktivnost

Reakcije karakteristične za imine su hidroliza i redukcija. Uz njih postoji još i adicija koja u pravilu daje slične produkte kao i redukcija. U nastavku se daje primjer za hidrolizu i redukciju imina.

1. Hidroliza imina do karbonila i amina

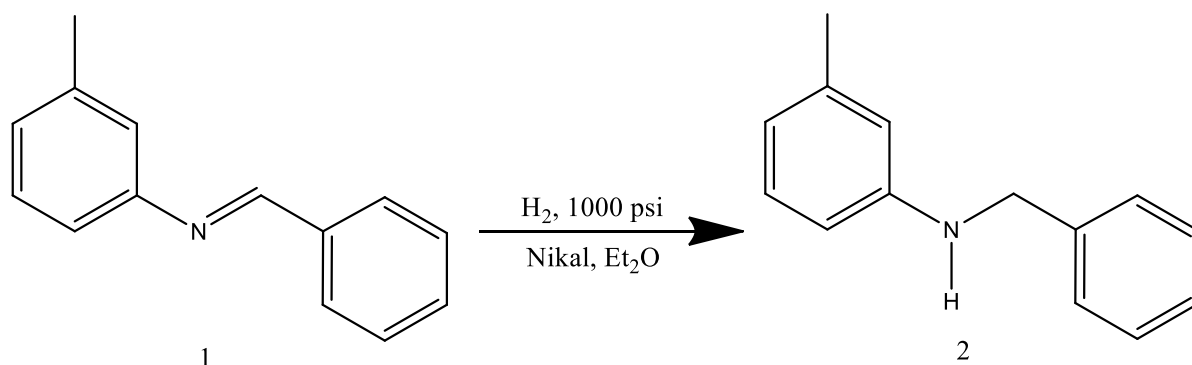
U ovoj reakciji imin (1) hidrolizira s vodom (kisela vodena otopina) pri čemu nastaju aldehid (2) i amin (3). Atom dušika iz imina (1) se protonira pri čemu nastaje iminijev ion koji je elektrofilan. U sljedećem koraku dolazi do napada vode na ugljik, deprotoniranja kisika i protoniranja dušika, pri čemu u konačnici nastaju aldehid (2) i etanamin (3) (Master Organic Chemistry Reaction Guide, 2012).



Slika 7 Hidroliza imina do karbonila i amina

2. Redukcija imina do amina

Imin se može reducirati do amina hidrogeniranjem uz katalizator. Najčešći su katalizatori nikal, litijev aluminijev hidrid i natrijev borhidrid (Guijarro i sur., 2013). Na **Slici 8**. prikazana je redukcija (*E*)-*N*-benziliden-3-metilanilina (1) do *N*-benzil-3-metilanilina (2).



Slika 8 Redukcija imina do amina

2.2.2. Primjena Schiffovih baza

Schiffove baze pronalaze svoju primjenu ponajviše u kompleksima s raznim metalima. Općenito, organski ili anorganski se spojevi u kompleksima s metalima nazivaju ligandi. Kompleksni je spoj metalni atom ili ion okružen ligandima koji mogu biti ioni ili molekule, a Schiffove su baze poznati kompleksirajući reagensi tj. ligandi.

Aromatske Schiffove baze i njihovi metalni kompleksi mogu katalizirati reakcije oksidacije, hidrolize i elektro-redukcije. Određene Schiffove baze pokazuju antimikrobno djelovanje protiv bakterija: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* i *Proteus vulgaris*.

Kompleksi talija s benzotiazolinima pokazuju antibakterijsku aktivnost protiv patogenih bakterija (Kumar i sur., 2009).

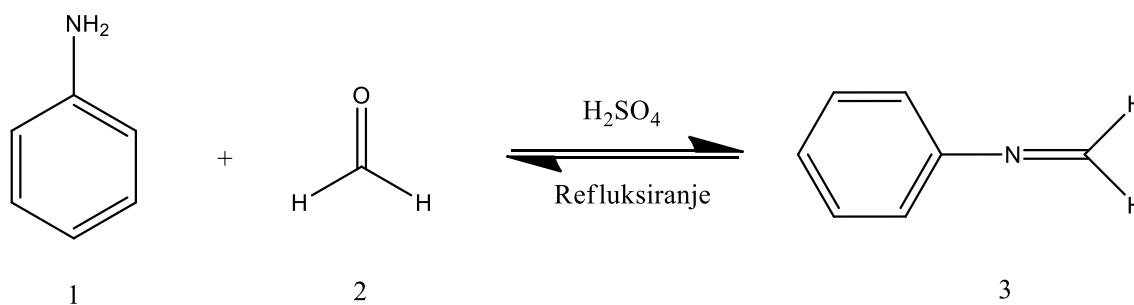
Neki metalni kompleksi Schiffovih baza i metala poput bakra, nikla, cinka i kobalta posjeduju antikancerogenu aktivnost (Kumar i sur., 2009).

Singh i Mishra (2013) proveli su istraživanja na životinjama gdje su ih u periodu od 60 dana hranili maslinovim uljem koje je sadržavalo seriju spojeva, metalnih kompleksa sa Schiffovim bazama. Nakon 60 dana, napravljen je test plodnosti i pregledani su reproduktivni organi životinja. Test se pokazao negativnim što ukazuje na učinkovito smanjenje plodnosti, a reproduktivni su organi bili zdravi, bez tragova krvarenja ili krvnih ugrušaka (Singh i Mishra, 2013).

2.2.3. Priprema Schiffovih baza

2.2.3.1. Reakcija amina i aldehida/ketona uz H_2SO_4

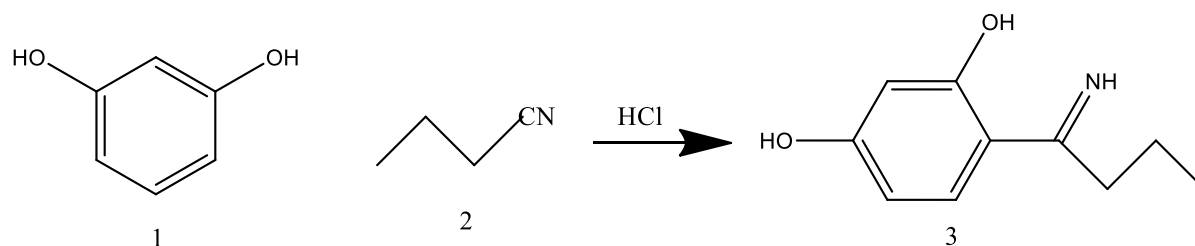
Uobičajena je metoda pripreme Schiffovih baza reakcija aldehida ili ketona s primarnim aminima. Ovu je reakciju prvi proveo Hugo Schiff u 19. stoljeću. Reakcija je katalizirana kiselinom i obično se provodi refluksiranjem karbonilnog spoja, primjerice formaldehida (2) i anilina (1) uz odvajanje nastale vode. Navedenom reakcijom dobije se Schiffova baza (3) (**Slika 9**). Reakcija najbrža u blago kiselim uvjetima (pH oko 5) (Layer, 1962).



Slika 9 Konvencionalna sinteza imina - reakcija amina i aldehida (Layer, 1962)

2.2.3.2. Reakcija fenola i butironitrila u sintezi imina

Fenoli, kao što je rezorcinol (1), i njihovi esteri reagiraju s alkil-cijanidima (butironitril (2)) u eteru uz klorovodičnu kiselinu i/ili cinkov klorid kao katalizator. Produkt ove reakcije je ketimin, 4-(1-iminobutil)benzen-1,3-diol (3) uz vrlo dobro iskorištenje (**Slika 10**). Reakcija se provodi tako da se fenol i butironitril otope u eteru i cijela se smjesa zasiti klorovodikom. U slučaju manje reaktivnih fenola, dodaje se cinkov klorid (Layer, 1962).

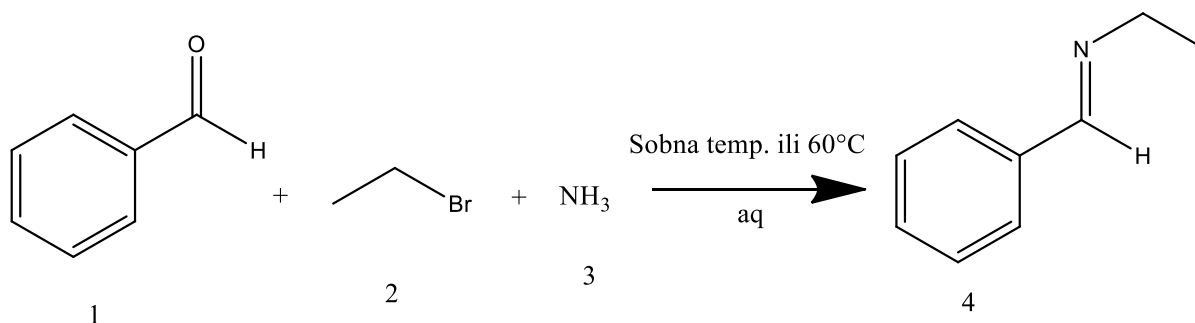


Slika 10 Reakcija fenola i butironitrila (Layer, 1962)

2.2.3.3. Reakcija aromatskog aldehida, alkil-bromida i amonijaka

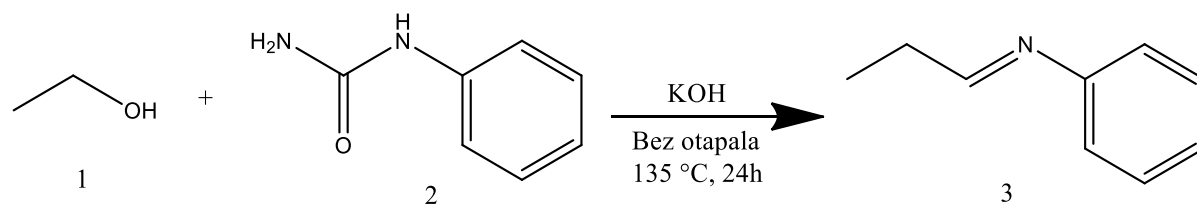
Ova reakcija odvija se pri blagim uvjetima (do 60 °C). U reakcijsku se posudu dodaju benzaldehid (1), brometan (2) (1,5 eq) i vodena otopina amonijaka (3) (30 eq) te se zagrijava uz miješanje. Amonijak je izvor dušika i u ovoj reakciji daje Schiffovu bazu (*E*)-*N*-benzilidenetanamin (4) s vrlo dobrim iskorištenjem (Slika 11) (Huang i sur., 2011).

Slika 11 Reakcija benzaldehida, brometana i amonijaka (Huang i sur., 2011)



2.2.3.4. Reakcija alkohola i *N*-feniluree u lužnatom mediju

Ova reakcija teče vrlo dobro pri atmosferskom tlaku bez otapala. Etanol (1) (3 eq), *N*-fenilurea (2) i KOH (1,5 eq) dodaju se u reakcijsku posudu i zagrijavaju 24 sata pri 135 °C. Produkt je tako provedene reakcije (*E*)-*N*-propilidenanilin (3) (Slika 12). Ovako provedena reakcija daje dobra iskorištenja i predstavlja prihvatljivu alternativu konvencionalnim reakcijama sinteze Schiffovih baza (Yadav i Bhanage, 2014).



Slika 12 Reakcija alkohola i *N*-feniluree u lužnatom mediju (Yadav i Bhanage, 2014)

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Zadatak

Zadatak je ovog rada provesti sintezu dvadeset Schiffovih baza s kinazolinonskom jezgrom u eutektičkom otapalu. Prije provedbe samog eksperimenta potrebno je sintetizirati prekursor, 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on iz antranilne kiseline, acetanhidrida i hidrazin hidrata, u mikrovalnom reaktoru.

Drugi korak uključuje optimizaciju modelne reakcije navedenog spoja i salicilaldehida u 20 eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida miješanjem na magnetskoj miješalici pri 80 °C.

Nakon pronalaska najpogodnijeg otapala, u njemu se provodi sinteza 20 Schiffovih baza.

3.2. Materijali i metode

3.2.1. Materijali

U eksperimentalnom su radu korišteni komercijalno dostupni reagensi i otapala (osim 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona, koji je sintetiziran u sklopu eksperimenta) koji su upotrebljavani u izvornom stanju, bez pročišćavanja.

Eutektička su otapala pripremljena miješanjem određenog molarnog omjera akceptora (kolin-klorida) i donora (serija spojeva) vodikove veze na magnetskoj miješalici pri temperaturi od 80 °C (**Tablica 5**).

Sinteza prekursora 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona provedena je u mikrovalnom reaktoru (Milestone flexiWAVE microwave oven) iz antranilne kiseline, acetanhidrida i hidrazin hidrata.

Sinteza je Schiffovih baza provedena miješanjem na magnetskoj miješalici pri 80 °C iz 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona i supstituiranih benzaldehida.

Tijek reakcije i identifikacija sastojaka reakcijske smjese obavljena je pomoću tankoslojne kromatografije na HF254 fluorescentnim silikagel pločama (Merck) pod UV 254 i 365 nm. Kao mobilna faza u razvijanju kromatograma, korištena je smjesa otapala benzen : aceton : octena kiselina = 8 : 1 : 1.

Sintetiziranim je spojevima određena temperatur tališta pomoću uređaja Electrothermal (Elektrothermal, Velika Britanija).

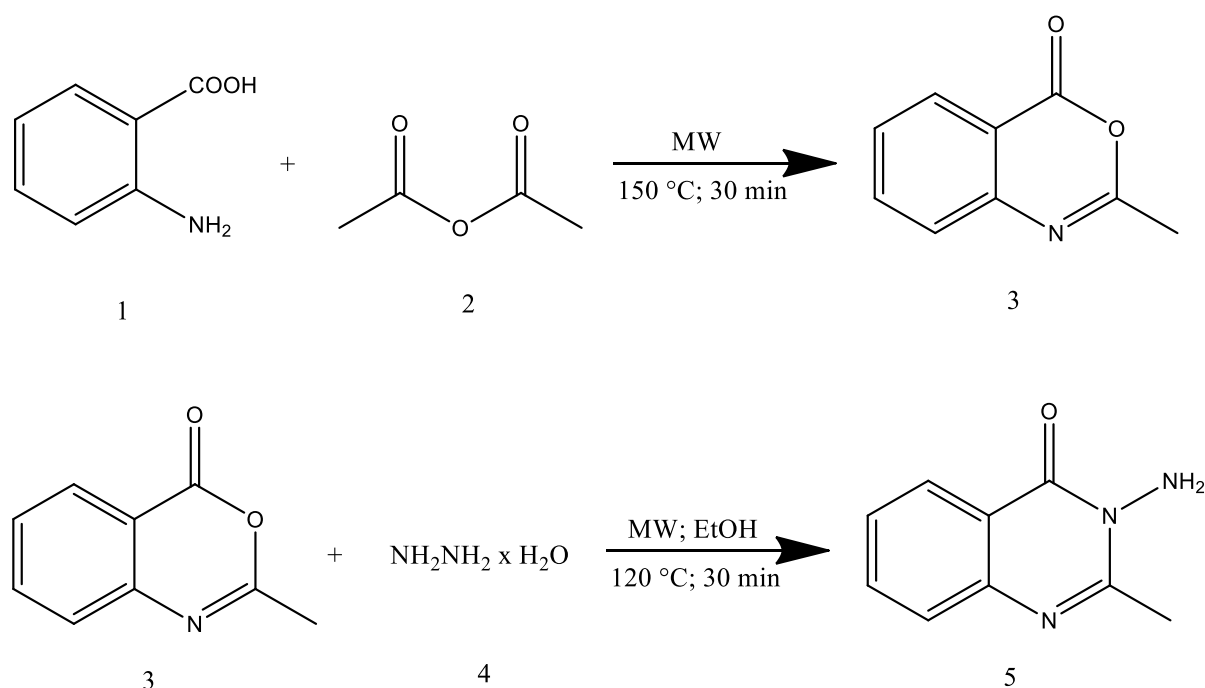
Maseni su spektri snimani na spektrometru masa LC-MS/MS (API 2000, Applied Biosystems/MDS SCIEX, CA, USA).

3.2.2. Metode

3.2.2.1. Sinteza 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona

Smjesa antranilne kiseline (**1**) (10 g; 73 mmol,) i acetanhidrida (**2**) (20 mL; 0,22 mol) miješana je i zagrijavana u mikrovalnom reaktoru pri 150 °C (800 W) tijekom 30 minuta (**Slika 13**). Suvišak je acetanhidrida otparen, a sirovi produkt ispran petroleterom da bi se dobio benzo[*d*][1,3]oksazin-4-on **3** (10,21 g, $\eta = 87\%$).

Smjesa benzoksazinona (**3**) (10,21 g; 63 mmol) i hidrazin hidrata (**4**) (6,15 mL) u etanolu (30 mL) miješana je i zagrijavana u mikrovalnom reaktoru pri 120 °C (800 W) tijekom 30 minuta (**Slika 13**). Reakcijska je smjesa potom prelivena preko leda i vode, a sirovi produkt odvojen filtracijom i osušen kako bi se dobio 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-on **5**.

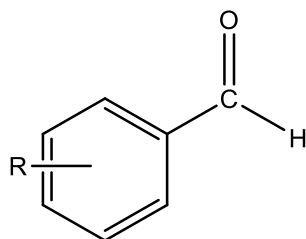


Slika 13 Sinteza 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona u dva koraka

3.2.2.2. Priprema eutektičkih otapala i optimizacija reakcijskih uvjeta

Kolin-klorid (HBA) i odgovarajući donator vodikove veze (HBD) pomiješani su u određenom molarnom omjeru (**Tablica 5**) i zagrijavani uz miješanje na magnetskoj miješalici pri temperaturi od 80 °C sve dok se nije dobila bistra kapljevina koja je bez dodatnog pročišćavanja primijenjena u sintezi Schiffovih baza.

Optimizacija je provedena između 3-amino-2-metilkinazolin-4(3H)-ona (0,1752 g; 1 mmol) i salicilaldehida (1,2 mmol) miješanjem na magnetskoj miješalici pri 40, 60 i 80 °C tijekom 1 h u



Slika 16 Opća struktura aromatskog aldehida korištenog u pripremi Schiffovih baza

Tablica 3 Aromatski aldehidi korišteni u sintezi Schiffovih baza

Broj	R
1	2,4-(OH) ₂
2	2-OH-3-OC ₂ H ₅
3	2-OH
4	2-Cl
5	2-OH-5-Br
6	2,5-(OCH ₃) ₂
7	3,4,5-(OCH ₃) ₃
8	3-Cl
9	3-Br
10	stiril
11	4- <i>N,N</i> -(CH ₃) ₂
12	2-OH-4-benziloksi
13	4-OH
14	3-OH-4-OCH ₃
15	2-OCH ₃
16	2-OH-5-Cl
17	2-OH-5-NO ₂
18	2-OH-3,5-(Br) ₂
19	4-Br
20	4-OH-3-OCH ₃

4. REZULTATI

Tablica 4 Iskorištenja modelne reakcije 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona i salicilaldehida na različitim temperaturama

Temperatura [°C]	Iskorištenje [%]
40	27
60	38
80	75

Tablica 5 Iskorištenja modelne reakcije 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona i salicilaldehida pri 80 °C kod različitih vremena reakcije

Vrijeme [h]	Iskorištenje [%]
0,5	76
1	60
2	53
4	62

Tablica 6 Iskorištenja modelne reakcije u različitim eutektičkim otapalima

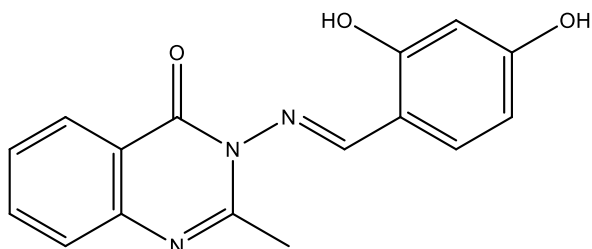
Unos	Eutektičko otapalo	Molarni omjer	Iskorištenje [%]
1	ChCl : Urea	1 : 2	19
2	ChCl : <i>N</i> -metilurea	1 : 3	5
3	ChCl : 1,3-Dimetilurea	1 : 2	*
4	ChCl : Tiourea	1 : 2	*
5	ChCl : Acetamid	1 : 2	*
6	ChCl : Butan-1,4-diol	1 : 2	10
7	ChCl : Etan-1,2-diol	1 : 2	17
8	ChCl : Glicerol	1 : 2	27
9	ChCl : Ksilitol	1 : 1	21
10	ChCl : Sorbitol	1 : 1	11
11	ChCl : Glukoza	2 : 1	**
12	ChCl : Fruktioza	2 : 1	**

13	ChCl : Limunska kiselina	1 : 1	18
14	ChCl : Vinska kiselina	1 : 1	34
15	ChCl : Oksalna kiselina	1 : 1	43
16	ChCl : Levulinska kiselina	1 : 2	8
17	ChCl : Mliječna kiselina	1 : 2	20
18	ChCl : Jabučna kiselina	1 : 1	54
19	ChCl : Malonska kiselina	1 : 1	76
20	ChCl : Maleinska kiselina	1 : 1	41

*produkt je detektiran u tragovima

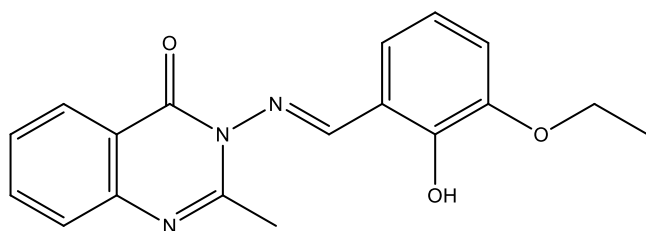
**degradacija reakcijske smjese

Sintetizirani spojevi:



(E,Z)-3-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **1**

$t_f = 220-223\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 22,55\%$; $R_f = 0,50$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,49 (s, 3H, CH₃), 6,42 (s, 1H, arom.), 6,45 (dd, 1H, $J = 8,44, 2,57$ Hz, arom.), 7,51 (m, 1H, arom.), 7,65 (s, 1H, arom.), 7,68 (s, 1H, arom.), 7,81 (m, 1H, arom.), 8,14 (m, 1H, arom.), 8,86 (s, 1H, =CH-), 10,33 (s, 1H, -OH), 10,60 (s, 1H, -OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 167,8, 163,3, 160,8, 157,6, 153,3, 146,3, 134,1, 130,95, 126,7, 126,5, 126,1, 120,9, 109,7, 108,5, 102,5, 22,2; MS: m/z : 294,00 (M-) (295,29),

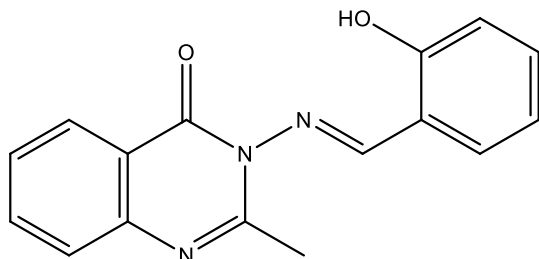


(E,Z)-3-((3-etoksi-2-hidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **2**

$t_f = 156-157\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 26,82\%$; $R_f = 0,67$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 1,39 (t, 3H, $J=6,97$ Hz, -OCH₂CH₃), 2,52 (s, 3H, CH₃), 4,12 (q, 2H, -OCH₂CH₃), 6,93 (m, 1H, arom.), 7,19 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,47 (m, 1H, arom.), 7,52 (m, 1H, arom.), 7,66 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,82 (m, 1H, arom.), 8,15 (m, 1H, arom.), 9,15 (s, 1H, =CH-), 9,9 (s, 1H, OH,); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 167,2, 157,5, 153,3, 148,8, 147,3, 146,3, 134,2, 126,8, 126,6,

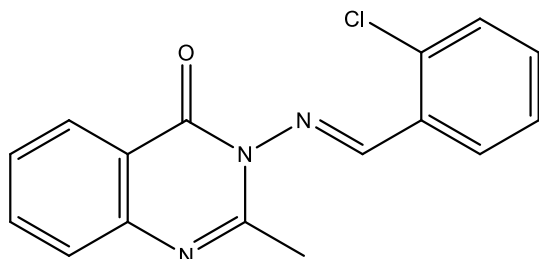
126,5, 126,2, 121,0, 119,8, 119,4, 118,4, 117,1, 117,0, 64,4, 22,2, 14,6; MS: m/z : 324,00 (M+) (323,35),

(E,Z)-3-((2-hidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **3**



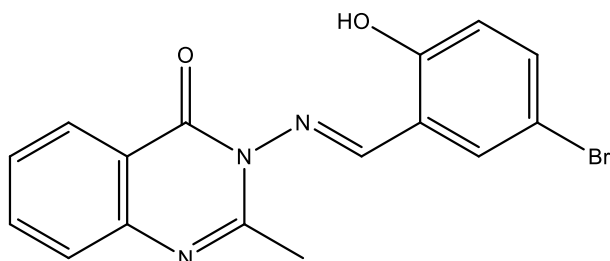
t_f = 164-166 °C; η = 76,00 %; R_f = 0,75; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,52 (s, 3H, CH₃), 7,01 (m, 2H, arom.), 7,47 (m, 1H, arom.), 7,52 (m, 1H, arom.), 7,66 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,82 (m, 1H, arom.), 7,91 (dd, 1H, $J=7,70, 1,83$ Hz, arom.), 8,15 (m, 1H, arom.), 9,11 (s, 1H, =CH-), 10,56 (s, 1H, -OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 166,9, 158,6, 157,5, 153,3, 146,3, 134,3, 128,3, 126,7, 126,6, 126,2, 120,9, 119,5, 118,1, 116,7, 22,2; MS: m/z : 280,00 (M+) (279,29),

(E,Z)-3-((2-klorobenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **4**



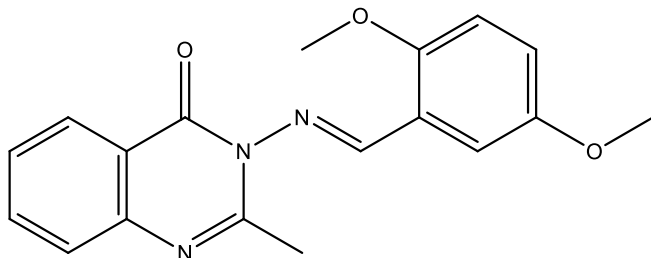
t_f = 150-151 °C; η = 64,14 %; R_f = 0,75; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,57 (s, 3H, CH₃), 7,53-7,55 (m, 2H, arom.), 7,66 (m, 3H, arom.), 7,83 (m, 1H, arom.), 8,17 (d, $J=7,34$ Hz, 1H, arom.), 8,23 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 9,43 (s, 1H, =CH-); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 163,8, 157,6, 153,5, 146,1, 135,1, 134,4, 133,9, 130,3, 129,9, 128,0, 127,9, 126,7, 126,6, 126,3, 121,1, 22,3; MS: m/z : 298,00 (M+) (297,74),

(E,Z)-3-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **5**



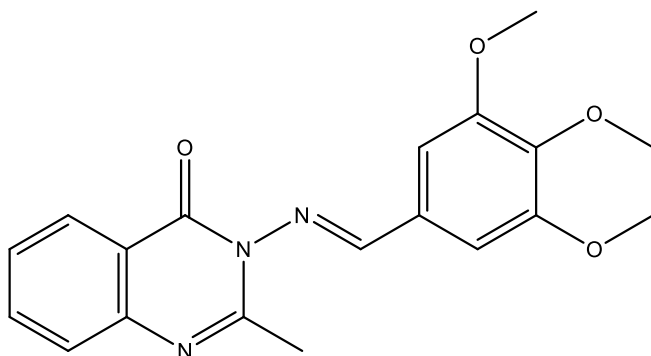
t_f = 205-207 °C; η = 57,96 %; R_f = 0,82; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,53 (s, 3H, CH₃), 7,00 (d, 1H, $J=8,80$ Hz, arom.), 7,52 (m, 1H, arom.), 7,60 (dd, 1H, $J=8,80, 2,93$ Hz, arom.), 7,64 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,82 (m, 1H, arom.), 8,04 (d, 2H, $J=2,20$ Hz, arom.), 8,15 (m, 1H, arom.), 9,13 (s, 1H, =CH-); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 167,3, 157,4, 153,4, 146,2, 135,2, 134,7, 134,5, 131,3, 130,8, 127,8, 126,8, 126,7, 126,4, 122,3, 120,9, 22,2; MS: m/z : 360,00 (M+) (358,19),

(E,Z)-3-((2,5-dimetoksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **6**



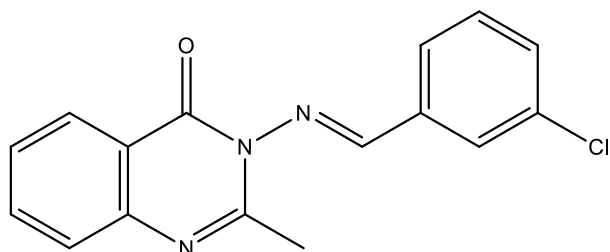
$t_f = 156-157\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 23,57\%$; $R_f = 0,68$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 2,53 (s, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 7,16 (s, 1H, arom.), 7,17 (s, 1H, arom.), 7,22 (m, 1H, arom.), 7,52 (t, 1H, $J=6,97, 6,97\text{ Hz}$, arom.), 7,59 (d, 1H, $J=3,67\text{ Hz}$, arom.), 7,64 (d, 1H, $J=7,34\text{ Hz}$, arom.), 7,64 (d, 1H, $J=7,34\text{ Hz}$, arom.), 7,81 (m, 1H, arom.), 8,15 (m, 1H, arom.), 9,16 (s, 1H, $=\text{CH-}$); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 163,6, 157,5, 146,2, 134,3, 126,7, 126,6, 126,2, 121,0, 120,8, 120,7, 113,8, 109,9, 56,3, 55,6, 22,2; MS: m/z : 324,00 (M^+) (323,35),

(E,Z)-2-metil-3-((3,4,5-trimetoksibenziliden)amino)kinazolin-4(3H)-on **7**

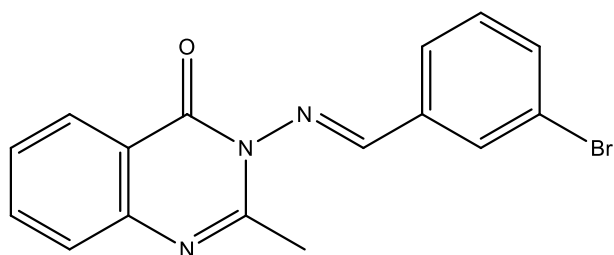


$t_f = 199-197\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 65,94\%$; $R_f = 0,65$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 2,53 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,77 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,87 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 7,31 (s, 2H, arom.), 7,53 (m, 1H, arom.), 7,66 (m, 1H, arom.), 7,83 (m, 1H, arom.), 8,15 (m, 1H, arom.), 8,85 (s, 1H, $=\text{CH-}$); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168,9, 157,4, 153,3, 146,3, 141,4, 134,3, 126,7, 126,6, 126,3, 120,9, 106,1, 60,2, 56,1, 22,2; MS: m/z : 354,00 (M^+) (353,37),

(E,Z)-3-((3-klorbenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **8**

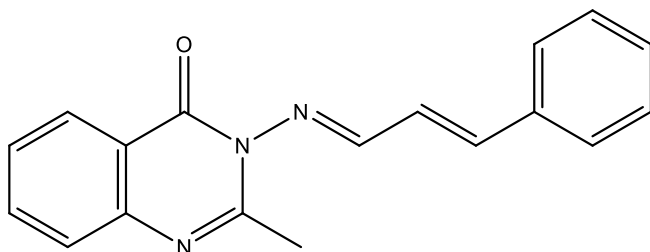


$t_f = 135-137\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 64,43\%$; $R_f = 0,69$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 2,55 (s, 3H, CH_3), 7,52 (t, 1H, $J=7,34, 7,34\text{ Hz}$, arom.), 7,62 (m, 1H, arom.), 7,66 (d, 1H, $J=8,07\text{ Hz}$, arom.), 7,70 (m, 1H, arom.), 7,83 (m, 1H, arom.), 7,92 (d, 1H, $J=7,34\text{ Hz}$, arom.), 8,01 (s, 1H, arom.), 8,16 (d, 1H, $J=8,07\text{ Hz}$, arom.), 9,1 (s, 1H, $=\text{CH-}$); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 167,3, 157,4, 153,4, 146,2, 134,5, 134,4, 133,9, 132,3, 131,1, 127,8, 127,5, 126,8, 126,6, 126,4, 120,9, 22,2; MS: m/z : 298,00 (M^+) (297,74),



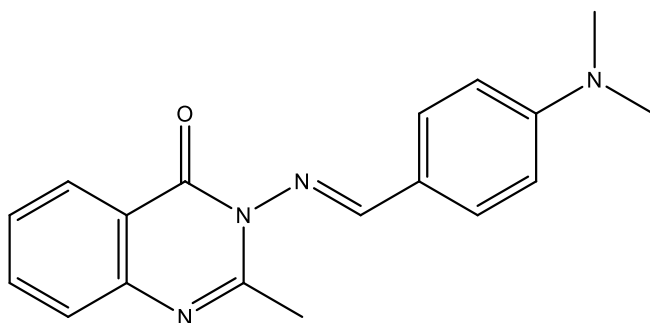
(E,Z)-3-((3-bromobenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **9**

$t_f = 163-165\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 45,05\%$; $R_f = 0,79$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 2,55 (s, 3H, CH_3), 7,56 (m, 2H, arom.), 7,66 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,84 (m, 2H, arom.), 7,98 (d, 1H, $J=7,34$ Hz, arom.), 8,17 (m, 2H, arom.), 9,03 (s, 1H, =CH-); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 164,2, 157,7, 157,5, 153,4, 146,2, 136,5, 134,3, 129,3, 126,9, 126,7, 126,3, 120,9, 120,5, 119,1, 110,8, 22,3; MS: m/z : 343,99 (M^+) (342,19),



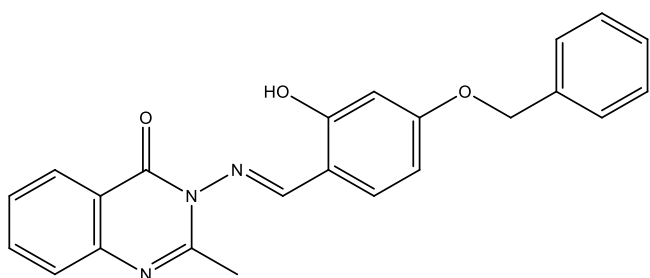
2-metil-3-((*E,Z*)-((*E*)-3-fenilalilidin)amino)kinazolin-4(3H)-on **10**

$t_f = 150-151\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 20,28\%$; $R_f = 0,72$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 2,49 (s, 3H, CH_3), 7,27 (m, 1H, -CH-), 7,44-7,46 (m, 4H, arom.), 7,52 (t, 1H, $J=6,97$ Hz, arom.), 7,65 (m, 1H, arom.), 7,74 (m, 2H, arom.), 7,81 (m, 1H, arom.), 8,13 (m, 1H, arom.), 8,67 (s, 1H, =CH-); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168,9, 162,9, 157,5, 153,4, 146,3, 134,2, 130,7, 126,7, 126,5, 126,2, 124,8, 120,9, 114,6, 55,5, 22,1; MS: m/z : 290,15 (M^+) (289,33)



(E,Z)-3-((4-(dimetilamino)benziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **11**

$t_f = 189-190\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 22,36\%$; $R_f = 0,73$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 2,42 (s, 1H, CH_3), 3,04 (s, 6H, CH_3), 6,80 (d, 2H, $J=9,04$ Hz, arom.), 7,50 (m, 1H, arom.), 7,66 (d, 1H, $J=7,91$ Hz, arom.), 7,74-7,84 (m, 3H, arom.), 8,14 (dd, 1H, $J=7,91, 1,13$ Hz, arom.), 8,61 (s, 1H, =CH-); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 169,8, 158,1, 154,1, 153,6, 164,9, 136,6, 131,2, 130,9, 127,3, 127,2, 126,9, 126,6, 121,5, 119,5, 112,0, 22,7; MS: m/z : 307,12 (M^+) (306,36),

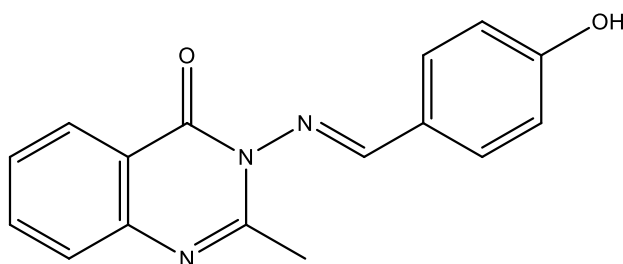


(E,Z)-3-((4-(benziloksi)-2-hidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **12**

$t_f = 178-179\text{ }^\circ\text{C}$; $\eta = 79,32\%$; $R_f = 0,55$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 2,49 (s, 3H, CH_3), 5,19 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6,67 (m, 2H, arom.), 7,38-7,51 (m, 6H, arom.), 7,65 (d, 1H, $J=7,91$ Hz, arom.), 7,81 (m, 2H,

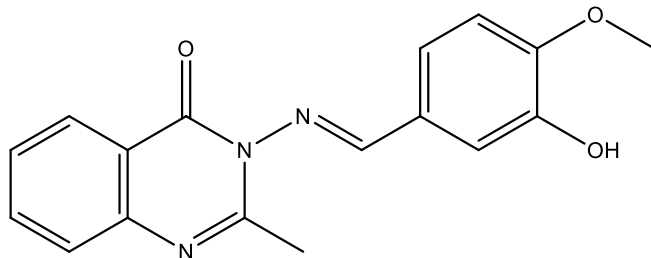
arom.), 8,14 (d, 1H, $J=7,16$ Hz, arom.), 8,94 (s, 1H, =CH-), 10,8 (s, 1H, OH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 167,9, 163,9, 161,1, 158,0, 153,8, 146,8, 136,9, 134,7, 131,2, 129,2, 128,9, 128,4, 128,2, 128,1, 127,2, 127,0, 126,7, 121,5, 111,7, 108,4, 102,4, 69,9, 22,7; MS: m/z : 386,00 (M+) (385,42),

(E,Z)-3-((4-hidroksibenzilidin)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **13**



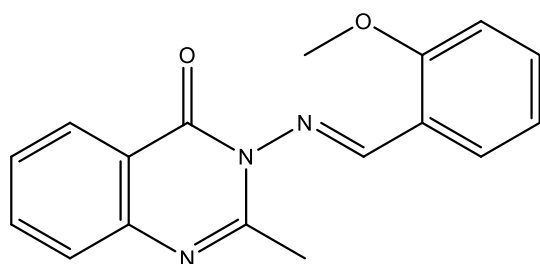
$t_f = 263-265$ °C; $\eta = 37,32$ %; $R_f = 0,78$; ^1H -NMR (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,49 (s, 3H, CH₃), 6,95 (d, 2H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,51 (t, 1H, $J=6,97$ Hz, arom.), 7,64 (m, 1H, arom.), 7,79-7,81 (m, 3H, arom.), 8,14 (m, 1H, arom), 8,74 (s, 1H, =CH-), 10,36 (s, 1H, OH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 169,2, 161,8, 157,5, 153,4, 146,3, 134,1, 130,1, 126,7, 126,5, 126,1, 123,2, 120,9, 115,9, 22,1; MS: m/z : 280,00 (M+) (279,29),

(E,Z)-3-((3-hidroksi-4-metoksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-one **14**



$t_f = 210-212$ °C; $\eta = 40,50$ %; $R_f = 0,61$; ^1H -NMR (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,50 (s, 3H, CH₃), 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 7,1 (d, 1H, $J=8,80$ Hz, arom.), 7,32 (dd, 1H, $J=8,07$, 2,20 Hz, arom.), 7,47 (d, 1H, $J=1,47$ Hz, arom.), 7,51 (t, 1H, $J=7,70$ Hz, arom.), 7,65 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom), 7,81 (m, 1H, arom.), 8,14 (m, 1H, arom.), 8,72 (s, 1H, =CH-), 9,51 (s, 1H, OH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 169,3, 157,4, 153,4, 151,9, 146,9, 146,3, 134,1, 126,8, 126,7, 126,5, 126,2, 124,9, 123,0, 120,9, 113,2, 111,7, 55,7, 22,1; MS: m/z : 307,89 (M-) (309,32),

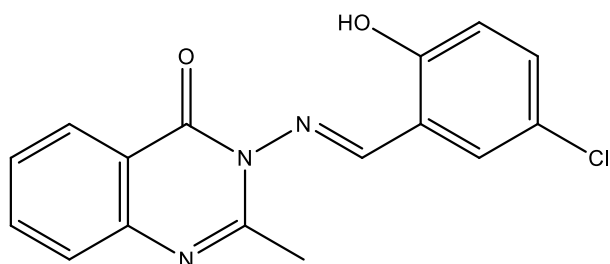
(E,Z)-3-((2-metoksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **15**



$t_f = 143-144$ °C; $\eta = 29,86$ %; $R_f = 0,75$; ^1H -NMR (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,53 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 3H, -OCH₃), 7,12 (t, 1H, $J=7,70$, 7,70 Hz, arom.), 7,22 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,52 (m, 1H, arom.), 7,62-7,65 (m, 2H, arom.), 7,81 (m, 1H,

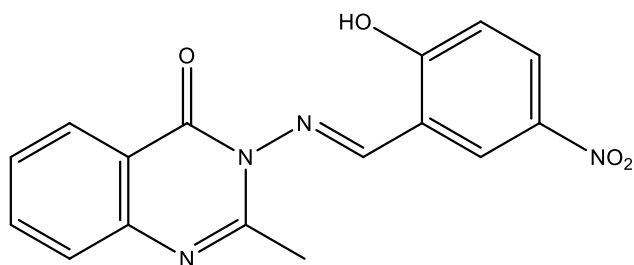
arom.), 8,10 (dd, 1H, $J=8,07$, 1,47 Hz, arom.), 8,15 (dd, 1H, $J=8,07$, 1,47 Hz, arom.), 9,19 (s, 1H, =CH-); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 163,9, 159,3, 157,6, 153,5, 146,3, 134,5, 134,2, 126,7, 126,6, 126,5, 126,2, 121,1, 120,9, 120,3, 112,3, 55,9, 22,2; MS: m/z : 294,00 (M+) (293,32),

(E,Z)-3-((5-kloro-2-hidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **16**



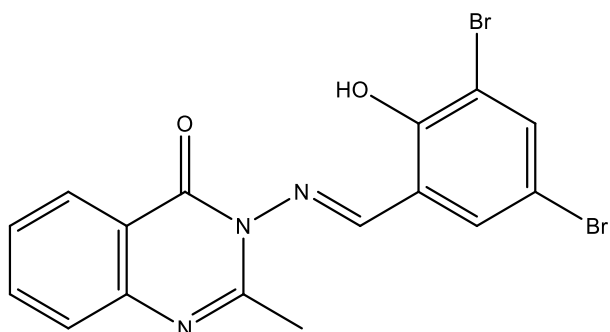
$t_t = 219\text{-}221$ °C; $\eta = 64,50$ %; $R_f = 0,78$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,54 (s, 3H, CH_3), 7,04 (s, 1H, arom.), 7,49-7,55 (m, 2H, arom.), 7,65 (s, 1H, arom.), 7,82 (m, 1H, arom.), 7,93 (d, 1H, $J=2,69$ Hz, arom.), 8,15 (dd, 1H, $J=8,07$, 1,22 Hz, arom.), 9,14 (s, 1H, =CH-), 10,84 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 164,7, 157,8, 146,7, 134,8, 134,2, 127,2, 126,8, 123,9, 121,5, 120,4, 119,2, 22,8; MS: m/z : 312,92 (M-) (313,74),

(E,Z)-3-((2-hidroksi-5-nitrobenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **17**



$t_t = 277\text{-}278$ °C; $\eta = 24,04$ %; $R_f = 0,76$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,56 (s, 3H, CH_3), 7,18 (m, 1H, arom.), 7,52 (m, 1H, arom.), 7,64 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,82 (td, 1H, $J=7,70$, 7,70, 1,47 Hz, arom.), 8,14 (dd, 1H, $J=8,07$, 1,22 Hz, arom.), 8,32 (dd, 1H, $J=9,29$, 2,93 Hz, arom.), 8,78 (d, 1H, $J=2,69$ Hz, arom.), 9,26 (s, 1H, =CH-), 12,09 (br,s,, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 164,1, 163,7, 158,0, 153,9, 146,7, 140,5, 134,9, 129,6, 127,2, 126,8, 123,5, 121,5, 119,5, 118,0, 22,8; MS: m/z : 323,06 (M-) (324,29),

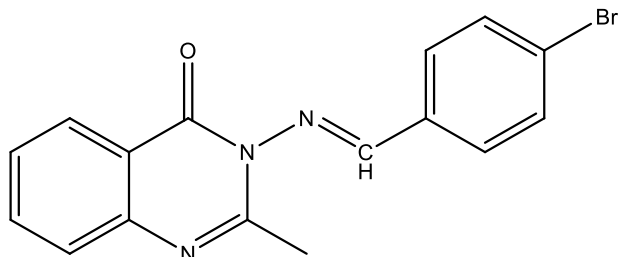
(E,Z)-3-((3,5-dibromo-2-hidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **18**



$t_t = 242\text{-}243$ °C; $\eta = 99,60$ %; $R_f = 0,82$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,56 (s, 3H, CH_3), 7,55 (m, 1H, arom.), 7,67 (d, 1H, $J=8,07$ Hz, arom.), 7,85 (ddd, 1H, $J=8,25$, 7,15, 1,47 Hz, arom.), 8,01 (d, 1H, $J=2,45$ Hz, arom.), 8,05 (d, 1H, $J=2,45$ Hz, arom.),

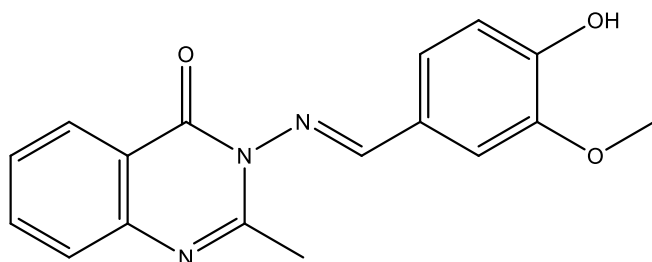
8,16 (dd, 1H, $J=8,07, 1,22$ Hz, arom.), 9,19 (s, 1H, =CH-), 11,30 (br,s, 1H, OH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,3, 157,8, 155,0, 153,5, 146,6, 138,9, 135,1, 132,9, 127,2, 121,2, 113,1, 111,7, 22,8; MS: m/z : 436,00 (M-) (437,09),

(E,Z)-3-((2,5-dihidroksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **19**



$t_f = 203-204$ °C; $\eta = 43,49$ %; $R_f = 0,73$; ^1H -NMR (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,53 (s, 3H, CH₃), 7,54 (m, 1H, arom.), 7,67 (d, 1H, $J=7,82$ Hz, arom.), 7,82 (m, 3H, arom.), 7,92 (m, 2H, arom.), 8,16 (d, 1H, $J=7,58$ Hz, arom.), 9,03 (s, 1H, =CH-); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 168,5, 134,9, 132,8, 131,0, 127,3, 127,1, 126,9, 22,7; MS: m/z : 343,99 (M+) (342,19),

(E,Z)-3-((4-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on **20**



$t_f = 221-223$ °C; $\eta = 17,84$ %; $R_f = 0,82$; ^1H -NMR (600 MHz, ppm, DMSO- d_6): 2,51 (s, 3H, CH₃), 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 6,94 (d, 1H, arom.), 7,35 (dd, 1H, $J=8,07, 1,96$ Hz, arom.), 7,50 (d, 1H, $J=1,22$ Hz, arom.), 7,55 (d, 1H, $J=1,96$ Hz, arom.), 7,64 (s, 1H, arom.), 7,80 (m, 1H, arom.), 8,14 (d, 1H, $J=0,98$ Hz, arom.), 8,72 (s, 1H, =CH-), 10,02 (s, 1H, -OH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 169,9, 157,9, 153,9, 151,9, 148,6, 146,8, 134,7, 127,5, 127,2, 126,7, 125,0, 124,7, 124,0, 121,5, 116,1, 111,0, 56,1, 22,8; MS: m/z : 309,10 (M-) (309,32),

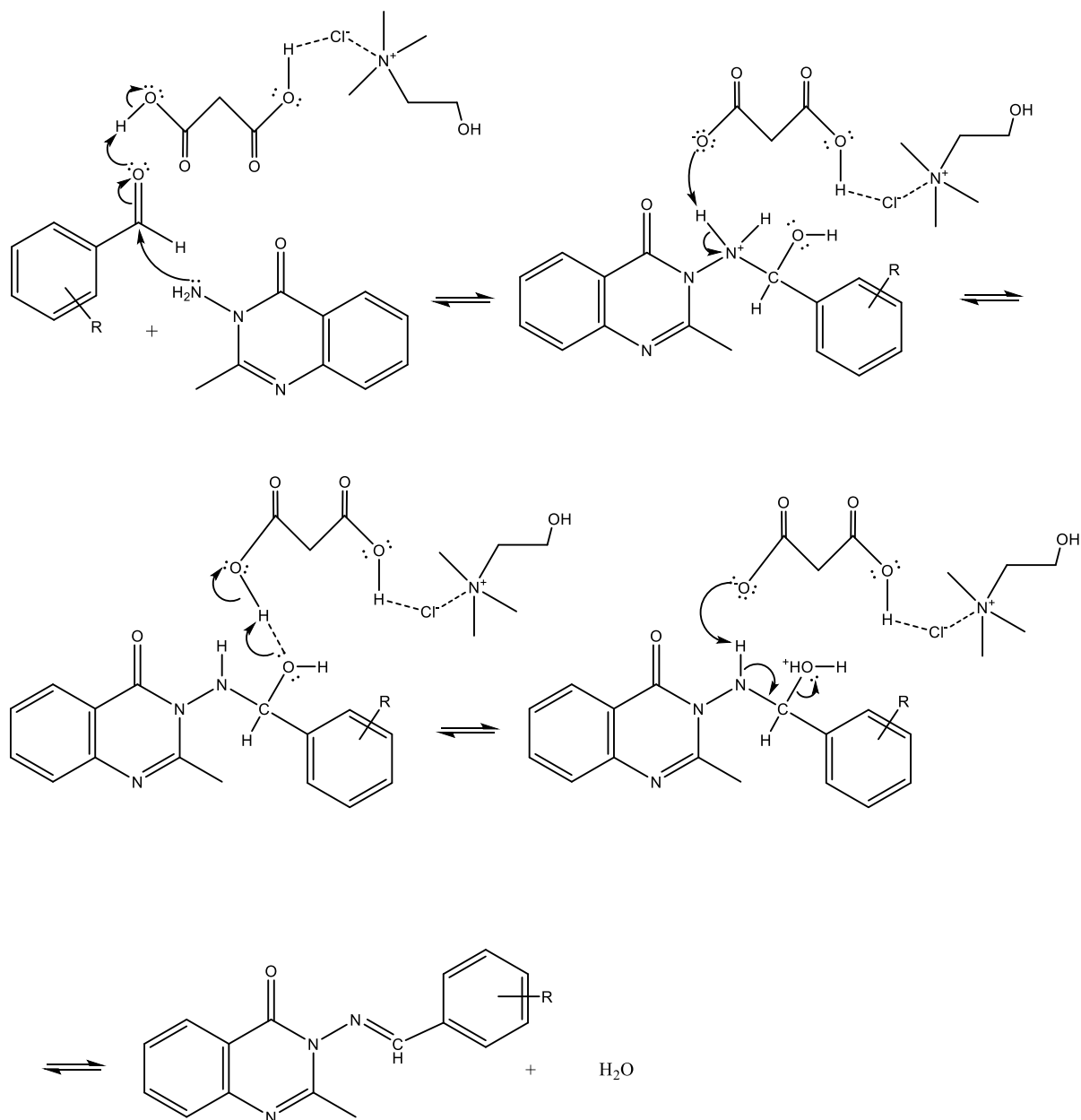
5. RASPRAVA

Schiffove se baze najčešće sintetiziraju konvencionalno, iz primarnih amina te različito supstituiranih aldehida i ketona. Takva sinteza najčešće uključuje prisustvo različitih, uglavnom štetnih i lakohlapljivih otapala i nerijetko visokih temperatura. U ovom je radu cilj dokazati mogućnost primjene zelene metode u sintezi Schiffovih baza, primarno eutektičkih otapala.

Kao polazni je spoj u ovoj reakciji korišten 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on koji je pripremljen u mikrovalnom reaktoru, a sinteza je tekla u dva koraka. Prvi korak uključuje sintezu benzo[*d*][1,3]oksazin-4-ona iz antranilne kiseline i acetanhidrida. Tako dobiven benzoksazinon podvrgnut je reakciji s hidrazin hidratom u etanolu kako bi se dobio prekursor - 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on. Obje su reakcije provedene u mikrovalnom reaktoru. Sinteza je benzoksazinona trajala 30 minuta pri 150 °C (800 W), dok je sinteza 3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-ona trajala također 30 minuta, ali pri nešto nižoj temperaturi od 120 °C (800 W). Reakcijska se smjesa koja je dobivena drugom reakcijom prelila preko smjese leda i vode, filtrirala i osušila te su se dobiveni kristali koristili u reakcijama sinteze Schiffovih baza, bez dodatnog pročišćavanja.

Nadalje, pristupilo se optimizaciji reakcije sinteze Schiffovih baza u eutektičkim otapalima. Optimizacija je imala za cilj pronaći najpogodnije eutektičko otapalo i reakcijske uvjete u kojima će se provesti sinteza serije od 20 različitih Schiffovih baza. Kao najpogodnije eutektičko otapalo pokazalo se otapalo kolin-klorid : malonska kiselina (1 : 1) i ono je korišteno u sintezi svih 20 Schiffovih baza. Najpovoljnijom se pokazala temperatura od 80 °C, a najpovoljnije trajanje reakcije bilo je 30 min.

Sljedeći je korak u eksperimentu bila sinteza Schiffovih baza (imina) iz primarnih amina (3-amino-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on) i različitih aromatskih aldehida. Mehanizam reakcije uključuje nekoliko koraka. U prvom koraku primarni amin vrši nukleofilni napad na karbonilni ugljik aldehida. Nastaje amonijev ion koji je nestabilan s kojeg se odvija prijenos protona na kisik malonske kiseline u eutektičkom otapalu. Zatim se hidroksilna skupina dodatno protonira kako bi nastala voda kao dobra izlazna skupina. U zadnjem koraku deprotonirana malonska kiselina iz eutektičkog otapala uklanja proton s dušika čime se formira dvostruka veza – nastaje imin i voda izlazi van (**Slika 17**).



Slika 17 Mogući mehanizam reakcije sinteze Schiffovih baza iz karbonila i amina korištenjem eutektičkih otapala

Sve su reakcije provedene na 80 °C i u trajanju od 30 minuta. Nakon tog je vremena miješanje prekinuto te se u reakcijsku smjesu dodaje voda prilikom čega produkt kristalizira te se ofiltrira. Sva iskorištenja su računata na temelju izoliranih spojeva. Iskorištenja reakcije varirala su o supstuentima, odnosno o aldehidima. Može se zaključiti da su najmanja iskorištenja pokazale reakcije u kojima su kao supstituenti na benzenskim prstenima aldehida

bile hidroksilne skupine (spojevi 1, 2, 10, 17, 20) ([Sintetizirani spojevi](#)). Takav se fenomen može objasniti na temelju rezonancije ili mogućnosti stvaranja vodikovih veza s vodom i boljom topljivošću spojeva u vodi. Nadalje, aldehidi koji kao supstituente na benzenskom prstenu imaju halogene elemente davali su vrlo dobra iskorištenja (43-65 %). Potencijalni je razlog iza toga to da halogeni elementi snažnim induktivnim efektom povlače elektronsku gustoću prstena, a posredno i iz ugljika karbonilne skupine i time povećavaju njegovu elektrofilnost i reaktivnost s dušikom. Aldehidi s aktivirajućim skupinama (skupine s elektronskim parovima na kisiku ili dušiku) ubacuju elektronsku gustoću u prsten pa samim time ugljik karbonilne skupine nije aktiviran kao što je slučaj kod halogena ukoliko su u prstenu. Takvi aldehidi su u reakciji s aminom davali niža iskorištenja. Nadalje, topljivost spojeva u vodi ovdje ima vrlo važnu ulogu kod iskorištenja izoliranog spoja, jer oni topljiviji u vodi u konačnici daju manja iskorištenja. Stoga je za zaključiti da na iskorištenje provedenih reakcija utječu i vrsta supstituenata na benzenskom prstenu i topljivost produkata u vodi, te su ta dva efekta u nekim slučajevima suprotstavljena.

6. ZÁVĚRY

Iz provedenih eksperimenata može se zaključiti:

- Eutektička se otapala pokazuju kao dobar ekološki prihvatljiv medij za sintezu Schiffovih baza s kinazolinonskom jezgrom.
- Eutektičko otapalo kolin-klorid : malonska kiselina pokazalo se kao vrlo efikasan medij za sintezu određenih Schiffovih baza.
- Tijek je reakcije kraći od konvencionalne metode i odvija se pri nižim temperaturama.
- Eventualno je pročišćavanje spojeva u etanolu jednostavno, bez upotrebe većih količina otapala.
- Iskorištenja reakcija ovise o odabiru aromatskih aldehida.

7. LITERATURA

Bakhtyari A, Haghbakhsh R, Duarte ARC, Raeissi S: A simple model for the viscosities of deep eutectic solvents. *Fluid Phase Equilibria* 521:112662, 2020

Cui Y, Li C, Bao M: Deep eutectic solvents (DESs) as powerful and recyclable catalysts and solvents for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones. *Green Process Synth* 8:568–576, 2019

De Marco BA, Rechelo BS, Tócoli EG, Kogawa AC, Salgado HRN: Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review, *Saudi Pharmaceutical Journal* 18:1319-0164, 2018.

Duan L, Dou LL, Guo L, Li P, Liu EH: Comprehensive Evaluation of Deep Eutectic Solvents in Extraction of Bioactive Natural Products. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 4:2405-2411, 2016

Fabbrizzi L: Beauty in Chemistry: Making Artistic Molecules with Schiff Bases. *The Journal of Organic Chemistry* 85:12212-12226, 2020

Garcia G, Aparacio S, Ullah R, Atilhan M: Deep Eutectic Solvents: Physicochemical Properties and Gas Separation Applications. *Energy Fuels* 29:2616-2644, 2015

Ghareh Bagh FS, Shahbaz K, Mjalli FS, Al Nashef IM, Hashim MA: Electrical conductivity of ammonium and phosphonium based deep eutectic solvents: Measurements and artificial intelligence-based prediction. *Fluid Phase Equilibria* 356:30-37, 2013

Ghosh SK, Nagarajan R: Deep eutectic solvent mediated synthesis of quinazolinones and dihydroquinazolinones: synthesis of natural products and drugs, *Royal society of chemistry* 108:63147-63149, 2014.

Hansen BB, Spittle S, Chen B, Poe D, Zhang Y, Klein JM, Horton A, Adhikari L, Tamar Zelovich, Doherty BW, Gurkan B, Maginn EJ, A Ragauskas, Dadmun M, Zawodzinski TA, Baker GA, Tuckerman ME, Savinell RF, Sangoro JR: Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chemical Reviews* 121 (3):1232-1285, 2021

Hydrolysis of imines to give ketones (or aldehydes). Master Organic Chemistry Reaction Guide, 2012. <https://www.masterorganicchemistry.com/reaction-guide/imine-hydrolysis/> [01.06.2022.]

Huang JM, Zhang JF, Dong Y, Gong W: An Effective Method To Prepare Imines from Aldehyde, Bromide/Epoxy, and Aqueous Ammonia. *The Journal of Organic Chemistry* 76, 9:3511–3514, 2011

Kajal A, Bala S, Kamboj S, Sharma N, Saini V: Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore. *Journal of Catalysts* 2013:893512, 2013

Komar M, Prašnikar F, Gazivoda Kraljević T, Aladić K, Molnar M: 3-Amino-2-methylquinazolin-4-(3H)-one Schiff Base Synthesis – A Green Chemistry Approach – A Comparison of Microwave and Ultrasound Promoted Synthesis with Mechanochemistry. *Current Green Chemistry* 8:62-69, 2021

Kumar S, Dhar DN, Saxena PN: Applications of metal complexes of Schiff bases-A review. *Journal of Scientific and Industrial Research (JSIR)* 68:181-187, 2009

Layer RW: The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* 5:489–510, 1963

Molnar M, Komar M, Brahmbhatt H, Babić J, Jokić S, Rastija V: Deep Eutectic Solvents as Convenient Media for Synthesis of Novel Coumarinyl Schiff Bases and Their QSAR Studies. *Molecules* 22(9):1482, 2017

Guijarro D, Pablo Rodriguez O, Miguel Y: Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Amines by Asymmetric Transfer Hydrogenation of N-(tert-Butylsulfinyl)Imines. *Organic Syntheses* 90:338-349, 2013

Pavlović N, Jakovljević M, Miškulin M, Molnar M, Ačkar Đ, Jokić S: Green extraction techniques of bioactive components from cocoa shell. *Croatian journal of food science and technology* 11:1, 2019

Qamar Farooq M, Mujtaba Abbasi N, Anderson JL: Deep Eutectic Solvents in Separations: Methods of Preparation, Polarity, and Applications in Extractions and Capillary Electrochromatography. *Journal of Chromatography A* 1633:461613, 2020

Shahbaz K, Mjalli FS, Vakili-Nezhaad G, AlNashef IM, Asadov A, Farid MM: Thermogravimetric measurement of deep eutectic solvents vapor pressure. *Journal of Molecular Liquids* 222:61-66, 2016

Singh SK, Mishra RK: Reproductive effects of lipid soluble components of *Syzygium aromaticum* flower bud in male mice. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 4:94-98, 2013

Smith EL: Deep eutectic solvents (DESS) and the metal finishing industry: where are they now?. *The International Journal of Surface Engineering and Coatings* 91: 241-248, 2013

Wen Q, Chen JX, Tang YL, Wang J, Yang Z: Assessing the toxicity and biodegradability of deep eutectic solvents. *Chemosphere* 132:63-69, 2015

Wu M, Ma H, Ma Z, Jin Y, Chen C, Guo X, Qiao Y, Pedersen CM, Huo X, Wang Y: DESs: green solvents and catalysts for the preparation of pyrazine derivatives by self-condensation of D-glucosamine. *ACS Sustainable Chem. Eng.:* 6,7: 9434–9441, 2018

Yadav DKT, Bhanage BM: Base-Mediated Synthesis of Imines and Amines from N-Phenylureas and Alcohols. *Synlett* 25:1611-1615, 2014

Zhang Q, Vigier KO, Royer S, Jerome F: Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society Reviews* 41:7108-7146, 2012

Zhu A, Li L, Wang J, Zhuo K: Direct nucleophilic substitution reaction of alcohols mediated by a zinc-based ionic liquid. *Green Chemistry* 13:1244-1250, 2011