



سال هفتم، شماره‌ی ۲۷
تابستان ۱۳۹۵، صفحات ۲۳-۱۷

دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

فعالیت گلوتامیک اسید به عنوان یک کاتالیست آلی طبیعی و سبز در سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون در شرایط بدون حلال

خاطره خندان بارانی

گروه شیمی، واحد زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان، ایران
E-mail: kh_khandan_barani@yahoo.com

مینا خانی شاهرودی

گروه شیمی، واحد زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان، ایران
E-mail: orkideh.siyah@gmail.com

چکیده

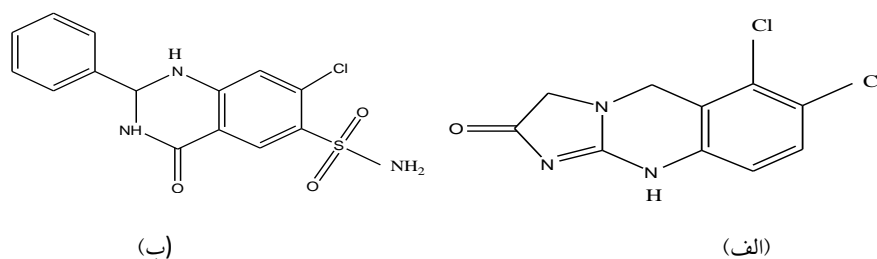
کینازولین-اون‌ها، طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی را شامل می‌شوند. از این‌رو با استفاده از آلدئیدهای آروماتیک، آنترانیل آمید و در حضور یک آمینو اسید با نام گلوتامیک اسید به‌عنوان کاتالیستی طبیعی، سازگار با محیط‌زیست، ارزان، غیر سمی و در دسترس، سنتز مشتق‌های ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین (۱H)-۴-اون را در شرایط بدون حلال ارائه می‌دهیم. این واکنش مزایای زیادی دارد، از جمله: روش خالص‌سازی ساده، روش کار راحت و آسان کاربری آسان، زمان کوتاه واکنش، راندمان بالا و شرایط ملایم واکنش.

کلید واژه: گلوتامیک اسید، سازگار با محیط زیست، مشتق‌های ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین (۱H)-۴-اون، بدون حلال

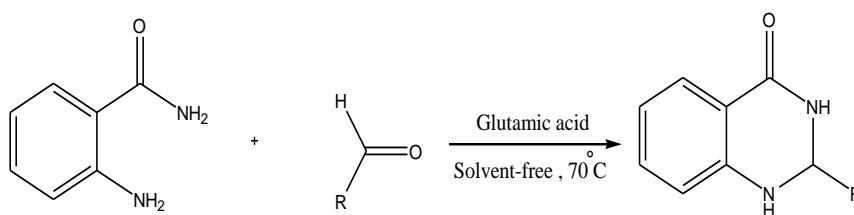
مقدمه

آمین‌های هتروسیکل اهمیت ویژه‌ای در شیمی آلی دارند. بسیاری از آن‌ها خواص مهم بیولوژیکی از خود نشان می‌دهند. کینازولین-اون‌ها [۱] و کینازولین‌ها [۲] نیز دسته‌ای از هتروسیکل‌های نیتروژن دارند که به دلیل طیف وسیعی از خصوصیات بیولوژیکی و دارویی از جمله ضد سرطان، ضد

مالاریا، ضد قارچ، ضد التهاب، ضد تشنج، ضد تومور، ضد فشار خون بسیار مورد توجه می‌باشند [۳-۵]. آناگرلاید^(۱) با داشتن خاصیت ضد سرطان و فنکیزون^(۲) به‌عنوان یک داروی موثر در درمان فشار خون بالا، نمونه‌ای از این دسته از ترکیبات می‌باشند [۶-۷] (شکل ۱).



شکل ۱: آناگرلاید (الف) و فنکیزون (ب)



شکل ۲: سنتز ۲ و ۳-دی‌هیدروکینازولین-۱(۱H)-۴-اون با استفاده از کاتالیست گلوتامیک اسید

هیدروکینازولین H14-اون را در شرایط بدون حلال و حرارتی ارائه دهیم (شکل ۲).

گلوتامیک اسید در سال ۱۸۶۶ توسط شیمیدان آلمانی، زمانی که تحت درمان با گلوتن گندم بود برای اولین بار کشف شد. این آمینو اسید دارای ساختار زنجیری و دو گروه کربوکسیلیک اسید می‌باشد. ثابت یونش اسیدی آن برابر با ۴/۱ می‌باشد [۱۰-۱۱]. ساختار گلوتامیک اسید در شکل ۳ نشان داده شده است.

پروتئین‌ها از اتصال اسیدهای آمینه ساخته می‌شوند و گلوتامیک اسید یکی از ۲۰ اسید آمینه اصلی سلول‌های زنده است، یکی از نقش‌های گلوتامیک اسید انتقال اطلاعات به سلول‌های عصبی است [۱۲].

دسته‌ای از داروها با خاصیت آرامش‌بخش، خواب‌آور، ضدالتهاب و شل‌کننده عضلات شامل هسته ۴-کینازولین-اون می‌باشند، از جمله می‌توان به ترکیباتی مانند: آفلوکوالون^(۳)، کلروکوالون^(۴)، دی پروکوالون^(۵)، اشاره کرد [۳-۹]. آلکالوئیدها نیز شامل هسته‌ی کینازولین-اون‌ها می‌باشند از جمله فبریفوگین^(۶) و هالوفیوگینون^(۷) [۶].

با توجه به دلایل ذکر شده از اهمیت این دسته از هتروسیکل‌ها، در این کار تحقیقاتی سعی شده است با استفاده از آلدئیدهای آروماتیک، آنترانیل آمید و در حضور یک آمینو اسید به‌عنوان کاتالیستی سبز، طبیعی و سازگار با محیط‌زیست سنتز مشتق‌های ۲ و ۳-دی

IR (KBr): ν_{\max} 3340 and 3151 (2NH), 1670 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.90 (s, 1H, CH), 7.39-8.05 (m, 5H, NH and Ar-H), 8.25 (s, 1H, NH), 8.38- 8.52 (m, 4H, Ph) ppm.

۲- (۴-کلروفیل)-۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون
(جدول ۲، ردیف ۴)

IR (KBr): ν_{\max} 3340 and 3170 (2NH), 1664 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.12 (s, 1H, CH), 6.73-7.74 (m, 9H, NH and Ar-H), 8.10 (s, 1H, NH) ppm.

۲- (۴-متوکسی فیل)-۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون
(جدول ۲، ردیف ۷)

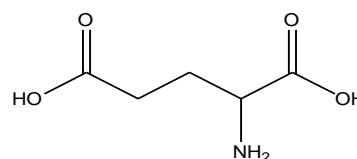
IR (KBr): ν_{\max} 3298 and 3178 (2NH), 1653 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (s, 1H, CH), 6.40-7.33 (m, 9H, NH and Ar-H), 7.90 (s, 1H, NH) ppm.

۲- (۲-کل رو فیل)-۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون
(جدول ۲، ردیف ۱۱)

IR (KBr): ν_{\max} 3334 and 3168 (2NH), 1662 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.09 (s, 1H, CH), 6.12 -7.38 (m, 9H, NH and Ar-H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH) ppm.

یافته‌ها و بحث

در ادامه تحقیقاتمان [۱۶-۱۳]، واکنش آلدهیدها و آنترانیل آمید در حضور کاتالیست گلوتامیک اسید را که منجر به سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون با بازده بسیار خوب شده است، گزارش می‌کنیم. واکنش در شرایط حرارتی و بدون حلال انجام شد (شکل ۲). برای بهینه سازی مقدار کاتالیست و دمای مناسب در واکنش تهیه ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون‌ها، مقادیر مختلف کاتالیست (۲/۵، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ مول درصد) و دماهای متفاوت مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱). ابتدا واکنش بین بنزآلدهید (۱ میلی مول) و آنترانیل آمید (۱ میلی مول) به‌عنوان واکنش الگو و مدل انتخاب شد تا شرایط واکنش در حضور مقادیر مختلفی از کاتالیست و دماهای متفاوت بهینه شود. در اینجا شرایط مطلوب برای سنتز ۲ و ۳-دی



شکل ۳: ساختار گلوتامیک اسید

مواد و روش‌ها

مشخصات مواد و دستگاه‌ها

حلال‌ها و مواد شیمیایی به کار رفته از شرکت‌های مواد شیمیایی مرک و آلد ریچ تهیه شده‌اند. نقاط ذوب با دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ و طیف‌های IR در دستگاه اسپکتروفوتومتر JASCO FT-IR با استفاده از قرص پتاسیم برمید به‌دست آمده‌اند. طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیبات با استفاده از دستگاه بروکر ۴۰۰ مگاهرتز در حلال DMSO- d_6 گرفته شده‌اند.

روش کار عمومی سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون در یک بالن کوچک حاوی مگنت، یک میلی‌مول آنترانیل آمید، یک میلی‌مول بنزآلدهید و سپس ۵ مول درصد کاتالیست اضافه گردید و درب بالن را بسته و آن را در حمام روغن با دمای بهینه ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده، بعد از تشخیص زمان کامل شدن واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک، رسوب به‌دست آمده را از طریق فیلتراسیون صاف کرده و سه بار با اتانول (هر بار ۲ میلی‌لیتر) شستشو داده و در نتیجه، محصول خالص به‌دست آمده است. داده‌های طیفی برخی محصولات به‌دست آمده ۲-فیل-۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون (جدول ۲، ردیف ۱)

IR (KBr): ν_{\max} 3301 and 3243 (2NH), 1668 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.72 (s, 1H, CH), 6.62-7.94 (m, 10H, NH and Ar-H), 8.29 (s, 1H, NH) ppm.

۲- (۴-نیتروفیل)-۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-(۱H)-۴-اون
(جدول ۲، ردیف ۳)

محصولی به دست نیامد که این نشان‌دهنده نقش موثر کاتالیست در این فرآیند می‌باشد.

هیدروکینازولین-۴ (۱H) -اون‌های مورد نظر با راندمان ۹۳ درصد، با استفاده از ۵ مول درصد گلوتامیک اسید، در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد و در شرایط بدون حلال به دست آمد، نتایج در جدول (۱) ارائه شده است. لازم به ذکر است، زمانی که واکنش در غیاب کاتالیست انجام شد هیچ

جدول ۱- بهینه‌سازی مقدار کاتالیست و دمای واکنش به منظور تهیه مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-۴ (۱H) -اون، تحت شرایط بدون حلال

بازده (%) ^آ	زمان (دقیقه)	دما (درجه سانتی‌گراد)	مقدار کاتالیزور (درصد مولی)	ردیف
۶۵	۳۵	دمای اتاق	۵	۱
۸۵	۲۵	۵۰	۵	۲
۹۳	۱۵	۷۰	۵	۳
۸۵	۱۵	۷۵	۵	۴
۷۵	۳۰	۷۰	۲/۵	۵
۹۳	۱۵	۷۰	۱۰	۶
۸۰	۲۰	۷۰	۱۵	۷
۷۵	۲۰	۷۰	۲۰	۸
-	۱۲۰	۷۰	-	۹

آ- بازده جداسازی شده

جدول ۲- سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-۴ (۱H) -اون در حضور کاتالیست گلوتامیک اسید

نقطه ذوب (°C) به دست آمده [گزارش شده] [مرجع]	بازده (%)	زمان (دقیقه)	R	ردیف
۲۱۶-۲۱۸(۲۱۷-۲۱۹)[۱۷]	۹۳	۱۵	H	۱
۲۲۴-۲۲۶(۲۲۶-۲۲۸)[۱۷]	۸۵	۲۵	۴-Me	۲
۱۹۷-۱۹۹(۱۹۸-۲۰۰)[۱۸]	۹۰	۱۰	۴-NO _۲	۳
۲۰۶-۲۰۷(۲۰۷-۲۰۹)[۱۷]	۹۳	۱۰	۴-Cl	۴
۱۹۷-۱۹۹(۱۹۵-۱۹۷)[۱۹]	۸۸	۱۳	۴-Br	۵
۱۴۱-۱۴۳(۱۴۲-۱۴۴)[۲۰]	۸۰	۲۵	۳-OMe	۶
۱۸۲-۱۸۴(۱۸۳-۱۸۵)[۲۱]	۸۱	۲۵	۴-OMe	۷
۱۹۳-۱۹۵(۱۹۵-۱۹۶)[۱۷]	۸۵	۱۵	۳-NO _۲	۸
۱۸۶-۱۸۸(۱۸۶-۱۸۷)[۲۲]	۷۵	۳۵	۲,۴-(OMe) _۲	۹
۲۰۵-۲۰۷(۲۰۳-۲۰۵)[۲۱]	۹۰	۱۰	۲-Cl	۱۰
۱۹۱-۱۹۳(۱۹۰-۱۹۲)[۱۸]	۹۴	۱۰	NO _۲ -۲	۱۱
۲۱۲-۲۱۴(۲۱۰-۲۱۲)[۱۷]	۷۰	۳۵	۴-(NMe) _۲	۱۲
۱۹۰-۱۹۲(۱۹۲-۱۹۳)[۲۳]	۹۵	۱۰	۴-F	۱۳

آ- بازده جداسازی شده

استفاده قرار گرفت که نتایج در جدول (۲) قابل مشاهده می‌باشد. برای تایید کارایی این روش، طیف وسیعی از

پس از بهینه‌سازی شرایط، واکنش تهیه مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-۴ (۱H) -اون‌ها، در شرایط بهینه مورد

شده و در جدول (۳) ارائه شده است. با توجه به بازدهها و زمانهای واکنش می توان نتیجه گرفت که کاتالیست ارائه شده در این کار می تواند به عنوان کاتالیستی با ارزش و کارآمد در سنتز این گروه از هتروسیکل ها که خاصیت های دارویی بسیار مهمی دارند به کار رود.

آلدهیدهای آروماتیک با استخلاف های الکترون دهنده و الکترون کشنده مورد استفاده قرار گرفتند. در تمامی موارد، آلدهیدهای دارای گروه های الکترون کشنده و الکترون دهنده، با آنترانیل آمید واکنش داده و منجر به تولید محصولات مورد نظر می شود. برای نشان دادن نقش موثر کاتالیست به کار رفته در تهیه ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-۴(۱H)-اونها، نتایج آنها با کاتالیست های گزارش شده در مقالات قبلی مقایسه

جدول ۳- مقایسه کارایی گلوتامیک اسید با دیگر کاتالیست های به کار رفته در مقالات علمی برای سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-۴(۱H)-اون

ردیف	کاتالیست	شرایط واکنش (حلال - دما)	زمان (دقیقه)	بازده (%)	[مرجع]
۱	SuSA	آب - ۷۰°C	۶۰	۹۴	[۲۴]
۲	Clay	استونیتریل- دمای اتاق	۱۰	۹۵	[۲۵]
۳	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	آب-دمای اتاق	۱۰	۹۴	[۲۶]
۴	Y(OTf) ₃	اتانول- ۸۰°C	۹۰	۹۵	[۲۷]
۵	SiO ₂ -FeCl ₃	بدون حلال - ۸۰°C	۱۸	۸۹	[۲۸]
۶	NH ₂ SO ₃ H	آب- ۷۰°C	۳۰	۹۲	[۲۹]
۷	NH ₄ Cl	اتانول-دمای اتاق	۱۵	۹۲	[۳۰]
۸	گلوتامیک اسید	بدون حلال - ۷۰°C	۱۰	۹۵	کار حاضر

حدواسط ۴ تبدیل می شود و در نهایت محصول مورد نظر تشکیل می شود.

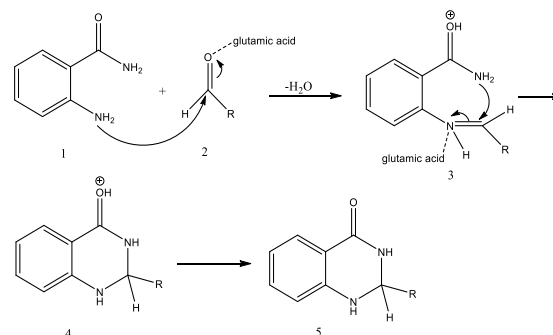
مکانیسم سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی هیدروکینازولین-۴(۱H)-اون، از واکنش بین آنترانیل آمید و آلدهیدها در حضور کاتالیست گلوتامیک اسید نشان داده شده است. (شکل ۴) مرحله اول شامل متراکم شدن آنترانیل آمید و آلدهید فعال شده با کاتالیست گلوتامیک اسید است که منجر به ایجاد حدواسط ۳ می شود. حدواسط ۳ توسط کاتالیست فعال می شود و سپس از طریق حمله ی نوکلئوفیلی درون مولکولی به

سپاسگذاری

نویسنده مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان صمیمانه تشکر می‌نماید.

منابع

- [1] Chan, J.H., Hong, J.S., Kuyper, L.F., Jones, M.L., Bacanari, D.P., Tansik, R.L., Boytos, C.M., Rudolph, S.K., Brown, A.D., 1997, Synthesis of 1,3-diamino-7,8,9,10-tetrahydropyrido[3,2-f]-quinazolines, *J. Heterocycl. Chem*, 34: 145-151.
- [2] Jiang, S., Zeng, Q., Gettayacamin, M., Tungtaeng, A., Wannaying, S., Lim, A. P., Hansukjariya, CO., Okunji, S., Zhu, D., 2005, Fang, Antimalarial activities and therapeutic properties of febrifugine analogs, *Antimicrob Agents Chemother*, 49 1169–1176.
- [3] Comis, R. L., 2005, The current situation: erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa) in non-small cell lung cancer, *Oncologist*, 10: 467-470.
- [4] Takaya, Y., Tasaka, H., Chiba, T., Uwai, K., Tanitsu, M., Kim, H. S., 1999, New type of febrifugine analogues, bearing a quinolizidine moiety, show potent antimalarial activity against plasmodium malaria parasite, *J. Med. Chem*, 42: 3163-3166.
- [5] Dandia, A., Singh, R., Sarawgi, P., 2005, Green chemical multi-component one-pot synthesis of fluorinated 2,3-disubstituted quinazolin-4b (3H)-ones under solvent-free conditions and their anti-fungal activity, *Fluorine. J. Chem*, 126: 307-312.
- [6] Neil, G. L., Li, L. H., Buskirk, H. H., Moxley, T. E., 1972, Antitumor effects of the antispermatogenic agent 2,3-dihydro-2-(1-naphthyl)-4(1H)-quinazolinone, *Cancer Chemother. Rep*, 56: 163-173.
- [7] Chinigo, G. M., Paige, M., Grindrod, S., Hamel, E., Dakshanamurthy, S., Chruszcz, M., Minor, W., Brown, M.L. 2008, Asymmetric synthesis of 2,3-dihydro-2-arylquinazolin-4-ones: methodology and application to a potent fluorescent tubulin inhibitor with anticancer activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 51: 4620-4631.
- [8] Okumura, K., Oine, T., Yamada, Y., Hayashi, G., 1968, Nakama, M., 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines. Syntheses and pharmacological properties of 2-methyl-3-aryl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines and their 1-acyl derivatives, *J. Med. Chem*, 11: 348-352.
- [9] Wang, J.-J., 2012, Gao, Zh-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*, 44: 159-163.
- [10] Plimmer, R. H. A., 1908, *The Chemical Constitution of the Protein*, London, Part I.
- [11] Okumoto, L. L., Looger, K. D., Micheva, R. J., Reimer, S. J., Smith, R. H., 2005, genetically encoded surface-displayed FRET nanosensors, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 8740-8745.
- [12] Vickery, T H. B., (1972), the history of the discovery of the amino acids II, *Advances in Protein Chemistry*, 26: 81-171.
- [13] Khandan-Barani, K., Maghsoodlou, M. T., Habibi-Khorassani, S. M., Hazeri, N., Sajadikhah, S. S., (2008), Three-component reaction between alkyl (aryl) isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of ethyl trifluoroacetate, *J Chem Res*, 231-233.



شکل ۴: مکانیسم سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی‌هیدروکینازولین-۴(۱H)-اون در حضور کاتالیست گلوتامیک اسید

نتیجه‌گیری

سنتز ترکیبات آلی از طریق واکنش‌های دوجزئی، سادگی، قدرت مانور و تطبیق‌پذیری بالایی را نشان می‌دهد و بر این اساس شیمی‌دان‌های دارویی گستره‌ی کاملی از مشتقات جدید را ارائه داده‌اند. با توجه به پیشرفت‌های گسترده در زمینه‌ی فن‌آوری و روش‌های سنتزی در سال‌های اخیر و علاقه برای تولید اسکلت کینازولین در شیمی دارویی، روش‌های موثر و قابل اعتمادی برای تولید این مولکول‌ها ارائه شده که زمینه‌های پژوهش در شیمی هتروسیکلیک را فراهم می‌کند. همچنین باید به این نکته توجه کرد که واکنش‌های دوجزئی نسبت به واکنش‌های چند جزئی، تنوع محصولات جانبی کم‌تری خواهند داشت، که این موضوع می‌تواند مزیت واکنش‌های دوجزئی نسبت به چند جزئی باشد. از ویژگی‌های دیگر این روش می‌توان به سبز بودن کاتالیست مورد استفاده اشاره کرد که از نظر شیمی سبز به دلیل طبیعی بودن و سازگاری با محیط‌زیست بسیار ارزشمند است. همچنین ساده بودن روش خالص‌سازی و عدم استفاده از ستون کروماتوگرافی از مزایای دیگر این روش می‌باشد.

- of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones and quinazolin-4 (3*H*)-ones, *Tetrahedron Lett*, 49: 3814-3818.
- [23] Rostami, A., Tahmasbi, B., Gholami, H., Taymorian, H., 2013, Supported N-propylsulfamic acid on magnetic nanoparticles used as recoverable and recyclable catalyst for the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4 (1*H*)-ones in water, *Chin. Chem. Lett*, 24 : 211-214.
- [24] Ghoshang, M., Mansor, S. S., Aswin, K., 2006, Synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4 (1*H*)-ones catalyzed by succinimide-N-sulfonic acid as a mild and efficient catalyst, *Res Chem Intermed*, 41: 3447-3460.
- [25] Dar, B. A., Sahu, A. K., Patidar, P., Patial, J., Sharma, P., Sharma, M., Singh, B., 2012, An Easy and Efficient Protocol for the Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolinones Using a Low Cost and Reusable Heterogeneous Catalyst, *American Journal of Chemistry*, 2: 248-254.
- [26] Zong, Y.X., Zhao, Y., Luo, W.C., Yu, X.H., Wang, J.K., Pan, Y., 2010, Highly efficient synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones catalyzed by heteropoly acids in water, *Chin. Chem. Lett*, 21: 778-781.
- [27] Wang, L., Xia, J., Qin, F., Qian, C., Sun, J., 2003, Yb(OTf)₃-catalyzed one-pot synthesis of quinazolin-4 (3*H*)-ones from anthranilic acid, amines and orthoesters (or formic acid) in solvent-free conditions, *Synthesis*, 1241-1247.
- [28] Ghoshang, M., Azizi, K., Moulavi-Pordanjani, H., Shaterian, H. R., 201, Eco-friendly and Efficient Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones, *Chin. J. Chem*, 29, 1617-1623.
- [29] Rostami, A., Tavakoli, A., 2011, Sulfamic acid as a reusable and green catalyst for efficient and simple synthesis of 2-substituted-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones in water or methanol, *Chin. Chem. Lett*, 22: 1317-1320.
- [30] Shaabani, A., Maleki, A., Mofakham, H., 2011, Highly efficient synthesis of 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1*H*)-ones, *Synth. Commun*, 38: 3751-3759.
- [14] Khandan-Barani, K., Maghsoodlou, M. T., Habibi-Khorassani, S. M., Hazeri, N., Sajadikhah, S., 2011, One-pot, three component reactions between isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of phenyl isocyanate, *Arkivoc*, xi, 22-28.
- [15] Kangani, M., Hazeri, M. T., Maghsoodlou, K., Khandan-Barani, M., Kheyrollah, F., 2015, Nezhadshahrokhbabadi, Green procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyranol[2,3-*c*]pyrazoles using saccharose, *J Iran Chem Soc*. 12: 47-50.
- [16] Maghsoodlou, K., Khandan-Barani, N., Hazeri, S. M., Habibi-Khorassani, A. C., 2014, Willis, A novel one-pot synthesis of symmetric dialkyl 2, 5-bis (2,6-dimethylphenyl) imino)-2,5-dihydrofuran-3, 4- dicarboxylate derivatives, *Res Chem Intermed*, 40: 779-785.
- [17] Wang, T. T., Zhang, Y., Liang, J., Gao, T., 2012, the combined role of heterogeneous catalysis and ultrasonic waves on the facile synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones, *Monatsh. Chem*, 143: 835-839.
- [18] Wang, T. T., Zhang, Z. G., 2011, Song, Eco-friendly synthesis of 2-substituted-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinones in water, *Chin. Chem. Lett*, 22: 427-430.
- [19] Davoodnia, S., Allameh, A. R., Fakhari, N., 2012, Tavakoli-Hoseini, Highly efficient solvent-free synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones and 2,3-dihydro quinazolin-4 (1*H*)-ones using tetrabutyl ammonium bromide as novel ionic liquid catalyst, *Chin. Chem. Lett*. 21: 550-553.
- [20] Dindulkar, J., Oh, V., M. Arole, Y. T., 2014, Jeong, Supported ceric ammonium nitrate: A highly efficient catalytic system for the synthesis of diversified 2, 3-substituted 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1*H*)-ones *Comptes, Rendus Chimie*, 17: 971-979.
- [21] Song, I., Liu, Y., Wang, X., Sun, Z., 2012, Efficient synthesis of mono-and disubstituted 2,3-dihydroquinazolin-4 (1*H*)-ones using aluminum methanesulfonate as a reusable catalyst, *Res. Chem. Intermed*, 38 1091-1099.
- [22] Chen, D. Wu, F. He, M. Liu, H. Wu, J. Ding, W. Su, J. 2008, Gallium(III) triflate-catalyzed one-pot selective synthesis