



DOI:10.22144/ctu.jvn.2019.127

## TỔNG HỢP DẪN XUẤT QUINAZOLIN-4-ONE

Lê Thị Hồng Búp<sup>1</sup>, Danh La Đức Thành<sup>1</sup>, Mai Văn Hiếu<sup>1</sup>, Lê Thị Thảo Nguyên<sup>2</sup> và  
 Bùi Thị Bửu Huệ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Khoa Học Tự Nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

<sup>2</sup>Nestlé Việt Nam, Empress Tower, 138 - 142 Hai Bà Trưng, Phường Đa Kao, Quận 1, TP. HCM

\*Người chịu trách nhiệm bài viết: Bùi Thị Bửu Huệ (email: [btbhue@ctu.edu.vn](mailto:btbhue@ctu.edu.vn))

### Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 04/04/2019

Ngày nhận bài sửa: 07/05/2019

Ngày duyệt đăng: 30/10/2019

### Title:

Synthesis of quinazolin-4-one derivatives

### Từ khóa:

Hóa học xanh, hợp chất dị vòng, phản ứng ghép vòng oxy hóa, quinazolin-4-one

### Keywords:

Green chemistry, heterocyclic compounds, oxidative cyclization, quinazolin-4-one

### ABSTRACT

Nitrogen based heterocyclic compounds containing quinazolin-4-one scaffold have been known to possess diverse biological activities. In this research, six compounds including three quinazolin-4-one (3a-c) and three N-acetamidyl quinazolin-4-one (8a-c) derivatives were successfully synthesized in good yields. The synthetic process is simple, effective and environmentally friendly using air as the only oxidizing agent.

### TÓM TẮT

Các hợp chất dị vòng chứa nitrogen, đặc biệt là các hợp chất chứa khung quinazolin-4-one, được biết có hoạt tính sinh học rất đa dạng. Trong nghiên cứu này, sáu hợp chất gồm ba dẫn xuất quinazolin-4-one (3a-c) và ba dẫn xuất N-acetamidyl quinazolinone (8a-c) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt. Quy trình tổng hợp đơn giản, hiệu quả, sử dụng chất oxy hóa là oxy không khí thân thiện với môi trường.

Trích dẫn: Lê Thị Hồng Búp, Danh La Đức Thành, Mai Văn Hiếu, Lê Thị Thảo Nguyên và Bùi Thị Bửu Huệ, 2019. Tổng hợp dẫn xuất quinazolin-4-one. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 55(5A): 43-49.

## 1 GIỚI THIỆU

Trong những năm gần đây, nhiều công trình nghiên cứu cho thấy các hợp chất dị vòng chứa nitrogen, đặc biệt là các dẫn xuất quinazolin-4-one có nhiều tính chất được lý hấp dẫn và được ứng dụng rộng rãi trong y học như hoạt tính kháng sốt rét (Werbel and Degnan, 1987), an thần (Van Zyl, 2001), kháng viêm (Manivannan and Chaturvedi, 2011), kháng khuẩn (Rana *et al.*, 2013), giảm đau (Eweas *et al.*, 2013), kháng ung thư (Wang *et al.*, 2015), kháng oxy hóa (Rakesh *et al.*, 2015), điều trị đái tháo đường (Khan *et al.*, 2016),... Chính vì có tiềm năng ứng dụng tốt nên nhóm hợp chất chứa khung quinazolin-4-one ngày càng được quan tâm nghiên cứu tổng hợp. Đã có nhiều công trình nghiên cứu đề xuất các phương pháp khác nhau để tổng hợp

các dẫn xuất quinazolin-4-one như: phản ứng ngưng tụ giữa 2-aminobenzoic acid với amide, thioamide hoặc nitrile (Connolly and Guiry, 2001), phản ứng giữa isatoic anhydride và ammonium acetate (Salehi, 2005), phản ứng ngưng tụ ghép vòng giữa anthranilic acid hay acyl chloride với amine trong điều kiện chiếu xạ vi sóng (Asif, 2014), ... Tuy nhiên, nhìn chung các phương pháp này vẫn còn một số hạn chế như thời gian phản ứng dài, điều kiện phản ứng khắc nghiệt, sử dụng các chất xúc tác đắt tiền, độc hại với môi trường, quy trình tổng hợp trải qua khá nhiều bước, hiệu suất thấp,... Vì vậy, bài báo này trình bày kết quả tổng hợp sáu dẫn xuất quinazolin-4-one theo hướng hóa học xanh sử dụng chất oxy hóa thân thiện với môi trường là oxy không khí.

## 2 THỰC NGHIỆM

### 2.1 Vật liệu và thiết bị

Phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và DEPT được ghi trên máy Bruker 500 MHz (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số ghép cặp *J* tính bằng Hz) tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội và trên máy Bruker 600 MHz tại Nhật Bản. Khối phổ ESI-MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội và khối phổ phân giải cao HR-ESI-MS được đo trên máy SCIEX X500R-QTOF tại Viện Hóa học Thành phố Hồ Chí Minh. Các hóa chất sử dụng có nguồn gốc Merck (trừ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> và DMSO có nguồn gốc Trung Quốc; các dung môi ethyl acetate, hexane, ethanol có nguồn gốc Việt Nam). Sắc ký lớp mỏng sử dụng bản trắng sẵn 60 F<sub>254</sub> (Merck) độ dày 0,2 mm. Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ 0,040-0,063 mm (Merck).

### 2.2 Tổng hợp

#### 2.2.1 Phương pháp chung tổng hợp dẫn xuất quinazolin-4-one

Khuấy hỗn hợp gồm anthranilamide (136 mg; 1 mmol) và aldehyde tương ứng (1,2 mmol) trong dung môi DMSO (1 mL) với tốc độ khuấy 700 vòng/phút ở 120°C trong thời gian cần thiết. Bình phản ứng đậy kín, tiếp xúc với không khí. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp 100 mL nước được thêm vào, kết tủa sẽ hình thành. Phần nước được lọc bỏ, thu phần chất rắn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm tương ứng.

**2-(4-Methoxyphenyl)quinazolin-4(3H)-one (3a):** tinh thể màu trắng (189 mg; hiệu suất 75%), *R<sub>f</sub>* = 0,52 (Hexane:EtOAc = 3:2). Mp = 238-240°C. FT-IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3181; 3136; 3087; 2994; 2937; 1679; 1602; 1562; 1528; 1484; 1472; 1445; 1321; 1268; 1250; 1178; 1032; 881; 835; 765. HRMS *m/z* ([M-H]<sup>-</sup>) tính toán cho C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 251,0821. Tìm thấy: 251,0825. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 12,37 (s, 1H, >NH); 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, -CH=); 8,13 (d, *J* = 8 Hz, 1H, -CH=); 7,81 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1 Hz, 1H, -CH=); 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, -CH=); 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, -CH=); 7,09 (d, *J* = 9 Hz, 2H, -CH=); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 161,9; 151,9; 134,5; 129,4; 126,1; 125,8; 124,8; 120,6; 114,0; 55,5.

**2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)quinazolin-4(3H)-one (3b):** tinh thể màu trắng (227,8 mg; hiệu suất 85%), *R<sub>f</sub>* = 0,40 (Hexane:EtOAc = 1:1). Mp = 267-269°C. FT-IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3485; 3175; 3130; 2923; 1663; 1609; 1578; 1526; 1484; 1459; 1445; 1288; 1256; 1230; 1119; 769. HRMS *m/z*

([M-H]<sup>-</sup>) tính toán cho C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 267,0770. Tìm thấy: 267,0748. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 12,40 (s, 1H, >NH); 9,93 (s, 1H, -OH); 8,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, -CH=); 7,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, -CH=); 7,84 (s, 1H, -CH=); 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, -CH=); 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, -CH=); 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, -CH=); 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, -CH=); 3,96 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 162,6; 152,3; 150,1; 149,2; 147,7; 134,8; 127,4; 126,3; 126,0; 123,6; 121,7; 120,7; 115,6; 111,5; 56,0.

**2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)quinazolin-4(3H)-one (3c):** tinh thể màu trắng (180,63 mg; hiệu suất 81%), *R<sub>f</sub>* = 0,30 (Hexane:EtOAc = 1:3). Mp = 276-278°C. FT-IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3168; 3120; 3027; 2915; 1681; 1603; 1411; 1306; 1150; 952; 874; 772. MS (ESI) *m/z* 221,8 [M-H]<sup>-</sup>, 223,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 12,75 (s, 1H, >NH); 8,79 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 2H, -CH=); 8,18 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 1 Hz, 1H, -CH=); 8,11 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 2 Hz, 2H, -CH=); 7,88 (td, *J* = 8 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H, -CH=); 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 1H, -CH=); 7,58 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1 Hz, 1H, -CH=). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 162,0; 150,5; 150,2; 148,2; 139,9; 134,7; 127,8; 127,4; 125,9; 121,5; 121,4.

**2-Methoxy-4-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)phenyl acetate (3b1):** tinh thể màu trắng (217 mg; hiệu suất 70%), *R<sub>f</sub>* = 0,60 (Hexane:EtOAc = 1:2). Mp = 222-224°C. FT-IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3178; 3135; 3090; 3011; 2949; 1766; 1658; 1610; 1523; 1479; 1369; 1295; 1211; 1174; 1115; 1037; 877; 767; 710. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 12,63 (s, 1H, >NH); 8,22 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1 Hz, 1H, -CH=); 7,98 (d, *J* = 2 Hz, 1H, -CH=); 7,92-7,89 (m, 2H, -CH=); 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, -CH=); 7,59 (td, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1 Hz, 1H, -CH=); 7,33 (d, *J* = 8 Hz, 1H, -CH=); 3,98 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,36 (s, 3H, -OCO-CH<sub>3</sub>).

#### 2.2.2 Tổng hợp dẫn xuất N-acetamidyl quinazolin-4-one

**Tổng hợp ethyl 2-chloroacetate (4):** Thêm từ từ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> đậm đặc (0,05 mL) vào bình cầu có chứa 2-chloroacetic acid (945 mg; 10 mmol) và ethanol (3 mL). Hỗn hợp được đun hoàn lưu ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hoà bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa, sau đó chiết bằng EtOAc (3 × 20 mL). Pha hữu cơ được rửa nhiều lần bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi thu được chất lỏng trong suốt không màu, có mùi thơm là ethyl 2-chloroacetate (857,5 mg, hiệu suất 70%), *R<sub>f</sub>* = 0,68 (Hexane:EtOAc = 1:1).

**Phương pháp chung tổng hợp ethyl quinazolinylacetate 5a-c:**

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất **3a**, **3c** hay **3b1** (1 mmol),  $K_2CO_3$  (276,42; 2 mmol) trong dung môi DMF (2 mL) với tốc độ khuấy 700 vòng/phút ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút. Sau đó, thêm tiếp hợp chất (**4**) (245 mg, 2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EtOAc (3 × 20 mL). Pha hữu cơ được rửa nhiều lần bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng  $Na_2SO_4$ , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm tương ứng.

**Ethyl 2-(2-(4-methoxyphenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetate (5a):** tinh thể màu trắng (287,3 mg; hiệu suất 85%),  $R_f = 0,64$  (Hexane:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2984; 2962; 2934; 1751; 1604; 1576; 1558; 1494; 1454; 1438; 1392; 1211; 1160; 1036; 843; 802; 768.  $^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8,39 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, -CH=); 8,18 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,95 (d,  $J = 4$  Hz, 2H, -CH=); 7,66–7,63 (m, 1H, -CH=); 7,07 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, -CH=); 5,26 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-COO-); 4,19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 1,19 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**Ethyl 2-(4-oxo-2-(pyridin-4-yl)quinazolin-3(4H)-yl)acetate (5c):** tinh thể màu trắng (247,2 mg; hiệu suất 80%),  $R_f = 0,48$  (Hexane:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2990; 2935; 1774; 1578; 1549; 1495; 1415; 1355; 1205; 1168; 1118; 1036; 770; 675.  $^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8,80 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 2$  Hz, 2H, -CH=); 8,30 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 2$  Hz, 2H, -CH=); 8,28–8,26 (m, 1H, -CH=); 8,10–8,04 (m, 2H, -CH=); 7,79 (ddd,  $J = 8$  Hz,  $J = 6,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H, -CH=); 5,33 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-COO-); 4,20 (q,  $J = 7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,19 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 168,3; 166,1; 161,7; 150,6; 135,3; 128,8; 128,2; 123,5; 121,9; 61,1; 40,4; 14,3.

**Ethyl 2-(2-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetate (5b1):** tinh thể màu trắng (277,2 mg; hiệu suất 70%),  $R_f = 0,61$  (Hexane:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3066; 2986; 2967; 2952; 1763; 1749; 1621; 1581; 1560; 1508; 1440; 1418; 1376; 1226; 1176; 1120; 1034; 914; 827; 768.  $^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8,22 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, -CH=); 8,15 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, -CH=); 8,07 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H, -CH=); 8,04–7,98 (m, 2H, -CH=); 7,71 (ddd,  $J = 8$  Hz,  $J = 6,5$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1H, -CH=); 7,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, -CH=); 5,29 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-COO-); 4,18 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,3 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 1,14 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**Phương pháp chung tổng hợp dẫn xuất N-acetamidyl quinazolin-4-one 8a-c:**

Khuấy hỗn hợp gồm 2-chlorobenzylamine hoặc benzylamine (0,2 mmol) với hợp chất **5a**, **5c** hay **5b1** (0,1 mmol) với tốc độ khuấy 700 vòng/phút ở 100°C trong 5 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm **8a**, **8c** hay **8b1** tương ứng.

**N-(2-Chlorobenzyl)-2-(2-(4-methoxyphenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetamide (8a):** tinh thể màu trắng (12,99 mg; hiệu suất 30%),  $R_f = 0,39$  (Hexane:EtOAc = 2:1). Mp = 180–182°C. FT-IR (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3486; 3446; 3423; 3282; 3078; 2963; 2924; 2852; 1738; 1669; 1606; 1577; 1446; 1375; 1346; 1250. HRMS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) tính toán cho  $C_{24}H_{19}ClN_3O_3$ : 432,1115. Tìm thấy: 432,1121.  $^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8,80 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, >NH); 8,48–8,45 (m, 2H, -CH=); 8,28–8,26 (m, 1H, -CH=); 7,95 (d,  $J = 3$  Hz, 2H, -CH=); 7,66–7,63 (m, 1H, -CH=); 7,37 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, -CH=); 7,27 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, -CH=); 7,19 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,07 (dd,  $J = 7$  Hz,  $J = 2$  Hz, 2H, -CH=); 6,87 (td,  $J = 7$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, -CH=); 5,24 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-); 4,40 (d,  $J = 6$  Hz, 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-); 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 167,6; 165,7; 161,6; 158,6; 151,5; 135,9; 134,4; 131,7; 129,8; 129,6; 129,0; 128,5; 127,3; 126,8; 126,6; 123,7; 114,2; 114,0; 113,9; 65,1; 55,4.

**N-(2-Chlorobenzyl)-2-(4-oxo-2-(pyridin-4-yl)quinazolin-3(4H)-yl)acetamide (8c):** tinh thể màu trắng (14,14 mg; hiệu suất 35%),  $R_f = 0,3$  (Hexane:EtOAc = 1:2). Mp = 204–206°C. FT-IR (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3269; 3071; 2923; 1675; 1622; 1577; 1495; 1443; 1358; 1262; 1167; 1119; 1039; 772; 746; 679. HRMS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) tính toán cho  $C_{22}H_{16}ClN_4O_2$ : 403,0962. Tìm thấy: 403,0966.  $^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8,84 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, >NH); 8,77 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 2H, -CH=); 8,36 (s, 1H, -CH=); 8,35 (d,  $J = 1,5$  Hz, 2H, -CH=); 8,08–8,02 (m, 2H, -CH=); 7,77 (ddd,  $J = 8$  Hz,  $J = 7$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,37 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,26 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, -CH=); 7,18 (td,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H, -CH=); 6,87 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, -CH=); 5,29 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-); 4,40 (d,  $J = 6$  Hz, 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 167,3; 166,2; 156,8; 151,0; 150,4; 144,2; 135,9; 134,8; 131,8; 129,0; 128,6; 128,5; 128,2; 127,8; 126,7; 123,8; 121,8; 115,0; 65,4.

**N-Benzyl-2-(2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetamide (8b1):** tinh thể màu trắng (12,87 mg; hiệu suất 31%),  $R_f = 0,31$  (Hexane:EtOAc = 1:1).

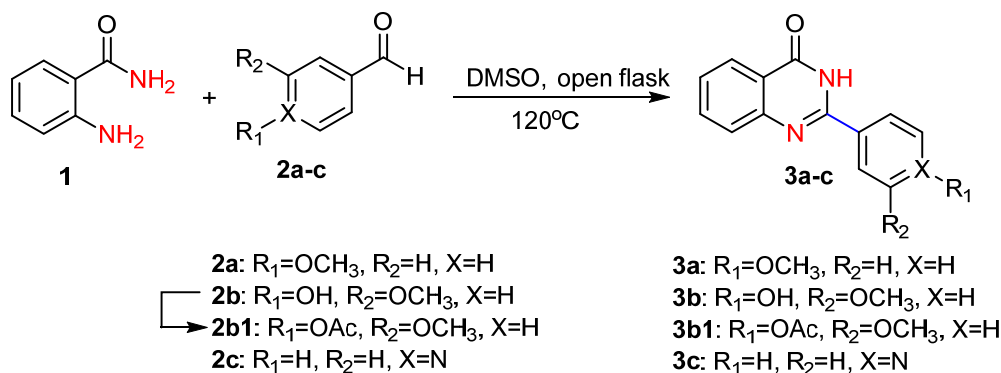
Mp = 217-219°C. FT-IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3498; 3289; 2924; 1667; 1621; 1578; 1494; 1447; 1373; 1346; 1259; 1212; 1154; 1112; 1031; 885; 794; 771; 741; 697; 481. HRMS  $m/z$  ([M-H]<sup>-</sup>) tính toán cho C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 414,1454. Tìm thấy: 414,1134. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 9,53 (s, 1H, -OH); 8,74 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H, >NH); 8,25 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, -CH=); 8,08 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H, -CH=); 8,02 (dd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J$  = 2 Hz, 1H, -CH=); 7,93-7,92 (m, 2H, -CH=); 7,63-7,60 (m, 1H, -CH=); 7,22-7,21 (m, 2H, -CH=); 7,15-7,09 (m, 3H, -CH=); 6,91 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, -CH=); 5,19 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-); 4,35 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-), 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-

NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 167,3; 165,4; 158,8; 151,5; 149,6; 147,5; 139,1; 134,2; 128,4; 128,0; 127,2; 126,9; 126,6; 126,3; 123,7; 121,9; 115,3; 114,1; 111,8; 65,1; 55,6; 41,8.

### 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1 Tổng hợp dẫn xuất quinazolin-4-one

Trong nghiên cứu này, phương pháp được áp dụng để tổng hợp các dẫn xuất quinazolin-4-one là ngưng tụ giữa anthranilamide với các aldehyde sử dụng oxy không khí, một nguồn nguyên liệu dồi dào, thân thiện với môi trường, làm tác nhân oxy hóa. Sơ đồ tổng hợp được trình bày trong Hình 1.



Hình 1: Sơ đồ tổng hợp các dẫn xuất quinazolin-4-one

Để tìm điều kiện thích hợp cho phản ứng tổng hợp dẫn xuất quinazolin-4-one, đề tài chọn khảo sát điều kiện tổng hợp **3c** từ sự ngưng tụ giữa anthranilamide **1** và isonicotinaldehyde **2c**. Các thông số phản ứng khảo sát bao gồm nhiệt độ phản ứng, tỉ lệ mol tác chất phản ứng và thời gian phản

ứng. Kết quả khảo sát cho thấy điều kiện tổng hợp tốt nhất như sau: tỉ lệ mol giữa anthranilamide với aldehyde **2c** là 1:1,2; nhiệt độ phản ứng là 120°C và thời gian phản ứng là 1,5 giờ (Thí nghiệm 2, Bảng 1). Trong điều kiện này hiệu suất sản phẩm **3c** đạt được là 81%.

Bảng 1: Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp quinazolin-4-one **3c**

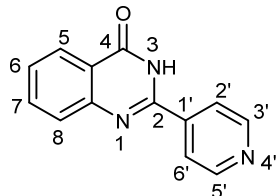
Thí nghiệm	Nhiệt độ	Tỉ lệ mol 1:2c	Thời gian phản ứng	Hiệu suất
1	100	1:1,2	1 giờ 30 phút	32%
2	120	1:1,2	1 giờ 30 phút	81%
3	140	1:1,2	1 giờ 30 phút	40%
4	120	1:1,0	1 giờ 30 phút	39%
5	120	1:1,4	1 giờ 30 phút	44%
6	120	1:1,2	30 phút	41%
7	120	1:1,2	1 giờ	65%

Cấu trúc của sản phẩm quinazolin-4-one **3c** được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm: FT-IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và DEPT. Phổ FT-IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): cho thấy có tín hiệu ở 3027 cm<sup>-1</sup> đặc trưng cho dao động giãn của nhóm >NH amide, tín hiệu ở 1681 cm<sup>-1</sup> là tín hiệu của nhóm >C=O amide. Phổ MS (ESI) ( $m/z$ ): cho peak ion phân tử  $m/z$  223,9 [M+H]<sup>+</sup>, 221,8 [M-H]<sup>-</sup> suy ra phân tử khối là 222,9 đvC ứng với công thức phân tử là C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O. Phổ <sup>1</sup>H-NMR cho thấy có 9 proton, trong đó tín hiệu mũi đơn thể hiện rõ tại vùng trường thấp 12,75 ppm là tín hiệu đặc trưng của proton >NH; tín hiệu hai

proton đối xứng ở 8,79 ppm là proton gắn trên C-3' và C-5'. Hai proton này gắn với dị nguyên tố nitrogen nên đã dịch chuyển sang vùng trường thấp; tín hiệu hai proton đối xứng ở 8,11 ppm là proton gắn trên C-2' và C-6'. Hai proton này không gắn với dị nguyên tố nên di chuyển về trường cao hơn. Còn lại 4 proton ở các vị trí 8,18 ppm (dd,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1 Hz, 1H, -CH=); 7,88 ppm (td,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz, 1H, -CH=); 7,79 ppm (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, -CH=) và 7,58 ppm (td,  $J$  = 7,5 Hz,  $J$  = 1 Hz, 1H, -CH=) là các proton của vòng benzene. Phổ <sup>13</sup>C-NMR cho thấy: tín hiệu cộng hưởng tại các vị trí 162,0; 150,5;



148,2; 139,9 và 121,4 ppm xuất hiện ở phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR nhưng không thấy xuất hiện ở phổ DEPT cho thấy là tín hiệu của 5 carbon tứ cấp, trong đó tại  $\delta_{\text{C}}=162,0$  ppm là tín hiệu của nhóm  $>\text{C}=\text{O}$ , vị trí 150,5 ppm là của  $>\text{C}=\text{N}$ -. Kết hợp DEPT 90 và DEPT 135 nhận thấy có 6 tín hiệu mũi dương không có tín hiệu mũi âm chứng tỏ có 6 nhóm  $-\text{CH}=\text{}$  của vòng benzen ở các vị trí 150,2; 134,7; 127,8; 127,4; 125,9; 121,5 ppm. Từ những dữ liệu phổ trên có thể xác định cấu trúc của quinazolin-4-one **3c** như Hình 2.



Hình 2: Cấu trúc hợp chất **3c**

Áp dụng điều kiện tổng hợp tìm được, hai dẫn xuất quinazolin-4-one **3a** và **3b** cũng được tổng hợp thành công với hiệu suất tương ứng là 75% và 85%. Cấu trúc của sản phẩm quinazolin-4-one **3a**, **3b** cũng được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm: FT-IR, MS,  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR và DEPT.

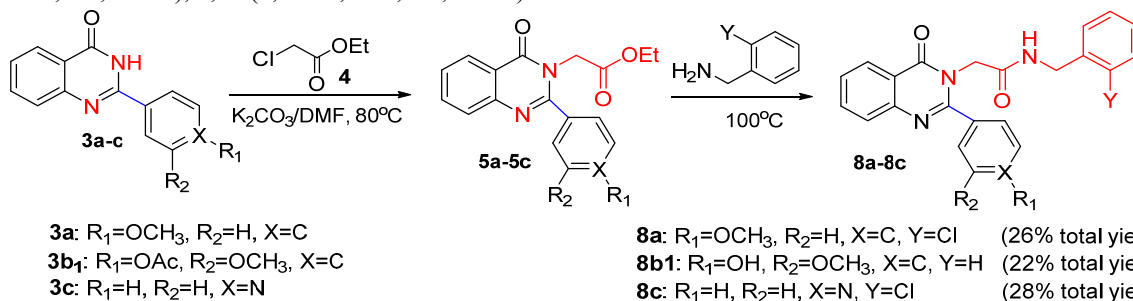
Hợp chất **3a**: phổ FT-IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) cho thấy tín hiệu ở  $3181\text{ cm}^{-1}$  đặc trưng cho dao động dãn của nhóm  $>\text{NH}$  amide; tín hiệu ở  $1679\text{ cm}^{-1}$  là tín hiệu của nhóm  $>\text{C}=\text{O}$  amide, 2 tín hiệu ở  $1250$  và  $1178\text{ cm}^{-1}$  là của  $-\text{OCH}_3$ . Phổ HR-ESI-MS ( $m/z$ ): cho tín hiệu ion phân tử  $m/z$  251,0825  $[\text{M}-\text{H}]^-$  suy ra phân tử khối là 252,0825 đvC ứng với công thức phân tử là  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ . Phổ  $^1\text{H}$ -NMR cho thấy tín hiệu ở 12,37 ppm là tín hiệu đặc trưng của proton  $>\text{NH}$ . Tín hiệu hai proton đối xứng ở vị trí 8,19 ppm là proton gắn trên C-2' và C-6' còn lại tín hiệu hai proton đối xứng ở 7,09 ppm là proton gắn trên C-3' và C-5', hai proton này gắn nhóm cho điện tử  $-\text{OCH}_3$  nên di chuyển về vùng trường cao hơn so với proton của C-2' và C-6'. Tín hiệu mũi đơn ở 3,85 ppm là tín hiệu đặc trưng của nhóm  $-\text{OCH}_3$ . Trên phổ còn có sự hiện diện của 4 proton của vòng benzene ở các vị trí 8,13 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,81 (td,  $J = 7,5\text{ Hz}$ ,  $J = 1\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,70 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ) và

7,48 ppm (t,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ). Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR cho thấy tại  $\delta_{\text{C}} = 151,9$  ppm là tín hiệu của  $>\text{C}=\text{N}$ -,  $\delta_{\text{C}} = 55,5$  ppm là tín hiệu đặc trưng của carbon của nhóm methoxy. Còn lại là các tín hiệu của carbon trên vòng benzene.

Hợp chất **3b**: phổ FT-IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) có sự xuất hiện của tín hiệu ở  $3485\text{ cm}^{-1}$  là tín hiệu của nhóm  $-\text{OH}$  phenol, tín hiệu mũi ở  $3175\text{ cm}^{-1}$  đặc trưng cho dao động dãn của nhóm  $>\text{NH}$  amide. Ngoài ra, tín hiệu ở  $1663\text{ cm}^{-1}$  là của nhóm  $>\text{C}=\text{O}$  amide, 2 tín hiệu mũi ở  $1288$  và  $1119\text{ cm}^{-1}$  là của  $-\text{OCH}_3$ . Phổ HR-ESI-MS: cho peak ion phân tử  $m/z$  267,0748  $[\text{M}-\text{H}]^-$  suy ra phân tử khối là 268,0748 đvC ứng với công thức phân tử là  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ . Phổ  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): ở vùng trường thấp, tín hiệu mũi đơn ở 12,40 ppm là tín hiệu đặc trưng của proton  $>\text{NH}$ ; tín hiệu mũi đơn giãn rộng ở 9,93 ppm là tín hiệu đặc trưng của nhóm  $-\text{OH}$  phenol. Trên phổ có sự hiện diện của 7 proton ở các vị trí 8,19 (d,  $J = 7,8\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,88 (t,  $J = 7,8\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,84 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,80 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,77 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,54 (t,  $J = 7,8\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ) và 6,98 ppm (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ) là các proton của vòng benzene. Ngoài ra, mũi đơn ở 3,96 ppm là tín hiệu đặc trưng của nhóm  $-\text{OCH}_3$ . Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR cho thấy tại  $\delta_{\text{C}} = 162,6$  là tín hiệu của nhóm  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $\delta_{\text{C}} = 152,3$  ppm là tín hiệu của  $>\text{C}=\text{N}$ -,  $\delta_{\text{C}} = 56,0$  ppm là tín hiệu đặc trưng của carbon nhóm methoxy. Còn lại là các tín hiệu của carbon trên vòng benzene.

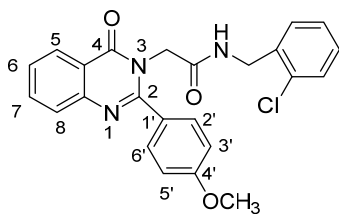
### 3.2 Tổng hợp dẫn xuất N-acetamidyl quinazolin-4-one

Trong nghiên cứu này, hai dẫn xuất N-acetamidyl quinazolin-4-one **8a** và **8c** được tổng hợp theo quy trình như Hình 3. Theo quy trình này, trước hết nhóm N-H trên các quinazolin-4-one **3a** và **3c** sẽ được acetyl hóa sử dụng tác nhân ethyl 2-chloroacetate tạo sản phẩm trung gian **5a** và **5c**. Sau đó, nhóm chức ester của **5a** và **5c** được amino giải bởi 2-chlorobenzylamine tạo ra các dẫn xuất N-acetamidyl quinazolin-4-one **8a** và **8c** tương ứng với hiệu suất toàn bộ quá trình lần lượt là 26 và 28%.



Hình 3: Sơ đồ tổng hợp các dẫn xuất N-acetamidyl quinazolin-4-one **8a-8c**

Cấu trúc của sản phẩm quinazolin-4-one **8a** được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm. Phổ FT-IR (KBr) cho thấy có tín hiệu ở 3282  $\text{cm}^{-1}$  đặc trưng cho dao động giãn của nhóm  $>\text{NH}$  amide. Tín hiệu ở 1669  $\text{cm}^{-1}$  là tín hiệu của nhóm  $>\text{C}=\text{O}$  amide. Phổ HR-ESI-MS cho peak ion phân tử  $m/z$  432,1121  $[\text{M}-\text{H}]^-$  suy ra phân tử khối là 433,1121 đvC ứng với công thức phân tử là  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Phổ  $^1\text{H-NMR}$  cho thấy có 20 tín hiệu proton, trong đó tín hiệu mũi ba tại vùng trường thấp 8,80 ppm là tín hiệu của proton  $>\text{NH}$ . Tín hiệu hai proton đối xứng ở vùng 8,48-8,45 ppm là proton gắn trên C-2' và C-6' còn lại tín hiệu hai proton đối xứng ở 7,07 ppm là proton gắn trên C-3' và C-5'. Hai proton này gắn nhóm đẩy điện tử  $-\text{OCH}_3$  nên di chuyển về vùng trường cao hơn so với proton của C-2' và C-6'. Tín hiệu mũi đơn ở vị trí 5,24 ppm là tín hiệu của proton nhóm  $-\text{CH}_2-$  gắn với nhóm  $>\text{C}=\text{O}$ . Ở vị trí 4,40 ppm có tín hiệu mũi đôi là tín hiệu của proton nhóm  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ . Tại vùng trường cao, tín hiệu mũi đơn ở vị trí 3,86 ppm là tín hiệu của proton nhóm  $-\text{OCH}_3$ . Còn lại 8 proton ở các vị trí 8,28-8,26 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,95 (d,  $J=3$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,66-7,63 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,37 (dd,  $J=8$  Hz,  $J=1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,27 (dd,  $J=7,5$  Hz,  $J=1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 7,19 (td,  $J=7,5$  Hz,  $J=1,5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ) và 6,87 ppm (td,  $J=7$  Hz,  $J=1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ) là các proton của vòng benzene. Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  cho thấy có 22 tín hiệu carbon do có 2 carbon đối xứng. Tại  $\delta_{\text{C}} = 167,6$  và  $161,6$  ppm là tín hiệu của nhóm  $>\text{C}=\text{O}$  amide. Tín hiệu đặc trưng ở  $\delta_{\text{C}} = 55,44$  ppm là của carbon của nhóm methoxy. Từ những dữ liệu phổ trên có thể xác định cấu trúc của quinazolin-4-one **8a** như Hình 4.



Hình 4: Cấu trúc hợp chất **8a**

Để tổng hợp dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolin-4-one **8b1**, đầu tiên nhóm  $-\text{OH}$  của vanillin được bảo vệ dưới dạng nhóm chức acetate tạo ra chất trung gian vanillin acetate **2b1**. Từ chất trung gian này tổng hợp **3b1** như quy trình Hình 1 rồi tiếp tục quy trình tổng hợp như Hình 3 tạo sản phẩm **8b1** mong muốn với hiệu suất toàn bộ quá trình là 22%.

Những năm gần đây, các dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolin-4-one ngày càng được quan tâm nghiên cứu tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học. Năm 2009, Kohli và các cộng sự đã tổng hợp nhiều dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolin-4-one từ 2-chloro-*N*-(4-oxo-2-phenylquinazolin-3(4*H*)-yl)acetamide với

các dẫn xuất của phenol. Các hợp chất này có hoạt tính kháng khuẩn khá tốt. Đặc biệt, hợp chất 2-(4-nitrophenoxy)-*N*-(4-oxo-2-phenylquinazolin-3(4*H*)-yl)acetamide có hoạt tính kháng khuẩn mạnh hơn so với thuốc ampicillin tiêu chuẩn (Kohli *et al.*, 2009). Ngoài ra, các nghiên cứu khác cũng cho thấy các dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolinone có hoạt tính kháng oxy hóa (Rajasekaran and Rao, 2012), giảm đau (Sakr, 2016), kháng ung thư (Zayed *et al.*, 2018),...

Theo Akyüz và các cộng sự, các dẫn xuất của quinazolin-4-one có nhóm thế ở vị trí số 2 có hoạt tính sinh học phong phú như kháng khuẩn, kháng viêm, hạ huyết áp, an thần (methaqualone),... Những hoạt tính này sẽ tăng lên đáng kể nếu có các nhóm thế ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,...) ở vị trí 2', 3' trên vòng thơm (Akyüz *et al.*, 2018). Chính vì vậy, các dẫn xuất quinazolin-4-one và *N*-acetamidyl quinazolin-4-one mà đề tài tổng hợp được hy vọng có nhiều hoạt tính sinh học tốt, có tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y học. Các nghiên cứu tiếp theo nhằm đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn xuất quinazolin-4-one tổng hợp được như: hoạt tính kháng khuẩn, kháng viêm, đặc biệt là kháng virus Zika đang được thực hiện và kết quả sẽ được công bố trong thời gian tới.

#### 4 KẾT LUẬN

Sáu hợp chất bao gồm ba dẫn xuất quinazolin-4-one (**3a-c**) và ba dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolin-4-one (**8a-c**) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt. Quy trình tổng hợp đơn giản, hiệu quả, đặc biệt là sử dụng tác nhân oxy hóa là oxy không khí thân thiện với môi trường. Kết quả nghiên cứu này là cơ sở để tổng hợp nhiều dẫn xuất khác góp phần làm đa dạng hóa thư viện chất có khung sườn quinazolin-4-one trên cơ sở đó các nghiên cứu tiếp theo có thể được thực hiện nhằm sàng lọc, phát hiện các cấu trúc tiềm năng, ứng dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc điều trị bệnh.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Akyüz, G., Menteşe, E., Emirik, M., and Baltaş, N., 2018. Synthesis and molecular docking study of some novel 2,3-disubstituted quinazolin-4(3*H*)-one derivatives as potent inhibitors of urease. *Bioorganic Chemistry*. 80: 121-128.
- Asif, M., 2014. Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazolinone and quinazolinone derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2014: 1-27.
- Connolly, D.J., and Guiry, P.J., 2001. A facile and versatile route to 2-substituted-4(3*H*)-quinazolinones and quinazolines. *Synlett*. 2001(11): 1707-1710.

- Eweas, A.F., El-Nezhawy, A.O., Baiuomy, A.R., and Awad, M.M., 2013. Design, synthesis, anti-inflammatory, analgesic screening, and molecular docking of some novel 2-pyridyl (3*H*)-quinazolin-4-one derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 22(2): 1011-1020.
- Khan, I., Zaib, S., Batool, S. *et al.*, 2016. Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: An update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 24(11): 2361-2381.
- Kohli, D., Hashim, S.R., Vishal, S., Sharma, M., and Singh, A.K., 2009. Synthesis and antibacterial activity of quinazolinone derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 1(1): 16.
- Manivannan, E., and Chaturvedi, S.C., 2011. Analogue-based design, synthesis and molecular docking analysis of 2,3-diaryl quinazolinones as non-ulcerogenic anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19(15): 4520-4528.
- Rajasekaran, S., and Rao, G., 2012. Synthesis, antibacterial and antioxidant activity of some 2,3-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones. *Der Pharmacia Lettre*. 4(2): 470-474.
- Rakesh, K.P., Manukumar, H.M., and Gowda, D.C., 2015. Schiff's bases of quinazolinone derivatives: synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 25(5): 1072-1077.
- Rana, A.M., Desai, K.R., and Jauhari, S., 2013. Synthesis, characterization, and pharmacological evaluation of 1-[2-(6-nitro-4-oxo-2-phenyl-4*H*-quinazolin-3-yl)-ethyl]-3-phenyl ureas. *Medicinal Chemistry Research*. 22(1): 225-233.
- Sakr, H., 2016. Design, synthesis, computer modeling and analgesic activity of some new quinazolinone derivatives. *Medicinal Chemistry*. 6: 550-556.
- Salehi, P., Dabiri, M., Zolfigol, M.A., and Baghbanzadeh, M., 2005. A new approach to the facile synthesis of mono-and disubstituted quinazolin-4(3*H*)-ones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*. 46(41): 7051-7053.
- Van Zyl, E.F., 2001. A survey of reported synthesis of methaqualone and some positional and structural isomers. *Forensic Science International*. 122(2-3): 142-149.
- Wang, X.M., Xin, M.H., Xu, J. *et al.*, 2015. Synthesis and antitumor activities evaluation of *m*-(4-morpholinoquinazolin-2-yl) benzamides *in vitro* and *in vivo*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 96: 382-395.
- Werbel, L.M. and Degnan, M.J., 1987. Synthesis and antimalarial and antitumor effects of 2-amino-4-(hydrazino and hydroxyamino)-6-[(aryl)thio]quinazolines. *Journal of Medicinal Chemistry*. 30(11): 2151-2154.
- Zayed, M., Rateb, H., Ahmed, S., Khaled, O., and Ibrahim, S., 2018. Quinazolinone-amino acid hybrids as dual inhibitors of EGFR kinase and tubulin polymerization. *Molecules*. 23(7): 1699.