



## ORIGINAL ARTICLE

Received:20/18/02/28

Accepted:2018/05/05

**Synthesis and in Vitro Evaluation of Antifungal and Antibacterial Activity of 2,3-Dihydroquinazolinone Derivatives**Fatemeh Tamaddon (Ph.D.)<sup>1</sup>, Behnoosh Moradi (M.Sc.)<sup>2</sup>, Alireza Nasiri (Ph.D.)<sup>3</sup>, Fatemeh Rahbar (B.S.)<sup>4</sup>

1. Corresponding Author: Associate Professor, Department of Chemistry, Faculty of Science, Yazd University, Yazd, Iran. Email: ftamaddon@yazd.ac.ir Tel: 09121300186

2. MS.c, Department of Chemistry, Faculty of Science, Yazd University, Yazd, Iran.

3. Ph.D. Student, Faculty of Chemistry, Islamic Azad University, Yazd Branch, Yazd, Iran and Environmental Health Engineering Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

4. B.S. Student, Islamic Azad University Tehran Medical Branch, Tehran, Iran.

**Abstract**

**Introduction:** By development of bacterial drug-resistance to traditional antibacterial drugs and fungal infections, the need to design, synthesis, and use of new and effective antibacterial and antifungal drugs is increased. Quinazolinone derivatives are heterocyclic compounds with nitrogen atoms that have pharmacological properties such as anti-bacterial, anti-tumor, anti-inflammatory and antifungal properties. The aim of this study was to synthesize of new derivatives of dihydroquinazolinone and study of their antibacterial and antifungal properties.

**Methods:** This research is an experimental work in which four dihydroquinazolinone derivatives were synthesized, by a new environmental-safe method and identified by various spectroscopic methods. Antibacterial activities of these derivatives were investigated against *Escherichia coli* gram-negative, and *Bacillus subtilis* gram-positive in comparison with amikacin. Antifungal activities of these derivatives were investigated against *Aspergillus niger* fungus and compared with ketoconazole. Both of antifungal and antibacterial activities of these synthetic compounds derivatives was checked by disk diffusion method with measuring the zone inhibition.

**Results:** All synthetic dihydroquinazolinones that were synthesized in high yields and purity, showed good antibacterial and antifungal properties. The compound 1d 2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivative of these compounds showed more antimicrobial activities and antifungal comparable with the Amikacin and Ketoconazole standard antibacterial and antifungal drugs.

**Conclusion:** Synthetic dihydroquinazolinone derivatives in this work have good antifungal and antibacterial activities. The higher antifungal and antibacterial activity of 2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivative can be related to more hydrophobicity of the phenyl group as a substitution in position 2.

**Keywords:** Anti-bacterial, Anti-fungal, Dihydroquinazolinone

**Conflict of interest:** The authors declared that there is no Conflict of interests.

**This Paper Should be Cited as:**

Author: Fatemeh Tamaddon, Behnoosh Moradi, Alireza Nasiri, Fatemeh Rahbar.  
Synthesis and in Vitro Evaluation of Antifungal and Antibacterial, .....  
Tolooebehdasht Journal.2018; 17(3):77-85 .[Persian]

**سنتز و ارزیابی برون تنی اثرات ضدقارچی و ضدباکتریایی مشتقات ۳و۲-دی هیدروکینازولینونی**

نویسندگان: فاطمه تمدن<sup>۱</sup>، بهنوش مرادی<sup>۲</sup>، علیرضا نصیری<sup>۳</sup>، فاطمه رهبر<sup>۴</sup>

۱. نویسنده مسئول: دانشیار گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، مجتمع علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران.

تلفن تماس: ۰۹۱۲۱۳۰۰۱۸۶ Email: ftamaddon@yazd.ac.ir

۲. کارشناس ارشد شیمی آلی، دانشکده شیمی، مجتمع علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران.

۳. دانشجوی دکتری شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد یزد و پژوهشگر مرکز تحقیقات مهندسی بهداشت محیط دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۴. دانشجوی کارشناسی ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.

**چکیده**

**مقدمه:** با گسترش مقاومت باکتری‌ها به داروهای ضد باکتریایی سنتزی و افزایش عفونت‌های قارچی، نیاز به طراحی، سنتز و استفاده از داروهای جدید و موثر ضدباکتری و ضدقارچ بیشتر می‌شود. مشتقات کینازولینون ترکیبات هتروسیکل دارای دو اتم نیتروژن با خواص فارماکولوژیکی ضد باکتریایی، ضدتومور، ضد التهاب و ضدقارچی هستند. هدف این تحقیق، سنتز ترکیبات جدید دی‌هیدروکینازولینونی و بررسی خواص ضدباکتریایی و ضدقارچی آنها است.

**روش بررسی:** این تحقیق تجربی است و در آن چهار مشتق از ترکیبات دی‌هیدروکینازولینونی از طریق یک روش جدید و کاملاً سازگار با محیط زیست در آب سنتز و ساختار آنها توسط روش‌های اسپکتروسکوپی مختلف شناسایی و تأیید شد. فعالیت ضدباکتریایی این ترکیبات علیه باکتری‌های گرم منفی اشرشیاکلی و گرم مثبت باسیلوس سوبتلیس در مقایسه با داروی آمیکاسین و فعالیت ضدقارچی آنها علیه قارچ آسپرژیلوس نیجر در مقایسه با داروی کتوکونازول توسط آزمون دیسک دیفیوژن با اندازه‌گیری هاله عدم رشد بررسی شد.

**یافته‌ها:** اگرچه تمامی مشتقات دی‌هیدروکینازولینونی سنتز شده با بازده و خلوص بالا، خواص ضد باکتریایی و ضد قارچی مناسبی از خود نشان دادند، مشتق ۲-فنیل-۳و۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(H)-اون فعالیت بیشتر و قابل مقایسه‌ای در حد داروهای استاندارد ضد باکتری آمیکاسین و ضد قارچ کتوکونازول از خود نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** ترکیبات دی‌هیدروکینازولینونی سنتزی در این تحقیق، فعالیت ضد قارچی و ضد باکتریایی مناسبی دارند. فعالیت بیشتر ضدقارچی و ضدباکتری مشتق ۲-فنیل-۳و۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(H)-اون را می‌توان به آبگریزی بیشتر حلقه فنیل بدون استخلاف در موقعیت ۲-ترکیب در مقایسه با سایر مشتقات دارای گروه‌های آبدوست‌تر در این موقعیت مربوط دانست.

**واژه‌های کلیدی:** ضدباکتریایی، ضد قارچ، مشتقات دی‌هیدروکینازولینون

**طلوع بهداشت**

دو ماهنامه علمی پژوهشی

دانشکده بهداشت یزد

سال هفدهم

شماره: سوم

مرداد و شهریور ۱۳۹۷

شماره مسلسل: ۶۹

تاریخ وصول: ۱۳۹۶/۱۲/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۵

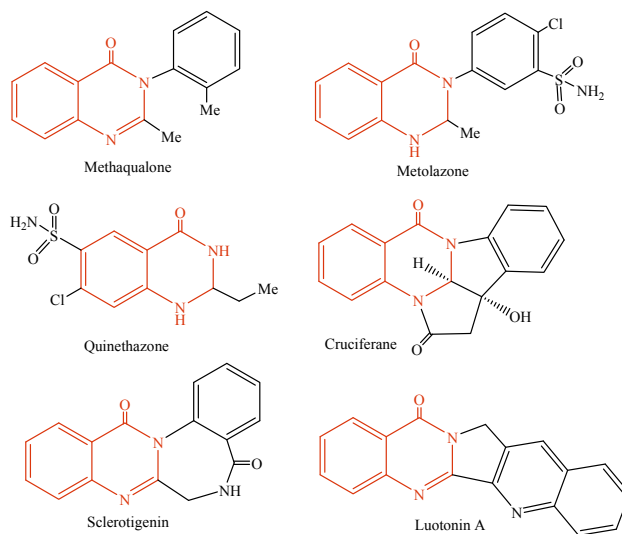


## مقدمه

کتون‌های مختلف در حضور کاتالیست اسیدی پاراتولوئن سولفونیک اسید در شرایط رفلاکس ترکیبات دی‌هیدروکینازولینونی را سنتز کردند (۱۰). رستمی زاده و همکاران در سال ۲۰۰۸ از واکنش ایزاتوئیک‌انیدرید با آلدئیدهای آروماتیک در شرایط بدون حلال در حضور کاتالیزور ید ترکیبات دی‌هیدروکینازولینونی را سنتز کردند (۱۱). هم چنین از کاتالیست‌های لوئیس اسیدی گالیم‌تری-فتالات (۱۲) و روی پرفلوئوروآکتانوات (۱۳) برای تسریع سنتز کینازولینون‌ها استفاده شده است. Bunce و Nammalwar در سال ۲۰۱۱ با استفاده از ۲-نیتروبنزامیدها و ترکیبات کربنیل‌دار مختلف در حضور کاتالیست پودر آهن، مشتقات کینازولینون را سنتز کردند (۱۴). Ramesh و همکاران در سال ۲۰۱۲ مشتقات دی‌هیدروکینازولینون را از واکنش آنترانیل‌آمید و آلدئیدهای مختلف در حضور بتاسیکلودکسترین در حلال آب سنتز کردند (۱۵). Langer و همکاران نیز در سال ۲۰۱۴ از واکنش ۲-آمینوبنزونیتریل و آلدئیدهای آروماتیک در آب مشتقات دی‌هیدروکینازولینون را سنتز کردند (۱۶).

روند رو به گسترش مقاومت دارویی باکتری‌ها و قارچ‌ها در دهه گذشته منجر به افزایش آمار تحقیقات در زمینه طراحی داروهای جدید شده است. در این راستا، داروهای جدید ضدقارچ و ضدباکتری با مکانیسم عملکردی متفاوت برای کنترل این نوع عفونت‌ها در کلینیک‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند که شاید بتوان ترکیبات هتروسیکل نیتروژن‌دار را از مهم‌ترین آن‌ها دانست (۵-۱). مشتقات کینازولینونی از جمله ترکیبات هتروسیکل دارویی با دو اتم نیتروژن هستند که در درمان بسیاری از بیماری‌های ایجاد شده توسط میکروارگانیسم‌ها به کار می‌روند (۶). به علاوه، فعالیت‌های دارویی دیگری شامل خواص ضد باکتریایی، ضد توموری، ضد قارچی، ضد فیبری، و گشادکنندگی عروق برای این ترکیبات گزارش شده است (۷-۹) که شکل ۱ گروهی از آنها را نشان می‌دهد (۷).

به دلیل پتانسیل دارویی زیاد این ترکیبات، روش‌های متنوعی هم برای سنتز آن‌ها در منابع شیمی ارائه شده است. Sharma و Kaur در سال ۱۹۸۹ از واکنش آنترانیل‌آمید با آلدئیدها و



شکل ۱. مشتقات دارویی ترکیبات کینازولینونی



محصول در استون محصول به صورت رسوب پس زده و با قیف بوخنر صاف شد. با وجود خلوص بالا، برای اطمینان از کاربرد دارویی، محصول از آب و اتانول تبلور مجدد شد. نقاط ذوب و مشخصات اسپکتروسکوپی NMR و FT-IR مشتقات سنتز شده کاملاً ساختار آن‌ها را تایید کرد (۱۹،۲۰).

روش کار برای بررسی فعالیت ضد میکروبی

فعالیت ضد میکروبی برای هر چهار مشتق دی‌هیدروکینازولینونی سنتزی در این پژوهش (1a-1d) با مقایسه برهمکنش آن‌ها بر علیه باکتری‌های گرم منفی اشرشیاکلی (E-Coli) (ATCC9144) و گرم مثبت باسیلوس سابیتلیس (ATCC6051) با داروی استاندارد آمیکاسین (۲۵ g/mL) انجام شد. بدین منظور پیلتهای آماده شده برای تست میکروبی بمدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار گرفت و قطر هاله عدم رشد بر حسب میلی‌متر اندازه گیری و به عنوان معیاری از فعالیت ضد باکتریایی در نظر گرفته شد. فعالیت‌های ضد قارچی این ترکیبات سنتزی نیز برای قارچ آسپریلوس نیجر (ATCC90290) در محیط استریل آگار و حلال دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) در غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر با عامل ضد قارچ کتوکونازول و محلول شاهد DMSO مقایسه شد.

به این منظور، پس از استریل کردن آگار ذوب و پخش یکنواخت آن، محلول دی‌هیدروکینازولینون‌ها در DMSO توسط میکروپیپت به محیط اضافه شد.

پیلته‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شد و قطر هاله عدم رشد در نمونه با هم و با نمونه استاندارد مقایسه شد.

روش معمول‌تر سنتز این ترکیبات، واکنش سه جزئی ایزاتوئیک‌انیدرید، آلدهید و آمین یا نمک آمونیم در حضور کاتالیست‌های اسیدی است (۱۷) که البته به دلیل خورندگی و سمیت کاتالیست‌های اسیدی، در سال‌های اخیر از کاتالیست‌های بازی برای پیشبرد این واکنش استفاده شده است (۲۰-۱۸). با توجه به پتانسیل دارویی ترکیبات دی‌هیدروکینازولینونی هدف از این تحقیق سنتز این ترکیبات در شرایط جدید و بررسی و فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی آن‌ها می‌باشد.

### روش بررسی

تحقیق تجربی از نوع بنیادی-کاربردی است که در مقیاس آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه یزد انجام شد.

کلیه مواد شیمیایی مورد استفاده در این تحقیق از شرکت‌های شیمیایی مرک و سیگما-الدریچ تهیه شد. واکنش‌ها با صفحات TLC آلومینیمی داری سیلیکاژل و شناساگر  $F_{245}$  دنبال شد. طیف‌های NMR به کمک یک دستگاه Bruker AV 500 MHz در حلال‌های  $CDCl_3$  یا  $DMSO-d_6$  و طیف‌های FT-IR نیز با دستگاه FT-IR مدل Bruker ثبت شد.

روش کار برای سنتز مشتقات ۲ و ۳-دی‌هیدروکینازولینونی به منظور سنتز مشتقات دی‌هیدروکینازولینونی، واکنش سه جزئی ایزاتوئیک‌انیدرید (۱ میلی‌مول)، آلدهید (۱ میلی‌مول)، و آمونیم-استات (۱/۵ میلی‌مول) در شرایط غیاب حلال و در حضور نانو کاتالیست ناهمگن سلولز بازی (۰/۰۱ گرم) با استفاده از یک همزن در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد انجام شد. برای جداسازی محصول در پایان واکنش، استون داغ (۵ میلی‌لیتر) به محیط اضافه، محصول در استون حل و از کاتالیست به روش صاف کردن جدا شد. با افزایش آب سرد (۵ میلی‌لیتر) به محلول

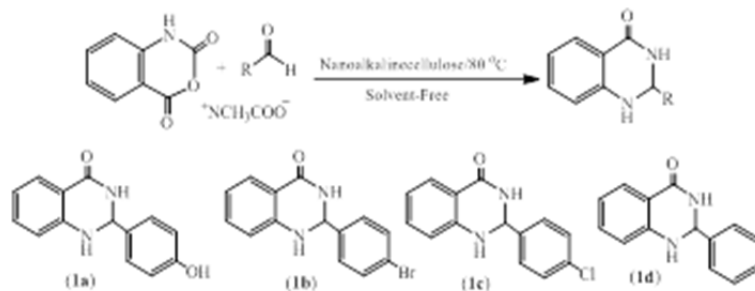


## یافته‌ها

سوبتلیس با داروی آمیکاسین به روش آزمون دیسک دیفیوژن با اندازه‌گیری هاله عدم رشد در جدول ۱ گزارش شده است. آزمون فعالیت ضد-قارچی مشتقات سنتزی در مقادیر ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر روی قارچ اسپرژیلوس نیجر در مقایسه با داروی استاندارد کتوکونازول توسط آزمون دیسک دیفیوژن با اندازه‌گیری هاله عدم رشد در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انجام و نتایج آن در جدول ۲ گزارش شده است. بر اساس نتایج، ترکیب ۲-فنیل-۳و۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-اون (Id) در مقیاس‌های ۲۵ و ۵۰ میکروگرم فعالیت ضدقارچی زیادتری نسبت به سایر مشتقات مورد آزمایش از خود نشان داده است.

مشتقات ۳و۲-دی‌هیدروکینازولینونی به روش کلی ارائه شده در شکل ۲ سنتز شدند. پس از پایان هر واکنش، استون داغ اضافه و نانوکاتالیست از محصول جدا شد. با افزایش آب سرد محصول کریستالی با قیف بوخنر صاف شد. مشخصات اسپکتروسکوپی و فیزیکی مشتقات سنتز شده کاملاً با ساختار آن‌ها خوانایی داشت (۲۰، ۱۹).

نتایج حاصل از بررسی و مقایسه فعالیت ضدباکتریایی مشتقات سنتزی ۳و۲-دی‌هیدروکینازولینونی در مقادیر ۲۵ میکروگرم بر روی باکتری‌های گرم منفی اشرشیاکلی و گرم مثبت باسیلوس-



شکل ۲. روش عمومی سنتز مشتقات ۳و۲-دی‌هیدروکینازولینونی

جدول ۱: نتایج آزمون فعالیت ضد باکتریایی مشتقات سنتزی ۳و۲-دی‌هیدروکینازولینونی بر روی باکتری‌های اشرشیاکلی و باسیلوس

سوبتلیس توسط آزمون دیسک دیفیوژن

ردیف	مشتقات دی‌هیدروکینازولینونی سنتزی	قطر هاله عدم رشد باکتری اشرشیاکلی (میلی متر)	قطر هاله عدم رشد باکتری باسیلوس سوبتلیس (میلی متر)
۱	1a	۳	۳
۲	1b	۳	۶
۳	1c	۳	۵
۴	1d	۴	۹
۵	آمیکاسین	۱۶	۱۹



جدول ۲: نتایج آزمون فعالیت ضدقارچی مشتقات سنتزی ۳و۲-دی هیدروکینازولینونی بر روی قارچ آسپرژیلوس نیجر در مقادیر ۲۵ و ۵۰ میکروگرم ( $\mu\text{g}$ )

ردیف	ترکیب	قطر هاله عدم رشد آسپرژیلوس نیجر (میلی متر)	قطر هاله عدم رشد آسپرژیلوس نیجر (میلی متر)
		۵۰ میکروگرم	۲۵ میکروگرم
۱	1a	۳	-
۲	1b	۶	۳
۳	1c	۵	۳
۴	1d	۱۲	۴
۵	کتوکونازول	-	برای $10 \mu\text{g}$ برابر با ۱۶

### بحث و نتیجه گیری

چون هدف این تحقیق سنتز و بررسی فعالیت ضدقارچی و ضد-باکتریایی ترکیبات هتروسیکل ۳و۲-دی هیدروکینازولینونی در حضور نانوکاتالیست بازی سلولزی جدید بود، ابتدا چهار مشتق از این ترکیبات از واکنش بنزالدهید یا مشتقات ۴-برمو، ۴-کلرو و ۴-هیدروکسی آن با ایزاتوئیک انیدرید و آمونیم استات به روش تجربی سنتز شدند. نتایج نشان داد که اولاً بازده محصولات در این روش بیشتر از روش‌های قبلی است و ثانیاً خلوص محصولات سنتزی بسیار زیاد بود به طوری که حتی محصولات نوبلور نشده از آب-اتانول هم خواص فیزیکی و اسپکتروسکوپی منطبق بر ساختار خود را نشان دادند (۱۹،۲۰).

در مرحله بعد، آزمون فعالیت ضدباکتریایی برای مشتقات سنتزی ۳و۲-دی هیدروکینازولینونی انجام و مشخص شد که هر چهار ترکیب سنتزی فعالیت ضدباکتریایی علیه دو باکتری گرم مثبت و گرم منفی دارند (جدول ۱). نتایج حاصله نشان می‌دهد که از میان مشتقات دی هیدروکینازولینونی مقایسه شده با داروی استاندارد آمیکاسین، ترکیب ۲-فنیل-۳و۲-دی-هیدروکینازولین-۴-(H)-اون (1d) فعالیت ضدباکتریایی زیادتری از خود نشان داده است. این افزایش فعالیت علیه

باکتری گرم مثبت باسیلوس سوبتیلیس برای ترکیب 1d چشمگیرتر است. با توجه به ارتباط ساختار و فعالیت بیولوژیکی و مشترک بودن سایر قسمت‌های ملکول‌های 1a-1d، به نظر می‌رسد که نوع گروهی که در موقعیت ۲ حلقه کینازولینی قرار می‌گیرد به شدت بر فعالیت ترکیب دی هیدروکینازولینونی تاثیرگذار است.

نتایج حاصل از آزمون فعالیت ضد قارچی مشتقات سنتزی 1a-1d در مقادیر ۲۵ و ۵۰ میکروگرم علیه قارچ آسپرژیلوس نیجر در مقایسه با داروی استاندارد کتوکونازول که در جدول ۲ خلاصه شده نشان می‌دهد که هر چهار ترکیب فعالیت ضد قارچی دارند، اگر چه فعالیت ضد قارچی ترکیب 1d از بقیه مشتقات بیشتر است. علت این فعالیت بیشتر می‌تواند مربوط به وجود گروه آب‌گریز فنیل در موقعیت ۲ حلقه دی هیدروکینازولینونی ترکیب 1d باشد. فعالیت ناچیز ترکیب آبدوست تر 1a که دارای گروه هیدروکسی در موقعیت پارای حلقه است صحتی بر این ادعاست.

خواص ضد قارچی و ضد باکتریایی مثبت دی-هیدروکینازولینون‌های نسبتاً مشابه سنتز شده از آنترانیلین آمید و آلدئیدها توسط Vasudhevan و Karunakaran در



در سال ۲۰۱۶ هم نتایج این تحقیق تایید را ثابت می‌کند (۲۲).

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند هیچ گونه تضاد منافی وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت دانشکده شیمی دانشگاه یزد انجام شده و بدینوسیله از مساعدت‌های این دانشگاه سپاسگزاری می‌شود. همچنین از همکاری مرکز تحقیقات مهندسی بهداشت محیط دانشگاه علوم پزشکی کرمان و دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد آنان برای انجام این تحقیق سپاسگزاری می‌شود.

سال ۲۰۱۳ روی کاندیدانس آلیکسنس و اسپرژیلوس نایجر با نتایج این تحقیق هم خوانی دارد (۶).

خواص ضد باکتریایی گزارش شده برای دی-هیدروکینازولینون‌های سنتز شده از دی‌هیدروآبیتیلآمین (DHA)، ایزاتوئیک انیدرید و آلدئیدها توسط صالحی و همکاران در سال ۲۰۱۴ نیز تاییدی بر نتایج این تحقیق است (۲۱).

گزارش خواص ضد باکتریایی علیه باکتری اشرشیاکلی برای مشتقات متفاوت دی‌هیدروکینازولینونی سنتز شده از ایزاتوئیک انیدرید، آنیلین و ایزاتین توسط Zhang و همکاران

## References

- 1-Okumura K, Oine T, Yamada Y, Hayashi G, Nakama M. 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines. I. Syntheses and pharmacological properties of 2-methyl-3-aryl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines and their 1-acyl derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1968;11(2):348–52.
- 2-Bonola G, Da Re P, Magistretti MJ, Massarani E, Setnikar I. 1-Aminoacyl-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinone derivatives with choleric and antifibrillatory activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1968;11(6):1136–9.
- 3-Alaimo RJ, Russel HE. Antibacterial 2,3-dihydro-2-(5-nitro-2-thienyl)-quinazolin-4(1H)-ones. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1972;15(3):335–6.
- 4-Neil GL, Li LH, Buskirk, HH, Moxley TE. Antitumor effects of the antispermatogenic agent, 2,3-dihydro-2-(1-naphthyl)-4(1H)-quinazolinone. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 1972;56(2):163–8.
- 5-Levin JI. 2,3,6-Substituted quinazolinones as angiotensin II receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1994;4 (3):1141–6.
- 6-Vasudhevan S, Karunakaran RJ, Synthesis. Characterisation of 2,3-Dihydroquinazolinone Derivatives and their Antimicrobial Studies. *International Journal of Chem Tech Research*, 2013;5(6):2844-53.



- 7-Deng T, Wang H, Cai C. Highly enantioselective synthesis of dihydroquinazolinones through Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed intramolecular amidation of imines. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2015;169(5):72–7.
- 8-Connolly DJ, Cusack D, OSullivan TP, Guiry PJ. Synthesis of Quinazolinones and Quinazolines. *Tetrahedron*. 2005;61(2): 10153-202.
- 9-Zhongze M, Yoshio H, Taro N, A Lead toward Anti-Cancer Agent Development. *Heterocycles*. 2005;65(9):2203-19.
- 10-Sharma SD, Kaur V. Synthesis of 3-oxa-and 3-aza-1-dethiacepham analogs. *Synthesis*. 1989;9:677–680.
- 11-Rostamizadeh S, Nojavan M, Aryan R, Isapor E, Azad M. Amino acid-based ionic liquid immobilized on  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-MCM-41: An efficient magnetic nanocatalyst and recyclable reaction media for the synthesis of quinazolin. *Synthetic Communications*. 2008;38(20): 3567–76.
- 12-Chen J, Wu D, He F, Liu M, Wu H, Ding J, Su W. Gallium(III) triflate-catalyzed one-pot selective synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones and quinazolin-4(3H)-ones. *Tetrahedron Letter*. 2008;49:3814–18.
- 13-Wang LM, Hu L, HuaShao J, Yu J, Zhang L. A Novel Catalyst Zinc (II) Perfluorooctanoate [Zn(PFO)<sub>2</sub>]-Catalyzed Three-Component One-Pot Reaction: Synthesis of Quinazoline Derivatives in Aqueous Micellar Media. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2008;129: 1139–45.
- 14-Bunce RA, Nammalwar B. 4 (1H)-Quinolinones by a tandem reduction-addition-elimination reaction. *Heterocyclic Chemistry*. 2011; 48(3):991–7.
- 15-Ramesh K, Karnakar K, Satish G, Kumar BSPA, Nageswar YVDA. Concise aqueous phase supramolecular synthesis of 2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives. *Tetrahedron Letter*. 2012;53(51):6936–9.
- 16-Wu X, Oschatz S, Block A, Spannenberg A, Langer P. Base mediated synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones from 2-aminobenzonitriles and aromatic aldehydes in water. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2014;12(12):1865–70.
- 17-Abbas SY, El-Bayouki KAM, Basyouni WM. Utilization of isatoic anhydride in the syntheses of various types of quinazoline and quinazolinone derivatives. *Synthetic Communications Reviews*. 2016;46(12); 993-1035.





- 18-Patil YP, Tambade PJ, Parghi KD, Jayaram RV, Bhanage BM. Synthesis of Quinazoline-2,4(1H,3H)-Diones from Carbon dioxide and 2-Aminobenzonitriles Using MgO/ZrO<sub>2</sub> as a Solid Base Catalyst. *Catalysis Letters*. 2009;133(1-2):201-8.
- 19-Tamaddon F, KazemiVarnamkhasti M. Scalable preparation, characterization, and application of alkali-treated starch as a new organic base catalyst. *Carbohydrate Research*. 2017;437: 9-15.
- 20-Tamaddon F, Pouramini F. Amberlyst A26OH as a recyclable catalyst for hydration of nitriles and water-based synthesis of 4(1 H)-quinazolinones from 2-aminobenzonitrile and carbonyl compounds. *Synlett*, 2014;25(8):1127-31.
- 21-Salehi P, Ayyari M, Bararjanian M, Nejad Ebrahimi S, Aliahmadi A. Synthesis, antibacterial and antioxidant activity of novel 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives of dehydroabietylamine diterpene. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2014;(11):607-13.
- 22- Zhang J, Zhao J, Wang L, Liu J, Ren D, Ma Y. Design synthesis and docking studies of some spiro-oxindole dihydroquinazolinones as antibacterial agents. *Tetrahedron*, 2016;(72):936-43.