

Karol HEĆLIK, Agnieszka SZYSZKOWSKA, Iwona ZARZYKA  
Politechnika Rzeszowska im. Ignacego Łukasiewicza, Wydział Chemiczny  
e-mail: kheclik@prz.edu.pl

## 1-fenyl-2,6-bis(etoksykarbonylometylo)imidazo[1,5-c]-chinazolino-3,5-dion – półprodukt w syntezie poliuretanów

**Streszczenie:** W niniejszej pracy podjęto badania w celu wyjaśnienia struktury krystalograficznej 2,6-bis(etoksykarbonylometylo)-1-fenylimidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dionu (BEFIC). Związek ten jest półproduktem w syntezie poliuretanów liniowych z pierścieniem imidazochinazolinowym. Monokryształ BEFIC tworzy tylko jedna para enancjomerów z spośród 32 możliwych konformerów. Obliczenia kwantowo-mechaniczne cząsteczki BEFIC przeprowadzone w oparciu o Teorię Funkcjonału Gęstości (DFT) z użyciem programu Gaussian wykazały możliwość wzajemnej przemiany konformerów tego związku. Transformacja konformerów BEFIC prowadzi ostatecznie do występowania tylko jednej, najbardziej stabilnej pary enancjomerów, pozwalającej na najlepsze upakowanie cząsteczek w komórce elementarnej.

**Słowa kluczowe:** poliuretany, synteza, imidazochinazolin

### 1-PHENYL-2,6-BIS(ETHOXYCARBONYLMETHYL)IMIDAZO[1,5-c]-QUINAZOLINE-3,5-DIONE – AN INTERMEDIATE PRODUCT IN SYNTHESIS OF POLYURETHANES

**Summary:** In the present work, we have undertaken research in order to clarify the crystal structure of 2,6-bis(ethoxycarbonylmethyl)-1-phenylimidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-dione. This compound is an intermediate in the synthesis of the linear polyurethanes with imidazoquinazoline ring. Single crystal of 2,6-bis(ethoxycarbonylmethyl)-1-phenylimidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-dione is formed by only one pair of enantiomers from among 32 possible conformers. Quantum-mechanical calculations of 2,6-bis(ethoxycarbonylmethyl)-1-phenylimidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-dione carried out based on the density functional theory (DFT) using the program Gaussian demonstrated the possibility of the mutual transformations of the conformers. Transformation of 2,6-bis(ethoxycarbonylmethyl)-1-phenylimidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-dione conformers ultimately leads to the presence of only one pair of enantiomers. This pair is the most stable and allows the best packing of molecules in the unit cell.

**Keywords:** polyurethanes, synthesis, imidazoquinazolin

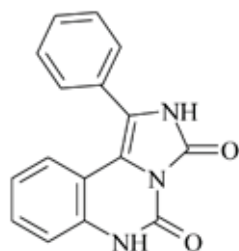
### 1. WSTĘP

Związki zawierające ugrupowania imidazochinolinowe i imidazochinazolinowe wykazują ciekawe właściwości [1-3]. Do tej pory w literaturze naukowej opisano ponad sto różnych, pochodnych imidazo[4,5-c]chinolin-2-onu, przy czym połowa z nich wykazuje aktywność biologiczną w różnych aspektach [3, 4].

Połączenie pierścienia imidazolu i chinazolinu prowadzi do powstawania imidazochinazolin - grupy związków powszechnie stosowanych w dziedzinie farmacji oraz medycynie ze względu na ich wszechstronne właściwości biologiczne. Związki te wykazują działanie: przeciwnowo-

tworowe, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwdrgawkowe. Ponadto, niektóre pochodne należące do tej grupy związków mogą być stosowane do neutralizacji wolnych rodników, a w konsekwencji do zapobiegania peroksydacji lipidów i uszkodzeniom komórek [5, 6].

Oprócz wyżej wymienionych właściwości i zastosowań, niektóre imidazochinazolin [7], także wykazują dużą stabilność termiczną, jak na przykład 1-fenyl-2H,6H-imidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dion (Rys. 1), co czyni je potencjalnymi substratami do syntezy stabilnych termicznie polimerów. Temperatura rozkładu 1-fenyl-2H,6H-imidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dionu przekracza 400°C [8].

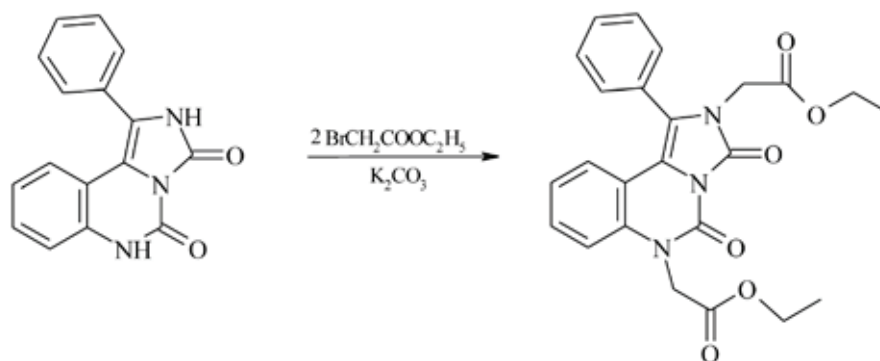


Rys. 1. Struktura 1-fenyl-2H,6H-imidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dionu

Fig. 1. The structure of 1-phenyl-2H, 6H-imidazo [1,5-c] quinazoline-3,5-dione

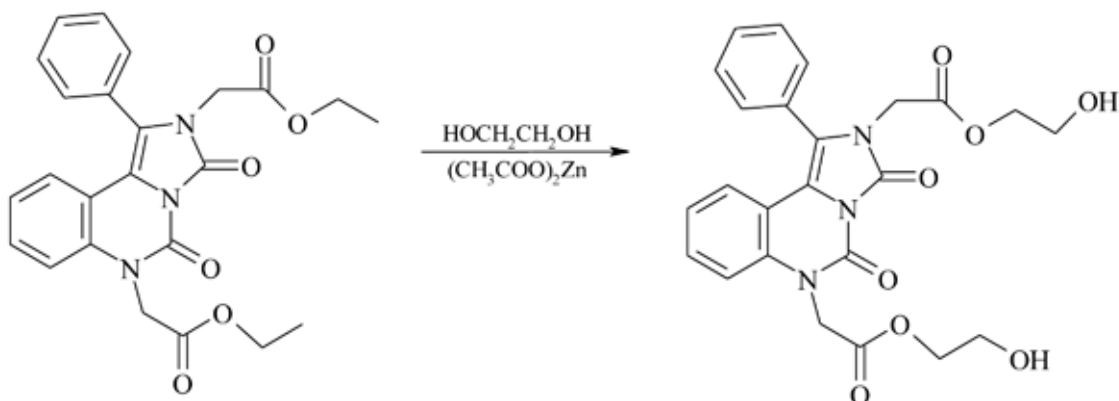
Dlatego poszukuje się nowych monomerów z pierścieniem imidazochinazolinowym, które pozwoliłyby wprowadzić wspomnianym pierścieniom do struktury polimerów. Jednym z potencjalnych monomerów jest dwueter – BEFIC, który powstaje w reakcji bromooctanu etylu z 1-fenyl-2H,6H-imidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dionem (Rys. 2).

Transestryfikacja dwueteru glikolem etylenowym prowadzi do otrzymania diolu (Rys. 3), z którego można otrzymywać poliuretany liniowe z pierścieniem imidazochinazolinowym (Rys. 4).



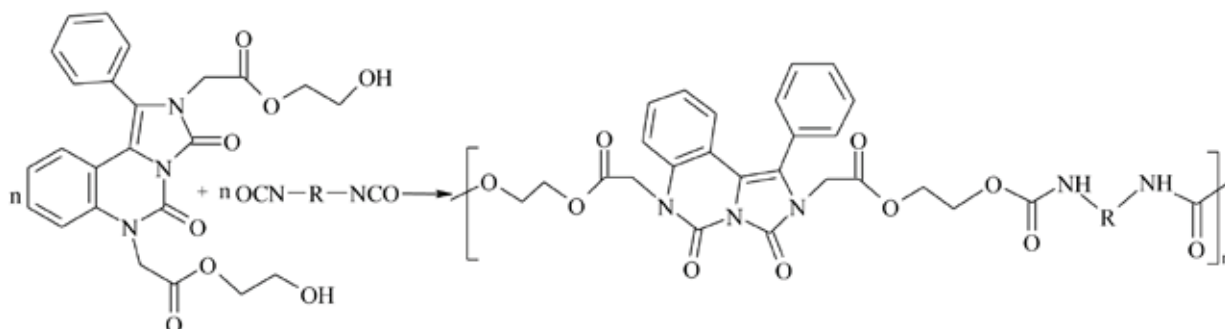
Rys. 2. Schemat syntezy BEFIC

Fig. 2. Synthesis scheme of BEFIC



Rys. 3. Schemat syntezy 2,6-bis[(2-hydroksyetoksy)karbonylometylo]-1-fenylimidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dionu

Fig. 3. Synthesis scheme of 2,6-bis [(2-Hydroxy) ethoxycarbonylmethyl] -1-phenyl-imidazo [1,5-c] quinazoline-3,5-dione



Rys. 4. Schemat syntezy poliuretanów liniowych z pierścieniem imidazochinazolinowym

Fig. 4. Synthesis scheme of linear polyurethane with ring imidazoquinoline ring

Celem niniejszej pracy jest wyjaśnienie struktury przestrzennej BEFIC. Dlatego cząsteczkę BEFIC poddano modelowaniu kwantowo-mechanicznemu, z użyciem teorii funkcjonału gęstości (DFT), w celu ustalenia przyczyn tworzenia kryształu tylko przez jedną parę enancjomerów z możliwych szesnastu par. Ponadto wyjaśniono przyczyny przestrzennego ułożenia cząsteczek dwuustru z pierścieniem imidazochinazolinowym w komórce elementarnej kryształu.

## 2. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

### 2.1. SYNTEZA 2,6-BIS(ETOKSYKARBONYLOMETYLO)1-FENYLOIMIDAZO[1,5-C]CHIN-AZOLINO-3,5-DIONU

W dwuszyjnej kolbie okrągłej o pojemności 100 cm<sup>3</sup>, wyposażonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną i termometr, umieszczano 3,04 g (0,022 mola) węglanu potasu, 2,77 g (0,010 mola) 1-fenylo-2H,6H-imidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dionu (otrzymanego wg [7]) oraz 40 cm<sup>3</sup> N,N-dimetyloformamidu (DMF). Po 10 minutach mieszania, dodawano 2,66 cm<sup>3</sup> (4,0 g 0,024 mola) bromooctanu etylu. Mieszanie reakcyjną zabezpieczano rurką suszącą z wodorotlenkiem potasu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny, a następnie przez kolejną godzinę w temperaturze 40°C. Po ochłodzeniu, mieszaninę poreakcyjną przelewano do

rozdzielacza i dodawano 100 cm<sup>3</sup> chloroformu i 100 cm<sup>3</sup> wody. Po rozdzieleniu, warstwę wodną ekstrahowano 4-krotnie 100 cm<sup>3</sup> chloroformu. Ekstrakt chloroformowy przemyto 2-krotnie 200 cm<sup>3</sup> wody i suszono siarczanem(VI) sodu. W wyparce obrotowej odparowano najpierw chloroform, a następnie resztki DMF odparowano przy udziale toluenu. Suchą pozostałość krystalizowano z 400 cm<sup>3</sup> benzenu. Roztwór sączono na gorąco i zatężano do objętości 200 cm<sup>3</sup>. Po wysuszeniu uzyskano produkt z wydajnością ok. 65% mas. o temperaturze topnienia 181-182°C, którego czystość sprawdzano za pomocą TLC w układzie eluentów chloroform/etanol = 9 : 1, R<sub>f</sub> = 0,72. Następnie BEFIC poddano rekryształizacji z benzenu w celu uzyskania monokryształu do badań za pomocą rentgenografii strukturalnej. W tym celu nasycony roztwór BEFIC w benzenie umieszczono w grubościennej probówce o średnicy 10 mm i częściowo ograniczono swobodne odparowywanie rozpuszczalnika.

### 2.2. OBLICZENIA KWANTOWO-MECHANICZNE

Obliczenia kwantowo-mechaniczne przeprowadzono za pomocą programu Gaussian 09 [9], na podstawie teorii funkcjonału gęstości (DFT). Obliczenia przeprowadzono przy użyciu funkcjonału wymiennie-korelacyjnego BECKE-3-Lee-Yang-Parr (B3LY) [10, 11] i bazy

funkcyjnej 6-31G (d, p) [12]. Takie zestawienie funkcjonału B3LYP z bazą funkcyjną jest stosowane jako najbardziej odpowiednie narzędzie do optymalizacji struktury związków organicznych [13, 14]. Wartości energii swobodnej Gibbsa zostały odczytane za pomocą aplikacji Notepad++ i EDA-Reader [15, 16]. Wizualizacje struktur przeprowadzono za pomocą oprogramowania GaussView i Mercury [17, 18].

### 3. DYSKUSJA WYNIKÓW

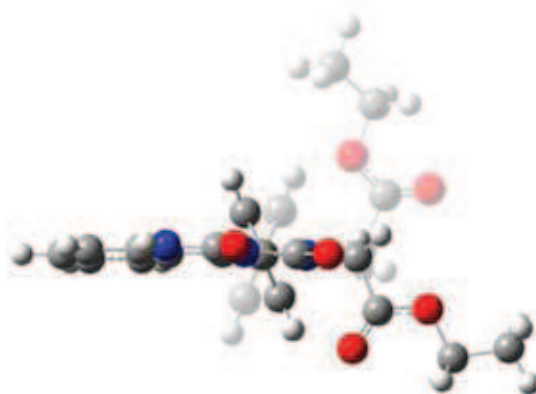
BEFIC może występować w formie 16 par enancjomerów, jeżeli rozważymy wzajemne możliwe położenie podstawników estrowych

i dwa graniczne położenia pierścienia fenylowego względem płaszczyzny pierścienia imidazochinazolinowego (Rys. 5).

Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały, że tylko cztery pary enancjomerów są najbardziej stabilne [19], zatem ich występowanie jest najbardziej prawdopodobne (Rys. 6).

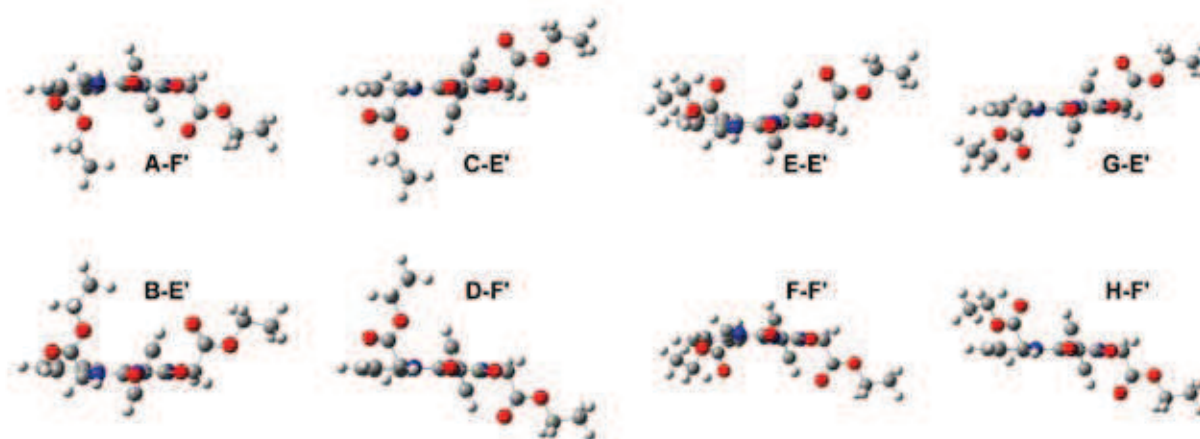
Obliczone, w oparciu o wartości energii swobodnej Gibbsa (Tab. 1), udziały par enancjomerów w całej populacji są zbliżone, natomiast w rzeczywistości kryształ tworzy tylko jedna para enancjomerów G-E' i H-F' (Rys. 7).

Rozważono, zatem możliwość wzajemnych przekształceń konformerów i przeprowadzono symulację zmian energii całkowitej konforme-



Rys. 6. Najbardziej stabilne konformery BEFIC

Fig. 6. The most stable conformers of BEFIC



Rys. 5. Poglądowy rysunek estru z pierścieniem imidazochinazolinowym

Fig. 5 Pictorial drawing of the acid imidazochinazolin ring

Tabela 1. Udziały konformerów BEFIC obliczone na podstawie energii swobodnej Gibbsa

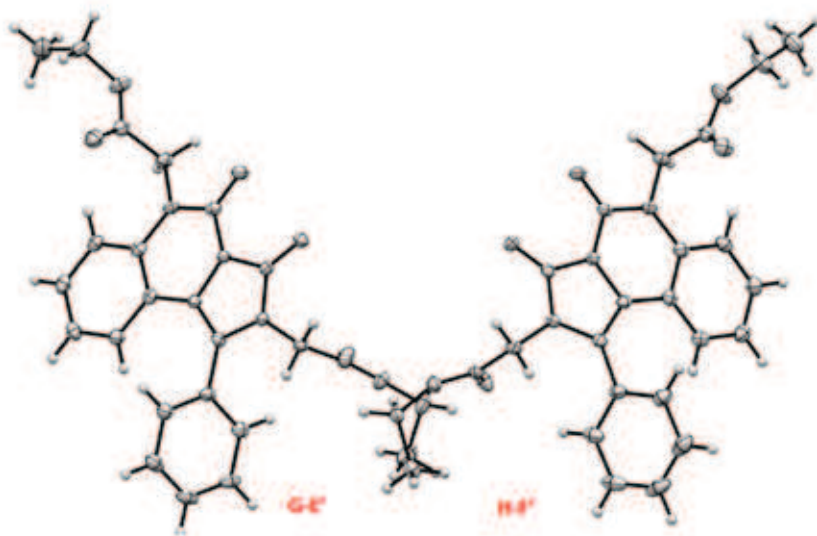
Table 1. Conformers shares of BEFIC calculated on the basis of Gibbs free energy

Konformer	Energia absolutna [kcal/mol]	Udział enancjomerów [% mol]
A-F'	-968715.0685	24.07
B-E'	-968715.0579	
C-E'	-968714.8790	30.14
D-F'	-968714.8734	
E-E'	-968715.3434	22.09
F-F'	-968715.2656	
G-E'	-968715.6170	23.71
H-F'	-968715.4250	

ru podczas przekształcenia przykładowej pary konformerów - konformeru A-F' w konformer F-F' (Rys. 8). Obydwa konformery zawierają podstawniki estrowe z jednej strony pierścienia imidazochinazolinowego, przy czym konformer A-F' ma jedną grupę estrową położoną prostopadle, a drugą równoległą do pierścienia imidazochinazolinowego. Wskutek obrotu jednego podstawnika estrowego wokół wiązania

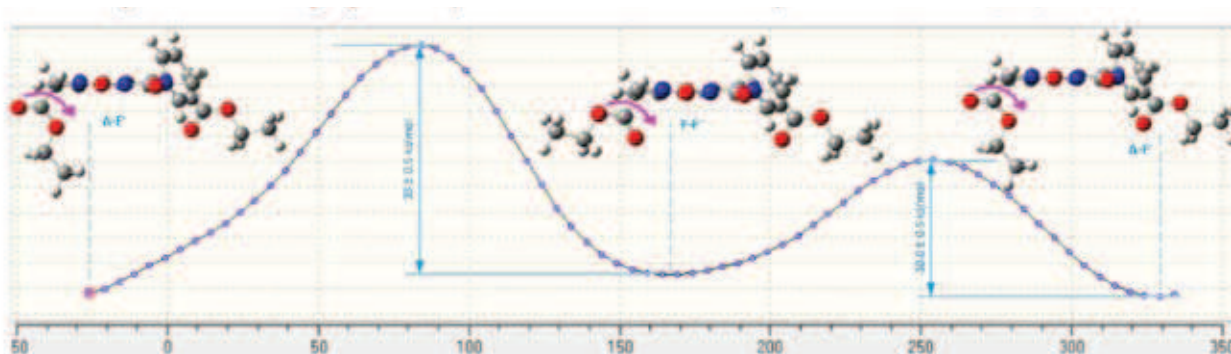
C-C (grupa karbonylowa – grupa metylenowa) obydwie grupy są położone równoległe w konformerze F-F' (Rys. 9).

Zauważono, że energia swobodnej rotacji grupy estrowej zależy od kierunku obrotu podstawnika i wynosi ok. 10 kJ/mol (obrót poza płaszczyznę pierścienia imidazochinazolinowego) i 18 kJ/mol (obrót pod płaszczyznę pierścienia imidazochinazolinowego).



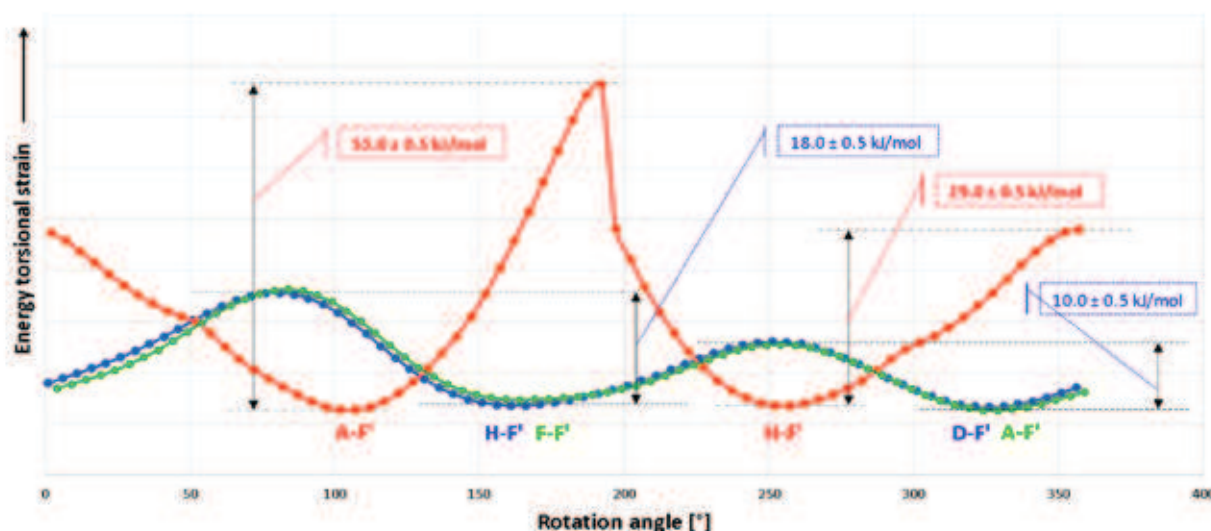
Rys. 7. Struktura krystalograficzna BEFIC

Fig. 7. Crystallographic structure of BEFIC



Rys. 8. Zmiana energii napięcia torsyjnego w funkcji kąta obrotu wokół wiązania C-C (grupa karbonylowa - grupa metylenowa) w cząsteczce BEFIC konformerów F-F' i AF'

Fig. 8. Change of torsion tension as a function of the angle of rotation about the C-C bond (carbonyl group - a methylene group) in the molecule of BEFIC conformers F-F', and AF'



Rys. 9. Zmiana energii napięcia torsyjnego w funkcji kąta obrotu wokół wiązania C-C (grupa karbonylowa - grupa metylenowa) w cząsteczce BEFIC

Fig. 9. Change of torsion tension as a function of the angle of rotation about the C-C bond (carbonyl group - a methylene group) in the molecule of BEFIC

Wartości te wskazują, że swobodna rotacja jest nieco ograniczona, ale możliwa, np. różnica całkowitej wartości energii granicznych konformerów etanu wynosi 12 kJ / mol [20].

Ponadto obliczono, że bariera energetyczna przemiany konformeru A - F' w konformer H - F', podczas której następuje zmiana konfiguracji

cji cis w trans, wynosi 29 kJ / mol (lub 53 kJ / mol w wypadku obrotu z zawadą przestrzenną). Należy zauważyć, że bariera energetyczna inwersji pierścienia cykloheksanu z konformacji łódeczkowej w krzesłkową i odwrotnie wynosi 46,2 kJ / mol, a zachodzi z szybkością  $10^5/s$  w temperaturze pokojowej [21].



Rys. 10. Schemat przekształceń konformerów BEFIC

Fig. 10. Scheme of transformation of conformers BEFIC

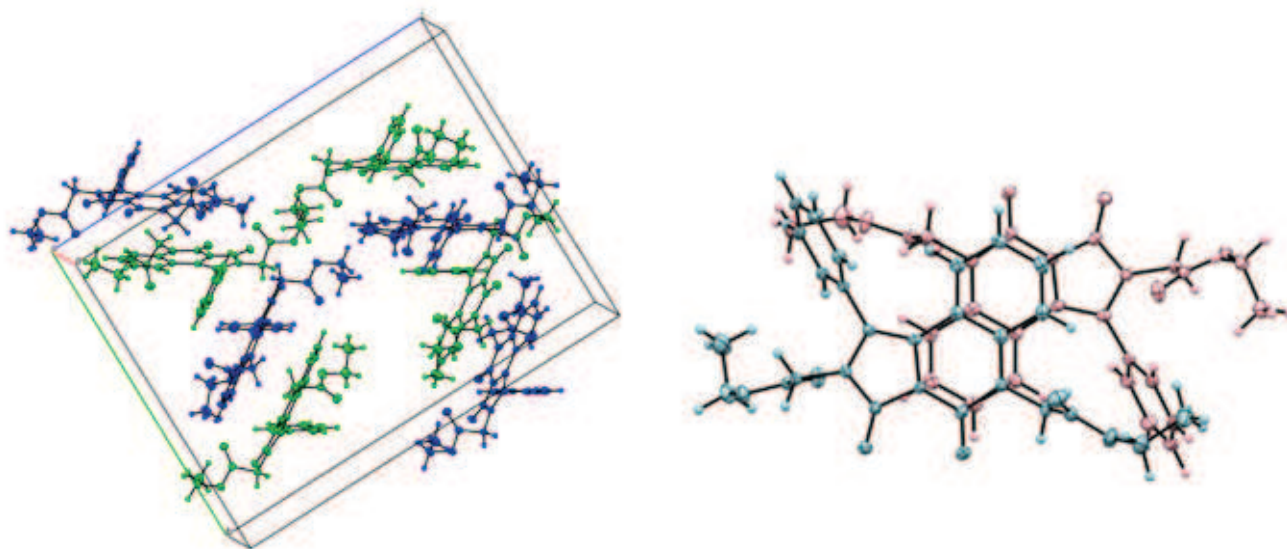
Podobna sytuacja dotyczy przemiany konformerów E-E' w B-E' i G-E' w C-E' oraz E-E' w C-E'. Sugeruje to możliwość spontanicznej zmiany konformacji wg schematu (Rys. 10) i daje możliwość tworzenia kryształu przez jedną parę konformerów G-H' i H-G'.

Pozostaje tylko pytanie, dlaczego to właśnie para konformerów G-E' i H-F' z spośród czterech możliwych par tworzy kryształ. Konformery te mają podstawniki estrowe znajdujące się po przeciwnych stronach płaszczyzny pierścienia imidazochinazolinowego. Ponadto podstawniki te położone są równoległe do płaszczyzny

pierścienia imidazochinazolinowego, zatem jest to najbardziej korzystne energetycznie ułożenie podstawników. W komórce elementarnej występują cztery pary tych enancjomerów, a ich pierścienie imidazochinazolinowe są do siebie ułożone równoległe (Rys. 11).

Pierścienie chinazolinowe poszczególnych par enancjomerów są ustawione dokładnie jeden nad drugim, ale są obrócone o 180° w płaszczyźnie (Rys. 11).

Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały, że istnieje oddziaływanie elektrostatyczne pomiędzy tymi pierścieniami. Wskutek różnicy



Rys. 11. Upakowanie konformerów BEFIC w komórce elementarnej; powiększona jedna para enancjomerów – rzut z góry

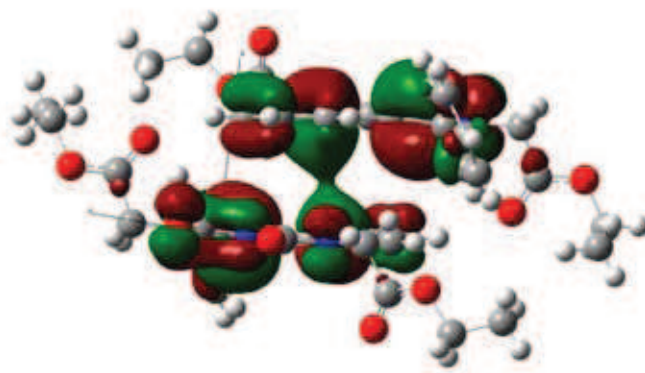
Fig. 11. The packing conformers of BEFIC in the unit cell; magnified one pair of enantiomers - view from the top

w rozkładzie ładunku w obu pierścieniach możliwy jest transfer elektronów. Rysunek 12 pokazuje wyraźnie nakładanie się orbitali molekularnych HOMO obu enancjomerów.

Tworzenie kompleksów z przeniesieniem ładunku wyjaśnia względne położenie enancjomerów w sieci krystalicznej, jak również tłumaczy dlaczego, to ta para enancjomerów tworzy kryształ. Opisana na rysunku 10 wzajemna transformacja konformerów BEFIC prowadzi do konformerów H-F' i G-E', ponieważ tylko ta para enancjome-

Następnie zbadano, że poszczególne enancjomery mogą ulegać wzajemnym przekształceniom poprzez obrót podstawnika estrowego z danej strony płaszczyzny pierścienia imidazochinazolinowego lub względem płaszczyzny pierścienia imidazochinazolinowego. Przekształcenia konformerów są możliwe ze względu na niską barierę energetyczną przemiany.

Modelowanie kwantowo-mechaniczne wykazało również różnicę w rozkładzie ładunku w pierścieniach enancjomerów H-F' i G-E'



Rys. 12. Nakładanie się orbitali molekularnych HOMO enancjomerów H-F' i G-E' BEFIC

Fig. 12. The overlap of HOMO molecular orbitals enantiomers H-F' and G-E' BEFIC

rów może tworzyć opisany kompleks z przeniesieniem ładunku. Oddziaływanie konformerów H-F' i G-E' pozwala również na większą gęstość upakowania cząsteczek w komórce elementarnej.

#### 4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Modelowanie kwantowo-mechaniczne z użyciem teorii funkcjonału gęstości pozwoliło wyjaśnić budowę komórki elementarnej BEFIC. Kryształ tego związku tworzy tylko jedna para enancjomerów z możliwych teoretycznie szesnastu par.

Najpierw obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały największe prawdopodobieństwo istnienia tylko czterech par enancjomerów BEFIC w porównywalnych ilościach względem siebie.

i tworzenie się kompleksu z przeniesieniem ładunku tylko pomiędzy tą parą enancjomerów, tj. parą enancjomerów tworzącą kryształ. Nakładanie się orbitali HOMO cząsteczek enancjomerów H-F' i G-E' jest odpowiedzialne za najbardziej stabilny energetycznie układ, który tworzy kryształ i zapewnia najbardziej gęste upakowanie cząsteczek BEFIC w komórce elementarnej.

#### PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają podziękowania dla Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego w Warszawie za możliwość wykonania obliczeń kwantowo-mechanicznych w ramach grantu G49-12.



## BIBLIOGRAFIA

1. Zhang Y., Chen Z., Lou Y., Yo Y., *2,3-Disubstituted 8-arylamino-3H-imidazo[4,5-g]quinazolines: A novel class of antitumor agents*, *Europ. J. Med. Chem.*, 2009, 44, 448-452.
2. Tortorella G., Piccinb A., Tieghi A. i inni, *Anagrelide treatment and cardiovascular monitoring in essential thrombocythemia. A prospective observational study*, *Leukemia Res.*, 2015, 39, 592-598.
3. Stadlbauer W., Laschober R., Lutschounig H. i inni, *Halogenation reactions in position 3 of quinoline-2,4-dione systems by electrophilic substitution and halogen exchange*, *Monatshefte für Chemie*, 1992, 123, 617-636.
4. Chen Z., Huang X., Yang H. i inni, *Anti-tumor effects of B-2, a novel 2,3-disubstituted 8-arylamino-3H-imidazo[4,5-g]quinazoline derivative, on the human lung adenocarcinoma A549 cell line in vitro and in vivo*, *Chemico-Biological Interactions*, 2011, 189, 90-99.
5. Li G., Kakarla R., Gerritz S.W. i inni, *A facile one-step synthesis of 5-chloro-imidazo[1,5-a]quinazoline by microwave irradiation*, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 6048-6052.
6. Domány G., Gizur T., Gere A. i inni, *Imidazo[1,2-c]quinazolines with lipid peroxidation inhibitory effect*, *Eur. J. Med. Chem.*, 1998, 33 181-187.
7. Klasek A., Koristek K., Lycka A., Holcapek M., *Unprecedented reactivity of 3-amino-1H,3H-quinoline-2,4-diones with urea: an efficient synthesis of 2,6-dihydro-imidazo[1,5-c]quinazoline-3,5-diones*, *Tetrahedron*, 2003, 59, 1283-1288.
8. Hęclik K., Dębska B., Szyszkowska A., Zarzyka I., *Modelowanie kwantowo-mechaniczne potencjalnych modyfikatorów właściwości związków wielkocząsteczkowych na przykładzie pochodnych chinazoliny*, *Przetwórstwo tworzyw*, 2015, 3, 229-233.
9. Becke A.D., *Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing*, *J. Chem. Phys.*, 1996, 104, 1040-1049.
10. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. i inni, *Gaussian 09 Revision D.01*, 2009, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
11. Lee C., Yang W., Parr R.G., *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*, *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 785-791.
12. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A., *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions*, *J. Chem. Phys.*, 1980, 72, 650-655.
13. Tirado-Rives J., Jorgensen W.L., *Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules*, *J. Chem. Theory Comput.*, 2008, 4, 297-315.
14. Check C.E., Gilbert T.M., *Progressive Systematic Underestimation of Reaction Energies by the B3LYP Model as the Number of C-C Bonds Increases: Why Organic Chemists Should Use Multiple DFT Models for Calculations Involving Polycarbon Hydrocarbons*, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 9828-9834.
15. Notepad++, <https://notepad-plus-plus.org>.
16. Hęclik K., Dębska B., Dobrowolski J.Cz., *On the non-additivity of the substituent effect in ortho-, meta- and para-homo-disubstituted benzenes*, *RSC Adv.*, 2014, 4, 17337-17346.
17. Dennington R., Keith T., Millam J., *Gauss View Version 5*, 2009, Semichem Inc., Shawnee Mission.
18. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P. i inni, *Mercury: visualization and analysis of crystal structures*, *J. Appl. Cryst.*, 2006, 39, 453-457.
19. Pizoń J., Szala M., *Fizyczne, chemiczne i biologiczne aspekty nauki: Zastosowanie metod modelowania kwantowo-mechanicznego do wyjaśnienia struktury krystalograficznej 1-fenyl-2,6-bis(etoksy-karbonylometylo)imidazo[1,5-c]chinazolino-3,5-dionu*, *Wydawnictwo Naukowe TYGIEL*, Lublin, 2016, 222-238.
20. Bickelhaupt F.M., Baerends E.J., *The case for steric repulsion causing the staggered conformation of ethane*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 4183.
21. Leventis N., Hanna S.B., Sotiriou-Leventis Ch., *A three-dimensional energy surface for the conformational inversion of cyclohexane*, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74, 813-814.

Publikację przyjęto do druku: 21.02.17