

УДК 547.658.2

Н. Ф. Федько, В. Ф. АнікінОдеський національний університет імені І.І.Мечникова
вул. Дворянська, 2, 65026, Одеса; e-mail: fedko@onu.edu.ua**СИНТЕЗ АНГІДРИДУ ТА ІМІДУ 3-ФТОРО-1,8-
НАФТАЛІНДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**

Послідовністю перетворень “нафталевий ангідрид – 3-нітронафталевий ангідрид – 3-амінонафталевий ангідрид – 3-фторонафталевий ангідрид – 3-фторонафтальмід” отримано ангідрид та імід 3-фторо-1,8-нафтальндікарбонОВОЇ кислоти.

Ключові слова: нафталевий ангідрид, нафтальмід, аценафтен.

Похідні імиду нафталевої кислоти знайшли застосування як ефективні люмінофори та біологічно активні речовини. Найвищу біологічну активність мають заміщені в положенні 3 нафтальміди. Завдяки високій цитотоксичній активності по відношенню до клітин різних пухлин та вірусів, ряд таких речовин запатентовані як субстанції протиракових та антивірусних препаратів [1-4].

Відомі два шляхи отримання 3-заміщених нафталевих ангідридів – окисленням відповідних 4-похідних аценафтену і прямим введенням замісника у положення 3 нафталевого ангідриду. Подальший аммоноліз в обох випадках призводить до цільових 3-заміщених нафтальмідів.

В ряду 3-галогенонафтальмідів не описаним в літературі залишається 3-фторонафтальмід.

Враховуючи сказане, метою роботи став пошук можливості отримання 3-фторонафтальміду з використанням як вихідної речовини нафталевого ангідриду.

Матеріали і методи дослідження

Для синтезованих сполук ЯМР ¹H спектри виміряні на спектрометрі BRUKER WM 400 з робочою частотою 400 МГц, розчинник ДМСО-d₆, еталон-ТМС. ІЧ спектри сполук отримані на спектрометрах Perkin Elmer Frontier FT-IR та NICOLET 6700 FT-IR. Контроль за проходженням реакцій та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silicagel 60 F₂₅₄ фірми Merck з наступним проявленням в УФ світлі, як елюент використовували хлороформ. Температури плавлення сполук виміряні в відкритому капілярі.

Нафталевий ангідрид (1H,3H-нафто-[1,8-сd]піран-1,3-діон) (Іа). До розчину 3 г (0.02 моль) аценафтену в 50 мл оцтової кислоти, порціями при перемішуванні додавали 15 г безводного біхромату натрію. Реакційну суміш кип'ятили 6 год. Після закінчення процесу, реакційну суміш розбавили 100 мл води. Осад відфільтрували, внесли його в 50 мл 10%-го розчину карбонату натрію, кип'ятили 30 хв, фільтрували гарячим, фільтрат підкислювали 10% розчином хлоридної кислоти до значення рН 3. Осад відфільтрували, промили водою і сушили при 120 °С. Отриманий продукт кристалізували з оцтової кислоти. Отримали 2.85 г (72%) нафталевого ангідриду у вигляді світло-жовтих кристалів, т.пл. 274 – 275 °С [5].

3-Нітронафталевий ангідрид (5-нітро-1H,3H-нафто-[1,8-cd]піран-1,3-діон) (IIIa). 3 г (0.015 моль) нафталевого ангідриду розчинили в 30 мл концентрованої сульфатної кислоти і порціями додавали 1.3 г (0.015 моль) нітрату натрію. Нагрівали 1.5 год на водяній бані. Далі реакційну суміш вилили на лід, осад відфільтрували, промили водою до нейтрального середовища, сушили при 110 °С. Після перекристалізації з оцтової кислоти отримали 2.85 г (78%) 3-нітронафталевого ангідриду у вигляді жовтих голок з т.пл. 242-244 °С [5].

3-Амінонафталевий ангідрид (5-аміно-1H,3H-нафто-[1,8-cd]піран-1,3-діон) (IVa). 1 г (0.004 моль) 3-нітронафталевого ангідриду розчинили в 100 мл етанолу при нагріванні. Додали 50 мл гарячої води. Порціями при перемішуванні додали 0.55 г дітроніту натрію. Реакційну суміш кип'ятили 3 год, потім випарювали на водяній бані. До залишку додали 10 мл хлоридної кислоти, осад відфільтрували. Отримали 0.65 г (64%) 3-амінонафталевого ангідриду у вигляді помаранчевих пластинок, т.пл. 290-292 °С (гідрохлорид).

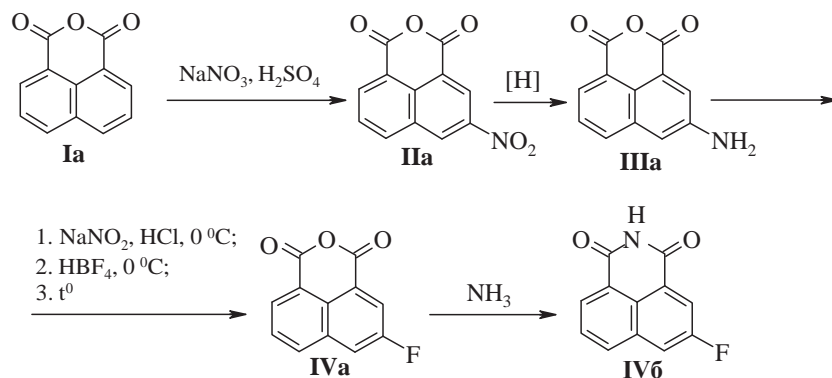
3-Фторонафталевий ангідрид (5-фторо-1H,3H-нафто-[1,8-cd]піран-1,3-діон) (Va). До 0.5 г (0.002 моль) 3-амінонафталевого ангідриду додали 2 мл хлоридної кислоти і 10 мл води. Нагрівали до кипіння, потім охолодили до 0 °С при перемішуванні. Прикапували при 0 °С розчин 0.14 г (0.002 моль) нітриту атрію в 10 мл води при інтенсивному перемішуванні. Перемішували ще 30 хв і фільтрували при охолодженні льодом. Фільтрат охолодили до -5 °С і додали 2 мл концентрованої борофтороводневої кислоти HBF_4 , реакційну суміш витримали при -5 °С ще 30 хв, відфільтрували осад зеленого кольору, промили осад холодним метанолом. Отриманий тетрафтороборат солі діазонію сушили на повітрі, потім в ексикаторі. Далі термічний розклад сіль діазонію. Залишок в перегінній колбі кристалізували з оцтової кислоти. Отримали 0.13 г (27%) 3-фторонафталевого ангідриду у вигляді світло-жовтих кристалів, т.пл. 221-222 °С. ІЧ спектр (cm^{-1} , в KBr): 852, 1016, 1095, 1228, 1300, 1338, 1504, 1564, 1590, 1734, 1780, 3030. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , δ , м.д., відносно ТМС, J, Гц): 8.62 д (1H), $J_{\text{H-F}}=12.4$ (H²); 8.69 д (1H), $J_{\text{H-F}}=12.4$ (H⁴); 8.09 д (1H), $J = 8.0$ (H⁵); 8.06 дд (1H), $J = 8.0$, $J = 8.4$ (H⁶); 8.47 д (1H), $J = 8.4$ (H⁷).

3-Фторонафталімід (5-фторо-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діон) (Vб).

0.1 г ($5 \cdot 10^{-4}$) моль 3-фторонафталевого ангідриду і 10 мл водного розчину амоніаку нагрівали на водяній бані протягом 3 год. Розбавили реакційну суміш 10 мл води. Осад відфільтрували, промили водою, сушили при 110 °С. Після перекристалізації з оцтової кислоти отримали 0.95 г (95%) 3-фторонафталіміду у вигляді світло-жовтих кристалів, т.пл. 305-307 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} (в KBr): 850, 968, 1015, 1100, 1266, 1350, 1574, 1592, 1680, 1728, 3032, 3170. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , δ , м.д., відносно ТМС, J, Гц): 8.50 д (1H), $J_{\text{H-F}}=8.8$ (H²); 8.56 д (1H), $J_{\text{H-F}}=8.8$ (H⁴); 8.00 д (1H), $J = 8.0$ (H⁵); 7.98 дд (1H), $J = 8.0$, $J = 8.4$ (H⁶); 8.35 д (1H), $J = 8.4$ (H⁷); 11.62 с (NH).

Результати та їх обговорення

Можливий шлях отримання 3-фторонафталіміду складається з наступних стадій: 1) нітрування нафталевого ангідриду; 2) відновлення 3-нітронафталевого ангідриду; 3) введення фтору за борфтордіазонієвим методом Шимана; 4) аммоніоліз 3-фторонафталевого ангідриду (схема 1).



Нітрування нафталевого ангідриду проводили в системі “нітрат натрію – концентрована сульфатна кислота”. Вихід ангідриду (IIa) склав 78%.

3-Амінонафталевий ангідрид (IIIa) (у вигляді гідрохлориду) був отриманий відновленням 3-нітронафталевого ангідриду (IIa). Як відновна система був використаний дітніоніт натрію у водно-спиртовому середовищі, що згідно з літературними даними часто з успіхом застосовується для отримання амінопохідних аценафтену. Вихід продукту реакції відновлення (IIIa) склав 64%.

Отриманням 3-амінонафталевого ангідриду (IIIa) у вигляді гідрохлориду вдалося уникнути протікання реакції його гомоконденсації, так як ангідрид (IIIa) є біфункціональною сполукою, що містить активну ангідридну групу і вільну аміногрупу.

3-Фторонафталевий ангідрид був синтезований діазотуванням 3-амінонафталевого ангідриду, отриманням тетрафтороборату відповідної солі діазонію і далі термічним розкладом цієї солей (за методом Шимана). Вихід продукту реакції склав 27 %.

3-Фторонафталімід (IVb) був отриманий аммонолізом 3-фторонафталевого ангідриду (IVa) водним розчином амоніаку з виходом 90%.

3-Фторонафталевий ангідрид (IVa) і 3-фторонафталімід (IVb) є кристалічними речовинами світло-жовтого кольору з температурами плавлення 290-292 °С і 339-341 °С відповідно.

Будова 3-фторонафталевого ангідриду (IVa) і 3-амінонафталімід (IVb) була доведена методами ІЧ і ЯМР ¹Н спектроскопії.

В ІЧ спектрах 3-фторонафталевого ангідриду і 3-фторонафталімід спостерігаються інтенсивні смуги поглинання при 1095-1100 см⁻¹, що відповідають валентним коливанням зв'язку С-Ф. Смуги поглинання при 1780 і 1734 см⁻¹ в ІЧ спектрі ангідриду (IVa) відповідають валентним коливанням карбонільних груп ангідридного фрагменту. В ІЧ спектрі імід (IVb) спостерігаються дві смуги поглинання при 1728 і 1680 см⁻¹, характерні для валентних коливань карбонільних груп імідного циклу. Наявність NH-зв'язку в 3-фторонафталіміді підтверджується поглинанням в області 3170 см⁻¹.

Спектри ЯМР повністю підтверджують будову синтезованих сполук. Група сигналів ароматичних протонів знаходиться в області 8-8.7 м.д. Протони Н² і Н⁴, взаємодіючи з ядрами фтору в положенні 3, проявляються у вигляді дублетів з

константою спин-спінової взаємодії J_{H-F} Сигнал протону H^6 спостерігається у вигляді дублету дублетів, взаємодіючи з магнітно нееквівалентними H^5 і H^7 , що проявляються у вигляді дублетів. Сигнал імідного протону сполуки (IVб) проявляється як синглет в області 11.62 м.д.

Література

1. *Photochemically Activated Antiviral Halogenated 1,8-Naphthalimides: Synthesis of N,N-bis-{2-[5-bromo-2-[1-14C]hexyl-1H-benz[de]isoquinolin-1,3(2H)-dion-6-yl]amino}ethyl}-hexanediamide* / B.A.Hayes, S.Gupta, S.C.Chang [et al] // J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 1996. – Vol. 38, № 7. – P. 607-612.
2. *(R) and (S) RS 56532: Mixed 5-HT3 and 5-HT4 Receptor Ligands with Opposing Enantiomeric Selectivity* / R.M.Eglen, D.W.Bonhaus, R.D.Clark [et al] // Neuropharmacology. – 1994. – Vol 33, № 3/4. – P. 515-526.
3. *Synthesis of new amonafide analogues via coupling reaction and their cytotoxic evaluation and DNA-binding studies* / L. Xie, Y. Xu, F. Wang, J. [at al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2009. – V. 17, № 2. – P. 804-810.
4. *Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation* / S. Tan, H. Yin, Z. Chen [et al] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – V.62, №4. – P. 130-138.
5. *Дашевский М.М. Аценафтен* / М.М. Дашевский. – М.: Химия, 1966. – 460 с.

Стаття надійшла до редакції 18.09.13

Н. Ф. Федько, В. Ф. Аникин

Одесский национальный университет имени
И.И.Мечникова ул. Дворянская, 2, 65026, Одесса; e-
mail: fedko@onu.edu.ua

СИНТЕЗ АНГИДРИДА И ИМИДА 3-ФТОРО-1,8- НАФТАЛИНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ангидрид и имид 3-фторо-1,8-нафталиндикарбонической кислоты синтезированы последовательностью превращений “нафталевый ангидрид – 3-нитронафталевый ангидрид – 3-аминонафталевый ангидрид – 3-фторонафталевый ангидрид – 3-фторонафталимид”.

Ключевые слова: нафталевый ангидрид, нафталимид, аценафтен.

N. F. Fed'ko, V. F. Anikin

Odessa National University, Department of Organic Chemistry,
Dvoryanskaya St. 2., Odessa, 65026, Ukraine

SYNTHESIS OF 3-FLUORO-1,8-NAPHTHALIC ANHYDRIDE AND 3-FLUORO-1,8- NAPHTHALIMIDE

The anhydride and imide of 3-fluoro-1,8-naphthalenedicarboxylic acid were synthesized by the sequence “naphthalic anhydride – 3-nitronaphthalic anhydride 3-aminonaphthalic anhydride – 3-fluoronaphthalic anhydride – 3-fluoronaphthalimide”.

Key words: naphthalic anhydride, naphthalimide, acenaphthene.