

УДК 547.658.2

Н. Ф. Федько¹, В. Ф. Аникин¹, В. В. Ведута¹, М. Фадель²¹Одесский национальный университет имени И.И.Мечникова
ул. Дворянская, 2, 65026, Одесса, Украина; e-mail: fedko@onu.edu.ua;²Университет Триполи, факультет медицинской технологии, Триполи, Ливия

СИНТЕЗ ИМИДОВ 3,5-ДИБРОМО- И 2,4,5-ТРИБРОМО-1,8-НАФТАЛИНДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Окислением 1,5,7-трибромонафталилена и 3,5,6-трибромонафталилена получены ангидриды 3,5-дибромо- и 2,4,5-трибромонафталинических кислот, аммонолиз которых водным раствором аммиака приводит к ранее не описанному в литературе 3,5-дибромо- и 2,4,5-трибромонафталимидам.

Ключевые слова: аценафтен, 1,8-нафталиндикарбоновая кислота, нафталевый ангидрид, нафталимид, аммонолиз.

Аценафтен – продукт коксохимического производства, занимающий третье место по содержанию в каменно-угольной смоле, является недорогим и доступным сырьем для химической промышленности. Полезными продуктами превращения аценафтена являются нафталевый ангидрид и нафталимид. Производные нафталимида привлекают внимание исследователей в качестве люминофоров и биологически активных веществ. Благодаря высокой цитотоксической активности по отношению к клеткам различных опухолей и вирусов, ряд производных нафталимида запатентованы как субстанции противораковых и противовирусных препаратов [1-4].

М. М. Дашевский и Г. П. Петренко в 1953 году разрешили спор о строении ранее описанных в литературе гекса- и пентабромонафтафенов. Они доказали структуру и изучили условия их образования. Из них были получены бромонафталилены: 3,5,6-трибромонафталилен и 1,5,7-трибромонафталилен. Затем реакциями окисления были получены соответствующие нафталевые кислоты и их ангидриды [5]. Эти две синтезированные кислоты не были дальше использованы в каких-либо превращениях. Целью данной работы является синтез из этих кислот потенциально полезных имидов, которые до настоящего времени получены не были.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

¹H ЯМР спектры измерены на приборе BRUKER WM 400 с рабочей частотой 400 МГц, растворитель DMSO-d₆, эталон TMS. ИК спектры соединений получены на спектрометре NICOLET 6700 FT-IR. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silicagel 60 F₂₅₄ фирмы Merck с последующим проявлением в УФ свете. Температуры плавления веществ измерены в открытом капилляре на приборе ПТП, величины температур не корректированы. Исходные 1,5,7-трибромонафталилен и 3,5,6-трибромонафталилены были получены по методике, приведенной в [5].

3,5-Дибромонафталевый ангидрид (5,7-дибромо-1H,3H-нафто-[1,8-cd]пиран-1,3-дион) (2a). 3.9 г (0.01 моль) 1,5,7-Трибромонафталилена растворили при нагревании в 80 мл ледяной уксусной кислоты, затем небольшими порциями в течение

10 мин через обратный холодильник вносили 20 г безводного бихромата натрия. Реакционную смесь кипятили 2.5 ч, далее разбавили её водой в 5 раз. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой до обесцвечивания. Полученный продукт нагревали с 10%-ным водным раствором карбоната натрия на водяной бане. Раствор отфильтровали от нерастворившегося остатка, фильтрат подкислили соляной кислотой до pH 3. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и сушили при 110°C 3 ч. Полученный продукт кристаллизовали из уксусного ангидрида. Получили 1.9 г (53 %) 3,5-дибромонафталиевого ангидрида в виде белых игольчатых кристаллов с т. пл. 207.5-208°C [5].

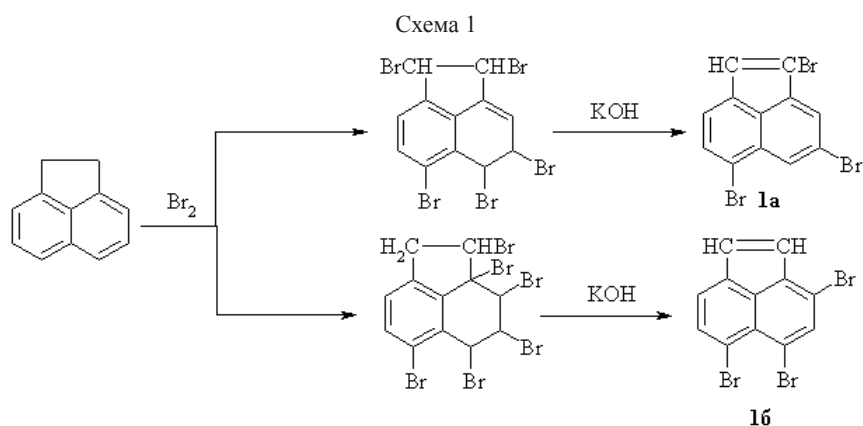
2,4,5-Трибромонафталиевый ангидрид (4,6,7-трибromo-1H,3H-нафто-[1,8-cd]пиран-1,3-дион) (2б). 3.9 г (0.01 моль) 3,5,6-Трибромонафталиена растворили при нагревании в 80 мл ледяной уксусной кислоты, затем небольшими порциями в течение 10 мин через обратный холодильник вносили 12 г безводного бихромата натрия. Реакционную смесь кипятили 40 мин, далее разбавили её 400 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой. Полученный продукт нагревали с 10%-ным водным раствором карбоната натрия на водяной бане в течение 30 мин. Раствор профильтровали, фильтрат подкислили раствором соляной кислоты до pH 3. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и сушили при 110°C 3 ч. Полученный продукт кристаллизовали из уксусного ангидрида. Получили 1.97 г (45%) 2,4,5-трибромонафталиевого ангидрида в виде белых кристаллов с т.пл. 222-223°C [5].

3,5-Дибромонафталиимид (5,7-дибromo-1H-бенз[de]изохиолин-1,3(2H)-дион) (3а). 1,78 г (0.005 моль) 3,5-Дибромонафталиевого ангидрида и 25 мл 16%-ного водного раствора аммиака выдерживали 10 мин при комнатной температуре, затем 10 мин при 45°C и 40 мин при 80°C на водяной бане. Осадок отфильтровали, промыли водой до нейтральной среды, сушили при 110°C 2 ч. Получили 1.6 г (90 %) 3,5-дибромонафталиимида в виде светло-жёлтых кристаллов с т.пл. 292-293 °C. ИК спектр (см⁻¹, в KBr): 3167, 3069, 2845, 1719, 1693, 1586, 1496, 1269, 883, 803. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, δ, м.д., относительно ТМС, J, Гц): 8.18 д (1H), J₆₇ = 7.6 (H⁶), 8.32 д (1H), J₆₇ = 7.6 (H⁷), 8.50 с (1H) (H²), 8.64 с (1H) (H⁴), 11.95 с (1H) (NH).

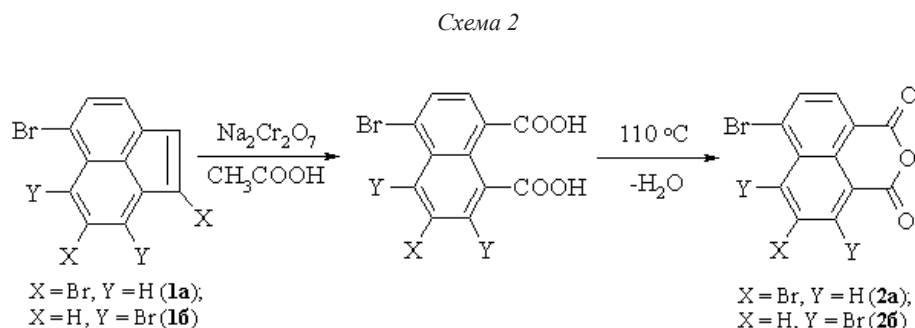
2,4,5-Трибромонафталиимид (4,6,7-трибromo-1H-бенз[de]изохиолин-1,3(2H)-дион) (3б). 1.96 г (0.004 моль) 2,4,5-Трибромонафталиевого ангидрида и 15 мл 16 %-ного водного раствора аммиака выдерживали 10 мин при комнатной температуре, затем 10 мин при 45°C и 40 мин при 80°C на водяной бане. Осадок отфильтровали, промыли водой до нейтральной среды, сушили при 110°C 2 ч. Продукт перекристаллизовывали из уксусного ангидрида. Получили смесь 2,4,5-трибромонафталиимида и исходного 2,4,5-трибромонафталиевого ангидрида. Полученную смесь дополнительно нагревали на водяной бане с 4 мл 16 %-ного водного раствора аммиака в течение 2 ч, осадок отфильтровали и нагревали его со 100 мл 2%-ного раствора едкого натра в течение 2 ч на водяной бане. Нерастворившийся остаток отфильтровали, промыли водой. Получили 1.3 г (67%) 2,4,5-трибромонафталиимида с т.пл. > 300°C. ИК спектр (см⁻¹, в KBr): 3170, 3068, 2854, 1720, 1695, 1602, 1559, 1364, 1251, 1057, 806. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, δ, м.д., относительно ТМС, J, Гц): 8.29 д (1H), J₆₇ = 7.6 (H⁶), 8.45 д (1H), J₆₇ = 7.6 (H⁷), 8.90 с (1H) (H³), 11.92 с (1H) (NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе были использованы бромозамещенные аценафтилены: 1,5,7-трибromo-аценафтилен (**1a**) и 3,5,6-трибromoаценафтилен (**1б**), предварительно полученные по схеме 1 [5].



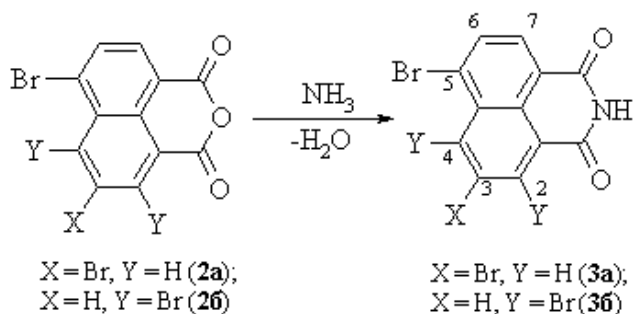
3,5-Дибромонафталевая кислота и 2,4,5-трибромонафталевая кислота были получены окислением 3,5,6-трибromoаценафтилена бихроматом натрия в безводной уксусной кислоте. Окислитель добавляли небольшими порциями, так как попадание больших количеств окислителя в реакционную смесь вызывает трудно контролируруемую экзотермическую реакцию.



Полученные нафталевые кислоты выдерживали 2 часа при 110°C, при которой кислота полностью переходит в ангидрид. Ангидриды **2a** и **2б** кристаллизуются из уксусного ангидрида в виде белых игольчатых кристаллов с температурами плавления 207.5-208°C (**2a**) и 222-223°C (**2б**), температуры плавления продуктов совпадают с приведёнными в работе [5]. Выходы реакций окисления составили 53 % и 45 % для ангидридов **2a** и **2б** соответственно.

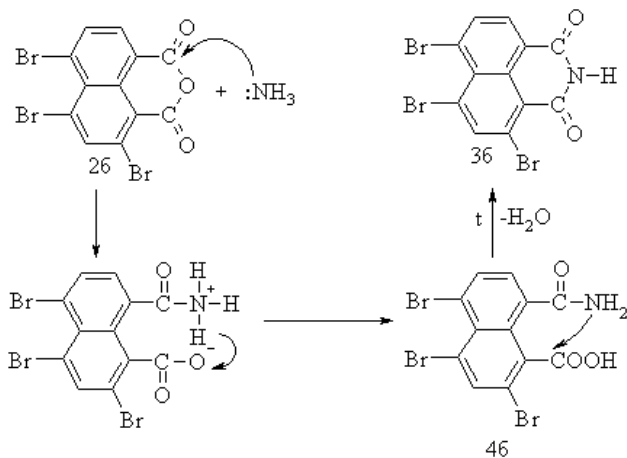
3,5-Дибромонафталимид (**3a**) и 2,4,5-трибромонафталимид (**3б**) получали аммонолизом соответствующих ангидридов водным раствором аммиака, используя методику синтеза 4-галогенозамещённых нафталимидов, приведённую в работе [6].

Схема 3



Образование нафталимидного цикла протекает в несколько стадий, показанных на примере 2,4,5-трибромонафталевого ангидрида (**36**) на схеме 4. На первой стадии нуклеофил – молекула аммиака атакует электрофильный атом углерода карбонильной группы с раскрытием ангидридного цикла и последующей миграцией протона с образованием моноамида 1,8-нафталиндикарбоновой кислоты (**46**). Далее атом азота амидной группы атакует атом углерода карбоксильной группы с образованием шестичленного имидного цикла и отщеплением молекулы воды.

Схема 4



На стадии раскрытия ангидридного цикла ангидрид выдерживали с водным раствором аммиака при комнатной температуре для предотвращения потерь аммиака. Далее смесь нагревали на водяной бане при 80 °С для прохождения реакции циклизации моноамида нафталевой кислоты (**46**).

Полученный 2,4,5-трибромонафталимид (**36**) по данным ИК спектроскопии содержал в качестве примеси непрореагировавший исходный 2,4,5-трибромонафталевый ангидрид (**26**). Дополнительное время аммонолиза не привело к полному превращению ангидрида в имид. Для отделения ангидрида от имида смесь обработали 2%-ным водным раствором едкого натра, чтобы имид остался в твердой фазе, а ангидрид превратился в водорастворимую натриевую соль соответствующей кислоты.

ющей нафталевой кислоты. В результате был получен хроматографически чистый 2,4,5-трибромонафталимид (**3б**) с выходом 67% в виде светло-жёлтых кристаллов с т.пл. > 300°C.

3,5-Дибромонафталимид (**3а**) был получен с выходом 90 % в виде светло-жёлтых кристаллов с т.пл. 292-293 °С.

Строение 3,5-дибромонафталимид (**3а**) и 2,4,5-трибромонафталимид (**3б**) было подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии.

В ИК спектрах имидов **3а** и **3б** наблюдаются две интенсивные полосы поглощения при 1720 и 1695 см⁻¹ соответственно, которые обусловлены валентными колебаниями карбонильных групп имидного цикла. Наличие NH-связи в имидах подтверждается поглощением в области 3170 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H полностью подтверждают строение соответствующих имидов **3а** и **3б**. В спектре ЯМР ¹H 3,5-дибромонафталимид (**3а**) сигналы протонов Н² и Н⁴ наблюдаются в виде синглетов при 8.5 м.д. и 8.64 м.д. соответственно, сигналы протонов Н⁶ и Н⁷ – в виде дублетов при 8.18 м.д. и 8.32 м.д. соответственно с константой спин-спинового взаимодействия J_{67} 7.6 Гц. В спектре ЯМР ¹H 2,4,5-трибромонафталимид (**3б**) сигнал протона Н³ наблюдается в виде синглета при 8.9 м.д., сигналы протонов Н⁶ и Н⁷ – в виде дублетов при 8.29 м.д. и 8.45 м.д. соответственно с константой спин-спинового взаимодействия J_{67} 7.6 Гц. Сигнал имидного протона соединений **3а** и **3б** проявляется как уширенный синглет в области 11.92 и 11.95 м.д., соответственно.

Таким образом, нами показано, что ранее не описанные в литературе 3,5-дибромонафталимид и 2,4,5-трибромонафталимид могут быть получены аммонолизом 3,5-дибromo- и 2,4,5-трибромонафталевых ангидридов водным раствором аммиака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. Моно- и бифлуорофоры. Харьков: Институт монокристаллов, 2002. – С.370-376.
2. Domaille D.W., Que E.L., Chang C.J. Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals // Nature Chemical Biology. – 2008. – №4. – P. 168-175. <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio0808-507>
3. Tan S., Yin H., Chen Z. Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – V.62, No 4. – P. 130-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039>
4. Negwer M., Scharnow H.-G. Organic-chemical drugs and their synonyms. 8th edition. – Weinheim: Wiley-VCH. – 2001. – 4228 p.
5. Дашевский М.М., Петренко Г.П. О строении некоторых полибромпроизводных аценафтена. I. // Сб. статей по общей химии. – 1953. – Т. 1. – С. 630-637.
6. Аникин В.Ф., Федько Н.Ф. Ионактивные производные нафталимид // Журн. орг. химии. – 2006. – Т. 47, № 1. – С. 81 – 84.
7. Анікін В.Ф., Федько Н.Ф. Синтез проміжних продуктів ацилювання первинних амінів нафталевими ангідридами // Вісн. Одеськ. нац. унів. Хімія. – 2003. – Т. 8, № 7. – С. 40-45.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2016

Н. Ф. Федько¹, В. Ф. Анікін¹, В. В. Ведута¹, М. Фадель²

¹Одеський національний університет імені І.І.Мечникова
вул. Дворянська, 2, 65026, Одеса; e-mail: fedko@onu.edu.ua

²Університет Тріполі, факультет медичної технології, Тріполі, Лівія

СИНТЕЗ ІМІДІВ 3,5-ДИБРОМО- І 2,4,5-ТРИБРОМО-1,8-НАФТАЛІНДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Окисленням 1,5,7-трибромоаценафтилену і 3,5,6-трибромоаценафтилену отримані ангідриди 3,5-дибромо- і 2,4,5-трибромо-1,8-нафталіндикарбоновых кислот, аммоноліз яких водним розчином амоніаку приводить до неописаних в літературі 3,5-дибромо- і 2,4,5-трибромонафталімідів.

Ключові слова: аценафтен, 1,8-нафталіндикарбонова кислота, нафталевий ангідрид, нафталімід, аммоноліз.

N. F. Fed'ko¹, V. F. Anikin¹, V. V. Veduta¹, M. Fadel²

¹I. I. Mechnikov Odessa National University, Department of Organic Chemistry,
Dvoryanskaya St. 2., Odessa, 65026, Ukraine; e-mail: fedko@onu.edu.ua

²Tripoli University, Faculty of Medical Technology, Tripoli, Libya

SYNTHESIS OF 3,5-DIBROMO- AND 2,4,5-TRIBROMO-1,8-NAPHTHALIMIDES

3,5-Dibromo-1,8-naphthalic acid and 2,4,5-tribromo-1,8-naphthalic acid were synthesized by oxidation of 1,5,7-tribromoacenaphthylene and 3,5,6-tribromoacenaphthylene by sodium dichromate in anhydrous acetic acid. The obtained naphthalic acids were heated for 2 hours at 110 °C, at which the acids were completely converted to corresponding naphthalic anhydrides with the overall yields of 53% and 45% respectively. Anhydrides were crystallized from acetic anhydride to form white needle crystals with melting points 207.5-208 °C and 222-223 °C for 3,5-dibromo-1,8-naphthalic anhydride and 2,4,5-tribromo-1,8-naphthalic anhydride respectively.

3,5-Dibromo-1,8-naphthalimide and 2,4,5-tribromo-1,8-naphthalimide were obtained by ammonolysis of corresponding anhydrides with aqueous ammonia solution. Formation of naphthalimide cycle takes place in several stages. At the first step ammonia molecule attacks the electrophilic carbon atom of carbonyl group with opening of the anhydride cycle following with proton migration from nitrogen to oxygen atom to form the monoamide of 1,8-naphthalenedicarboxylic acid. Further, the nitrogen atom of the amide group attacks the carbon atom of the carboxylic group to form a six-membered imide ring with cleaving the water molecule. Thus, the first stage of ammonolysis was carried out at room temperature to avoid the ammonia evaporation, the further cyclization reaction was carried out at 80 °C.

3,5-Dibromo-1,8-naphthalimide has been obtained by this procedure with the yield of 90 % as light yellow crystals with melting point 292-293 °C. In case of 2,4,5-tribromo-1,8-naphthalimide the product contained some unreacted 2,4,5-tribromo-1,8-naphthalic anhydride as impurity. The reaction mixture was treated with a 2% aqueous solution of sodium hydroxide to remove anhydride impurity. Target 2,4,5-tribromo-1,8-naphthalimide was obtained with the yield of 67 % as light yellow crystals with melting point > 300 °C.

The structure of the synthesized naphthalimide derivatives has been confirmed by IR and NMR ¹H spectroscopy.

Key words: acenaphthene, 1,8-naphthalenedicarboxylic acid, naphthalic anhydride, naphthalimide, ammonolysis.

REFERENCES

1. Krasovitsky B.M., Afanasiadi L.M. *Mono and bi-fluorophores*. Kharkiv: Institution for Single Crystals, 2002, pp. 370-376.
2. Domaille D.W., Que E.L., Chang C.J. *Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals*. Nature Chemical Biology, 2008, no 4, pp. 168-175. <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio0808-507>
3. Tan S., Yin H., Chen Z. *Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation*. European J. Medic. Chem., 2013, vol. 62, no 4, pp. 130-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039>
4. Negwer M., Scharnow H.-G. *Organic-chemical drugs and their synonyms*. 8th edition. Weinheim: Wiley-VCH., 2001, 4228 p.
5. Dashevskiy M.M., Petrenko G.P. *O stroenii nekotoryih polibromproizvodnyih atsenaftena. I*. Sb. statey po obschey himii., 1953, vol. 1, pp. 630-637. (in Russian).
6. Anikin V.F., Fed'ko N.F. *Tetraalkylammonium salts of naphthimide and its halo and nitro derivatives*. Russ. J. Appl. Chem., 2006, vol.79, no 3, pp. 411-415. <http://dx.doi.org/10.1134/s1070427206030153>
7. Anikin V.F., Fed'ko N.F. *Synthesis of intermediate products by acylation of primary amines with naphthalic anhydrides*. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2003, vol. 8, no 7, pp. 40-45. (in Russian).