

УДК 547.658.2

Н. Ф. Федько, В. Ф. Анікін, В. В. Ведута, В. В. Станкевич, А. В. БалацькаОдеський національний університет імені І. І. Мечникова
вул. Дворянська, 2, 65026, Одеса; e-mail: fedko@onu.edu.ua**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПРОДУКТІВ ІМІДУВАННЯ
МОНОЗАМІЩЕНИХ ТА ДИЗАМІЩЕНИХ НАФТАЛЕВИХ
АНГІДРИДІВ ПАРА-АМІНОБЕНЗОЙНОЮ КИСЛОТОЮ**

Синтезовані 4-монозаміщені та 4,5-дизаміщені N-(4-карбоксифеніл)нафталіміди імідуванням відповідних 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених нафталевих ангідридів пара-амінобензойною кислотою з виходами 75–85%. Результати комп'ютерного скринінгу синтезованих сполук з використанням інтернет-сервісу PASS Online підтверджують широкий спектр біологічної активності синтезованих сполук, що робить їх перспективними для подальшого біологічного тестування.

Ключові слова: аценафтен, нафталевий ангідрид, пара-амінобензойна кислота, нафталімід, імідування.

Похідні іміду нафталевої кислоти є важливим класом органічних люмінофорів, які знайшли широке застосування як оптичні відбілювачі, лазерні барвники, флуоресцентні зонди, оптичні сенсори на різноманітні катіони та аніони [1–5]. Ряд заміщених нафталімідів запатентований як субстанції протиракових препаратів [6, 7].

Поява новітніх технологій та областей практичного застосування вимагає створення люмінесцентних речовин зі специфічними властивостями, однією з яких є можливість ефективного зв'язування люмінофору з біологічними об'єктами. З іншого боку, активно ведеться пошук нових лікарських засобів із заданими фармакологічними властивостями модифікацією відомих біологічно активних речовин новими фармакофорами з подальшим дослідженням їх біологічної активності. Тому актуальним є отримання люмінесцентних похідних нафталіміду, які здатні до зв'язування з аміногрупами біологічних об'єктів завдяки наявності карбоксильної групи в бічному ланцюзі та є біологічно активними речовинами.

Враховуючи вищевикладене, метою даного дослідження стало отримання та вивчення властивостей продуктів взаємодії 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених нафталевих ангідридів з пара-амінобензойною кислотою (вітаміном B₁₀), яка є розповсюдженою в природі речовиною з широким спектром біологічної активності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для синтезованих сполук ЯМР ¹H спектри виміряні на спектрометрі BRUKER WM 400 з робочою частотою 400 МГц, розчинник DMSO-d₆, еталон-TMS. ІЧ спектри сполук отримані на спектрометрі Perkin Elmer Frontier 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. Вихідні 5-монозаміщені та 5,6-дизаміщені аценафтени (**1a-e**) синтезували згідно методик, приведених у [8, 9], 4-монозаміщені та 4,5-дизаміщені нафталеві ангідриди (**2a-e**) – згідно методик, приведених у [10].

4-Хлоро-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3a). Розчин 1 г (4.3 ммоль) 4-хлоронафталенового ангідриду та 1.18 г (8.6 ммоль) *n*-амінобензойної кислоти в 25 мл безводної оцтової кислоти кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 24 год до зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці ТШХ. Реакційну суміш розбавили водою в 4 рази, осад, який випав, відфільтрували, промили водою, сушили при 120 °С. Отримали 1.25 г (83%) продукту в вигляді кристалів світло-жовтого кольору з т.пл. 322–324 °С. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3204, 2947, 2914, 1702 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1658 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1593, 1560, 1437, 1386, 1368, 1269, 1230, 1216, 1175, 1134, 1037, 854, 807, 741. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.92 (br s, COOH), 8.61–8.66 (m, 2H) (H⁵+H⁷), 8.38 (d, $J_{23}=7.8$ Hz, 1H) (H²), 8.29 (d, $J_{23}=7.8$ Hz, 1H) (H³), 8.10 (d, $J_{2,3'}=8.3$ Hz, 2H) (H^{3'}), 8.07 (dd, $J_{56}=8.4$, $J_{67}=7.6$, 1H) (H⁶), 7.55 (d, $J_{2,3'}=8.3$ Hz, 2H) (H^{2'}).

4-Бromo-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3б). Синтезували аналогічно сполуці **3a**, використовуючи 1 г (3.6 ммоль) 4-бромонафталенового ангідриду та 1 г (7.2 ммоль) *n*-амінобензойної кислоти в 25 мл безводної оцтової кислоти. Суміш кип'ятили впродовж 24 год. Отримали 1.15 г (80%) продукту в вигляді кристалів світло-жовтого кольору з т.пл. 313–315 °С. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3224, 2948, 2918, 1704 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1660 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1590, 1562, 1434, 1368, 1270, 1216, 1178, 1130, 1038, 854, 810. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 13.04 (br s, COOH), 8.42–8.45 (m, 2H) (H⁵+H⁷), 8.04 (d, $J_{23}=7.8$, 1H) (H²), 7.95 (d, $J_{23}=7.8$, 1H) (H³), 7.91 (d, $J_{2,3'}=7.8$, 2H) (H^{3'}), 7.81 (d, $J_{2,3'}=7.8$ Hz, 2H) (H^{2'}), 7.78 (dd, $J_1=8.6$, $J_2=7.6$, 1H) (H⁶).

4-Нітро-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3в). Синтезували аналогічно сполуці **3a**, використовуючи 1 г (4.1 ммоль) 4-нітронафталенового ангідриду та 1.12 г (8.2 ммоль) *n*-амінобензойної кислоти в 25 мл безводної оцтової кислоти. Суміш кип'ятили впродовж 24 год. Отримали 1.25 г (85%) продукту в вигляді кристалів жовтого кольору з т.пл. 325–327 °С. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3218, 2940, 2912, 1702 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1662 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1548 (ν_{NO_2}), 1445, 1373, 1352 (ν_{NO_2}), 1272, 1180, 1130, 1038. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.90 (br s, COOH), 9.20 (d, $J_{56}=7.6$, 1H) (H⁵), 8.62 (d, $J_{57}=7.6$, 1H) (H⁷), 8.55 (d, $J_{23}=8.4$, 1H) (H²), 8.48 (d, $J_{23}=8.4$, 1H) (H³), 8.11 (dd, $J_1=7.6$, $J_2=7.6$, 1H), (H⁶), 8.04 (d, $J_{2,3'}=7.6$, 2H) (H^{3'}), 7.38 (d, $J_{2,3'}=7.8$ Hz, 2H) (H^{2'}).

4,5-Дихлоро-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3г). Розчин 0.1 г (0.37 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду та 0.1 г (0.74 ммоль) *n*-амінобензойної кислоти в 25 мл безводної оцтової кислоти кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 48 год до зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці ТШХ. Реакційну суміш розбавили водою в 4 рази, осад, який випав, відфільтрували, промили водою, сушили при 120 °С. Отримали 0.11 г (78%) продукту в вигляді кристалів світло-жовтого кольору з т.пл. > 350 °С. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3212, 2942, 2912, 1704 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1658 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1595, 1560, 1384, 1268, 1216, 1138, 1039, 856, 809,

740. ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.94 (br s, COOH), 8.48 (d, $J_{23} = 8.4$, 2H) (H^2), 8.04 (d, $J_{2,3'} = 7.6$, 2H) ($\text{H}^{3'}$), 7.89 (d, $J_{23} = 8.4$, 2H) (H^3), 7.38 (d, $J_{2,3'} = 7.6$ Hz, 2H) (H^2).

4,5-Дибромо-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3д). Синтезували аналогічно сполуці **3г**, використовуючи 0.1 г (0.28 ммоль) 4,5-дибромонафталевого ангідриду та 0.08 г (0.56 ммоль) *n*-амінобензойної кислоти в 25 мл безводної оцтової кислоти. Суміш кип'ятили впродовж 48 год. Отримали 0.1 г (75%) продукту в вигляді кристалів світло-жовтого кольору з т.пл. $> 350^\circ\text{C}$. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3221, 2945, 2916, 1704 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1662 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1594, 1560, 1436, 1368, 1272, 1216, 1180, 1038, 850, 812. ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.98 (br s, COOH), 8.43 (d, $J_{23} = 8.0$, 2H) (H^2), 8.40 (d, $J_{23} = 8.0$, 2H), 8.04 (d, $J_{2,3'} = 7.6$, 2H) ($\text{H}^{3'}$), 7.38 (d, $J_{2,3'} = 7.6$ Hz, 2H) (H^2).

4,5-Динітро-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3е). Синтезували аналогічно сполуці **7а**, використовуючи 0.1 г (0.35 ммоль) 4,5-динітронафталевого ангідриду та 0.09 г (0.7 ммоль) *n*-амінобензойної кислоти в 25 мл безводної оцтової кислоти. Суміш кип'ятили впродовж 48 год. Отримали 0.12 г (80%) продукту в вигляді кристалів помаранчевого кольору з т.пл. $> 350^\circ\text{C}$. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3216, 2942, 2909, 1702 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1664 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1547 (ν_{NO_2}), 1443, 1370, 1350 (ν_{NO_2}), 1270, 1184, 1132, 1038. ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.92 (br s, COOH), 8.80 (d, $J_{23} = 8.4$, 2H) (H^2), 8.76 (d, $J_{23} = 8.4$, 2H) (H^2), 8.02 (d, $J_{2,3'} = 7.6$, 2H) ($\text{H}^{3'}$), 7.38 (d, $J_{2,3'} = 7.6$ Hz, 2H) (H^2).

4-Аміно-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3є). До суспензії 1 г (2.8 ммоль) *n*-карбоксифеніл-4-нітронафталіміду в 30 мл етанолу та 15 мл води додали 1.95 г (11 ммоль) дитіоніту натрію. Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником 2 години, далі відігнали приблизно половину розчинника, осад відфільтрували, сушили на повітрі. Отримали 1 г сирого продукту помаранчевого кольору, який очищали переосадженням: до сполуки додали 50 мл насиченого водного розчину карбонату натрію, довели до кипіння та відфільтрували осад, що не розчинився. Фільтрат нейтралізували розведеною соляною кислотою, осад відфільтрували, промили етанолом, сушили на повітрі. Отримали 0.8 г (87%) кристалічного продукту помаранчевого кольору з т.пл. $333\text{--}335^\circ\text{C}$. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3178, 2958, 1713 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1670 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1620 (δ_{NH}), 1575, 1484, 1407, 1351, 1259, 1210, 1127, 1087, 1055, 1026, 809, 749. ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.84 (br s, COOH), 8.39 (d, $J_{56} = 7.6$, 1H) (H^5), 8.34 (d, $J_{57} = 7.6$, 1H) (H^7), 8.24 (d, $J_{23} = 8.0$, 1H) (H^2), 8.04 (d, $J_{2,3'} = 7.6$, 2H) ($\text{H}^{3'}$), 7.78 (dd, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 7.6$, 1H), (H^6), 7.38 (d, $J_{2,3'} = 7.8$ Hz, 2H) (H^2), 7.22 (d, $J_{23} = 8.0$, 1H) (H^3), 6.2 (s, 2H) (NH_2).

4,5-Діаміно-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3ж). Синтезували аналогічно сполуці **3є**, використовуючи 0.3 г (0.75 ммоль) *n*-карбоксифеніл-4,5-динітронафталіміду в 15 мл етанолу і 5 мл води та 1 г (1.57 ммоль) дитіоніту натрію. Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником 4 години. Отримали 0.2 г (77%) кристалічного продукту помаранчевого кольору з т.пл. $> 350^\circ\text{C}$. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3170, 2949, 1712 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1672 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1624 (δ_{NH}), 1570, 1407, 1354, 1210, 1128, 1090, 1026, 810. ^1H NMR (DMSO- d_6): 12.90 (br s, COOH), 8.22 (d, $J_{23} = 8.4$, 2H) (H^2), 7.21 (d, $J_{23} = 8.4$, 2H) (H^3), 8.04 (d, $J_{2,3'} = 7.6$, 2H) ($\text{H}^{3'}$), 7.39 (d, $J_{2,3'} = 7.6$ Hz, 2H) (H^2), 6.22 (s, 2H) (NH_2).

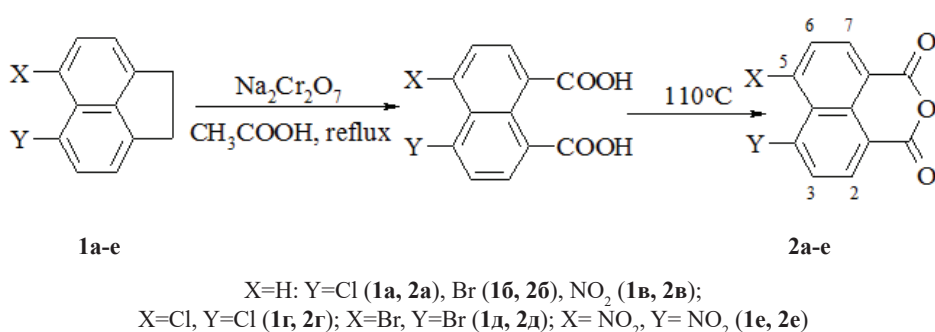
4-Диметиламіно-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (3з). До суспензії 1 г (2.1 ммоль) 4-бромо-N-(4-карбоксифеніл)нафталіміду в 10 мл диметилформа-

міду додали 5 мл 40% водного розчину диметиламіну. Суміш нагрівали при 120 °С протягом 10 год, далі додали 50 мл води, осад, який випав, відфільтрували, промили водою, сушили при 120 °С. Отримали 0.65 г (85%) продукту кристалічного продукту помаранчевого кольору з т.пл. 315–318 °С. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3370, 2941, 2810, 1705 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1656 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1591, 1566, 1394, 1352, 1256, 1224, 1163, 1125, 1120, 750. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 12.80 (br s, COOH), 8.41 (d, J_{56} = 7.6, 1H) (H⁵), 8.37 (d, J_{57} = 7.6, 1H) (H⁷), 8.22 (d, J_{23} = 8.0, 1H) (H²), 8.05 (d, $J_{2'3'}$ = 7.6, 2H) (H^{3'}), 7.79 (dd, J_1 = 7.6, J_2 = 7.6, 1H), (H⁶), 7.37 (d, $J_{2'3'}$ = 7.8 Hz, 2H) (H^{2'}), 7.20 (d, J_{23} = 8.0, 1H) (H³), 6.2 (s, 6H) (CH₃).

Результати та їх обговорення

Як субстрати для вивчення особливостей одержання 4-карбоксифенілнафталімідів були обрані 4-хлоро-, 4-бромо-, 4-нітронафталеві ангідриди та 4,5-дихлоро-, 4,5-дибромо-, 4,5-динітронафталеві ангідриди (**2a-e**). Дані речовини були окисненням відповідних 5-монозаміщених та 5,6-дизаміщених аценафтенів (**1a-e**) (схема 1).

Схема 1
Scheme 1



4-Галогено- і 4-нітрозаміщені N-карбоксифенілнафталімід (**3a-в**) та 4,5-дигалогено- і 4,5-динітрозаміщені N-карбоксифенілнафталімід (**3г-е**) отримували взаємодією відповідних заміщених нафталевих ангідридів (**2a-e**) з двохкратним надлишком *n*-амінобензойної кислоти при кип'ятінні в безводній оцтовій кислоті (схема 2):

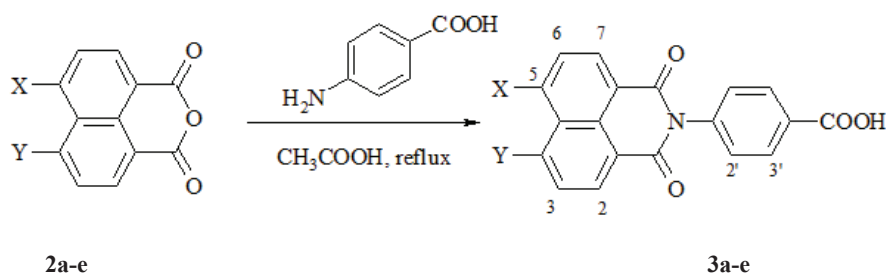
Перебіг реакції імідування контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії за зникненням плями вихідного нафталевих ангідриду. Виходи реакції складають 75–85%.

Отримані 4-хлоро-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3a**) та 4,5-дихлоро-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3г**) є кристалічними речовинами світло-жовтого кольору, з температурами плавлення 322–324 °С та >350 °С відповідно, що люмінесціюють в блакитній області спектру. 4-Бромо-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3б**) та 4,5-дибромо-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3д**) є кристалічними речовинами світло-жовтого кольору, з температурами плавлення 313–315 °С та >350 °С відповідно, що люмінесціюють в блакитній області спектру. 4-Нітро-N-

(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3в**) та 4,5-динітро-*N*-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3е**) є кристалічними речовинами яскраво жовтого кольору, з температурами плавлення 325–327 °С та >350 °С відповідно. На відміну від хлоро- та бромозаміщених *N*-карбоксифенілнафталімідів сполуки **3в** і **3е**, що містять нітрогрупу в нафталіновому ядрі, не люмінесціюють.

Схема 2

Scheme 2



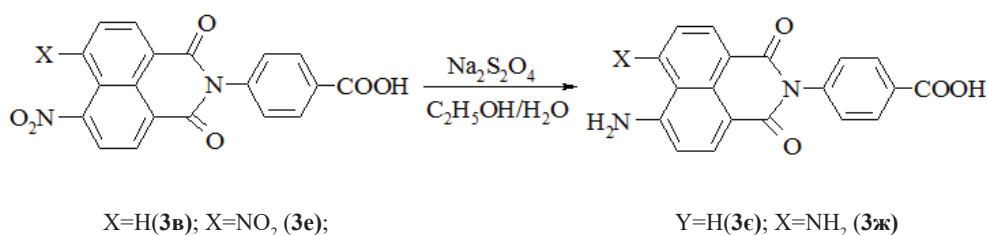
X=H: Y=Cl (**2a**, **3a**), Br (**2б**, **3б**), NO₂ (**2в**, **3в**);
X=Cl, Y=Cl (**2г**, **3г**); X=Br, Y=Br (**2д**, **3д**); X=NO₂, Y=NO₂ (**2е**, **3е**)

4-Аміно-*N*-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3е**) та 4,5-діаміно-*N*-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3ж**) було отримано відновленням 4-нітро-*N*-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3в**) та 4,5-динітро-*N*-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3е**). Як відновник використовували дитіоніт натрію в водно-спиртовому середовищі (схема 3):

Виходи продуктів **3е** та **3ж** склали 87% та 77% відповідно.

Схема 3

Scheme 3

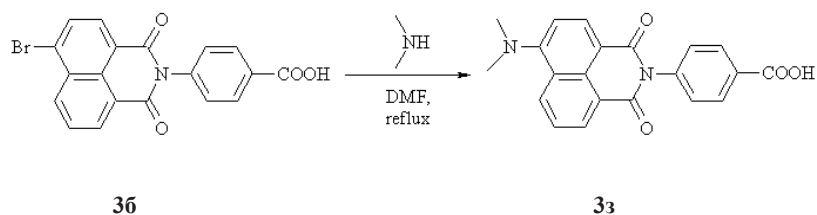


Отримані 4-аміно-*N*-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3е**) та 4,5-діаміно-*N*-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3ж**) є кристалічними речовинами помаранчевого кольору, з температурами плавлення 323–324 °С та >350 °С відповідно, що люмінесціюють в помаранчевій області спектру.

4-Диметиламіно-N-(4-карбоксифеніл)нафталімід (**3з**) отримували заміщенням бромом в 4-бромо-N-(4-карбоксифеніл)нафталіміді на диметиламіногрупу (схема 4).

Схема 4

Scheme 4



Будову синтезованих сполук **3а-з** було підтверджено методами ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії (дані спектрів приведені в методиках проведення експерименту).

В ІЧ спектрах отриманих карбоксифенілнафталімідів спостерігається інтенсивна смуга поглинання при $1670\text{--}1680\text{ см}^{-1}$, яка відповідає коливанням карбонільної групи імідного фрагменту. Смуга поглинання карбоксилу --COOH групи спостерігається при $1700\text{--}1715\text{ см}^{-1}$. Дві інтенсивні смуги поглинання при $1548\text{--}1550\text{ см}^{-1}$ та при $1352\text{--}1354\text{ см}^{-1}$ в ІЧ спектрах сполук **3в** та **3е** відповідають асиметричним та симетричним валентним коливанням нітрогрупи. Широка смуга поглинання при $\sim 3200\text{--}3300\text{ см}^{-1}$, яка присутня в ІЧ спектрах всіх синтезованих сполук, відповідає валентним коливанням зв'язку O--H карбоксильних груп, для аміносполук **3ж** та **3є** ця смуга перекривається зі смугою поглинання валентних коливань зв'язку N--H первинних аміногруп.

Спектри ЯМР ^1H повністю підтверджують будову всіх синтезованих сполук. Сигнали ароматичних протонів нафталінового фрагменту знаходяться в більш слабкому полі порівняно з сигналами протонів фенільного фрагменту та проявляються в вигляді чотирьох дублетів та одного дублету дублетів для монозаміщених сполук **3а-в** та в вигляді двох дублетів для дизаміщених сполук **3г-е** при $8.0\text{--}9.0$ м.д., з константами спин-спінової взаємодії $7.6\text{--}8$ Гц, характеристичні для ряду похідних нафталевих ангідридів та нафталімідів. Протони H^2 та H^3 фенільного фрагменту проявляються в вигляді двох дублетів при $7.83\text{--}7.85$ та $8.05\text{--}8.10$ м.д., відповідно. Сигнали протонів аміногруп сполук **3є** та **3ж** спостерігаються в вигляді синглету при 4.2 м.д. Сигнал протонів двох метильних груп диметиламінозаміщеної сполуки **3з** спостерігається в вигляді синглету при 3.1 м.д. Сигнал протону карбоксильної групи для всіх синтезованих сполук знаходиться в слабкому полі при $12.3\text{--}12.4$ м.д. та має вигляд широкого синглету.

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих під час досліджень сполук було здійснено з використанням комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), принцип роботи якої ґрунтується на аналізі залежності "структура-активність" для речовин з навчальної вибірки, яка містить понад 35000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відо-

мих лікарських препаратів і фізіологічно активні сполуки), дані про яких постійно поповнюються новими результатами біологічної активності сполук, опублікованими у науково-технічній літературі та численних базах даних, а також інформацією з неопублікованих документів [11]. Результати скринінгу з зазначенням п'яти видів біологічної активності з найбільшою ймовірністю їх наявності (P_a) наведено у таблиці.

Таблиця

**Прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук
з використанням інтернет-сервісу PASS Online**

Table

**Synthesized compounds biological activity predicted screening
using the PASS Online Internet service**

№	P_a	P_i	Активність
3а	0.882	0.004	2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor
	0.877	0.008	Chlordecone reductase inhibitor
	0.870	0.003	L-glutamate oxidase inhibitor
	0.866	0.004	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monooxygenase inhibitor
	0.861	0.003	Spermidine dehydrogenase inhibitor
3б	0.919	0.003	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0.838	0.005	Glutathione thiolesterase inhibitor
	0.814	0.004	Centromere associated protein inhibitor
	0.796	0.007	Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor
	0.794	0.009	Pullulanase inhibitor
3в	0.919	0.003	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0.919	0.003	Arylacetonitrilase inhibitor
	0.913	0.002	Arylalkyl acylamidase inhibitor
	0.912	0.002	Spermidine dehydrogenase inhibitor
	0.911	0.002	Aldehyde dehydrogenase (pyrroloquinoline-quinone) inhibitor
3г	0.882	0.004	Arylacetonitrilase inhibitor
	0.849	0.004	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
	0.838	0.004	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0.819	0.003	3-Hydroxybenzoate 4-monooxygenase inhibitor
	0.817	0.005	Glutathione thiolesterase inhibitor

Продовження таблиці

№	P _a	P _i	Активність
Зд	0.898	0.004	Taurine dehydrogenase inhibitor
	0.878	0.002	Camphor 1,2-monooxygenase inhibitor
	0.835	0.003	Magnesium-protoporphyrin IX monomethyl ester (oxidative) cyclase inhibitor
	0.828	0.003	Sulfite oxidase inhibitor
	0.819	0.004	Methylumbelliferyl-acetate deacetylase inhibitor
Зе	0.891	0.006	Chlordecone reductase inhibitor
	0.884	0.002	L-glutamate oxidase inhibitor
	0.881	0.003	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor
	0.876	0.003	Creatininase inhibitor
	0.860	0.003	Spermidine dehydrogenase inhibitor
Зе	0.915	0.004	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0.836	0.005	Glutathione thiolesterase inhibitor
	0.827	0.004	Centromere associated protein inhibitor
	0.818	0.005	Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor
	0.827	0.019	Testosterone 17 β -dehydrogenase (NADP ⁺) inhibitor
Зж	0.920	0.002	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0.918	0.003	Arylacetonitrilase inhibitor
	0.915	0.004	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0.913	0.002	Arylalkyl acylamidase inhibitor
	0.912	0.002	Aldehyde dehydrogenase (pyrroloquinoline-quinone) inhibitor
Зз	0.881	0.005	Arylacetonitrilase inhibitor
	0.866	0.003	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
	0.855	0.004	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0.817	0.004	Pterin deaminase inhibitor
	0.812	0.003	3-Hydroxybenzoate 4-monooxygenase inhibitor

Таким чином, показано, що 4-монозаміщені та 4,5-дизаміщені N-карбоксифеніл-нафталіміди можуть бути синтезовані з високими виходами взаємодією відповідних 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених нафталевих ангідридів з *para*-амінобензойною кислотою. Результати комп'ютерного скринінгу синтезованих сполук з використанням інтернет-сервісу PASS Online підтверджують широкий спектр біологічної активності N-(4-карбоксифеніл)нафталімідів, що робить їх перспективними для подальшого біологічного тестування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Grabchev I., Konstantinova T. Synthesis of some polymerisable 1,8-naphthalimide derivatives for use as fluorescent brighteners // Dyes and Pigments.– 1997.– Vol. 33, N3.– P. 197–203. [https://doi.org/10.1016/S0143-7208\(96\)00053-8](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(96)00053-8)
2. Martin E., Weigand R., Pardo A. Solvent dependence of the inhibition of intramolecular charge-transfer in N-substituted 1,8-naphthalimide derivatives as dye lasers // J. Lumin.– 1996.– Vol. 68, N2–4.– P. 157–164. [https://doi.org/10.1016/0022-2313\(96\)00008-7](https://doi.org/10.1016/0022-2313(96)00008-7)
3. Siegers C., Olah B., Würfel U., Hohl-Ebinger J., Hinsch A., Haag R. Donor–acceptor-functionalized polymers for efficient light harvesting in the dye solar cell // Sol. Energy Mater. Sol. Cells.– 2009.– Vol. 93, N5.– P. 552–563. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2008.11.038>
4. Lin H.H., Chan Y.C., Chen J.W., Chang C.C. Aggregation-induced emission enhancement characteristics of naphthalimide derivatives and their applications in cell imaging // J. Mater. Chem.– 2011.– Vol. 21, N9.– P. 3170–3177. <http://dx.doi.org/10.1039/C0JM02942D>
5. Tu G., Zhou Q., Cheng Y., Geng Y., Wang L., Ma D., Jing X., Wang F. Synthesis and properties of polyfluorenes containing 1,8-naphthalimide moieties for white electroluminescence // Synth. Met.– 2005.– Vol. 152, N1–3.– P. 233–236. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2005.07.236>
6. Camacho M.A., Torres A.I., Gill M.E. Qualitative and Quantitative Determination of Two New Antitumor Agents from 1,8-Naphthalimides in Tablets // Arzneimittel Forschung – Drug Res.– 1994.– Vol. 44, N5.– P. 659–662.
7. Tan S., Yin H., Chen Z. Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation // Eur. J. Med. Chem.– 2013.– Vol. 62, N4.– P. 130–138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039>
8. Даишевский М. М. Аценафтен.– М.: Химия, 1966.– 460 с.
9. Niefeld J.P., Schwiderski R.L., Gonnella T.P., Rasmussen S.C. Structural Effects on the Electronic Properties of Extended Fused-Ring Thieno[3,4-*b*]pyrazine Analogues // J. Org. Chem.– 2011.– Vol. 76, N15.– P. 6383–6388. <https://doi.org/10.1021/jo200850w>
10. Федько Н. Ф., Шевченко М. В., Мокруха І. С., Ведута В. В. Синтез та властивості тетраоктиламонійних солей 4,5-дизаміщених нафталімідів // Вісник ОНУ. Хімія, 2018.– Т. 23, № 2.– С. 77–85. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2\(66\).132047](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2(66).132047)
11. Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Глориозова Т. А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online // Химия гетероциклических соединений.– 2014.– Т. 46, № 3.– С. 485–499. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>

Стаття надійшла до редакції 25.11.2021

Н. Ф. Федько, В. Ф. Анікін, В. В. Ведута, В. В. Станкевич, А. В. Балацька
Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова
ул. Дворянская, 2, 65026, Одесса; e-mail: fedko@onu.edu.ua

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ИМИДИРОВАНИЯ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ И ДИЗАМЕЩЕННЫХ НАФТАЛЕВЫХ АНГИДРИДОВ ПАРА-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ

Имидированием соответствующих 4-монозамещенных и 4,5-дизамещенных нафталевых ангидридов *пара*-аминобензойной кислотой синтезированы 4-монозамещенные и 4,5-дизамещенные N-(4-карбоксифенилнафталимиды) с выходами 75–85%. Результаты компьютерного скрининга синтезированных соединений с использованием интернет-сервиса PASS Online подтверждают широкий спектр биологической активности синтезированных соединений, что делает их перспективными для дальнейшего биологического тестирования.

Ключові слова: аценафтен, нафталевый ангидрид, *пара*-аминобензойная кислота, нафталимид, имидование.

N. F. Fed'ko, V. F. Anikin, V. V. Veduta, V. V. Stankevich, A. V. Balatska
Odessa I. I. Mechnikov National University
Dvoryanskaya St. 2, 65026, Odessa, Ukraine; e-mail: fedko@onu.edu.ua

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF IMIDATION PRODUCTS OF MONOSUBSTITUTED AND DISUBSTITUTED NAPHTHALIC ANHYDRIDES WITH *P*-AMINOBENZOIC ACID

4-Monosubstituted and 4,5-disubstituted halogeno- and nitro- N-(4-carboxyphenyl)naphthalimides) were synthesized by imidation of the corresponding 4-monosubstituted and 4,5-disubstituted naphthalic anhydrides with *para*-aminobenzoic acid using acetic acid as solvent with 75–85% yields. 4-Amino-N- (4-carboxyphenyl)naphthalimide and 4,5-diamino-N-(4-carboxyphenyl)naphthalimide were obtained by reduction of corresponding nitrosubstituted N-(4-carboxyphenyl)naphthalimides using sodium dithionite as reducing agent in mixed ethanol-water solvent. The completion of reaction was monitored by thin layer chromatography with disappearance of the spot of the corresponding starting naphthalic anhydride. Starting 4-monosubstituted and 4,5-disubstituted naphthalic anhydrides were obtained by oxidation of corresponding substituted acenaphthenes with sodium dichromate in acetic acid. The synthesized N-carboxyphenylnaphthalimides with chlorine and bromine in positions 4 or 4 and 5 are yellow crystal substances with blue fluorescence; 4-nitro- and 4,5-dinitro-N-carboxyphenylnaphthalimides are orange crystal substances without fluorescence; 4-amino-, 4-dimethylamino and 4,5-diamino-N-carboxyphenylnaphthalimides are orange crystal substances with orange fluorescence. The structure of all the synthesized products was confirmed by IR and NMR¹H spectroscopy. The results of computer screening of the synthesized compounds using the PASS Online Internet service confirm a wide range of biological activity of N-carboxyphenylnaphthalimides, which makes them promising substances for further biological testing.

Keywords: acenaphthene, 1,8-naphthalic anhydride, *p*-aminobenzoic acid, 1,8-naphthalimide, imidation.

REFERENCES

1. Grabchev I., Konstantinova T. *Synthesis of some polymerisable 1,8-naphthalimide derivatives for use as fluorescent brighteners*. Dyes and Pigments, 1997, vol. 33, no 3, pp. 197–203. [https://doi.org/10.1016/S0143-7208\(96\)00053-8](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(96)00053-8)
2. Martin E., Weigand R., Pardo A. *Solvent dependence of the inhibition of intramolecular charge-transfer in N-substituted 1,8-naphthalimide derivatives as dye lasers*. J. Lumin, 1996, vol. 68, no 2–4, pp. 157–164. [https://doi.org/10.1016/0022-2313\(96\)00008-7](https://doi.org/10.1016/0022-2313(96)00008-7)
3. Siegers C., Olah B., Würfel U., Hohl-Ebinger J., Hinsch A., Haag R. *Donor-acceptor-functionalized polymers for efficient light harvesting in the dye solar cell*. Sol. Energy Mater. Sol. Cells, 2009, vol. 93, no 5, pp. 552–563. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2008.11.038>
4. Lin H.H., Chan Y.C., Chen J.W., Chang C.C. *Aggregation-induced emission enhancement characteristics of naphthalimide derivatives and their applications in cell imaging*. J. Mater. Chem, 2011, vol. 21, no 9, pp. 3170–3177. <http://dx.doi.org/10.1039/C0JM02942D>
5. Tu G., Zhou Q., Cheng Y., Geng Y., Wang L., Ma D., Jing X., Wang F. *Synthesis and properties of polyfluorenes containing 1,8-naphthalimide moieties for white electroluminescence*. Synth. Met, 2005, vol. 152, no 1–3, pp. 233–236. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2005.07.236>

6. Camacho M.A., Torres A.I., Gill M.E. *Qualitative and Quantitative Determination of Two New Antitumor Agents from 1,8-Naphthalimides in Tablets*. *Arzneimittel Forschung-Drug Res.*, 1994, vol. 44, no 5, pp. 659–662.
7. Tan S., Yin H., Chen Z. *Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation*. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, vol. 62, no 4, pp. 130–138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039>
8. Dashevskij M. M. *Acenafte*n. Moscow, Himiya, 1966, 460 p. (in Russian)
9. Nietfeld J. P., Schwiderski R. L., Gonnella T. P., Rasmussen S. C. *Structural Effects on the Electronic Properties of Extended Fused-Ring Thieno[3,4-*b*]pyrazine Analogues*. *J. Org. Chem.*, 2011, vol. 76, no 15, pp. 6383–6388. <https://doi.org/10.1021/jo200850w>
10. Fed'ko N. F., Shevchenko M. V., Mokrukha I. S., Veduta V. V. *Synthesis and properties of tetraoctylammonium salts of 4,5-disubstituted naphthalimides*. *Visn. Odes. nac. univ., Him.*, 2018, vol. 23, no 2, pp. 77–85. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2\(66\).132047](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2(66).132047) (in Ukrainian)
11. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. *Prediction of biological activity spectra of organic compounds using web-resource Pass Online*. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2014, vol. 46, no 3, pp. 485–499. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1> (in Russian)