ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА

Факультет хімії та фармації

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

«Синтез та властивості біс-нафталімідів з електронодонорними замісниками в ароматичному ядрі»

«Synthesis and properties of bis-naphthalimides with electron-donating substituents in the aromatic core»

Виконав: здобувач денної форми навчання
спеціальності 102 Хімія
Освітня програма Хімія
Ластеженко Валерій Валерійович

Керівник к.х.н., доц. Надія ФЕДЬКО _____

Рецензент д.х.н., доц. Тетяна КІОСЕ

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
органічної та фармацевтичної хімії
№ ___ від ____._____ 2024 р.

Завідувач(ка) кафедри
_____ Ольга ШЕВЧЕНКО
(підпис) (прізвище,ім'я)

Захищено на засіданні ЕК № _____
протокол № __від ____._____.2024 р.

Оцінка_____/___/_____
(за національною шкалою/шкалою ECTS/ бали)
Голова ЕК
_____ Ольга ШЕВЧЕНКО
(підпис) (прізвище,ім'я)

Одеса 2024

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана на кафедрі органічної та фармацевтичної хімії факультету хімії та фармації Одеського національного університету імені І.І. Мечникова і присвячена розробці методів синтезу, ідентифікації та вивченню властивостей *біс*-нафталімідів з електронодонорними замісниками в положенні 4 нафталенового ядра. Робота є частиною та логічним продовженням наукових досліджень, які проводяться в рамках держбюджетної теми № 301 “Синтез та властивості продуктів конденсації заміщених ангідридів нафталевої кислоти з ароматичними та аліфатичними діамінами” (номер держреєстрації 0120U102722).

Мета роботи: розробка методів синтезу, ідентифікація та вивчення властивостей біядерних похідних нафталіміду з нітрогеновмісними електронодонорними замісниками в положенні 4 нафталенового ядра.

Об'єкти дослідження – продукти взаємодії заміщених в положенні 4 ангідридів нафталевої кислоти з аліфатичними діамінами.

Методи дослідження – сучасні експериментальні методи органічного синтезу, методи УФ, ІЧ, ЯМР ^{1}Н спектроскопії та мас-спектрометрії.

Отримано раніше не описані в літературі *біс*-нафталіміди, які містять електронодонорну вторинну чи третинну аміногрупу в положенні 4 нафталенового ядра та є люмінофорами жовтого свічення. Вивчено різні варіанти “збірки” біядерних нафталімів, засновані на ацилюванні аліфатичних діамінів 4-монозаміщеними нафталевими ангідридами та на алкілуванні 4-монозаміщених нафталімідів дигалогеноалканами. Продемонстровано можливість нуклеофільного заміщення атома галогену в 4-галогенозаміщених *біс*-нафталімідах на нітрогеновмісні електронодонорні групи.

Можлива область застосування: отримання люмінесцентних та біологічно активних речовин – похідних 1,8-нафталіндикарбонової кислоти.

Ключові слова: аценафтен, нафталевий ангідрид, нафталімід, *біс*-нафталімід, люмінесценція.

Кваліфікаційна робота складається з 63 стор. машинописного тексту, 54 використаних джерел літератури, 7 таблиць, 33 рисунків.

ЗМІСТ

Стор.

ВСТУП……4

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……....5

Флуоресцентні хемосенсори на основі нафталіміду

1.1 Виявлення іонів……6

1.1.1 Виявлення катіонів……6

1.1.2 Виявлення аніонів……...12

1.2 Розпізнавання молекул……14

1.2.1 Розпізнавання малих молекул……15

1.2.2 Розпізнавання біомакромолекул……17

1.3 Біозображення……..18

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА……25

Синтез і властивості 4-заміщених *біс*-нафталімідів

2.1 Об’єкти дослідження……...25

2.2 Методики проведення експерименту……25

2.3 Результати та їх обговорення……35

2.3.1 Особливості ацилування діамінів ангідридами 4-заміщених нафталевих кислот……36

2.3.2 Реакції алкілування нафталімідів поліметилендибромідами……...43

2.3.3 Синтез та властивості гомоядерних люмінофорів *біс*-нафталімідного ряду ……...46

ВИСНОВКИ……..57

ЛІТЕРАТУРА……...58

ВСТУП

Похідні нафталевої кислоти представляють практичний інтерес як ефективні фотолюмінофори – речовини, свічення яких збуджується ультрафіолетовим і видимим світлом. Завдяки стійкості до фізико-хімічного впливу, високій яскравості світіння при низьких концентраціях і доступності, люмінофори нафталімідного ряду використовуються при створенні барвників, оптичних відбілювачів природних і синтетичних матеріалів, денних флуоресцентних пігментів, активних середовищ у пристроях радіоелектроніки. Крім того, ряд похідних нафталіміду запатентовані як субстанції протиракових і антивірусних препаратів череез їх високу цитотоксичну активність по відношенню до клітин різних пухлин і вірусів.

Сучасна хімія похідних нафталіміду має прикладний характер. Дослідження, які проводяться в цій області, насамперед спрямовані на пошук нових біологічно активних і фотохромних структур. У той же час недостатня увага приділяється синтетичним аспектам. Тому актуальним є розширення досліджень, присвячених методам синтезу імідів нафталевої кислоти.

Виходячи з вищевикладеного, ***метою*** роботи стала розробка методів синтезу, ідентифікація та вивчення властивостей біядерних похідних нафталіміду з нітрогеновмісними електронодонорними замісниками в положенні 4 нафталенового ядра.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1) одержати 4-монозаміщені галогено-, нітро-, амінонафталеві ангідриди та нафталіміди з використанням аценафтену як вихідної сполуки;

2) вивчити можливі варіанти «збірки» нових фотолюмінофорів на основі *біс*-нафталімідів з різною довжиною лінкера між нафталімідними фрагментами;

3) оцінити можливість введення електронодонорних груп в ароматичне ядро нафталіміду заміщенням галогену чи нітрогрупи в відповідних *біс*-нафталімідах.

1. ФЛУОРЕСЦЕНТНІ ХЕМОСЕНСОРИ НА ОСНОВІ НАФТАЛІМІДУ

Останнім часом дослідження токсичних іонів і біологічного молекулярного зондування, органічних оптоелектронних матеріалів, біозображення все більше привертають увагу дослідників. Значні успіхи досягнуті в електрохімічному детектуванні, спектрофотометрії, елементному аналізі, хроматографії. Однак існує також кілька проблем для цих методів, які включають низьку точність та якість, дорогу вартість та трудомісткість. Флуоресцентний метод викликає значний інтерес порівняно з вищезазначеними методами виявлення, завдяки його низькій вартості, швидкому відгуку, значній чутливості та простому керуванні. Тому він став основним методом виявлення та широко використовується в біохімії, хімії, медицині та інших галузях [1-3].

1,8-Нафталімід (NI), нафталендіімід (NDI), периленбісімід (PBI) та їх похідні відіграють ключову роль в хімії флуоресцентних матеріалів та полібарвників. Крім того, спеціальна структура NI, NDI та PBI надає їм чудові властивості, високу спорідненість до електронів, гарну термічну стабільність і стійкість до окислення. Нафталімід, як «найпростіша» молекула, має кращу розчинність у воді, ніж NDI та PBI.

Будова 1,8-нафталіміду показана на рис. 1(а). Нафталінове кільце діє як π-місток, R_1 є електронодонорною групою (наприклад -NH_2, -OH), імідна частина є електроноакцепторною групою, утворюючи систему D-π-A.

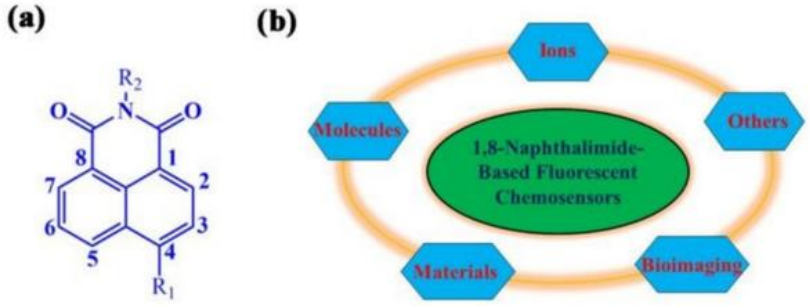


Рис. 1 (а) Хімічна структура 1,8-нафталіміду, (б) Застосування флуоресцентних хемосенсорів на основі1,8-нафталіміду.

Значна світло/теплова стабільність зробила нафталімід важливим органічним функціональним матеріалом [4-6]. Крім того, колір флуоресценції похідних нафталіміду змінюється в залежності від природи замісника в

положенні 4 нафталінового циклу. Завдяки цим характеристикам похідні нафталіміду знайшли широке застосування в розробці флуоресцентних хемосенсорів у сферах молекулярного розпізнавання, молекулярної візуалізації, біоорганічної хімії, аналітичної хімії, хімії матеріалів, а також у біології та медицині [7-9].

1.1Виявлення іонів

Виявлення іонів має першочергове значення в хімії, оскільки вони беруть участь у різних фізіологічних процесах, наприклад, залізо, найважливіший мікроелемент в організмі людини, бере участь у ряді перенесення електронів, а також у процесах оксидоредуктази. Однак надмірне споживання іонів заліза може призвести до підвищеного ризику раку печінки та неврологічних захворювань [10, 11]. Звичайно, крім виявлення іонів в організмі, надзвичайно важливим є виявлення токсичних іонів із зовнішнього світу. Ртуть – один із відомих важких токсичних металів. Він може існувати в різних формах, таких як елементна, органічна та неорганічна. Цей забруднювач може поступово концентруватися через харчовий ланцюг навіть на невидимих слідових рівнях, створюючи загрозу для здоров'я людини [12, 13]. Тому необхідно розробити нові хемосенсори для виявлення іонів металів та високотоксичних іонів із високою чутливістю.

1.1.1 Виявлення катіонів

Al^{3+} є одним із найпоширеніших елементів у земній корі завдяки своїй малій вазі та стійкості до корозії. Він широко використовується в промисловості, упаковці харчових продуктів тощо. Однак надлишок Al^{3+} може викликати патологічні зміни в організмі. Наприклад, пацієнти з нирковою недостатністю не можуть нормально виводити алюміній з організму, що може спричинити втрату пам'яті, ниркову недостатність та отруєння алюмінієм. Тому виявлення Al^{3+} стає все більш важливим. Sahoo та ін. в 2018 році розробили високоселективний сенсор (**1**) для виявлення Al^{3+} (рис. 2) [14]. Датчик може виявити Al^{3+}, що супроводжується «ввімкненням» флуоресценції

та гіпсохромним зсувом у розчині ДМСО:H_2O. Світло-коричневий колір стає безбарвним, найнижча межа виявлення становила 1,52 × 10^{-7} М, а за допомогою DFT та 1H ЯМР досліджень підтверджено константу комплексоутворення 1:1.

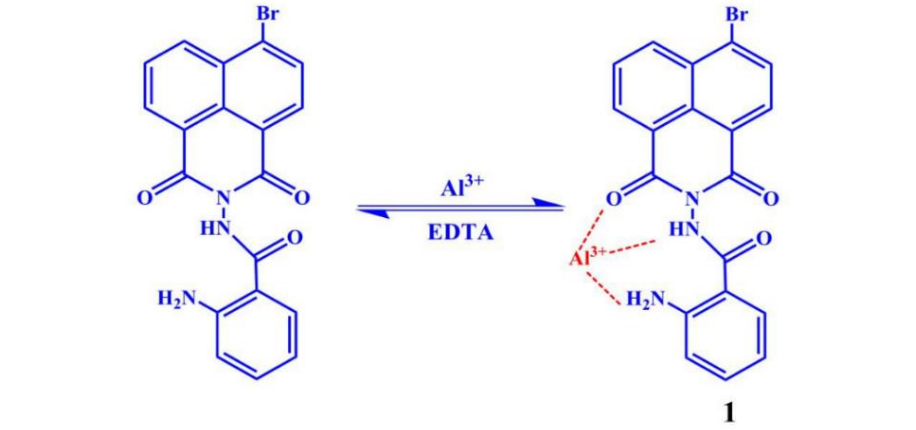


Рис. 2 Структури флуоресцентного хемосенсора **1**

У 2017 році Вей та ін. синтезували водорозчинний флуоресцентний хімічний сенсор (**2**) на основі похідних 1,8-нафталіміду як новий тип флуоресцентного сенсора, який виявляє Fe^{3+} і CN^- (рис. 3) [15].

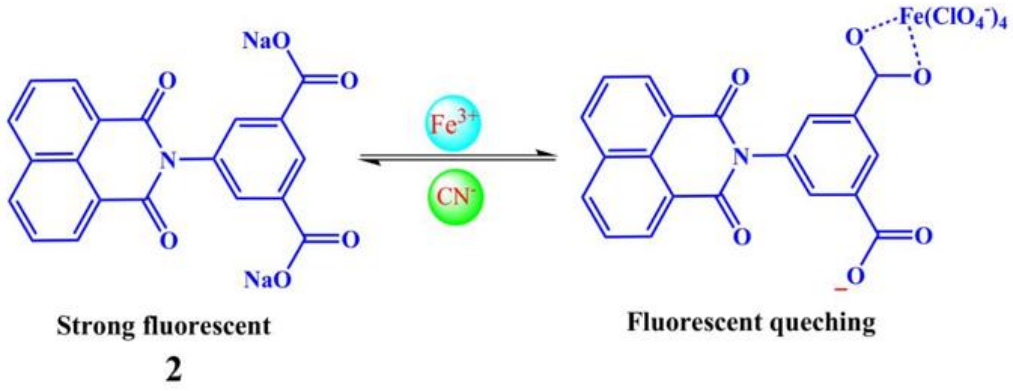


Рис. 3 Можливий режим зв’язування сенсора 2 з Fe^{3+} і CN^-

Незабаром ці ж автори раціонально представили водорозчинний, простий у виготовленні та ефективний датчик флуоресценції Fe^{3+} **3** (рис. 4) [50]. Шляхом введення карбоксильної групи в 1,8-нафталімід, що підвищило водорозчинність сенсора. Хімічний сенсор має хорошу розчинність у воді і специфічну селективність флуоресценції для Fe^{3+} і $H_2PO_4^-$ у воді. Під ультрафіолетовим світлом (365 нм) колір світла значно змінюється, і швидку оборотну зміну флуоресценції можна спостерігати неозброєним оком. Цей

процес перемикання можна повторити кілька разів з невеликою втратою флуоресценції.

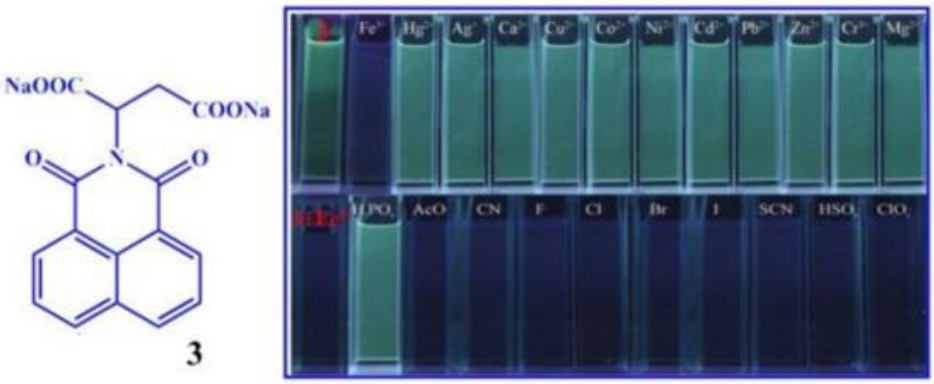


Рис. 4 Структура флуоресцентного хемосенсора 3

У 2018 році Qiu et al. підготував багатофункціональний сополімерний сенсор (**4**), що містить родамін 6G і 1,8-нафталімідну групу методом оборотної полімеризації без радикальної полімеризації шляхом приєднання-фрагментації. Датчик міг ефективно виявляти Fe^{3+} під контролем pH (рис. 5) [51]. Після додавання кислоти родамін 6G і 1,8-нафталімідні групи піддаються флуоресцентному резонансному переносу енергії (FRET) і випромінюють червону флуоресценцію; з додаванням Fe^{3+} відстань між групами родаміну 6G і 1,8-нафталіміду зменшується, FRET пригнічується, генерується фотоіндукований електронний перенос (PET) і випромінюється зелена флуоресценція.

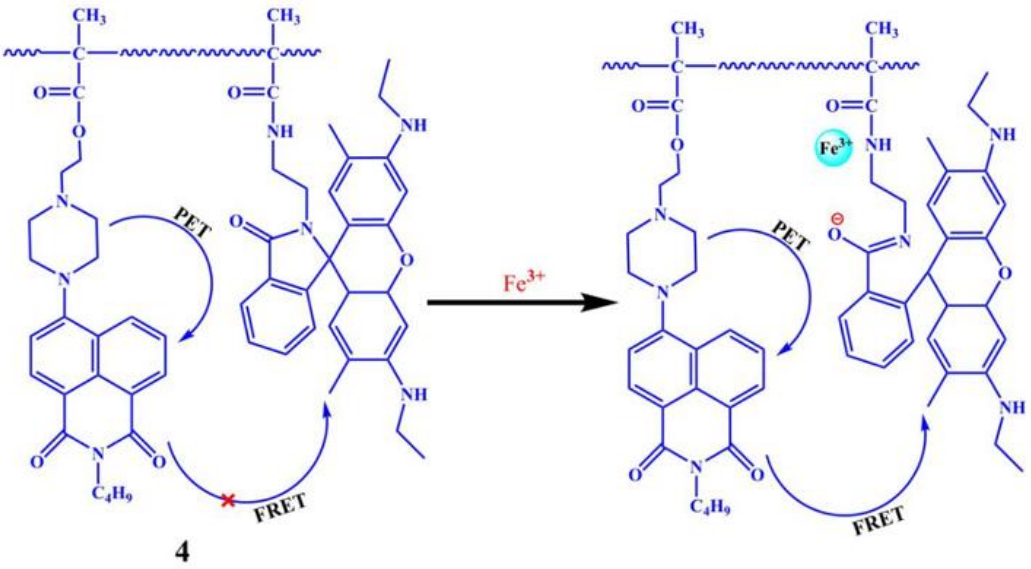


Рис. 5 Структури флуоресцентного хемосенсора **4**

У 2016 році Ван та ін. розробили два хімічних сенсори (**6**) на основі тіосемікарбазиду або семікарбазиду, функціоналізованих 1,8-нафталімідними похідними (рис.6) [16]. Датчик **6** може високоселективно виявляти Cu^{2+} у середовищі($MeCN-H_2O$) з явищем синього зсуву. При цьому колір розчину **6** змінюється з жовтого до синього.

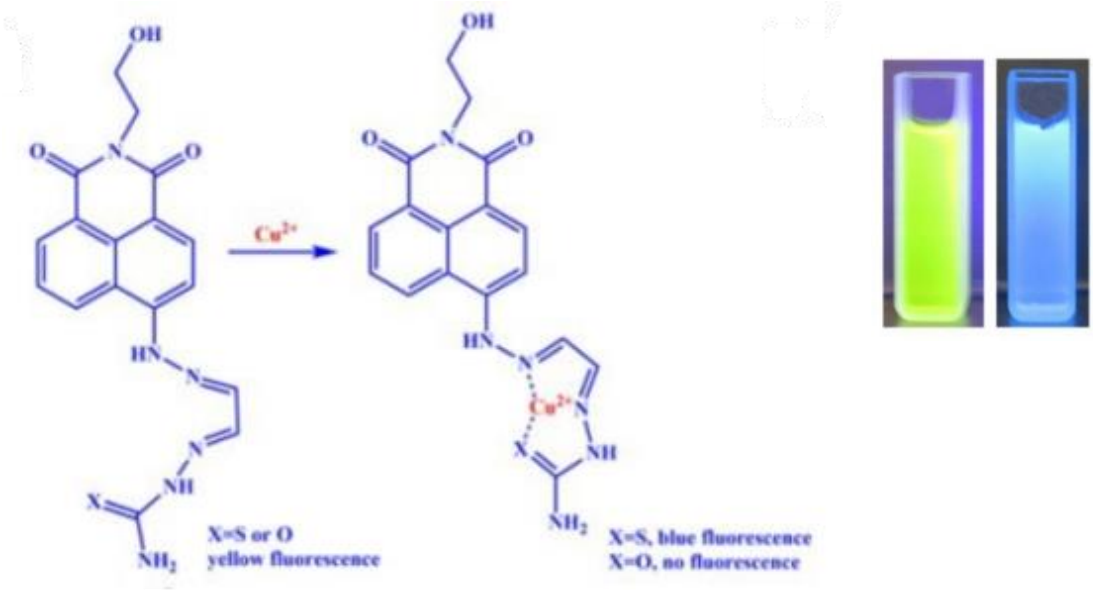


Рис. 6 (a) Пропонований механізм виявлення іонів Cu^{2+} (b). Фотографії флуоресценції сенсора за відсутності(ліворуч) і присутності (праворуч) Cu^{2+} в темному ящику ультрафіолетового аналізатора при збудженні при 365 нм

Серед токсичних металів Pb^{2+}, Ag^{+}, Hg^{2+} залишаються однією з першочергових загроз здоров'ю людини. Тому необхідно розробляти молекули-сенсори, які можуть ефективно виявляти високотоксичні іони металів. Чжоу та ін. (2016) повідомили про раціометричний двофотонний флуоресцентний зонд, який базується на двофотонному флуорофорі зі структурою D-π-A похідного нафталіміду та знятті захисної групи арилпропаргілових ефірів за допомогою видів паладію (**10**) (рис. 7a) [17]. Зонд вводить 3-бромпропаргіл у 1,8-нафталімід з утворенням похідного нафталіміду на основі двофотонного флуорофора на основіструктури D-π-A, що може збільшити виявлення Pd^{2+} у 25 разів при додаванні Pd^{2+} до розчину (H_2O/DMSO = 99:1) колір розчину змінюється з безбарвного на жовтий, а флуоресцентний колір змінюється з синього на жовтий. У 2015 році Араміта ін. отримали 4-аміно-1,8-нафтильний кон'югований поліамідаміндендример

(11) шляхом взаємодії 4-аміно-1,8-нафталевого ангідриду з поліаміноаміновим дендримером (рис. 7б) [18]. Згодом Ye et al. синтезували два хімічні сенсори на основі нафталіміду (**12A**) і (**12B**) (рис. 7c) [19]. Завдяки здатності координуватися з амідною групою та імідазольною групою можна здійснити виявлення гасіння флуоресценції Hg^{2+} у фосфатному буфері, і швидкість гасіння флуоресценції може досягати 90% з утворенням комплексу протон-ртуть. Сполука може виявляти іони Hg^{2+} у широкому діапазоні pH (7,0-10,0).

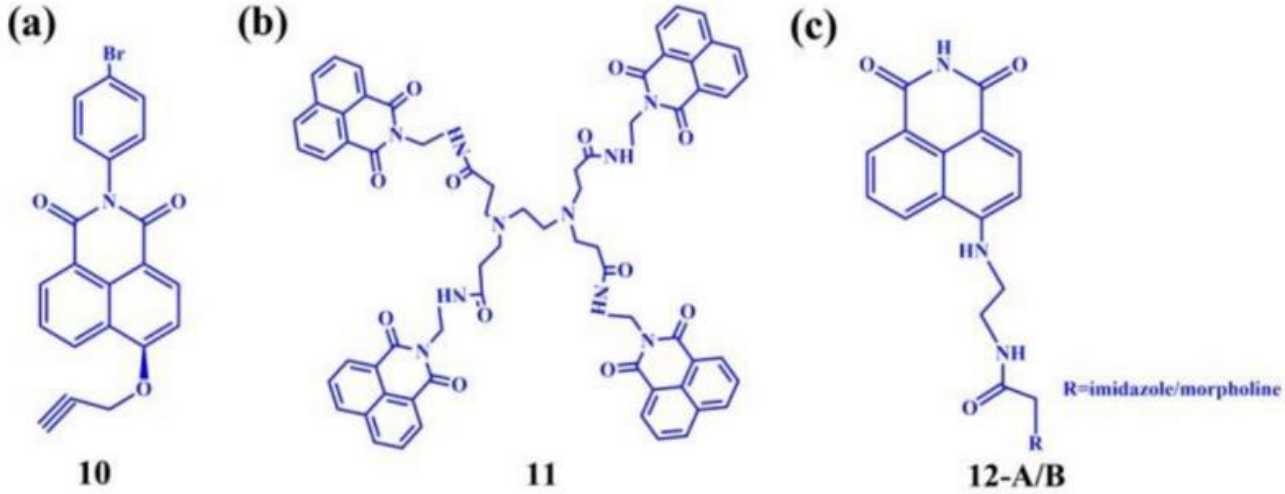


Рис. 7 Конструкції люмінесцентних сенсорів **10-12**

У 2017 році Вей та ін. розробили простий водорозчинний хімічний датчик (**13**), який використовує карбоксильні групи та імідазольні групи як гідрофільні групи, і він служить місцем зв'язування Hg^{2+} (рис.8) [20]. Квантовий вихід флуоресценції сенсора (**13**) у воді становить 56% з гемісульфатною сіллю хініну в якості стандарту. Додавання іонів ртуті призводить до гасіння флуоресценції.

Рис. 8 Пропонований механізм зв'язування **13** з Hg^{2+}

Потім вони представили новий флуоресцентний хімічний сенсор (**14**), увівши глутатіон в 1,8-нафталімід (рис. 9) [21]. Сполука може виявляти іони заліза та ртуті з високою вибірковістю, а час відгуку становить менше 10

секунд. Були виготовлені тест-смужки на основі (**14**), які могли зручно та ефективно виявляти Fe^{3+} та Hg^{2+}.

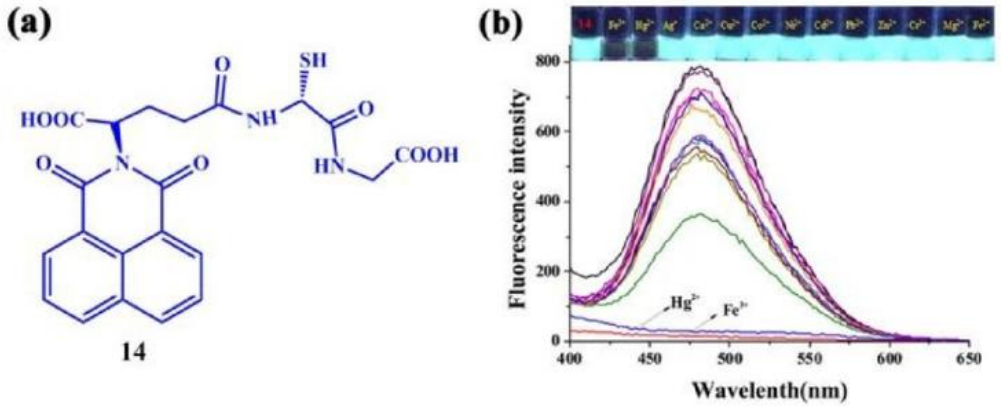


Рис. 9 (a) Структура датчика **14**, (b) Дані флуоресцентного випромінювання датчика **14** та різних іонів металу

Європій, як найактивніший метал серед рідкоземельних елементів, широко використовується в електронних дисплеях, світлодіодах, лікуванні тощо як червоний флуоресцентний порошок для кольорових телевізорів разом із оксидом рутенію [22-24]. Тому виявлення європію все ще є проблемою. Ян та ін. (2017) створили два блакитних флуорофори (**15**) і (**16**) [25], які використовуються як допоміжні ліганди для посилення життєздатності люмінесценції іонів Eu(III). Квантові виходи люмінесценції (**15**) і (**16**) становлять 41,5% і 28,6% відповідно. Ця стратегія дизайну допоміжного ліганду робить синій хромофор світлосенсибілізатором для іонів Eu(III) і може ефективно виявляти ці іони.

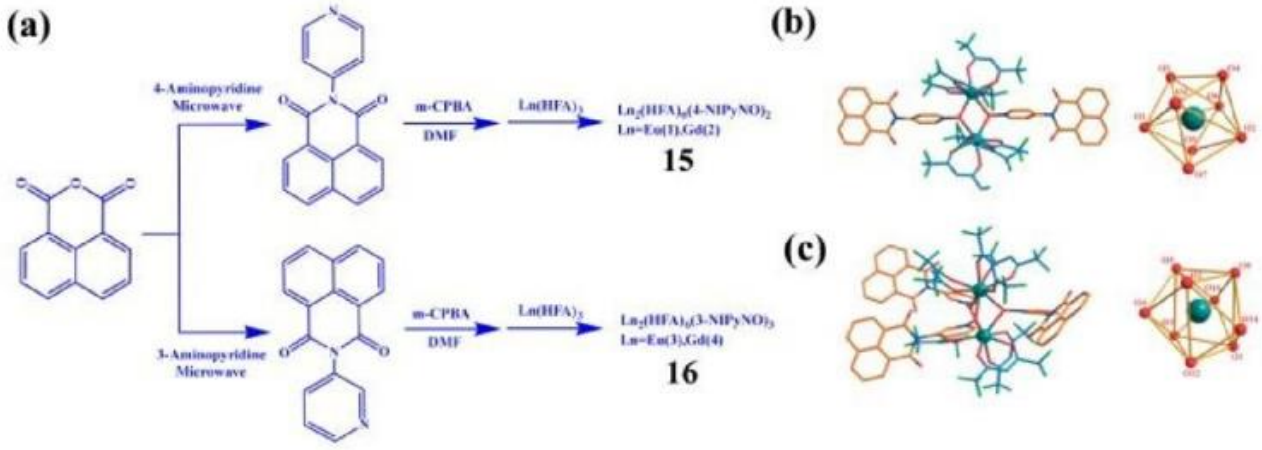


Рис. 10 (a) Шляхи синтезу лігандів **15** та **16** та їх комплексів Eu, Gd, (b) Представлення кристалічних структур **15** та **16** у формі кулі та палиці,

(c) Координаційні поліедри: **15** та **16**.

1.1.2 Виявлення аніонів

У зв’язку з важливою роллю аніонів у біології та навколишньому середовищі розробка легко синтезованих аніонних сенсорів і систем розпізнавання стала гарячою точкою досліджень у галузі виявлення іонів [26-30].

У 2017 році Цзян та ін. отримали новий хемосенсор (**17**), зв’язавши арил-триазол з ядром 1,8-нафталіміду (рис.11) [31]. Хлорид, бромід, йодид та інші аніони були обрані як гостьові іони для досліджень їх зв’язування. Було виявлено, що при додаванні сферичних галогенідних аніонів флуоресценція зменшується різним ступенем. За допомогою 1H ЯМР, 1H-1H NOESY вимірювань та експериментів з титруванням флуоресценції було виявлено, що явище гасіння флуоресценції було спричинене частково спричиненою аніоном агрегацією нафталіміду, що призвело до утворення фолдамера, а координаційне співвідношення становило 1:1.

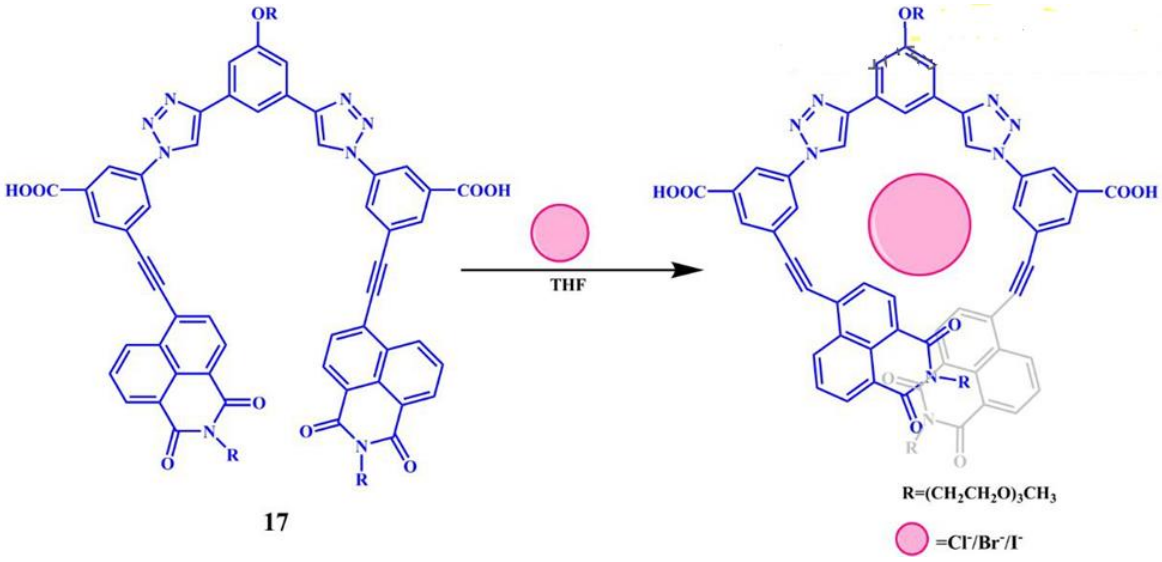


Рис. 11 Ілюстрація процесу зв’язування хлориду арил-триазолового фолдамера **17** у присутності аніонів

У тому ж році Kubo et al. повідомили про 1-гідрокси-2,3,1-бензодіазаборан, кон'югований з 1,8-нафталімідом (**18**) (рис.12) [32]. Результат засвідчив, що на його флуоресцентні характеристики сильно впливає природа розчинника. Зокрема, в розчині ДМСО відсутня інтенсивність флуоресценції.

У цьому випадку, коли інші аніони були додані до розчинів **18** в DMCO, виявилося, що сенсор має дуже високу селективність щодо F^-. Додавання AcO^- до розчину **18** в ТГФ мало подібну реакцію. Дані ядерно-магнітного резонансу та мас-спектрометричного аналіз показують, що це може бути пов'язано із взаємодією міжмолекулярних водневих зв'язків ($Me_2S{=}O$ і HO-B), які знижують ароматичність макроциклу бензодіазаборану, викликаючи посилення негативного характеру бору.

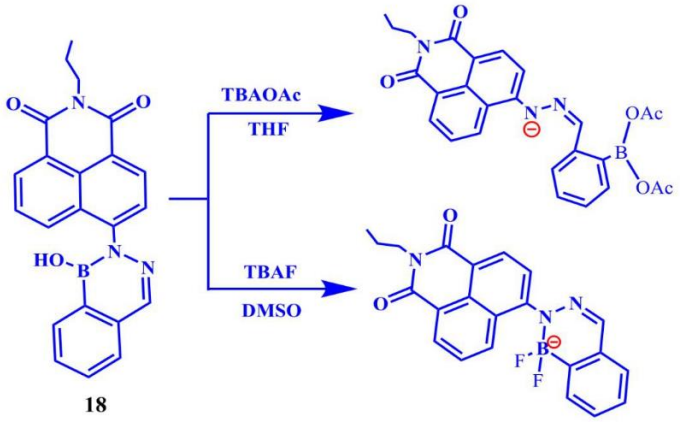


Рис. 12 Можливі реакції **18** з AcO^- в ТГФ та F^- в ДМСО

У 2018 році Вей та ін. синтезували водорозчинний флуоресцентний хімічний сенсор (**21**): 1,8-нафталімід був успішно функціоналізований ароматичними карбоксильними групами [33] (рис.13). Завдяки механізму зміни стану від внутрішньомолекулярного переносу заряду до зворотного внутрішньомолекулярного переносу заряду (ICT-TICT), CN^- можна виявити вибірково та чутливо у чистій воді.

Рис. 13 Запропонований механізм зв'язування **21** з CN-

Гейл та ін. (2018) повідомили про синтез серії функціоналізованих нафталімідом акцепторних зондів іонів **24A-24D**, які можна використовувати для зв'язування аніонів і трансмембранного транспорту [34] (рис. 14).

Результати показують, що ці сполуки мають хорошу спорідненість до Cl^- і NO_3^- від помірної до відносно сильної спорідненості. Сполуки **24A-24D** сприяють зворотному транспорту хлориду та механізму симетричного руху $Cl^-/H^+/OH^-$ у везикули. Транспортна активність цих сполук в основному визначається їх спорідненістю до хлоридів. Було виявлено, що найактивніший транспортер **24A** має найвищу ефективність флуоресцентного фарбування серед живих клітин A549, не є токсичним і має активність транспортування аніонів набагато вищу, ніж раніше зареєстрований транспортер флуоресцентних аніонів. Це дуже корисно для вивчення субклітинної локалізації та фармакокінетики транспортерів аніонів у біологічних системах.

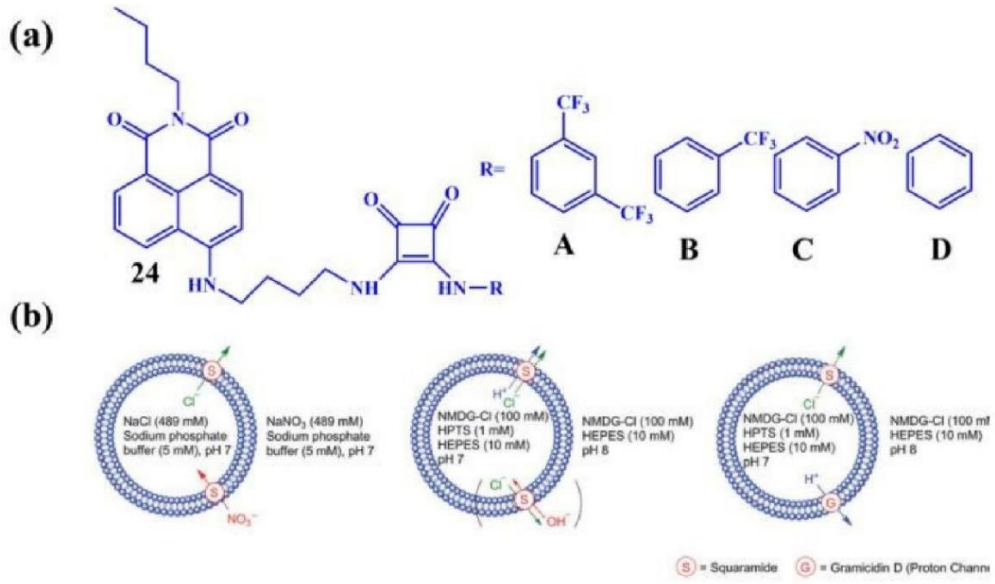


Рис. 14 (а) Структури сполук **24**, (б) Схематичне зображення вимірювання Cl^-/NO_3^- транспорту

1.2Розпізнавання молекул

Окрім аніонів і катіонів, малі органічні молекули та біомолекули також відіграють важливу роль у різних галузях промисловості, сільського господарства, медицини та життя. Наприклад, амінокислоти є необхідними речовинами для організму людини. Якщо їх не вистачає, вони викликають захворювання в організмі, але і надмірне споживання амінокислот спричиняє дискомфорт для організму людини. Тому молекулярне виявлення за допомогою флуоресцентних речовин є актуальним питанням сьогодення.

1.2.1 Розпізнавання малих молекул

Пероксид водню (H_2O_2) відіграє вирішальну роль у багатьох біологічних процесах в організмі людини. У 2016 році Лін та ін. створив флуоресцентний зонд (**26**) (рис. 15), який детектує H_2O_2 методом флуоресценції [35]. Приєднуючи електронно-дефіцитну боронатну групу до нафталіміду, флуоресцентні хемозонди перетворюються на електронну структуру «A-π-A». Ця електронна структура визначає, що молекула зонда має слабке флуоресцентне випромінювання, але після реакції пероксиду водню та борату боратна група стає гідроксильною групою (група донора електронів), а електронна структура зонда стає «D-π-A». Це призводить до утворення ICT, що призводить до сильного флуоресцентного випромінювання зонда, що забезпечує швидке виявлення H_2O_2.

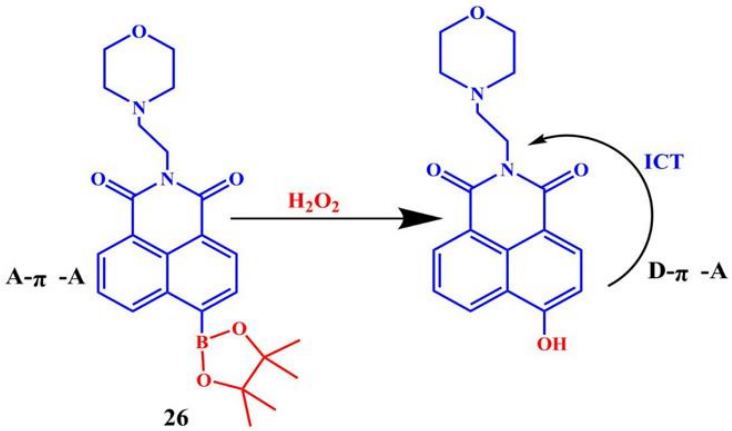


Рис. 15 Структура та механізм реакції флуоресценції зонда **26** з H_2O_2

Виявлення забруднювача токсичного формальдегіду (HCHO) у водних розчинах має важливе значення, оскільки формальдегід широко зустрічається у водних продуктах харчування через незаконне додавання або неправильне зберігання. Чен та ін. (2018) повідомили про надійний гідрофільний полімерний зонд з ядром гідразиннафталіміду на хітозані (hn-chitosan) (**27**) (рис.16) [36]. Він використовує реакцію альдегіду та гідразинної групи, щоб ініціювати початок реакції флуоресценції, межі виявлення досягають 0,05 ppm, а час виявлення менше 1 хв. Завдяки цій надчутливості, високій селективності, швидкій реакції та широкому лінійному діапазону виявлення сенсор може успішно використовуватись для аналізу їжі та води в нашому

повсякденному житті. Крім того, базуючись на принципі модульної конструкції полімерних зондів, цей метод можна широко використовувати для надшвидкого виявлення інших важливих забруднюючих речовин.

Рис. 16 Механізм чутливості до HCHO розробленого полімерного зонда HN-хітозан **27**

Фосген і трифосген, як легкодоступні хімічні реагенти, також є важливою промисловою сировиною для виробництва ліків, барвників і полімерів. Однак вони є високотоксичними сполуками. У важких випадках вони можуть спричинити кому та навіть смерть, серйозно загрожуючи громадській безпеці. Тому дуже необхідно розробити прості методи їх виявлення та ідентифікації. В 2019 р. був вперше синтезований новий флуоресцентний хімічний сенсор (**32**), у якому 1,8-нафталімід був флуорофором, а 2-(2-амінофеніл)імідазол – двоканальним сайтом розпізнавання (рис.18) [37]. Чутливість виявлення фосгену та трифосгену досягала $3{,}2\times10^{-9}$ М та $1{,}9\times10^{-9}$ М відповідно. Експерименти ^{1}H ЯМР титрування показують, що 1,8-нафталімідна ланка з електроноакцепторною здатністю знижує нуклеофільність азоту імідазолу, первинна аміногрупа аніліну є сильною нуклеофільною групою (NG), сенсор (**32**) ацилюється фосгеном і трифосгеном. Очікується, що тест-папір, виготовлений за допомогою датчика (**32**), стане практичним інструментом виявлення фосгену в газовій фазі.

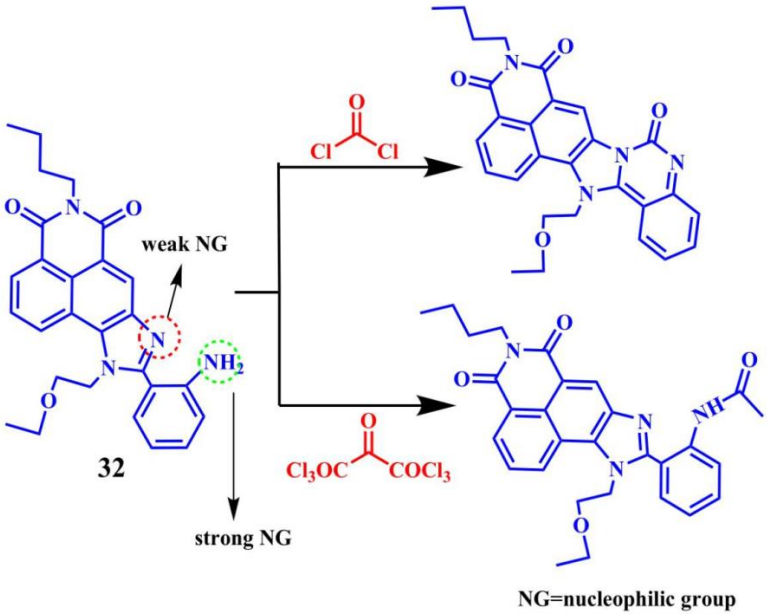


Рис. 17 Механізм чутливості **32** до фосгену та трифосгену

Тим часом Sheng та ін. (2018) також розробили антрацен-карбоксильний флуоресцентний хімічний датчик (**33**). Датчик міг виявляти фосген з високою вибірковістю та високою чутливістю (рис.18) [38].

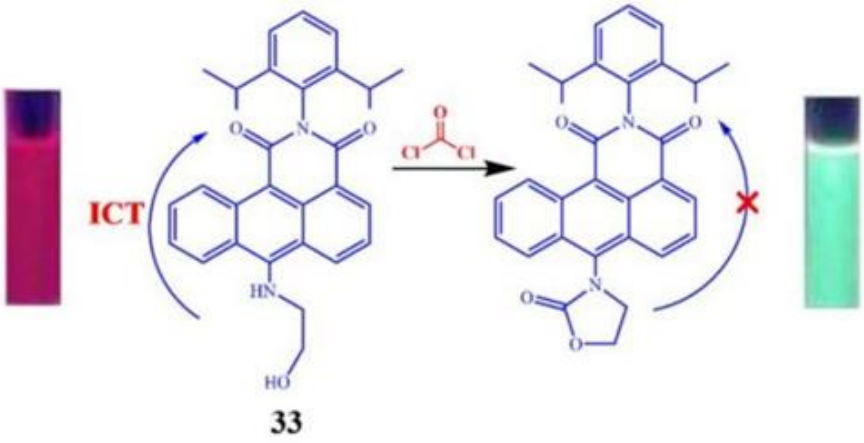


Рис. 18 Структура та механізм реакції на флуоресценцію датчика фосгену **33**

Поєднання з фосгеном забезпечує значну зміну кольору від темно-червоного до помаранчевого та значне посилення флуоресценції. Крім того, датчик (**33**) може кількісно вимірювати фосген (0-70m) з LOD (2,3×10-9 M) і швидкою реакцією (5 хв).

1.2.2 Розпізнавання біомакромолекул

Біомакромолекули є важливими компонентами організмів, такими як глікопротеїни, ліпопротеїни та ядерні білки. Їх рух і зміни в організмі

відображають важливі життєві функції, як здійснення метаболізму для постачання енергії та матеріалів, необхідних для підтримки життя, сприяння росту та розвитку та створення імунної функції тощо. Останніми роками виявлення біомолекулярної флуоресценції привернуло велику увагу через високі вимоги до клінічної діагностики.

SNAP-tag є одним із найпопулярніших генно-кодованих білкових тегів, які можуть бути помічені флуоресцентними молекулами для відображення білка в живих клітинах. Флуоресцентні зонди залишаються темними перед позначенням білкових міток, що значно покращує співвідношення сигнал/шум білка зображення без необхідності етапів промивання. Однак у порівнянні з зондами, що не містять фтору, більшість флуоресцентних зондів SNAP-tag мають нижчі або менші показники мічення. Сю та ін. (2017) повідомили про 4-амінонафтиламідний флуоресцентний зонд **41** для SNAP-tag, який має швидку швидкість запису **37** [39]. Одночасно конфокальне зображення було записане в різні моменти часу. Зонд може знімати білки в мітохондріях і ядрах живих клітин без етапу промивання.

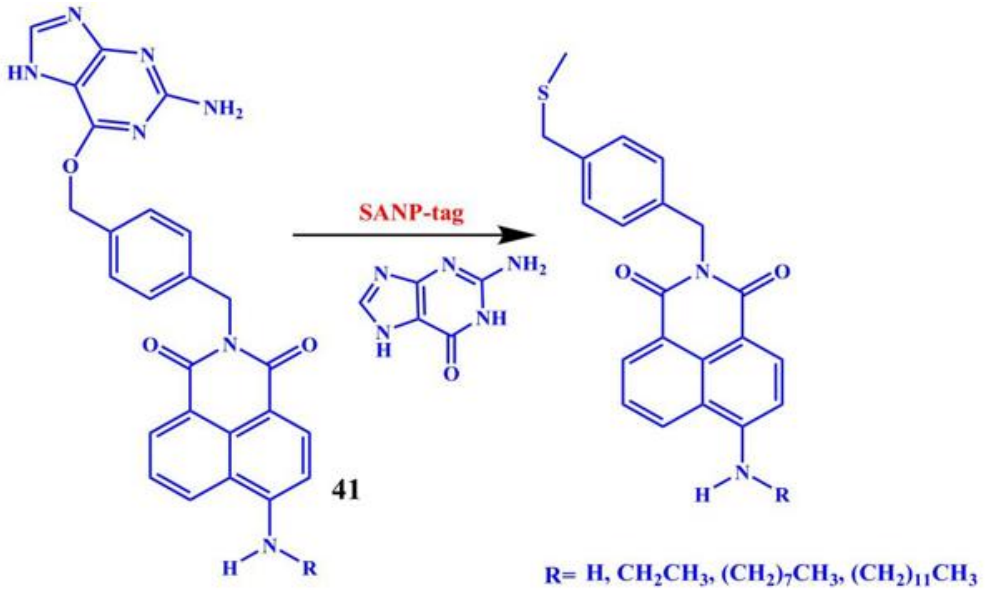


Рис. 19 Пропонований механізм чутливості **41** до SANP-мітки

1.3Біозображення

Біозображення (bioimaging) відіграє важливу роль у точній ідентифікації пухлинних клітин і нормальних клітин, а також у клінічній діагностиці та

прогнозі різних типів раку. Тому розробка біологічної візуалізації є найбільш прямим і ефективним методом виявлення [40]. В останні роки візуалізація важливих активних молекул в організмах була гарячою точкою досліджень у галузі аналізу. У порівнянні із іншими технологіями виявлення, маломолекулярні флуоресцентні зонди можуть контролювати біомолекули в складних біологічних системах завдяки своїй високій чутливості та високій специфічності. зосередитися на перевагах візуалізації [41-43]. Тому використання малих молекулярних зондів для точного розрізнення ракових клітин від нормальних має велике значення в клінічній діагностиці та прогнозі.

Орто-дитіолвмісні білки (VDP) здебільшого підтримують структуру та функцію білків шляхом перетворення дитіольних та дисульфідних зв'язків. Вміст цих білків також відображає окисно-відновний стан організму. Щоб точно та зручно виявляти VDP, Fang et al. (2020) розробили єдиний арсенідний фотозонд на основі механізму ICT **68** (рис. 20) [44].

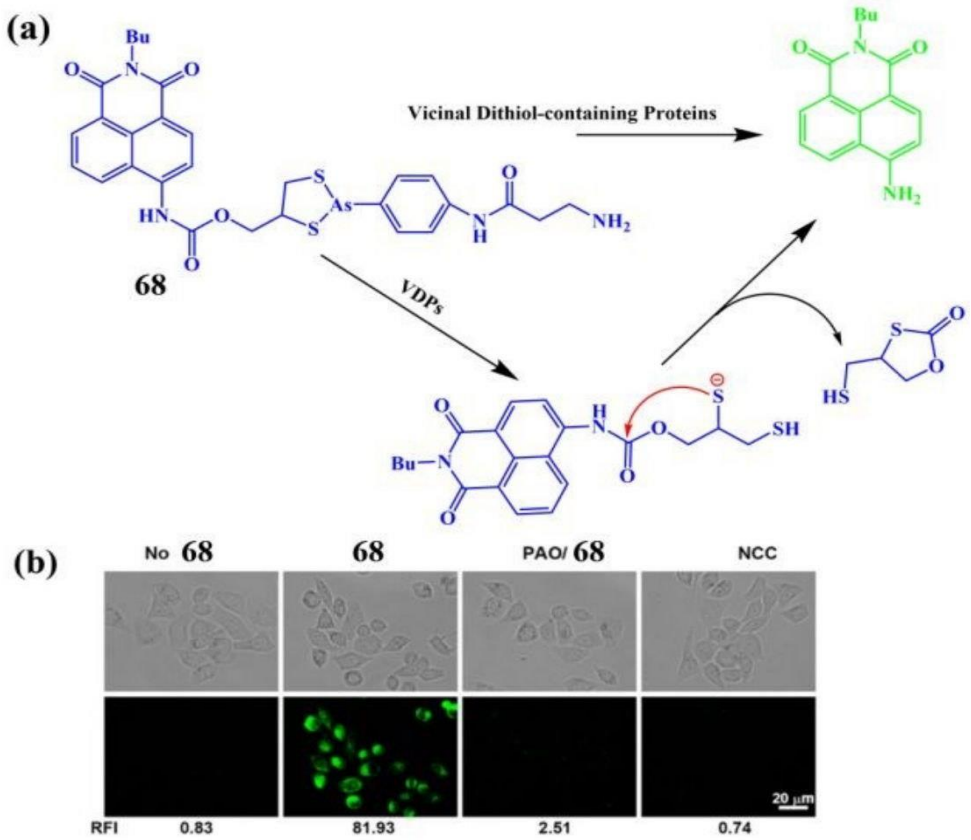


Рис. 20 (a) Пропонований механізм чутливості активації **68** VDP, (b) Візуалізація VDP у живих клітинах.

Нафталімід був обраний як флуорофор і з'єднаний з акцепторним фрагментом (циклодитіоалканом) через карбаматний сегмент. У присутності VDPs зонд показав сильний зелений флуоресцентний сигнал, створений розщепленням циклодитіоарсану та подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією, таким чином вивільняючи флуорофор. Крім того, зонд має високу селективність щодо VDP порівняно з іншими білковими тіолами та низькомолекулярними тіолами. Хороші властивості NEP дозволяють легко виявляти VDP в живих клітинах і in vivo. Крім того, це був перший раз, коли VDPs хвороби Паркінсона значно знизилися, що вказує на те, що регуляція рівнів VDPs має потенційну цінність для лікування хвороби Паркінсона.

Мітохондрії — субклітинні органели, пов’язані з подвійною мембраною, і центр еукаріотичних клітин для регуляції різноманітних біохімічних процесів. Наприклад, 95% споживання кисню стимулює клітини виробляти основні частини аденозинтрифосфат, генерують більшість активних форм кисню в клітинах і ініціюють апоптоз. Таким чином, дизайн мітохондріальних націлених молекул для звітування та маніпулювання мітохондріальними функціями викликав значний інтерес.

Поуп та ін. (2020) синтезували 6 різних 1,8-нафталімід-сполучених димерних амінних лігандів (**69-A/F**) (рис. 21) [45]. Ліганди мають серію різних нафталімідних флуорофорів і коліламінових хелатуючих агентів між сполучними одиницями, що дозволяє регулювати загальну ліпофільність. Властивості поглинання та люмінесценції лігандів і комплексів Re (I) в основному залежали від властивостей внутрішньомолекулярного перенесення заряду заміщених флуорофорів, звичайне поглинання становило приблизно 425 нм і 520 нм.

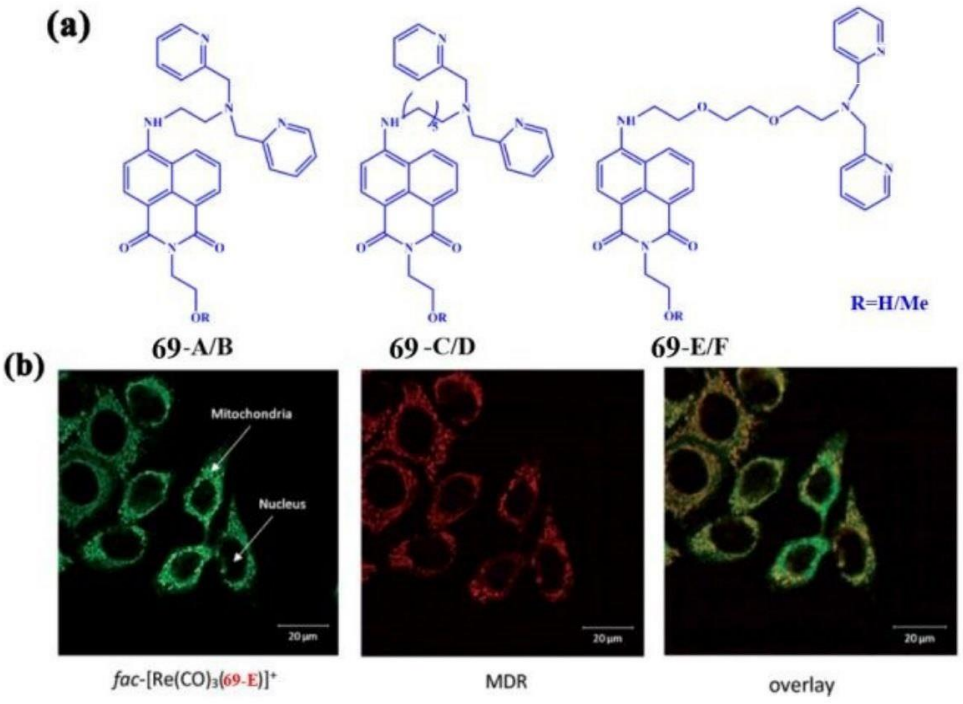


Рис. 21 (a) Молекулярні структури **69-A/F**, (b) Зображення конфокальної флуоресцентної мікроскопії клітин MCF-7

Основною складовою дріжджів є білок, який становить майже половину сухого, і в ньому достатньо незамінних амінокислот, особливо низький вміст лізину в злаках. З іншого боку, він містить багато ніацину, вітаміну B1 і B2. Таким чином, дріжджі можуть підвищити харчову цінність ферментованої їжі. Але дріжджі - це бродильна бактерія. Якщо дозування перевищує стандартну, це спричинить надмірне бродіння їжіта призведе до її псування та сприятиме розвитку бактерій. Тим часом організм споживає занадто багато дріжджів; це спричинить діарею та інші захворювання. У важких випадках це також може вразити шкіру та дихальні шляхи. Поуп та ін. (2017) синтезували пірольні похідні ліганди для модифікації ряду похідних нафталіміду **70-A/G** (рис. 22). [46]. Ці ліганди комплексують з Re (I), комплекс є флуоресцентною речовиною з регульованим випромінюванням. Деякі комплекси були відібрані для досліджень клітинної візуалізації.

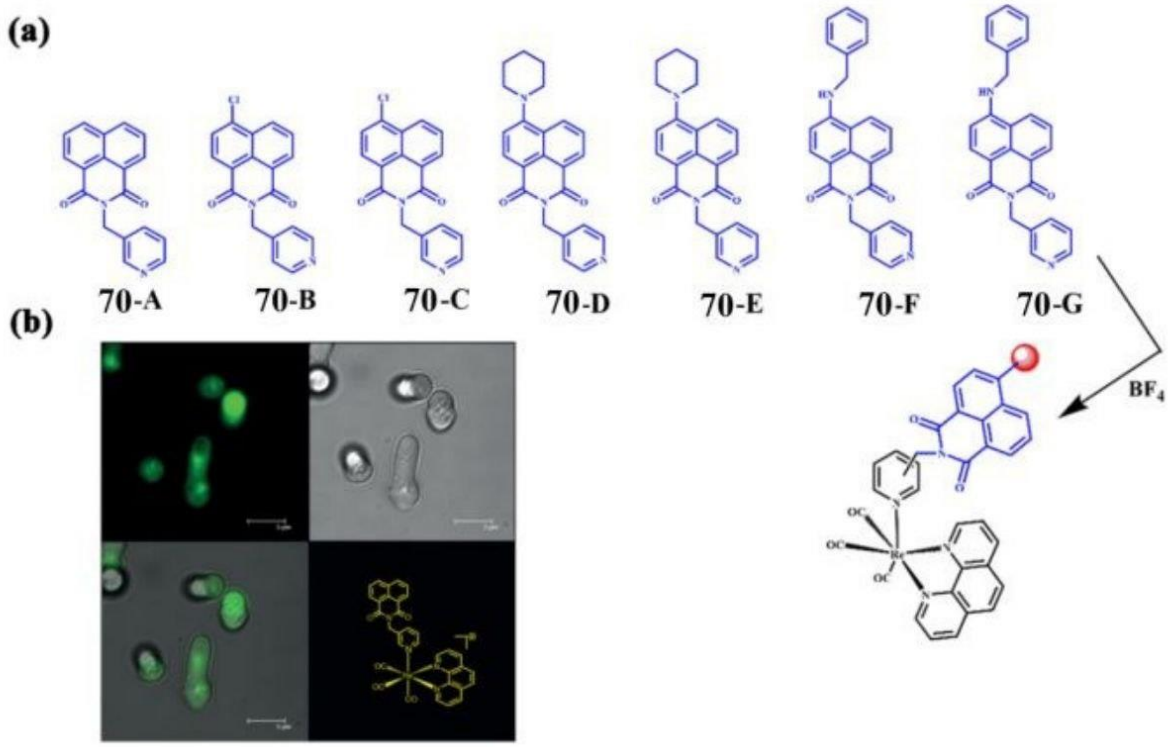


Рис. 22 (a) Молекулярні структури **70-A/G**, (b) Конфокальна флуоресцентна мікроскопія дріжджових клітин S. pombe, інкубованих із fac-[Re(phen)$(CO)_3$(70-A)]BF_4.

Схоже, що ці комплекси регулюються функціональними властивостями нафталіміду, причому найбільш ліпофільні варіанти демонструють найкраще поглинання клітинами.

Лізосоми – це органели, які можуть розщеплювати біологічні макромолекули, такі як білки, нуклеїновікислоти та полісахариди, які мають одношарову мембрану та різноманітні форми. Це пухирчаста структура розміром 0,025-0,8 мікрона, яка містить багато гідролітичних ферментів. Усі лейкоцити містять лізосомальні частинки, які можуть знищувати проникаючі мікроорганізми. Однак є деякі патогенні бактерії (такі як паличка прокази, паличка туберкульозу тощо), які можуть переносити дію лізосомальних ферментів і таким чином можуть виживати в макрофагах. Важливо, що лізосоми відіграють незамінну роль у патологічному процесі

Крім того, внутрішньоклітинний pH є важливим параметром для регуляції багатьох біологічних процесів, таких як проліферація клітин, апоптоз, активність ферментів і ріст пухлини. Тому розробка клітинної

флуоресцентної візуалізації для виявлення лізосом і pH має велике значення для життя клітини. У 2018 році Zhao et al. синтезував новий раціометричний pH-зонд **71** (рис. 23) на основі FRET [47].

Зонд **71** використовує фрагмент нафталіміду як донор і фрагмент родаміну як акцептор. Одночасно введено 4-(2-аміноетил)морфолін, який є лізолітичною групою. Механізм чутливості полягає в інтеграції процесів PET і FRET, і комбінований ефект викликає збільшення сили нафталіміду та родаміну в той же час, коли знижується pH. Зонд має хорошу селективність щодо різних катіонів металів, амінокислот і АТФ. Крім того, зонд також може вибірково фарбувати лізосомальні зміни pH у клітинах HeLa. І зонд показав низьку цитотоксичність у живих клітинах HeLa.

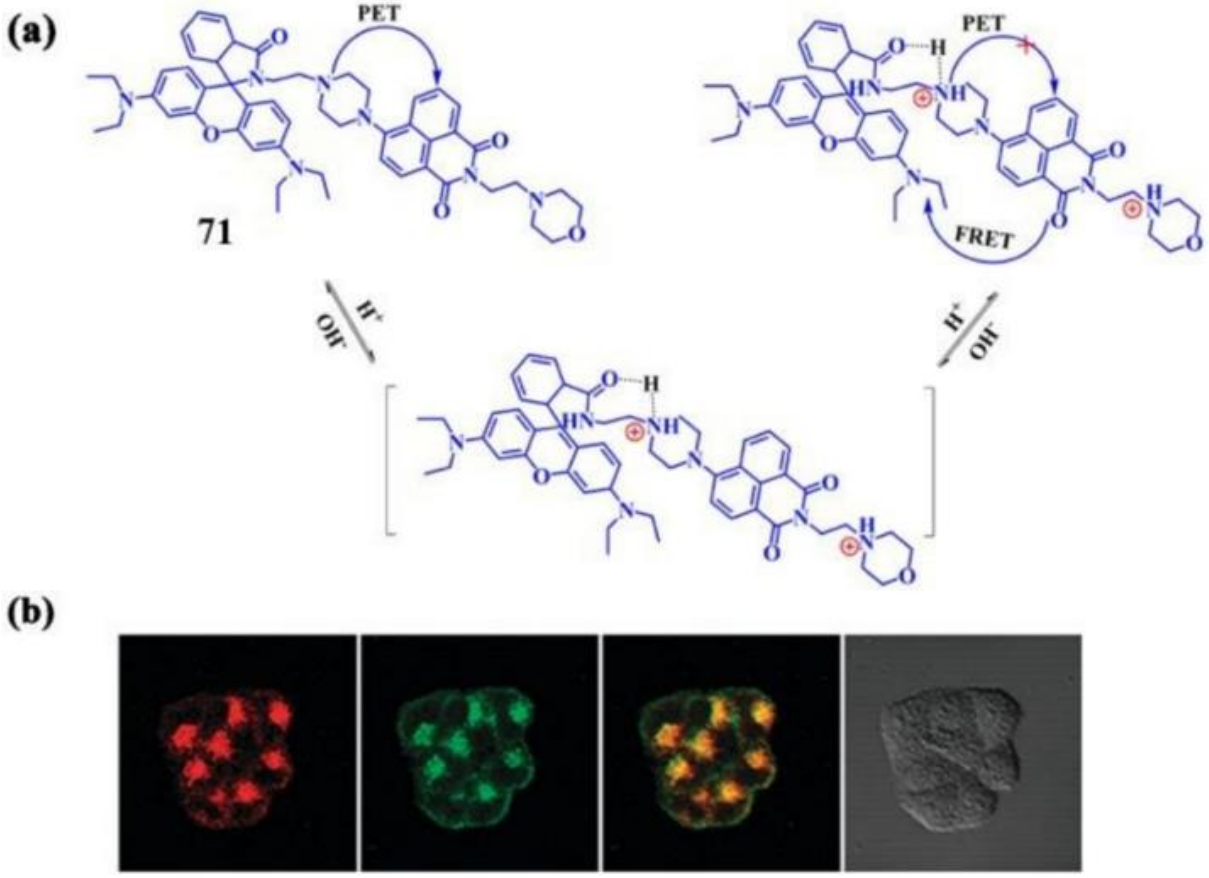


Рис. 23 (a) Пропонований механізм **71** для визначення H+ (b) Флуоресцентні мікроскопічні зображення живих клітин HeLa, пофарбованих **71** (5 мМ) і LysoSensors Green DND-189 (1 мМ)

*****

Таким чином, яскраво виражені люмінесцентні властивості та висока біологічна активність похідних нафталіміду визначають інтенсивний розвиток хімії сполук цього класу.

Аналізуючи літературу ми відзначили кілька проблемних областей, вирішення питань у яких здійснено доступними нам засобами.

По перше, більшість сучасних досліджень хімії нафталімідів носять прикладний характер і спрямовані, в першу чергу, на вивчення фізико-хімічних або фармакологічних властивостей нових похідних.

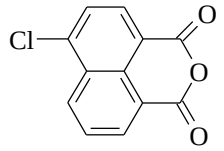
По друге, мало вивченою областю методи синтезу та фізико-хімічні властивості люмінофорів – похідних 4-заміщених біс-нафталімідів

У зв'язку з цим ми вважали доцільним продовжити дослідження в ряду біс-нафталімідів з електронорними замісниками в положенні 4.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА
СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ 4-ЗАМІЩЕНИХ БІС-НАФТАЛІМІДІВ

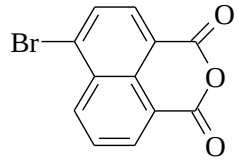
2.1 Об'єкти дослідження

4-хлоронафталевий ангідрид



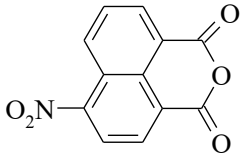
Біла кристалічна речовина;
$T_{пл}$ 216-217 ^{0}C;
M =232.5 г/моль

4-бромонафталевий ангідрид



Світло-жовта кристалічна речовина;
$T_{пл}$ 222-223 ^{0}C;
M =277 г/моль

4-нітронафталевий ангідрид



Жовта кристалічна речовина;
$T_{пл}$ 226-229 ^{0}C;
M =243 г/моль

етилен-1,2-діамін $H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$	Безбарвна рідина, $T_{кип}$ 116 ^{0}C; M =60 г/моль
гексаметилен-1,6-діамін $H_2N\text{-}(CH_2)_6\text{-}NH_2$	Безбарвна кристалічна речовина, $T_{пл}$ 39-42 ^{0}C; M =116 г/моль
3-оксапентан-1,5-діамін $H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$	Безбарвна рідина, $T_{кип}$ 183-184 ^{0}C; M =104 г/моль

2.2 Методики проведення експерименту

Виправлені спектри флуоресценції реєстрували на спектрофлуориметрі Cary Eclipse (Varian) в стандартних 1 см кварцевих кюветах. Абсолютні квантові виходи визначали методом однакового поглинання Як розчинник для спектральних вимірювань застосовували толуен «особливої чистоти».

Для контролю повноти протікання реакції та чистоти отриманих продуктів методом ТШХ як елюенти використовували: для *біс*-імідів (**II**, **III**, **V** і **VII**) – хлороформ : метанол-15:1; для біс-імідів (**VIII**, **XI**, **XIV**) – хлороформ: ацетон - 20:1; для гетероядерних люмінофорів (**XIX, XXII, XXVI**) – хлороформ.

Вихідні галогено- і нітронафталеві ангідриди (**Ia-в**), 4-хлоронафталімід (**VI**), N-октил-4-хлорнафталімід (**XIII**) отримували згідно з методиками наведеними в [51], 4-(1,5-дифеніл-4,5-дигідропіразолін-3-іл)нафталевий ангідрид (**X**) - згідно [52].

Для визначення розчинності сполук використовували безводну оцтову кислоту (осч) (т. крист. 16.8℃), ізооктан еталонний, бензен для хроматографії (хч), етанол для хроматографії (хч), хлороформ для хроматографії. Оптичну густину розчинів для визначення розчинності вимірювали на спектрофотометрі СФ-26.

N,N'-(Гексан-1,6-диіл)-4,4´-дихлородинафталімід (IIа). Розчин 2.4 г (10.3 ммоль) ангідриду (**Ia**) та 0.58 г (5.0 ммоль) гексаметилен-1,6-діаміну в 100 мл безводної оцтової кислоти кип'ятили 53 год. Для видалення побічних продуктів, що містять вільні аміногрупи, в реакційну суміш додали 30 мл 10%-ної хлороводневої кислоти і кип'ятили 40-50 хв. Охолоджену реакційну суміш розбавили в п'ять разів водою, відфільтрували осад, що утворився і промили його до нейтральної реакції. Для відділення вихідного ангідриду, отриманий продукт кип'ятили 1 год з 50 мл 3% розчину карбонату натрію, осад відфільтрували, промили водою і сушили 2 год при 120℃. Отримали 2.45 г продукту реакції, після однієї кристалізації якого виділили 1.8 г хроматографічно чистого продукту (**IIа**) у вигляді безбарвних кристалів.

4,4´-Дибромо-N,N´-(гексан-1,6-диіл)динафталімід (IIб). Отримували аналогічно отриманню сполуки (**IIа**), використовуючи 2.9 г (10.5 ммоль) ангідриду (**Iб**), 0.58 г (5.0 ммоль) гексаметилен-1,6-діаміну та 110 мл крижаної оцтової кислоти. Отримали 2 г сполуки (**IIб**) як безбарвних кристалів.

N,N´-(Гексан-1,6-диіл)-4,4´-динітродинафталімід (IIв). Отримували аналогічно синтезу сполуки (**IIа**), використовуючи 1.23 г (5.1 ммоль) ангідриду (**Iв**), 0.29 г (2.5 ммоль) гексаметилендіаміну та 60 мл безводної

оцтової кислоти. Отримали 0.9 г сполуки (**IIв**) у вигляді світло-жовтих кристалів.

N,N´-(3-Оксапентан-1,5-диіл)-4,4´-дихлородинафталімід (IIIа). Розчин ангідриду (**Iа**) (2.4 г, 10.3 ммоль) і 2,2'-діамінодіетилового ефіру (0.52 г, 5.0 ммоль) в 100 мл безводної оцтової кислоти, кип'ятили 55 год. Виділили 2.4 г, продукту реакції, в результаті кристалізації якого отримали 1.65 г хроматографічно чистого іміду (**IIIа**) у вигляді безбарвних кристалів.

4,4´-Дибром-N,N´-(3-оксапентан-1,5-диіл)динафталімід (IIIб). Отримували аналогічно сполуці (**IIIа**), використовуючи розчин ангідриду (**Iб**) (2.9 г, 10.5 ммоль) і 2,2-діамінодіетилового ефіру (0.52 г, 5.0 ммоль) в 110 мл крижаної оцтової кислоти. Отримали 2 г продукту (**IIIб**) як безбарвних кристалів.

4,4´-Динітро-N,N´-(3-оксапентан-1,5-диіл)динафталімід (IIIв). Отримували аналогічно сполуці (**IIIа**), використовуючи розчин ангідриду (**Iв**) (1.23 г, 5.1 ммоль) і 2,2-діамінодіетилового ефіру (0.26 г, 2.5 ммоль) в 50 мл безводної оцтової кислоти. Отримали 0.8 г продукту (**IIIв**) в вигляді золотистих пластинок.

4,4´-Дихлоро-N,N´-(етан-1,2-диіл)динафталімід (IV) і N-[N-(4-хлоронафталімідо)етил]ацетамід (V). *а*. Суміш 2.4 г (10.3 ммоль) 4-хлоронафталевого ангідриду (**Iа**) і 0.3 г (5 ммоль) етилендіаміну в 100 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятили 40 год. Потім реакційну суміш розбавили в 10 разів водою і відфільтрували осад, що випав. Продукт перенесли в колбу і кип'ятили зі 100 мл 3% розчину карбонату натрію з метою відділення надлишку вихідного ангідриду. Залишок відфільтрували, промили водою і сушили 1 год при 120 °С. Отримали 1.1 г продукту, що є за даними ТШХ сумішшю декількох сполук. Для їхнього поділу отриманий продукт кип'ятили 2 хв з 50 мл метанолу і фільтрували гарячим. Після охолодження метанольного розчину відфільтрували 350 мг хроматографічно чистого продукту. Від маточника відігнали 35 мл метанолу, що дозволило отримати ще 50 мг того ж продукту у вигляді безбарвних кристалів, ідентифікованих як N-[2-(6-хлор-1,3-діоксо-1H,3H-бенз[*de*]ізохінолін-2-іл)-етил]ацетамід (**V**). Нерозчинна в

метанолі фракція являє собою 6,6′-дихлоро-2,2′-(етан-1,2-диіл)ди{*1H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3(*2H*)-діон} (**IV**) – безбарвні кристали.

*б.*10 г етилендіаміну (170 ммоль) порціями внесли в 120 мл безводної оцтової кислоти. Розчин охолодили, після чого додали до нього 2 г (8.5 ммоль) 4-хлоронафталевого ангідриду (**Ia**). Реакційну масу кип'ятили 6 год, внесли до неї порціями 20 мл оцтового ангідриду і кип'ятили ще 1 год. Охолоджену реакційну масу розбавили 700 мл води. Кристали, що випали, відфільтровували, промили водою і сушили 4 год при 120 ºС. Отриманий продукт кристалізували з метанолу. Отримали 1.7 г N-[N-(4-хлорнафталімідо)етил]ацетамід (**V**) у вигляді світло-жовтих кристалів.

N,N′-(Пропан-1,3-диіл)-4,4′-дихлординафталімід (VIIa), N,N′-(бутан-1,4-диіл)-4,4′-дихлординафталімід (VIIб), N,N′-(пентан-1,5-диіл)-4,4′-дихлородинафталімід (VIIв), N,N-(гексан-1,6-диіл)-4,4′-дихлородинафталімід (IIa). До розчину 0.03 г (0.007 ммоль) ББТА в 20 мл бензену додавали 0.5 г (2.15 ммоль) тонкоподрібненого 4-хлоронафталіміду (**VI**), 10 мл 10% водного розчину гідроксиду калію і 1.08 ммоль відповідного поліметилендиброміду. Реакційну суміш кип'ятили при енергійному перемішуванні 4 год. У разі погано розчинних у бензені сполук (**VIIa**, **VIIб**) реакційну суміш охолоджували до 20 ºС, відфільтровували кристали, що випали, промивали їх водою і діетиловим ефіром, кристалізували з оцтової кислоти. У разі виділення сполук (**VII**, **IIa**) після закінчення реакції в колбу додавали 20 мл бензену і доводили реакційну суміш до кипіння. Не охолоджуючи розчину, відокремлювали бензеновий шар і промивали його двічі водою. Випарювали бензен, а твердий залишок розчиняли в оцтовій кислоті і кип'ятили 10 хв з активованим вугіллям. Гарячий розчин фільтрували. Кристали, що випали після охолодження, фільтрували, промивали оцтовою кислотою і диетиловим ефіром. Виділені продукти (**IIa**, **VIIa-VIIв**) - безбарвні кристали.

N,N′-(Гексан-1,6-диіл)-4,4′-дипіперидинодинафталімід (VIIIa). *Метод 1*. *Біс*-імід IIa (0.2 г, 0.37 ммоль) розчинили у 5 мл хлорбензолу. До отриманого розчину додали 0.62г (7.2ммоль) піперидину. Реакційну суміш кип'ятили 36 годин до повного перетворення вихідного *біс*-іміду та

проміжного продукту монозаміщення. Отриману реакційну суміш обробили 10%-вою хлорною кислотою, промили водою і упарили хлорбензол. Цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі (елюенти – хлороформ: ацетон 20:1). Отримали 0,21 г продукту (**VIIIа**) у вигляді яскраво-жовтих кристалів.

Метод 2. До розчину 0.29 г (1.03 ммоль) 6-піперидино-1H,3H-нафто-[1,8-*cd*]-піран-1,3-діону (**X**I) в 10 мл хлорбензолу додали 0.058 г (0.5 ммоль) гексаметилендіаміну. Реакційну суміш кип'ятили 85 год. Надлишок вихідного ангідриду (XI) відокремлювали шляхом перемішування реакційної суміші з 15%-ним розчином гідроксиду натрію 1 год, органічну фазу промивали водою, хлорбензол упарили.Цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі. Отримали 0.12 г 2,2′-(гексан-1,6-диіл)-6,6′-дипіперидиноди{1H-бенз[de]-ізохінолін-1,3(2H)-діону} (**VIIIа**) у вигляді яскраво-жовтих кристалів.

N,N′-(3-Оксапентан-1,5-диіл)-4,4′-дипіперидинодинафталімід (VIIIб).

Метод 1. *Біс*-імід (**VIIIб**) отримували за аналогією з попереднім люмінофором (**VIIIа**), використовуючи 0.2 г (0.38 ммоль) сполуки (**IIIа**) у 5 мл хлоробензену та 0.64 г (7.6 ммоль) піперидину. Процес вели 36 год, після чого отримали 0.21г 2,2′-(3-оксапентан-1,5-диіл)-6,6′-дипіперидіноди{*1H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3(2H)-діон } (**VIIб**) у вигляді яскраво-жовтогарячих кристалів (елюенти для колонкової хроматографії – бензен : етилацетат 2:1).

Метод 2. Аналогічно отриманню сполуки (**VIIIа**) (метод *2*.) використовували 0.29 г (1.03 ммоль) 4-піперидинонафталевого ангідриду (**IX**) в 8 мл хлорбензену і 0.054 г (0.5 ммоль) 2,2′-діамінодіетилового ефіру. В результаті отримали 0.13 г 2,2′-(3-оксапентан-1,5-диіл)-6,6′-дипіперидиноди{1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діону.

N,N′-(Гексан-1,6-диіл)-4,4′-диморфолінодинафталімід (VIIIв). Люмінофор (**VIIIв**) отримували аналогічно сполуки (**VIIIа**), розчинивши наважку *біс*-іміду (**IIа**) масою 0.2 г (0.37ммоль) в 10 мл хлорбензену і додавши до отриманого розчину 0.64 г (7.3 моль) морфоліну. Реакційну суміш кип'ятили 40 год. В результаті отримали N,N′-(гексан-1,6-диіл)-4,4′-

диморфолінодинафталімід (**VIIIв**), масою 0.19 г у вигляді яскраво-жовтих кристалів, (елюенти – трихлороетилен :ацетон 4:1).

N,N´-(3-Оксапентан-1,5-диіл)-4,4´-диморфолінодинафталімід (VIIIг). *Біс*-імід (**VIIIг**) отримували аналогічно зі сполукою (**VIIIв**), використовуючи розчин 0.2г (0.38ммоль) *біс*-хлоріміду (**IIIа**) і 0.66г (7.6ммоль) морфоліну в 10мл хлорбензену. Процес вели 40 год. В результаті виділили 0.2 г цільового продукту (**VIIIг**) у вигляді яскраво-жовтих кристалів (елюенти трихлоретилен: ацетон 10:3).

N,N´-(Гексан-1,6-диіл)-4,4´-диметоксидинафталімід (VIIIд). У розчин 0.5 г металевого натрію в 50 мл безводного метанолу вносили 0.25 г (0.46 ммоль) тонкоподрібненого біс-хлорнафталіміду (**IIа**). Реакційну масу, захищену від доступу вологи та вуглекислого газу, кип'ятили 50 год.Після закінчення процесу реакційну суміш розбавили 300 мл води. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою. Цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі (елюенти - хлороформ: трихлоретилен 1:1). Отримано 0.15г продукту (**VIIIд**) у вигляді світло-жовтих кристалів. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$ (KBr): 1030 сл, 1095, 1235 сл,1270, 1360, 1395, 1560 сл, 1595, 1650 с, 1690, 2850 сл, 2935

4-Піперидінонафталевий ангідрид (XII). Розчин ангідриду (**Iб**) (2.76 г, 10.0 ммоль) і 20.0 ммоль вторинного аміну (1.75 г піперидину, 1.85 г морфоліну) в 100 мл хлоробензену, кип'ятили до повного перетворення вихідного ангідриду. Хлоробензен відігнали з водяною парою, а продукт екстрагували хлороформом. Екстракт сушили хлористим кальцієм. Масу, що залишилася після упарювання хлороформу, кристалізували з ізопропілового спирту. Отримано 2.2 г (78 %) 4-піперидинонафталевого ангідриду (**IX**) у вигляді яскраво-помаранчевих кристалів, т.пл. 176-177.5℃; 2.0 г (71 %) 4-морфолінонафталевого ангідриду (**XII**) у вигляді золотисто-помаранчевих пластинок, т.пл. 221-223℃.

N,N´-(Гексан-1,6-диіл)-4,4´-ди(1,5-дифеніл-4,5-дигідропіразолін-3-іл)-динафталімід (XI). Розчин 0.38 г (0.90 ммоль) 4-(1,5-дифеніл-4,5-дигідропіразолін-3-іл)нафталевого ангідриду (**X**) і 50 мг (0.45 ммоль)

гексаметилен-1,6-діаміну в 20 мл хлорбензену кип'ятили 50 год. Після закінчення реакції хлорбензен відігнали з водяною парою, продукт екстрагували хлороформом. Екстракт сушили хлористим кальцієм, упарили хлороформ, а цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі (елюенти - трихлор-етилен: етилацетат 15:1). Отримано 0,18 г люмінофора (**XI**) у вигляді темно-червоних кристалів. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$ (KBr): 1105, 1130, 1250, 1350, 1375, 1495 с, 1540 сл, 1590, 1660 с, 1695, 2930 сл.

N-октил-4-піперидинонафталімід (XIVа). 2-октил-6-хлор-*1H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3(*2H*)-діон (**XIII**) (0.18 г, 0.5 ммоль) та піперидин (0.44 г, 5 ммоль) у 5 мл хлоробензену кип'ятили 23 год до повного перетворення вихідного іміду. Розчинник відігнали з водяною парою, продукт екстрагували хлороформом. Екстракт сушили хлористим кальцієм. Хлороформний розчин продукту концентрували і профільтрували через шар силікагелю (1см) для відділення смолоподібних продуктів. Випарили хлороформ і отримали 0.19 г 2-октил-6-піперидино-1Н-бенз[de]ізохінолін-1,3(2Н)-діону (**XIVа**) у вигляді яскраво-жовтих кристалів.

4-Метокси-N-октилнафталімід (XIVб). В розчин 0.5 г металевого натрію в 50 мл безводного метанолу вносили 0.5 г (1.45 ммоль) тонкоподрібненого N-октил-4 хлорнафталіміду (**XIII**). Реакційну масу, захищену від доступу вологи та вуглекислого газу, кип'ятили 10 год. Після закінчення процесу, реакційну суміш розбавили 300 мл води і екстрагували продукт хлороформом. Екстракт сконцентрували та профільтрували через шар силікагелю (2 см) для відділення смолоподібних продуктів. Випарили розчинник і отримали 0.45 г цільового продукту (XIVб) у вигляді світло-жовтих кристалів. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$ (KBr): 1035, 1100, 1170 сл, 1235, 1260, 1350 с, 1390, 1470, 1585, 1650 с, 1700, 2850, 2930.

4-Морфоліно-N-октилнафталімід (XIVв). 2 г (7 ммоль) 6-морфоліно-1Н,3Н-нафто-[1,8-*cd*]піран-1,3-діону (**XII**) і 1.4 г *н*-октиламіну (11ммоль) в 50 мл хлоробензолу кип'ятили 20 год. Розчинник і залишок октиламіну відігнали з водяною парою. Продукт екстрагували хлороформом, екстракт сушили хлористим кальцієм, розчинник упарили. Сирий продукт кристалізували з

етанолу. Отримано 1.47 г продукту (**XIVв**) у вигляді золотисто-помаранчевих кристалів.

N-Октил-4-(1,5-дифеніл-4,5-дигідропіразолін-3-іл)нафталімід (XIVг). Розчин 0.25 г (0.6 ммоль) 4-(1,5-дифеніл-4,5-дигідропіразолін-3-іл)нафталевого ангідриду (X) та 0.4 г *н*-октиламіну (3 ммоль) у 5 мл хлорбензолу кип'ятили 18 год. Розчинник і залишок октиламіну відігнали з водяною парою. Продукт екстрагували хлороформом. Висушений хлористим кальцієм екстракт сконцентрували і профільтрували через шар силікагелю (2 см) для відділення домішкових продуктів. Після упарювання розчинника отримали 0.26 г продукту (**XIVг**) у вигляді темно-червоних кристалів. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$ (KBr): 1070 сл, 1135, 1235, 1250, 1350, 1370, 1450, 1530, 1590, 1650 с, 1700, 2850, 2920.

4-Піперидінонафталімід (XV). Суміш 20 мл 25%-ного водного розчину аміаку, 5 мл етилового спирту і 1 г (3.5 ммоль) тонкоподрібненого 4-піперидинонафталевого ангідриду (**IX**) нагрівали на водяній бані при 90-95℃ 2 год. Реакційну масу розбавили 100 мл води, охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтрували, промивали водою і сушили при 80℃ 3 год.Отримали 0.9 г (89 %) 4-піперидінонафталіміду (**XV**) - світло-помаранчеві кристали, т. пл. 228-229℃. Спектри ЯМР ^1H, CF_3COOD, δ, м.д., щодо ТМС, *J*, Гц : 1.80-2.60 м (6H)(-$(CH_2)_3$-); 3.90-4.30 м (4H) (-N$(CH_2)_2$-); 8.72 д (1H) (H^2); 8.32 д (1H), J_{23}=8.0 (H^3); 8.97 д (1H), J_{56}=8.4 (H^5); 8.21 к (1H),J_{56}=8.4, J_{67}=7.2 (H^6); 8.99 д (1H), J_{67}=7.2 (H^7).

N,N´-(Етан-1,2-диіл)-4,4´-дипіперидинодинафталімід (XVIа) і N,N´-(пентан-1,5-диіл)-4,4´-дипіперидинодинафталімід (XVIг).Розчин 0.5 ммоль вихідного дихлородіміду (0.24 г (**IV**) і 0.27 г (**VIIв**)) і 0.85 г (10 ммоль) піперидину в 10 мл хлоробензену кип'ятили до повного перетворення вихідного дііміду і проміжного продукту монозаміщення (60 год у випадку (**IV**) і 30 год у випадку (**VIIв**). Отриману реакційну суміш обробили 10% хлорною кислотою, промили водою і упарили хлоробензен. Цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі (елюенти - хлорформ: ацетон 20:1). Продукти отримані у вигляді яскраво-жовтих

кристалів у кількостях 0.16 г. N,N´-(етан-1,2-диіл)-4,4´-дипіперидінодінафталіміду (**XVIa**) і 0.26 г N,N´-(пентан-1,5-диіл)-4,4´-дипіперидинодинафталіміду (**XVIг**). ІЧ спектр (XVIa), ν, $см^{-1}$ (KBr): 1070, 1100, 1230, 1250, 1370 с, 1450, 1520, 1585 с,1660 с, 1695 с, 2940. ІЧ спектр (XVIг) ν, $см^{-1}$ (KBr): 1020 сл, 1045 сл, 1080, 1235, 1345 с, 1385 с, 1590 с,1655 с, 1695 с, 2820, 2940.

N,N´-(Пропан-1,3-диіл)-4,4´-дипіперидинодинафталімід (XVIб). До розчину 0.02 г (0.0046 ммоль) ББТА і 0.4 г (1.43 ммоль) 4-піперидинонафталіміду (XV) в 20 мл бензолу додавали, 10 мл 10%-ного водного розчину гідроксиду калію. У киплячу реакційну суміш при енергійному перемішуванні вносили чотирма рівними порціями 0.18 г (0.86 ммоль) 1,3-дибромпропану протягом 4год. Загальний час реакції склав 6 год. Реакційну суміш охолодили, відокремили бензеновий шар та промивали його двічі водою. Випарували бензен. Цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі (елюент-хлорформ: ацетон 20:1). Отримали 0.3 г продукту (**XVIб**) у вигляді яскраво-жовтих кристалів. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$ (KBr): 1065, 1080, 1240, 1350 с, 1395 с, 1590 с,1650, 1690 с, 2820, 2940.

N,N´-(Бутан-1,4-диіл)-4,4´-дипіперидинодинафталімід (XVIв). До розчину 0.01 г (0.0023 ммоль) ББТА і 0.28 г (1 ммоль) нафталіміду (XV) в 20 мл бензену додавали 10 мл 10 %-ого водного розчину гідроксиду калію і 0.11 г (0.5 ммоль) 1,4-дибромбутану. Реакційну суміш при інтенсивному перемішуванні кип'ятили 10 год. Подальше виділення цільового продукту здійснювали аналогічно випадку з люмінофором (XVIб). Отримали 0.17 г N,N´-(бутан-1,4-диіл)-4,4´-дипіперидинодинафталіміду (XVIв) у вигляді яскраво-жовтих кристалів. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$ (KBr): 1115, 1230, 1290, 1350 с, 1380 с, 1430,1450, 1590 с,1650 с, 1690 с, 2850, 2930.

Вимірювання розчинності піперидинозаміщених нафталімідів

Вимірювання розчинності піперидинозаміщених нафталімідів (**XIVa**, **XVIa-г**, **VIIIa,б**) проводили в ізооктані, хлороформі, бензені, етанолі, оцтовій кислоті.

Встановлення залежностей між концентраціями та оптичною густиноюсполук (XIVa, XVIa-г, VIIIa, б). Наважки 0.010-0.0120 г відповідного продукту розчиняли в ізооктані, хлороформі, бензені, етанолі, оцтовій кислоті (у мірній колбі об'ємом 25 мл). З кожного з отриманих розчинів відбирали п'ять проб в мірні колби на 25 мл і доводили до мітки відповідним розчинником. Отримані розчини фотометрували на аналітичній довжині хвилі для даної сполуки. З залежності $A_\lambda=\varepsilon_\lambda \cdot C \cdot l+b_\lambda (l=1 см)$визначали молярний показник поглинання (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Величини молярних показників поглинання імідів (**XIVa**, **XVIa-г**, **VIIIa,б**) у різних розчинниках

Розчинник	Молярний показник поглинання(ε_λ)						
	XIVa	XVIa	XVIб	XVIв	XVIг	VIIIa	VIIIб
Ізооктан *($\lambda_{макс}$= 395 нм)*	11350	21200	21190	19250	22950	21440	21440
Хлороформ *($\lambda_{макс}$= 410 нм)*:	11660	22480	21900	21030	23990	23450	23450
Бензен *($\lambda_{макс}$= 400 нм)*	11030	21200	20840	19820	22620	21750	21750
Етанол *($\lambda_{макс}$= 413 нм)*	11340	21820	21530	19540	23630	20530	20530
Оцтова кислота *($\lambda_{макс}$= 413 нм)*	11040	21200	21180	20110	24350	22080	22080

Визначення розчинності нафталімідів (XIVa, XVIa-г, VIIIa, б). Розчинність імідів (**XIVa**, **XVIa-г**, **VIIIa, б**) визначали як концентрації насичених розчинів цих сполук у відповідних розчинниках. Для цього наважки сполук (**XIVa, XVIa-г, VIIIa, б**) у вибраній серії розчинників термостатували 2 години при періодичному перемішуванні. Розчини фільтрували, а потім фотометрували на аналітичних довжинах хвиль, що відповідають вибраним сполукам (табл. 2.1). За відомими величинами молярного показника

поглинання (табл. 2.1) розраховували розчинність біс-піперидинонафталімідів (**XVIа-г**, **VIIIа**, **б**) і моноіміду (**XIVа**).

2.3 Результати та їх обговорення

Поштовхом до розвитку хімії *біс*-нафталімідів послужили роботи, спрямовані на пошук можливостей посилення фармакологічної дії 3-нітро- та 3-аміно-N-(2-диметиламіноетил)нафталімідів – двох протиракових препаратів (Mitonafide і Amonafide) [53]. Виявилося, що «здвоювання» нафталімідних залишків цих препаратів за допомогою поліметиленового, окса-і азаметиленових ланцюжків дозволяє ефективно вирішити поставлене завдання.

Для пошуку нових високоефективних протиракових агентів було синтезовано великий масив *біс*-інтеркаляторів з урахуванням ядра 3-заміщеного та незаміщеного нафталіміду. При цьому в літературі досить мало робіт, які присвячені синтезу та вивченню властивостей *біс*-нафталімідів, які містять електронодонорні замісники в положенні 4 нафталімідного ядра. Такі сполуки, маючи фотохромні властивості, можуть бути корисні насамперед як люмінофори нового типу з цінними фізичними та люмінесцентними характеристиками, а також є потенційними біологічно активними речовинами.

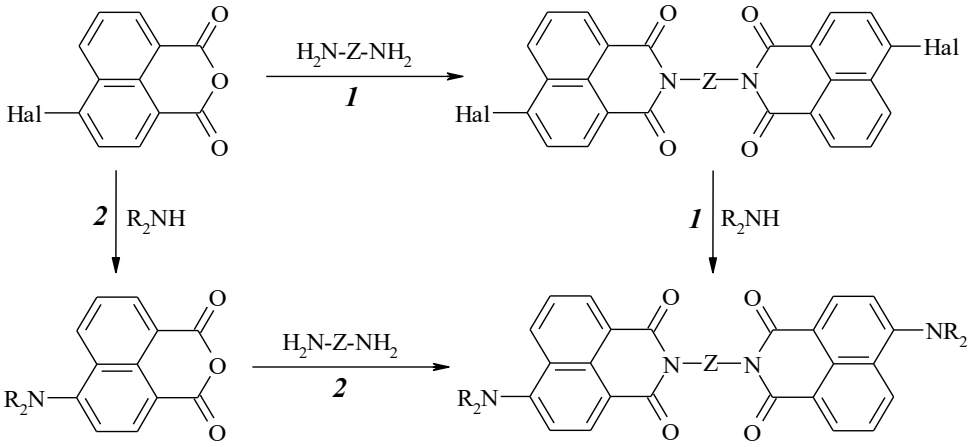
Нам було цікаво вивчити можливість «збирання» біядерних люмінофорів і порівняти їх фізичні та спектральні властивості з властивостями відомих моноядерних аналогів.

З метою вибору оптимальних методів синтезу нами розглянуті альтернативні варіанти конструювання молекул *біс*-нафталімідів.

Відомий метод отримання *біс*-нафталімідів полягає в ацилюванні відповідних діамінів нафталевими ангідридами [54]. Виходячи з діаміну і нафталевого ангідриду, теоретично можливими є два шляхи отримання люмінофорів *біс*-нафталімідного ряду. Перший з них полягає в послідовності «4-галогеннафталевий ангідрид – 4,4′-дигалогено-*біс*-нафталімід – 4,4′-ди(N,N-діалкіламіно)-*біс*-нафталімід», шлях 2 – у послідовності «4-

галогенонафталевий ангідрид – 4-(N,N-діалкіламіно)нафталевий ангідрид – 4,4′-ді(N,N-діалкіламіно)-*біс*-нафталімід» (схема 1):

Схема 1



Незважаючи на однакове число стадій, перший варіант отримання діімідів здається нам більш цінним, тому що він дає можливість подальшого заміщення атома хлору на різні алкіламіно-, діалкіламіно-і алкоксигруппи, що в свою чергу дозволить отримати люмінофори *біс*-нафталімідного ряду з різним кольором свічення.

Що стосується другого способу, то спектр кінцевих люмінофорів визначається набором нафталевих ангідридів, що містять в ароматичному ядрі лише залишки вторинних амінів і гетероциклічні фрагменти. Використання для цього 4-алкіламінонафталевих ангідридів здається проблематичним. Так, на прикладі 4,5-дихлоронафталевого ангідриду було виявлено утворення 4-алкіламінопохідних, але з невеликим виходом, а при амінолізі 4-хлоронафталевого ангідриду первинними амінами утворення таких сполук взагалі не спостерігається [54].

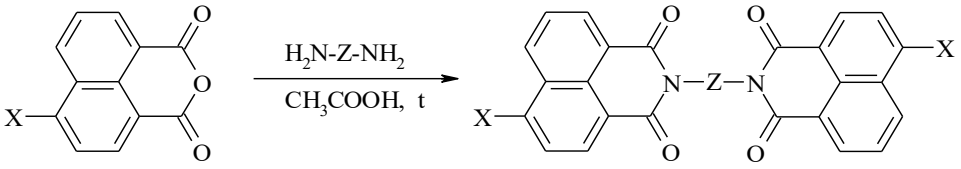
2.3.1. Особливості ацилування діамінів ангідридами 4-заміщених нафталевих кислот

Як вихідні сполуки були обрані 4-хлоро- (**Іа**), 4-бромо- (**Іб**) і 4-нітронафталеві (**Ів**) ангідриди, етилен-1,2-діамін, гексаметилен-1,6-діамін і 3-оксапентан-1,5-діамін.

Хроматографічний аналіз продуктів взаємодії гексаметилен-1,6-діаміну з ангідридом (**Іа**) у різних розчинниках (хлоробензен, метанол, етанол,

піридин, оцтова кислота) показав, що тільки використання оцтової кислоти дозволило уникнути накопичення продуктів заміщення атома хлору в нафталіновому ядрі. Так 50-годинним кип'ятінням суміші діаміну і 10%-ного надлишку ангідриду (**I**) в оцтовій кислоті з подальшим відділенням надлишку ангідриду розчином натрію карбонату, була отримана серія *біс*-нафталімідів (**II**, **III**), одноразова кристалізація яких призвела до хроматографічно чистих продуктів (схема 2).

Схема 2



X = Cl **(Ia)**, X = Br **(Iб)**, X = NO_2 **(Iв)**

Z = -$(CH_2)_6$- : X = Cl **(IIа)**; X = Br **(IIб)**; X = NO_2 **(IIв)**;
Z = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$- : X = Cl **(IIIа)**; X = Br **(IIIб)**; X = NO_2 **(IIIв)**

Всі сполуки інтенсивно поглинають в УФ області, але не флуоресціюють (табл. 2.2).

Спектри ЯМР ^{1}H (табл. 2.3) підтверджують будову синтезованих *біс*-нафталімідів (**II**, **III**). Група сигналів ароматичних протонів знаходиться в ділянці 7.0-8.6 м.д. Протони H^2 і H^3 проявляються у вигляді дублетів, H^6 – у вигляді квартету, взаємодіючи з магнітно нееквівалентними протонами H^5 і H^7, що проявляються у вигляді дублетів. Константи спін-спінової взаємодії ароматичних протонів мають характерні значення для ряду похідних іміду нафталевої кислоти. Положення сигналів аліфатичних протонів і характер їх розщеплення вносять якісну відмінність у спектри *біс*-імідів з гексаметиленовим (**II**) та 3-оксапентаметиленовим (**III**) фрагментами.

Цікаво, що при ацилюванні етилендіаміну 4-хлоронафталевим ангідридом (**Ia**) цільовий біс-нафталімід (**IV**) утворюється з низьким виходом, але разом з ним виходить продукт, який згідно з даними ІЧ, ЯМР ^{1}H і мас-спектрометрії (табл. 2 та 3) ідентифікований як N-[2-(6-хлоро-1,3-діоксо-*1H,3H*-бенз[de]ізохінолін-2-іл)-етил]ацетамід (**V**) (схема 3).

Таблиця 2.2

Вихід, константи та дані елементного аналізу хлоро- (**IIа, IIIа, IV, VIIа-в**), бромо- (**IIб, IIIб**), нітро- (**IIв, IIIв**), *біс*-нафталімідів і ацетамідного похідного (**V**)

№ сполуки	Вихід, %	Т.пл.,^{0}C (розчинник для кристалізації)	УФ спектр ($CHCl_3$), $\lambda_{макс}$, нм (lg ε)	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIа	66	265-266.5 (оцтова кислота)	329 (4.37), 344 (4.5), 359 (4.46)	65.94, 66.13	4.08, 4.15	5.10, 5.16	$C_{30}H_{22}Cl_2N_2O_4$	66.06	4.07	5.13
IIб	63	280-281.5 (оцтова кислота)	328 (4.4), 344 (4.57), 360 (4.5)	57.00, 56.94	3.60, 3.65	4.62, 4.58	$C_{30}H_{22}Br_2N_2O_4$	56.81	3.50	4.41
IIв	64	290-292 (оцтова кислота)	353 (4.42)	63.49, 63.61	4.08, 4.00	9.85, 9.91	$C_{30}H_{22}N_4O_8$	63.61	3.91	9.88
IIIа	62	241-242.5 (оцтова кислота)	329(4.4), 343 (4.5), 359 (4.41)	63.12, 63.15	3.45, 3.49	5.27, 5.30	$C_{28}H_{18}Cl_2N_2O_5$	63.05	3.40	5.25
IIIб	65	252.5-254.5 (оцтова кислота)	329 (4.4), 344 (4.5), 360 (4.44)	53.95, 54.06	3.04, 3.08	4.75, 4.69	$C_{28}H_{18}Br_2N_2O_5$	54.05	2.92	4.50

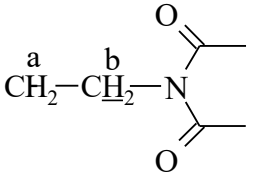
Таблиця 2.2 (*продовження*)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIIв	58	227-228.5 (оцтова кислота)	351 (4.35)	60.46, 60.52	3.30, 3.36	10.35, 10.28	$C_{28}H_{18}N_4O_9$	60.65	3.27	10.10
IV	25	410-412 [a]	329 (4.39), 343 (4.46), 360 (4.41)	63.85, 63.80	2.80, 2.86	5.68, 5.70	$C_{26}H_{14}Cl_2N_2O_4$	63.93	2.86	5.73
V	(а) 25 (б) 64	201.5-203 (метанол)	329 (4.1), 345 (4.18), 360 (4.12)	60.68, 60.74	4.07, 4.10	8.80, 8.82	$C_{16}H_{13}ClN_2O_3$	60.76	4.11	8.86
VIIа	24	314-316 (оцтова кислота)	330 (4.38), 343 (4.46), 360 (4.42)	64.48, 64.52	3.12, 3.16	5.49, 5.54	$C_{27}H_{16}Cl_2N_2O_4$	64.54	3.19	5.58
VIIб	53	305-306 (оцтова кислота)	330 (4.38), 344 (4.48), 359 (4.44)	65.00, 65.08	3.44, 3.51	5.37, 5.40	$C_{28}H_{18}Cl_2N_2O_4$	65.12	3.49	5.43
VIIв	51	228-230 (оцтова кислота)	329 (4.4), 344 (4.5), 359 (4.46)	65.58, 65.60	3.68, 3.72	5.20, 5.23	$C_{29}H_{20}Cl_2N_2O_4$	65.66	3.77	5.28

Примітка. [a] Т. пл. продукту осадженого безпосередньо з реакційної маси.

Таблиця 2.3

Спектри ЯМР H^1 хлоро- (**IIа, IIIа, IV, VIIа-в**), бромо- (**IIб, IIIб**), нітро- (**IIв, IIIв**) *біс*-нафталімідів, похідного ацетаміду (**V**),N-2-брометил- (**B**) та N-2-гідроксиетилнафталімідів (**C** і **D**) в $CDCl_3$ (CF_3COOD для **IV**, VIIа-в), δ, м.д., відносно ТМС, (*J*, Гц)

№ сполуки	H^2	H^3	H^5	H^6	H^7		-$(CH_2)_n$-
1	2	3	4	5	6	7	8
IIа	8.48 д (2H)	7.81 д (2H)	8.59 д (2H)	7.84 к (2H)	8.62 д (2H)	4.17 т (4H)	1.46-1.85 м (8H)
	(J_{23} 7.6)		(J_{56} 8.4)		(J_{67} 7.4)	(J_{ab} 7.5)	
IIб	8.38 д (2H)	8.03 д (2H)	8.56 д (2H)	7.83 к (2H)	8.63 д (2H)	4.17 т (4H)	1.42-1.82 м (8H)
	(J_{23} 7.7)		(J_{56} 8.5)		(J_{67} 7.4)	(J_{ab} 7.6)	
IIв	8.67 д (2H)	8.40 д (2H)	8.84 д (2H)	7.98 к (2H)	8.63 д (2H)	4.19 т (4H)	1.45-1.83 м (8H)
	(J_{23} 7.8)		(J_{56} 8.1)		(J_{67} 7.0)	(J_{ab} 7.5)	
IIIа	8.03 д (2H)	7.88 д (2H)	8.50 д (2H)	7.70 к (2H)	8.28 д (2H)	3.67 т (4H)	4.37 т (4H)
	(J_{23} 8.0)		(J_{56} 8.4)		(J_{67} 7.4)	(J_{ab} 5.4)	(J_{ab} 5.4)
IIIб	8.15 д (2H)	7.67 д (2H)	8.53 д (2H)	7.71 к (2H)	8.32 д (2H)	3.88 т (4H)	4.37 т (4H)
	(J_{23} 7.8)		(J_{56} 8.4)		(J_{67} 7.4)	(J_{ab} 5.4)	(J_{ab} 5.4)
IIIв	8.38 д (2H)	8.27 д (2H)	8.74 д (2H)	7.86 к (2H)	8.35 д (2H)	3.90 т (4H)	4.39 т (4H)
	(J_{23} 8.1)		(J_{56} 8.7)		(J_{67} 7.4)	(J_{ab} 5.3)	(J_{ab} 5.3)
IV	8.53 д (2H)	7.92 д (2H)	8.86 д (2H)	7.94 к (2H)	8.68 д (2H)	4.92 с (4H)	-
	(J_{23} 8.0)		(J_{56} 8.6)		(J_{67} 7.4)		

Таблиця 2.3 (*продовження*)

1	2	3	4	5	6	7	8
V [а]	8.51 д (1H) (J_{23} 7.9)	7.83 д (1H)	8.62 д (1H) (J_{56} 8.6)	7.87 к (1H)	8.67 д (1H) (J_{67} 7.1)	4.39 т (2H) (J_{ab} 5.6)	3.67 м (2H)
B	8.51 д (2H) (J_{23} 8.0)	7.83 д (2H)	8.61 д (2H) (J_{56} 8.4)	7.87 к (2H)	8.67 д (2H) (J_{67} 7.2)	4.22 т (4H) (J_{ab} 6.8)	3.48 т (2H) (J_{ab} 6.8)
D[в]	8.52 д (2H) (J_{23} 8.1)	7.84 д (2H)	8.62 д (2H) (J_{56} 8.4)	7.87 к (2H)	8.68 д (2H) (J_{67} 7.2)	4.40-4.52 м (4H)[г]	-
VIIa	8.52 д (2H) (J_{23} 8.1)	-	8.76 д (2H) (J_{56} 8.5)	7.83-7.95 м (4H) [б]	8.70 д (2H) (J_{67} 7.3)	4.51 т (4H)	2.42 кв (2H)
VIIб	8.61 д (2H) (J_{23} 8.1)	7.93 д (2H)	8.83 д (2H) (J_{56} 8.5)	7.96 к (2H)	8.77 д (2H) (J_{67} 7.3)	4.45 м (4H)	2.1 м (4H)
VIIв	8.61 д (2H) (J_{23} 8.1)	-	8.85 д (2H) (J_{56} 8.3)	7.93-8.00 м (4H)[б]	8.56 д (2H) (J_{67} 7.3)	4.39 т (4H) (J_{ab} 7.7)	1.69 кв (2H), 1.99 кв (4H)

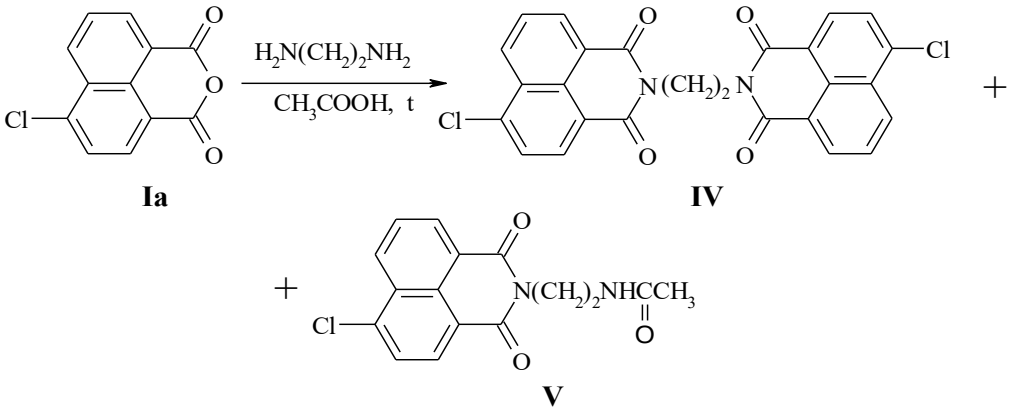
Примітка. [а] Метильна група і протон амідної групи проявляються синглетами при 1.90 і 6.20 м.д. відповідно.

[б] Мультиплет включає сигнали, що відповідають протонам H^3 та H^6.

[в] Гідроксильний протон проявляється мультиплетом при 1.60 м.д.

[г] Мультиплет включає сигнали, що відповідають аліфатичним протонам **a** і **b**.

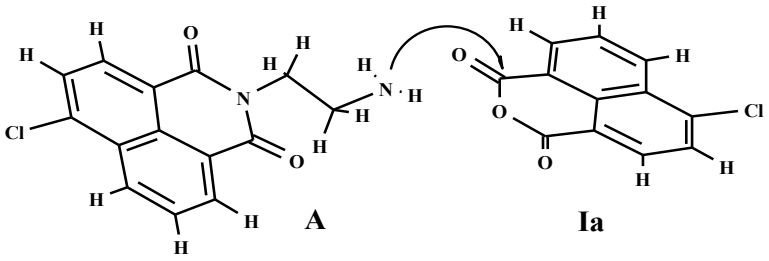
Схема 3



Ia **IV** **V**

Одна з причин специфічної взаємодії етилендіаміну з ангідридом (**Ia**) може полягати у впливі стеричних факторів на ацилування другої аміногрупи. Утворюваний на першій стадії N-алкіламінонафталімід (А) перетворюється на об'ємний нуклеофільний інтермедіат. Імовірність взаємодії такої проміжної частинки зі стерично затрудненим електрофільним центром молекули ангідриду (**Ia**) зменшується зі зменшенням довжини вуглецевого ланцюга, що зв'язує аміногрупу і нафталімідне ядро в проміжному N-алкіламінонафталіміді (**А**) (схема 4).

Схема 4



A **Ia**

Об'ємний замісник у β-положенні до нуклеофільного центру в молекулі N-(2-аміноетил)-4-хлорнафталіміду (**А**), зменшує співвідношення швидкостей конкуруючих реакцій ацилювання проміжної аміносполуки молекулами нафталевого ангідриду та оцтової кислоти. Це і призводить до утворення значних кількостей ацетамідного похідного (**V**).

N-[2-(6-Хлор-1,3-диоксо-1H,3H-бенз[*de*]ізохінолін-2-іл)-етил]ацетамід (**V**) може бути також напівпродуктом на шляху до цільового *біс*-іміду (**IV**). У цьому випадку збільшення часу процесу має сприяти переамідуванню продукту (**V**). Для перевірки цього припущення розчин ацетамідного похідного (**V**) і дворазового надлишку 4-хлоронафталевого ангідриду (**Ia**) в

оцтовій кислоті кип'ятили 10 год. Хроматографічний контроль не підтвердив утворення біс-іміду (**IV**). Неможливість переамідування продукту (**V**) в умовах проведення реакції підтверджує його утворення за паралельним маршрутом з N,N'-етилен-біс-4-хлорнафталімідом (**IV**).

N-[2-(6-Хлор-1,3-діоксо-1H,3H-бенз[de]ізохінолін-2-іл)-етил]ацетамід (**V**) може виявитися зручною вихідною сполукою при «збиранні» молекул нових люмінофорів. Використання такого напівпродукту можливе при синтезі несиметричних *біс*-нафталімідів. Виділення, очищення та зберігання продуктів з вільною аміногрупою пов'язане з певними труднощами. Отримане нами ацетамідне похідне (**V**) легко виділяється, кристалізується зі спиртів, не вимагає особливих умов зберігання. При необхідності воно може бути модифіковане по ароматичному ядру, і зняттям ацетильної групи перетворено на відповідний амінопродукт.

2.3.2. Реакції алкілування нафталімідів поліметилендибромідами

Альтернативним методом синтезу біядерних нафталімідів можуть виступати реакції алкілування похідних нафталіміду поліметилен-дибромідами в умовах міжфазного каталізу солями тетраалкіламонію. Пропонований метод має важливу перевагу над класичними реакціями ацилювання, оскільки виключає необхідність роботи з дорогими, токсичними діамінами. Останнє справедливе за необхідності використання, наприклад, тетраметилен-1,4-діаміну (путресцину) і пентаметилен-1,5-діаміну (кадаверину).

Можливість використання реакцій алкілування для отримання *біс*-галогенонафталімідів була випробувана на прикладі 4-хлоронафталіміду (**VI**), 1,6-дибромогексану та 1,2-дибромоетану. Вибір цих речовин був обумовлений наявністю синтезованих раніше міток *біс*-імідів (**IIa**) і (**IV**) – очікуваних продуктів взаємодії обраних поліметилендибромідів і нафталіміду (**VI**). Це дало можливість хроматографічного контролю за накопиченням цільової речовини в ході реакції.

Алкілювання 4-хлоронафталіміду (**VI**) 1,2-дибромоетаном і 1,6-дибромогексаном проводили в двофазній системі "бензен – 10%-ний розчин гідроксиду калію" з використанням броміду бутилтриалкіламонію (ББТА) як каталізатору міжфазного переносу.

Ведучи хроматографічний контроль за перебігом процесів ми відзначили такі особливості:

1. У разі використання як алкілуючого агента гексаметилендиброміду в реакційній суміші накопичуються три продукти в послідовності: речовина (**B**) – R_f = 0.52, речовина (**C**) – R_f = 0.32 і речовина (**D**) – R_f = 0.2. За величиною R_f продукт (**C**) було ідентифіковано як цільовий *біс*-нафталімід (**IIa**).

2. При алкілюванні хлоронафталіміду (**VI**) етилендибромідом у реакційній суміші утворювалися сполуки природи (**B**) – R_f = 0.51, і (**D**) – Rf = 0.18. Утворення *біс*-іміду (**IV**), за даними тонкошарової хроматографії, не спостерігалось.

Згідно з даними ТШХ, незалежно від часу (від 4 до 20 год) повного перетворення вихідного нафталіміду (**VI**) не відбувалося. У той же час на певному етапі процесу (приблизно через 4 год) спостерігалося повне перетворення речовини (**B**), після чого характер хроматограм реакційних сумішей залишався незмінним. В органічних фазах були вихідний імід (**VI**) і невідомий продукт (**C**), а у разі використання дибромгексану – ще й цільовий *біс*-хлорімід (**IIa**).

Осад, що утворився, виділили та ідентифікували як 4-хлоронафталімід (**VI**); його кількість становила 48% від введеного у реакцію. Таким чином, у випадку з диброметаном алкілувальний агент і субстрат вступають у реакцію у співвідношенні 1:1, а утворення етилен-*біс*-4-хлоронафталіміду (**IV**) не відбувається. На противагу сказаному, при використанні 1,6-дибромогексану виділявся 2,2-(гексан-1,6-дііл)-6,6-дихлороди[*1H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3-(*2H*))-діон] (**IIa**) з виходом 50%.

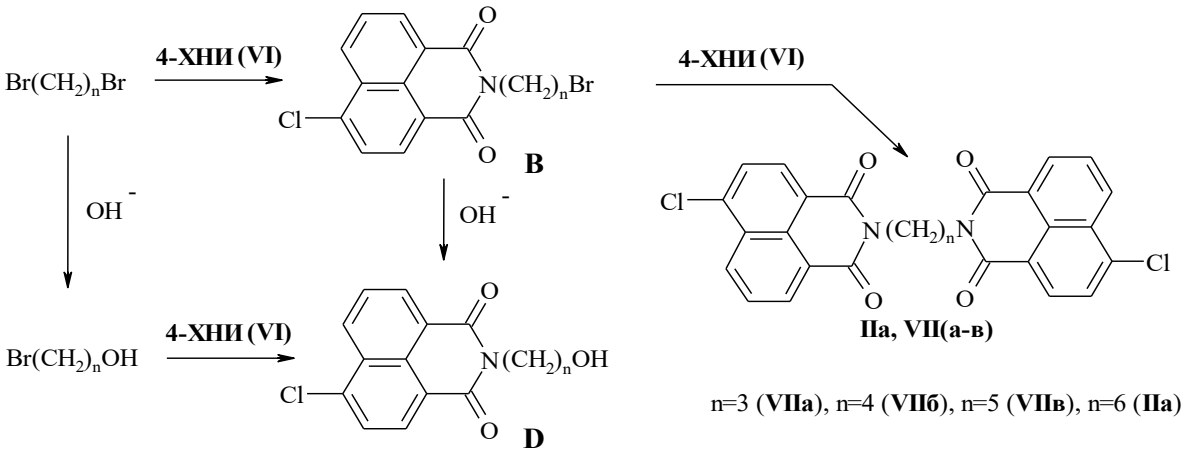
З метою отримання більш повної інформації про особливості алкілування похідних нафталіміду дибромоалканами ми спробували встановити природу продуктів, що утворюються в ході реакції (**B**) і (**D**). Для

цього суміш дибромоетану і 4-хлорнафталіміду у співвідношенні 1: 2 витримували 2 години в умовах аналогічних проведенню пробних синтезів.

Бензольну фазу обробляли розчином кислоти, промивали водою, сушили сульфатом натрію і відокремлювали каталізатор на оксиді алюмінію, 2 мл отриманого розчину розділили методом препаративної тонкошарової хроматографії. Методом ЯМР ^{1}H спектроскопії виділені сполуки були ідентифіковані як 2-(2-бромоетил)-6-хлоро-*1H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3(*2H*)-діон (**B**) та 6-хлоро-2-(2-гідроксиетил)-*1H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3(*2H*)-діон (**D**).

Структура продуктів, що утворюються в ході реакції, свідчить про перебіг послідовно-паралельної реакції за участю двох нуклеофілів. Бромоалкілнафталімід (**B**), що утворюється на першому етапі, може витрачатися за двома напрямками, перетворюючись на цільовий *біс*-імід (**II**, **VII**) або побічний гідроксиалкілнафталімід (**D**).

Схема 5



Напрямок заміщення атома брому в бромоалкілнафталіміді (**B**), визначається рядом факторів, у тому числі концентрацією та ефективним обсягом нуклеофіла, стеричним оточенням електрофільного центру. Низька нуклеофільність і переважаючий ефективний обсяг аніону хлоронафталіміду в порівнянні з гідроксид-іоном, сприяють заміщенню атома брому у стерично утрудненого електрофільного центру молекули N-(2-бромоетил)-4-хлоронафталіміду в напрямку утворення 4-хлоро-N-(2-гідроксиетил)нафталіміду (**D**).

У міру видалення нафталімідного ядра від електрофільного центру при переході до довших поліметиленових ланцюжків вихід цільового *біс*-іміду

збільшується. Так, витримка 4-хлоронафталіміду (**VI**) з 1,2-дибромоетаном впродовж 4 год не призводить до утворення *біс*-іміду (**IV**), використання 1,3-дибромопропану дозволяє отримати *біс*-імід (**VIIа**) з виходом 24%, а у випадку з 1,4-дибромобутаном вихід (**VIIб**) підвищується до 50%. Подальше подовження вуглеводневого ланцюжка до 5-6 метиленових груп не призводить до збільшення виходу діімідів (табл. 1).

Висока швидкість реакцій алкілування нафталімідів дибромоалканами, простота виділення кінцевого продукту, відсутність необхідності використання токсичних амінів – фактори, що роблять запропонований метод, зручним інструментом «збирання» біядерних похідних нафталіміду.

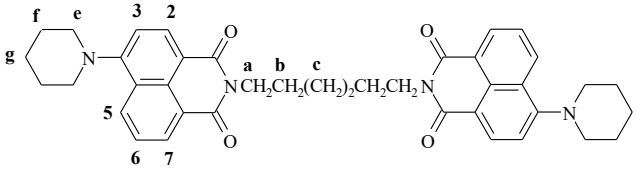
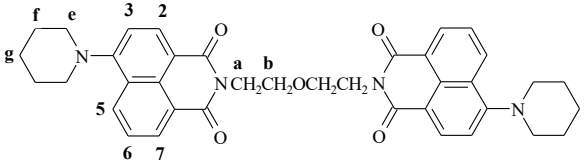
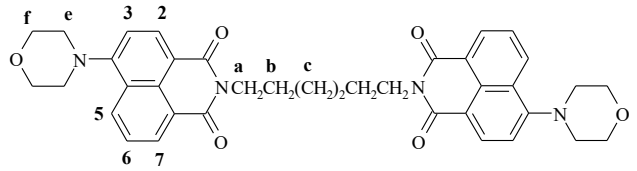
2.3.3. Синтез та властивості гомоядерних люмінофорів біс-нафталімідного ряду

Можливість подальшої модифікації отриманих *біс*-4-галогеноімідів в цільові люмінофори за напрямом 1 (схема 6) показана на прикладі заміщення атомів галогену в хлоропохідних біс-нафталімідах (**IIа** і **IIIа**). Як нуклеофільні реагенти для введення донорного заступника обрані піперидин, морфолін і метилат натрію, введення залишків яких в 4 положення нафталімідного ядра, призводить до моноядерних люмінофорів жовто-зеленого і блакитного світіння.

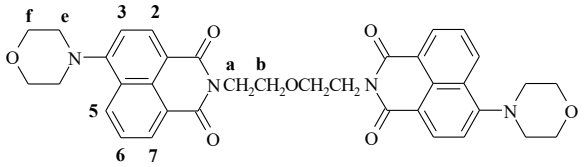
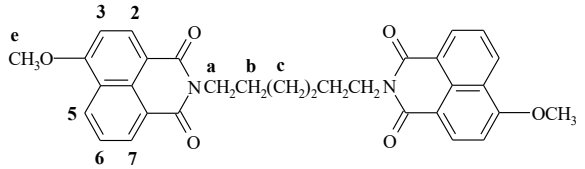
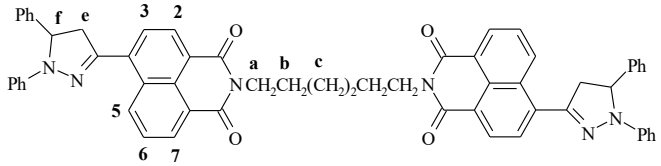
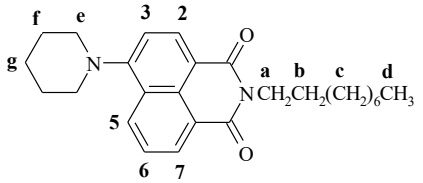
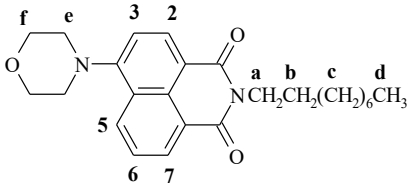
Дією 10-кратного надлишку вторинного аміну на *біс*-4-хлоріміди **(IIа**, **IIIа**) у хлоробензолі синтезовані 4-піперидино- і 4-морфолінозаміщені біс-нафталіміди (**VIIIа-г**), що містять залишки гексаметилен-1,6-діаміну і 3-оксапентан-1,5-діаміну як лінкерів. *Біс*-метоксинафталімід (**VIIIд**) отриманий кип'ятінням іміду (**IIа**) у метанолі у присутності надлишку метоксиду натрію. Виходи та фізико-хімічні константи синтезованих люмінофорів представлені в таблицях 2.4 та 2.5.

Таблиця 2.4

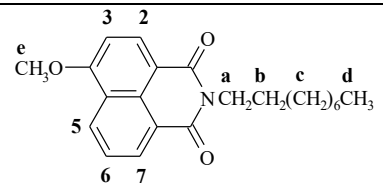
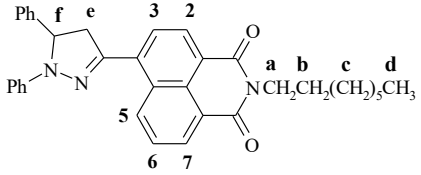
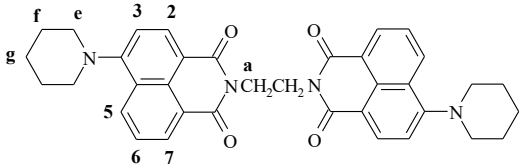
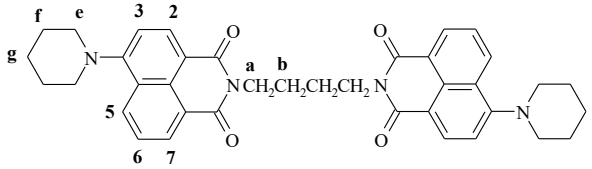
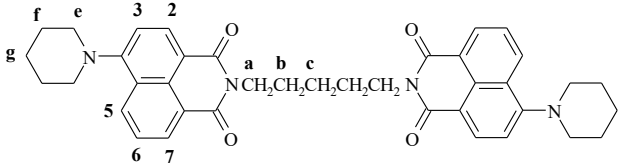
Вихід, температури плавлення та дані ЯМР ^{1}H спектроскопії для *біс*-нафталімідів (**VIII, XI, XVI**) і їх моноядерних аналогів (**XIV**)

№ сполуки	Формула	Вихід, %	Т.пл.,^{0}C	Спектри ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.д., відносно ТМС, J, Гц
1	2	3	4	5
VIIIа		(***1***) 89 (***2***) 38	256-258 257-258.5	1.45-1.55 м (4H) (**c**); 1.68 – 1.80 м (8H) (**b**+**g**); 1.90-2.00 м (8H) (**f**); 3.27 м (8H) (**e**); 4.15 т (4H), J_{ab}=7.4 (**a**); 8.48 д (2H) (**H^2**); 7.18 д (2H), J_{23}=8.1 (**H^3**); 8.41 к (2H), J_{56}=8.3, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.67 к (2H), J_{56}=8.3, J_{67}=7.5 (**H^6**); 8.55 к (2H), J_{67}=7.5, J_{57}=1.2 (**H^7**)
VIIIб		(***1***) 89 (***2***) 41	(1) 216-218 (2) 217-219	1.68 – 1.80 м (4H) (**g**); 1.87-2.00 м (8H) (**f**); 3.23 м (8H) (**e**); 3.86 т (4H) (**a**); 4.39 т (4H), J_{ab}=5.9 (**b**); 8.29 д (2H) (**H^2**); 7.11 д (2H), J_{23}=8.1 (**H^3**); 8.38 к (2H), J_{56}=8.4, J_{57}=1.1 (**H^5**); 7.59 к (2H), J_{56}=8.4, J_{67}=7.3 (**H^6**); 8.35 к (2H), J_{67}=7.3, J_{57}=1.1 (**H^7**)
VIIIв		80	303.5-305	3.26 т (8H) (**e**); 4.02 т (8H), J_{ef}=4.6 (**f**); 1.46-1.52 м (4H) (**c**); 1.68 – 1.80 м (4H) (**b**); 4.16 т (4H), J_{ab}=7.5 (**a**); 8.51 д (2H) (**H^2**); 7.22 д (2H), J_{23}=8.1 (**H^3**); 8.41 к (2H), J_{56}=8.4, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.69 к (2H), J_{56}=8.4, J_{67}=7.4 (**H^6**); 8.57 к (2H), J_{67}=7.4, J_{57}=1.2 (**H^7**)

Таблиця 2.4 (*продовження*)

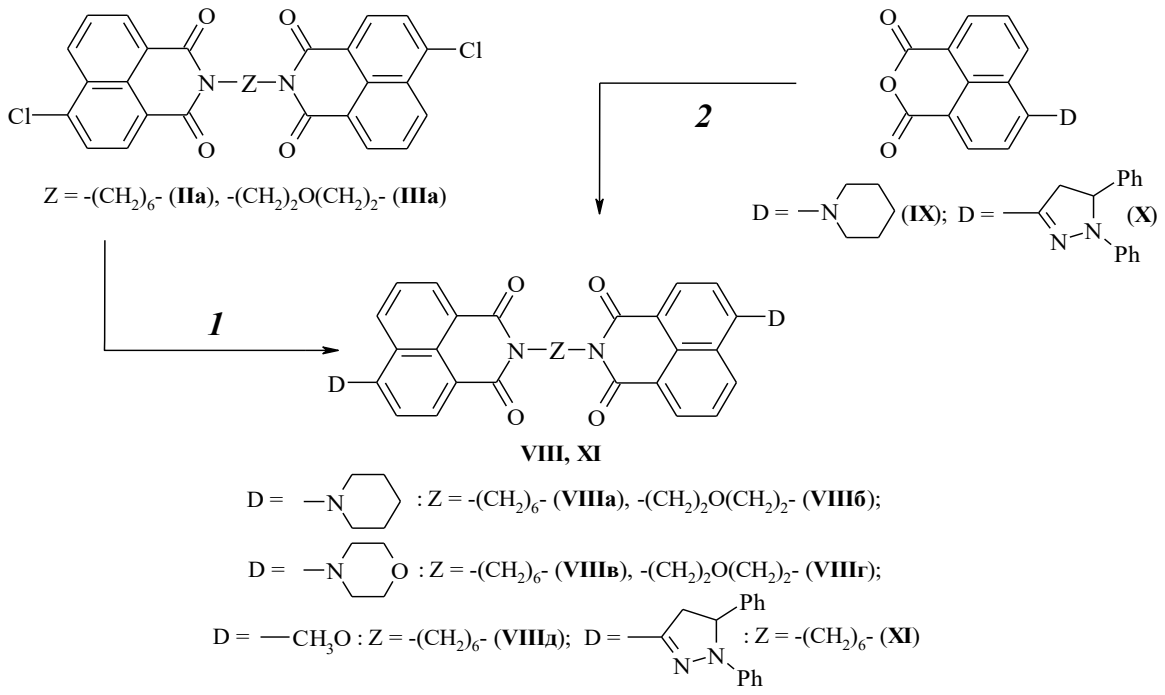
1	2	3	4	5
VIIIг		84	252.5-254	3.28 т (8H) (**e**); 4.04 т (8H), J_{ef}=4.6 (**f**); 3.86 т (4H) (**a**); 4.39 т (4H), J_{ab}=5.9 (**b**); 7.19 д (2H), J_{23}=8.1 (**H^3**); 7.63 к (2H), J_{56}=8.4, J_{67}=7.4 (**H^6**); 8.35-8.45 м (6H) (**H^2+H^5 +H^7**)
VIIIд		60	185-186.5	1.40-1.60 м (8H) (**c**+**b**); 4.13 с (6H) (**e**); 4.17 т (4H), J_{ab}=7.5 (**a**); 8.55 д (1H) (**H^2**); 7.05 д (1H), J_{23}=8.0 (**H^3**); 8.57 д (1H), J_{56}=8.4, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.71 к (1H), J_{56}=8.4, J_{67}=7.4 (**H^6**); 8.59 д (1H), J_{67}=7.4, J_{57}=1.2 (**H^7**)
XI		43	277.5-279	1.48-160 м (4H) (**c**); 1.72 – 1.86 кв (4H) (**b**); 4.20 т (4H), J_{ab}=7.5 (**a**); 6.94 м (1H) (**f**); 7.30-7.48 м (24H) (**Ph+e**); 8.65 д (2H) (**H^2**); 8.08 д (2H), J_{23}=8.0 (**H^3**); 9.26 к (2H), J_{56}=8.4, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.79 к (2H), J_{56}=8.4, J_{67}=7.2 (**H^6**); 8.64 к (2H), J_{67}=7.2, J_{57}=1.2 (**H^7**)
XIVa		94	99.5-101	0.87 т (3H) (**d**); 1.20-1.50 м (10H) (**c**); 1.65 – 1.80 м (4H) (**b**+**g**); 1.85-1.96 м (4H) (**f**); 3.25 м (4H) (**e**); 4.15 т (2H), J_{ab}=7.6 (**a**); 8.50 д (1H) (**H^2**); 7.20 д (1H), J_{23}=8.0 (**H^3**); 8.42 к (1H), J_{56}=8.4, J_{57}=1.3 (**H^5**); 7.67 к (1H), J_{56}=8.4, J_{67}=7.3 (**H^6**); 8.57 к (1H), J_{67}=7.3, J_{57}=1.3 (**H^7**)
XIVб		53	103.5-105	0.87 т (3H) (**d**); 1.20-1.50 м (10H) (**c**); 1.65 – 1.80 кв (2H) (**b**); 3.25 т (4H) (**e**); 4.02 т (4H), J_{ef}=4.6 (**f**); 4.15 т (2H), J_{ab}=7.6 (**a**); 8.53 д (1H) (**H^2**); 7.23 д (1H), J_{23}=7.9 (**H^3**); 8.42 к (1H), J_{56}=8.3, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.70 к (1H), J_{56}=8.3, J_{67}=7.3 (**H^6**); 8.58 к (1H), J_{67}=7.3, J_{57}=1.2 (**H^7**)

Таблиця 2.4 (*продовження*)

1	2	3	4	5
XIVв		91	65-66.5	0.87 т (3Н) (**d**); 1.20-1.48 м (10Н) (**c**); 1.65 – 1.78 кв (2Н) (**b**); 4.13 с (3Н) (**e**); 4.16 т (2Н), J_{ab}=7.6 (**a**); 8.56 д (1Н) (**H^2**); 7.05 д (1Н), J_{23}=8.1 (**H^3**); 8.55 д (1Н), J_{56}=8.4 (**H^5**); 7.70 к (1Н), J_{56}=8.4, J_{67}=7.5 (**H^6**); 8.61 д (1Н), J_{67}=7.5, J_{57}=1.3 (**H^7**)
XIVг		82	150-151.5	0.87 т (3Н) (**d**); 1.20-1.48 м (10Н) (**c**); 1.68 – 1.80 кв (2Н) (**b**); 4.17 т (2Н), J_{ab}=7.5 (**a**); 6.89 т (1Н) (**f**); 7.16 д (2Н) J_{ef}=7.3 (**e**); 7.22-7.40 м (10Н) (Ph); 8.53 д (1Н) (**H^2**); 7.60 д (1Н), J_{23}=8.1 (**H^3**); 9.98 к (1Н), J_{56}=8.7, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.93 к (1Н), J_{56}=8.7, J_{67}=7.4 (**H^6**); 8.69 к (1Н), J_{67}=7.4, J_{57}=1.2 (**H^7**)
XVIа		56	303-305	1.68 – 1.78 м (4Н) (**g**); 1.84-1.88 м (8Н) (**f**); 3.24 м (8Н) (**e**); 4.64 с (4Н); 8.36 д (2Н) (**H^2**); 7.12 д (2Н), J_{23}=8.1 (**H^3**); 8.38 к (2Н), J_{56}=8.4, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.60 к (2Н), J_{56}=8.4, J_{67}=7.3 (**H^6**); 8.43 к (2Н), J_{67}=7.3, J_{57}=1.2 (**H^7**)
XVIб		55	277-279	1.66 – 1.78 м (4Н) (**g**); 1.82-1.94 м (12Н) (**b**+**f**); 3.24 м (8Н) (**e**); 4.24 м (4Н) (**a**); 8.46 д (2Н) (**H^2**); 7.16 д (2Н), J_{23}=8.1 (**H^3**); 8.38 к (2Н), J_{56}=8.4, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.65 к (2Н), J_{56}=8.4, J_{67}=7.2 (**H^6**); 8.54 к (2Н), J_{67}=7.2, J_{57}=1.2 (**H^7**)
XVIг		83	192-194	1.48-1.55 м (2Н) (**c**); 1.68 – 1.94 м (16Н) (**b**+**g**+**f**); 3.24 м (8Н) (**e**); 4.19 т (4Н), J_{ab}=7.5 (**a**); 8.45 д (2Н) (**H^2**); 7.16 д (2Н), J_{23}=8.4 (**H^3**); 8.39 к (2Н), J_{56}=8.4, J_{57}=1.2 (**H^5**); 7.65 к (2Н), J_{56}=8.4, J_{67}=7.2 (**H^6**); 8.53 к (2Н), J_{67}=7.2, J_{57}=1.2 (**H^7**)

Люмінофори (**VIIIа**, **б**) були також отримані зустрічним синтезом за методом 2 (схема 6), тобто ацилюванням обраних діамінів 4-піперидинонафталевим ангідридом (**IX**). Використання послідовності реакцій 2 призвело до нижчих виходів кінцевих *біс*-імідів (**VIIIа**, **б**) порівняно з методом 1 (табл. 2.4).

Схема 6

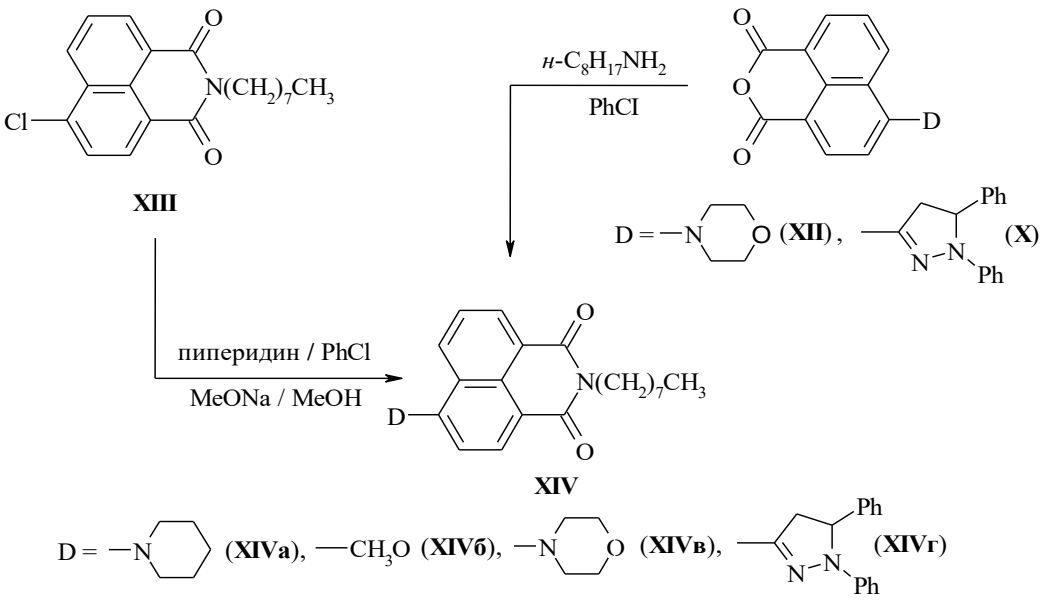


Дигідропіразолілзаміщений *біс*-нафталімід (люмінофор жовто-помаранчевого світіння) не може бути отриманий модифікацією *біс*-галогенімідів. Його синтез нам вдалося здійснити ацилюванням гексаметилен-1,6-діаміну дигідропіразолілнафталевим ангідридом (**X**) по шляху 2.

Далі для порівняння фізичних та спектральних властивостей отриманих нами сполук із властивостями їх моноядерних аналогів було синтезовано люмінофори – похідні 4-заміщеного N-октилнафталіміду (схема 7). Похідні (**XIVа, б**) отримані дією надлишку нуклеофільного реагенту (піперидину та метоксиду натрію)на 4-хлор-N-октилнафталімід (**XIII**); сполуки (**XIVв**, **г**) – є продуктами ацилювання *н*-октиламіну 4-морфолін-і 4-(дигідродифеніл-піразоліл)нафталевими ангідридами (**XII** і **X**).

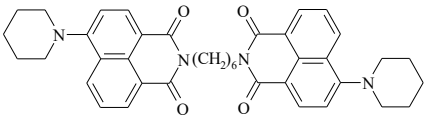
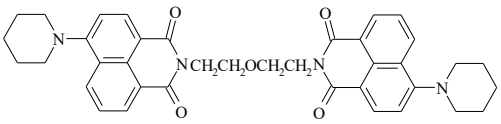
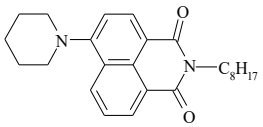
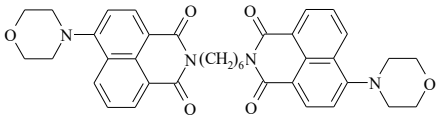
Виходи та фізичні константи отриманих сполук представлені у таблицях 2.4 та 2.5.

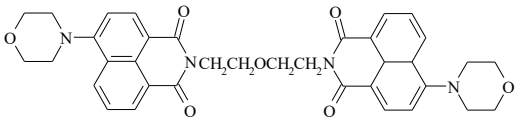
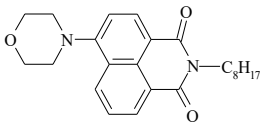
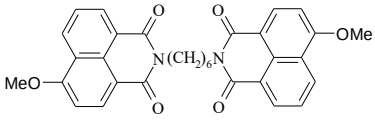
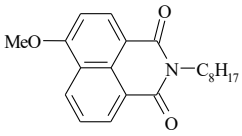
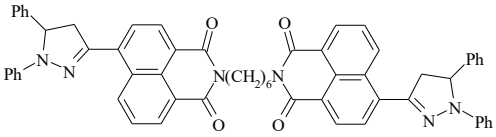
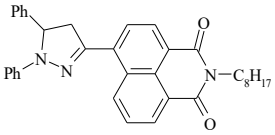
Схема 7



Таблиця 2.5

Поглинання та люмінесценція біядерних люмінофорів **VIII**, **XI** та їх моноядерних аналогів **XIV**

№ сполуки	***Формула***	Поглинання (толуол)		Люмінесценція (толуол)
		$\lambda_{макс.}$, нм	ε	$\lambda_{макс.}$, нм
1	2	3	4	5
VIIIа		400	21430	495
VIIIб		400	20880	495
XIVа		400	11300	495
VIIIв		390	19800	495

VIIIг		390	20000	495
XIVв		390	11000	495
VIIIд		360	16700	425
XIVб		360	10100	425
XI		485	34300	580
XIVг		485	20200	580

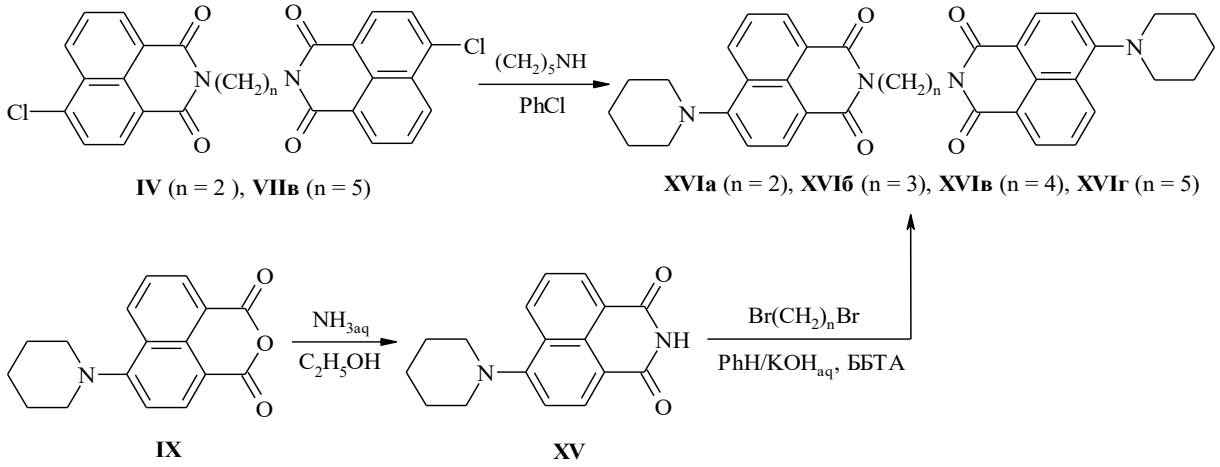
Попередні відомості про фізичні і спектральні властивості отриманих сполук (табл. 2.4 і 2.5) свідчили, що при переході від моно- до *біс*-нафталімідів характер спектрів поглинання і люмінесценції залишається незмінним. При цьому спостерігалося збільшення значень молярного показника поглинання (ε) яке, незалежно від природи замісника в нафталіновому ядрі зростало приблизно в 1.8 рази (табл. 2.5). *Біс*-нафталіміди мали більш високі температури плавлення в порівнянні з моноядерними аналогами (табл. 2.4).

Як об'єкти для більш детального вивчення спектрально-люмінесцентних властивостей біядерних люмінофорів нами були обрані *біс*-іміди з 4-піперидинозаміщеним ядром. Перевага в виборі цих похідних визначалася високими виходами та простотою виділення *біс*-4-піперидіноімідів (**VIIIа**, **б**).

Було цікаво на основі обраного ядра синтезувати серію *біс*-нафталімідів з різною довжиною лінкеру та дослідити фізичні властивості одержаних сполук. Як лінкери обрані доступні поліметиленові ланцюжки, що містять від 2 до 6 метиленових груп. Для отримання серії таких сполук використовували

реакції заміщення атома хлору в *біс*-імідах (**IV**, **VIIв**) і алкілування 4-піперидинонафталіміду (**XV**) триметилен- і тетраметилендибромідами. Для одержання серії таких сполук використовували реакції заміщення атома хлору в *біс*- (**IV**, **VIIв**) та алкілування 4-піперидинонафталіміду (**XV**) триметилен- та тетраметилендибромідами.

Схема 8



IV (n = 2), **VIIв** (n = 5)

XVIа (n = 2), **XVIб** (n = 3), **XVIв** (n = 4), **XVIг** (n = 5)

IX

XV

За даними ТШХ, алкілування 4-піперидинонафталіміду (**XV**) (бензен-10%-ний водний розчин КОН-ББТА) протікало з накопиченням трьох продуктів, аналогічно реакцій алкілування 4-хлорнафталіміду (**VI**). Один з них був проміжним N-бромалкіл-4-піперидинонафталімідом, що зазнавав повного подальшого перетворення в ході реакції. Два інших відповідали цільовому біс-іміду (**XVI**) і імовірно побічному N-гідроксиалкіл-4-піперидінонафталіміду. Виходи кінцевих люмінофорів (**XVIб**) і (**XVIв**) склали 35% та 55% (табл. 2.4).

При повторному алкілюванні нафталіміду (**XV**) 1,3-дибромпропаном, нам вдалося досягти збільшення виходу кінцевого *біс*-іміду (**XVIв**). Проводячи реакцію за умов, аналогічних пробним синтезам, ми лише змінили спосіб введення алкілуючого агента. У реакційну масу, що перемішується та містить розчинник, основу, алкілований субстрат (**XV**) і каталізатор, протягом 4 год порціями вносили розрахункову кількість триметилендиброміду. Це призвело до повного перетворення вихідного нафталіміду (**XV**) і дозволило збільшити вихід *біс*-іміду (**XVIв**) до 70% (табл. 5).

Структури синтезованих сполук (**XVI**) підтверджено комплексом фізико-хімічних методів дослідження (таблиці 2.4 та 2.6).

Таблиця 2.6

Спектрально-люмінесцентні характеристики моно-(**XIVa**) та *біс*-піперидино-нафталімідів (**XVIa-г**, **VIIIa**)

№ сполуки	***Радикал***	Поглинання (толуол)		Люмінесценція (толуол)	
		$\lambda_{макс.}$, нм	ε	$\lambda_{макс.}$, нм	Квантовий вихід
XIVa	***n*-C_8H_{17}-**	285 400	6600 11300	495	1.0 (еталон)
XVIa	**-$(CH_2)_2$-**	285 400	12390 19120	495	1.02
XVIб	**-$(CH_2)_3$-**	285 400	11350 21300	495	1.03
XVIв	**-$(CH_2)_4$-**	285 400	11300 20370	495	1.0
XVIг	**-$(CH_2)_5$-**	285 400	10700 21990	495	1.0
VIIIa	**-$(CH_2)_6$-**	285 400	11870 21430	495	1.0

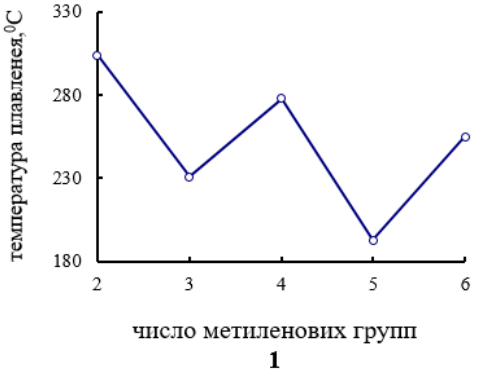
Додатково отримані дані про властивості серії піперидинозаміщених похідних (**VIIIa**, **XVI**, **XIVa**) (табл. 2.6) свідчать, що перехід від моно- до біядерних нафталімідних структур не дозволив досягти посилення люмінесцентних характеристик нових люмінофорів. Незалежно від числа флуорофорів та довжини лінкеру характер спектрів випромінювання та величини відносних квантових виходів залишаються незмінними для всієї серії (табл. 2.6).

Таблиця 2.7

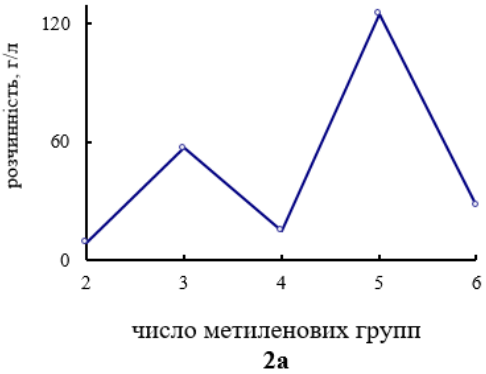
Розчинність моно-(**XIVa**) та *біс*-піперидинонафталімідів (**VIII**, **XVI**) у різних розчинниках при 20 ℃

№ сполуки	Розчинність в розчинниках, г/л				
	Ізооктан	Хлороформ	Бензен	Етанол	Оцтова кислота
XIVa	1.73	584	172.0	6.53	34.38
XVIa	$2 \cdot 10^{-4}$	9	0.30	0.0057	0.045
XVIб	$20 \cdot 10^{-4}$	57	1.15	0.046	0.38
XVIв	$7 \cdot 10^{-4}$	15	0.53	0.016	0.13
XVIг	$72 \cdot 10^{-4}$	125	4.78	0.18	0.82
VIIIa	$19 \cdot 10^{-4}$	28	1.08	0.027	0.24
VIIIб	$39 \cdot 10^{-4}$	116	2.61	0.20	0.83

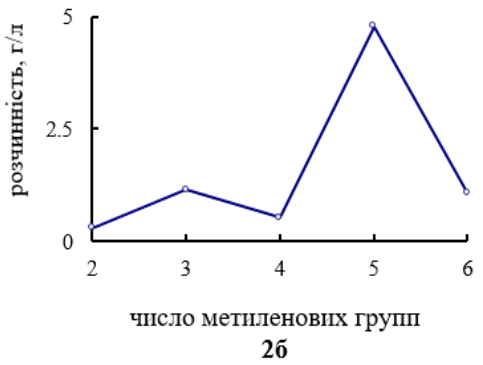
Біс-нафталіміди (**VIIIa**, **XVI**, **XIVa**) характеризуються високими температурами плавлення та низькою розчинністю в органічних розчинниках. Зі зменшенням довжини лінкеру температура плавлення продуктів (**VIIIa**, **XVI**, **XIVa**) підвищується, тоді як розчинність знижується (табл. 2.7, рис. 2.1).



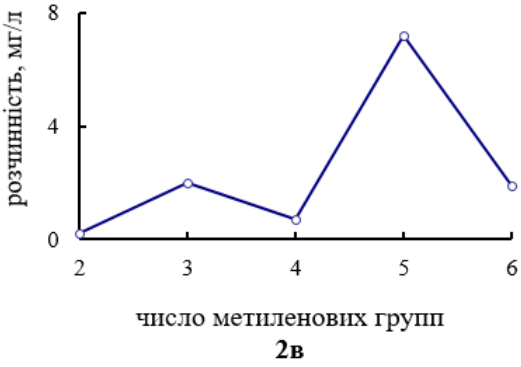
1



2а



2б



2в

Рис. 1 Залежність температур плавлення (**1**) і розчинності (**2а**-хлороформ, **2б**-бензол, **2в**-ізооктан) *біс*-4-піперидінонафталімідів (**XVIа-г**, **VIIIа, б**) від довжини лінкеру.

* * * * *

Підсумовуючи проведені дослідження в ряду 4-заміщених *біс*-нафталімідів хотілося б відзначити таке.

Шлях синтезу 4-заміщених *біс*-нафталімідів з 4-галогенонафталевих ангідридів і α,ω-діаміноалканів з подальшою заміною галогену на діалкіламіногрупу більш перспективний порівняно з імідуючим «здвоюванням» 4-діалкіламінонафталевих ангідридів, оскільки він відкриває ширші синтетичні можливості та забезпечує кращі виходи цільових продуктів. Дигалогено- та діалкіламіно-*біс*-нафталіміди можуть бути отримані N-алкілуванням відповідних нафталімідів поліметилендибромідами в умовах МФК солями тетраалкіламонію.

Запропоновані методи синтезу симетричних 4-заміщених *біс*-нафталімідів є універсальними і можуть бути використані також для побудови нових *біс*-імідів на базі 3-заміщеного нафталімідного ядра.

Отримані люмінофори *біс*-нафталімідного ряду характеризуються високими температурами плавлення, низькою розчинністю в органічних розчинниках, великими молекулярними масами (високою міграційною стійкістю), високою інтенсивністю світіння. Такі похідні можуть бути рекомендовані для випробування як ефективні денні флуоресцентні пігменти при створенні дисперсних барвників для полімерних матеріалів.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що шлях синтезу 4-електронодонорнозаміщених *біс*-нафталімідів з 4-галогенонафталевих ангідридів діаміноалканів з подальшою заміною галогену на діалкіламіногрупу більш перспективний порівняно з імідуючим «здвоюванням» 4-діалкіламінонафталевих ангідридів, оскільки він відкриває ширші синтетичні можливості та забезпечує кращі виходи цільових продуктів.
2. Показано, що дигалогено- та діалкіламіно-*біс*-нафталіміди можуть бути отримані N-алкілуванням відповідних нафталімідів поліметилендибромідами в умовах міжфазного каталізу солями тетраалкіламонію.
3. Встановлено, що синтезовані люмінофори *біс*-нафталімідного ряду характеризуються високими температурами плавлення, низькою розчинністю в органічних розчинниках, великими молекулярними масами (високою міграційною стійкістю), високою інтенсивністю світіння. Отримані *біс*-нафталіміди можуть бути рекомендовані для випробування як ефективні денні флуоресцентні пігменти при створенні дисперсних барвників для полімерних матеріалів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chen X.Q., Tuhin P., Wang F., Seung K.J., Yoon J. Y. Fluorescent Chemosensors Based on Spiroring-opening of Xanthenes and Related Derivatives, *Chem. Rev.*, 2012. Vol. 112. P.1910-1956.

2. Park S.H., Kwon N., Lee J.H., Yoon J.Y., Shin I.. Synthetic ratiometric fluorescent probes for detection of ions, *Chem. Soc. Rev.*, 2020. Vol.49. P. 143-179.

3. Wang P., Liu L.X., Zhou P.P., Wu W.Y., Wu J., Liu W.S., Tang Y.. A peptide-based fluorescent chemosensor for multianalyte detection, *Biosens. Bioelectron.*, 2015. Vol. 72. P. 80-86.

4. Bojinov V.B., Panova I.P., Chovelon J.M. Novel blue emitting tetra-and pentamethylpiperidin-4-yloxy-1,8-naphthalimides as photoinduced electron transfer based sensors for transition metal ions and protons, *Sens. Actuators B Chem.*, 2008. Vol. 35. P. 172-180.

5. Georgiev N.I., Sakr A.R., Bojinov V.B. Design and synthesis of a novel PET and ICT based 1,8-naphthalimide FRET bichromophore as a four-input Disabled–Enabled-OR logic gate. *Sens. Actuators B Chem.*, 2015. Vol. 221. P. 625-634.

6. Guo X.F., Qian X.H. and Jia L.H. A Highly Selective and Sensitive Fluorescent Chemosensor for Hg^{2+} in Neutral Buffer Aqueous Solution, *J. A. Chem. Soc.*, 2004. Vol.126. P. 2272-2273.

7. Zhou P.C., Yao J., Hu G.D. and Fang J.G. Naphthalimide Scaffold Provides Versatile Platform for Selective Thiol Sensing and Protein Labeling, *ACS Chem. Biol.*, 2016, Vol. 11. P. 1098-1105

8. Liu J., Tu G.L., Zhou Q.G., Cheng Y.X., Geng Y.H., Wang L.X., Ma D.G., Jing X.B., Wang F.S. Highly efficient green light emitting polyfluorene incorporated with 4-diphenylamino-1,8-naphthalimide as green dopant, *J. Mater. Chem.*, 2006, Vol. 16, P. 1431-1438.

9. Fang Dai, Fang Jin, Ying Long, Xiao-Ling Jin, Bo Zhou. A 1,8-naphthalimide-based turn-on fluorescent probe for imaging mitochondrial hydrogen peroxide in living cells, *Free Radical Res.*, 2018, Vol. 52, P. 1288-1295.

10. Ge S.S., Li B.Y., Meng X.L., Yan H., Yang M., Dong B., Lu Y. Aggregation-induced emission, multiple chromisms and selforganization of N-substituted-1,8-naphthalimides. *Dyes Pigm.*, 2018. Vol. 148. P. 147-153.

11. Qian X.H. and Xu Z.C., Fluorescence imaging of metal ions implicated in diseases. *Chem. Soc. Rev.*, 2015. Vol. 44. P. 4487-4493

12. Kim H.N., Ren W.X., Kim J.S., Yoon J. Fluorescent and colorimetric sensors for detection of lead, cadmium, and mercury ions, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, Vol. 41. P. 3210-3244.

13. Li H.L., Fan J.L., Peng X.J. Colourimetric and fluorescent probes for the optical detection of palladium ions, *Chem. Soc. Rev*., 2013. Vol. 42. P. 7943-7962.

14. Park S.H., Kwon N., Lee J.H., Yoon J., Shin I. Synthetic ratiometric fluorescent probes for detection of ions, *Chem. Soc. Rev.*, 2020. Vol. 49. P. 143-179.

15. Anand T., Ashok Kumar S.K., Sahoo S.K. A new Al^{3+} selective fluorescent turn-on sensor based on hydrazide-naphthalic anhydride conjugate and its application in live cells imaging. *Spectrochim. Acta A*, 2018. Vol. 204. P. 105-112.

16. Wang L., Li W.T., Qu W.J., Su J.X., Lin Q., Wei T.B. and Zhang Y.M. A highly selective fluorescent chemosensor for successive detection of Fe^{3+} and CN^- in pure water, *Supra. chem.*, 2017. Vol. 29. P. 489-496.

17. Zhang Y.M., Chen X.P., Liang G.Y., Zhong K.P., Yao H., Wei T.B., Lin Q. A water-soluble fluorescent chemosensor based on Asp functionalized naphthalimide for successive detection Fe^{3+} and $H_2PO_4^-$, *Can. J. Chem.*, 2018. Vol. 96. P. 363-370.

18. Kong F., Lin M.Q., Qiu T. Multi-functional ratiometric fluorescent chemosensors of poly (N-isopropylacrylamide) containing rhodamine 6G and 1,8-naphthalimide moieties. *Polym.*, 2018. Vol. 151. P. 117-124.

19. Chen J.Y., Su W., Wang E.J., Liu Y.P., 1,8-Naphthalimide based turn-on fluorescent chemosensor for Cu^{2+} and its application in bioimaging. *J. Lumin.*, 2016. Vol. 180. P. 301-305

20. Zhou L.Y., Hu S.Q., Wang H.F., Sun H.Y., Zhang X.B. A novel ratiometric two-photon fluorescent probe for imaging of Pd^{2+} ions in living cells and tissues. *Spectrochim. Acta. A.*, 2016. Vol. 166. P. 25-30.

21. Dodangeh M., Gharanjig K., Arami M. A novel Ag^+ cation sensor based on polyamidoamine dendrimer modified with 1,8-naphthalimide derivatives, *Spectrochim. Acta. A.*, 2016. Vol. 154. P. 207-214.

22. Li G.C., Gao G.Q., Cheng J.Y., Chen X.P., Zhao Y.F., Ye Y. Two new reversible naphthalimide-based fluorescent chemosensors for Hg^{2+}. *Lumin.*, 2016. Vol. 31. P. 992-996.

23. Zhang Y.M., Zhong K.P., Su J.X., Chen X.P., Yao H., Wei T.B., Lin Q. A novel histidine-functionalized 1,8-naphthalimide based fluorescent chemosensor for the selective and sensitive detection of Hg2+ in water, *New J. Chem.*, 2017, Vol. 41, P. 3303.

24. Wang L., Fan Y.Q., Guan X.W., Qu W.J., Lin Q., Yao H., Wei T.B., Zhang Y.M. A novel naphthalimidee-glutathione chemosensor for fluorescent detection of Fe^{3+} and Hg^{2+} in aqueous medium and its application, *Tetrahedron*, 2018, Vol. 74, P. 4005-4012.

25. Onodera H., Kitagawa Y.C., Nakanishi T., Fushimi K., Hasegawa Y. Acid-protected Eu(III) coordination nanoparticles covered with polystyrene, *J. Mater. Chem. C*, 2016, Vol. 4, P. 75-81.

26. Dobbins A., Fuso Nerini F., Deane P., Pye S., Strengthening the EU response to energy poverty, *Nat. Energy*, 2019. Vol. 4. P. 2-5.

27. Lupan C., Khaledialidusti R., Mishra A.K.M., Postica V., Terasa M.I., Magariu N., Pauporte T., Viana B., Drewes J., Vahl A., Faupel F., Adelung R. Pd-Functionalized ZnO:Eu Columnar Films for Room Temperature Hydrogen Gas Sensing: A Combined Experimental and Computational Approach. *ACS. Appl. Mater. Interfaces.*, 2020, Vol. 12, P. 24951-24964.

28. Wang Z., Liu N.N., Li H.F., Chen P. and Yan P.F. The Role of Blue-Emissive 1,8-Naphthalimidopyridine N-Oxide in Sensitizing Eu(III) Photoluminescence in Dimeric Hexafluoroacetylacetonate Complexes, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, Vol. 15, P. 2211-2219.

29. Dey N. and Bhattacharya P.S. Switchable Optical Probes for Simultaneous Targeting of Multiple Anions, *Chem. Asian J.*, 2020, Vol. 15, P. 1759-1779.

30. Pati C. and Ghosh K. 1,8-Naphthalimide-pyridoxal conjugate as supramolecular gelator for colorimetric read out of F- ion in solution, gel and solid states, *New J. Chem.*, 2019, Vol. 43, P. 2718-2725.

31. Szakacs Z., Bojtar M., Hessz D., Rousseva S., Bitter I., Drahos L., Hilbers M., Zhang H., Kallay M., Kubinyi M. Strong ion pair charge transfer interaction of 1,8-naphthalimide–bipyridinium conjugates with basic anions towards the development of a new type of turn-on fluorescent anion sensors, *New J. Chem.*, 2019. Vol. 43. P. 6666-6674.

32. Sun X.L., Dahlhauser S.D., Anslyn E.V. New Autoinductive Cascade for the Optical Sensing of Fluoride: Application in the Detection of Phosphoryl Fluoride Nerve Agents, *J. Am. Chem. Soc*., 2017. Vol. 139. P. 4635-4638.

33. Wu N., Zhao L.X., Jiang C.Y., Li P., Liu Y.L., Fu Y., Ye F. A naked-eye visible colorimetric and fluorescent chemosensor for rapid detection of fluoride anions: Implication for toxic fluorine-containing pesticides detection, *J. Mol. Liq.*, 2020. Vol. 320. P. 112549.

34. Yang L., Wang Y., Che Y.K., Jiang H. An aryl-triazole foldamer containing a 1,8-naphthalimide fluorescent motif for monitoring and enhancing the anion-induced folding, *Org. Biomol. Chem.*, 2017. Vol. 15. P. 7747-7752.

35. Satta Y.K., Nishiyabu R., James T.D., Kubo Y. A 1-hydroxy-2,3,1-benzodiazaborine-containing π-conjugated system: Synthesis, optical properties and solvent-dependent response toward anions, *Tetrahedron*, 2017. Vol. 73. P. 2053-2061.

36. Wang L., Li W.T., Qu W.J., Fan Y.Q., Yao H., Lin Q., Wei T.B., Zhang Y.M. A Water Soluble Naphthalimide-Based Chemosensor for Fluorescent Detection CN- in Pure Water and Its Application in Practical Samples, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2018. Vol. 29. P. 1563-1569.

37. Bao X.P., Wu X., Berry S.N., Howe E.N.W., Chang Y.T., Gale P.A. Fluorescent squaramides as anion receptors and transmembrane anion transporters, *Chem. Commun.*, 2018. Vol. 54. P. 1363-1366.

38. Ren M.G., Deng B.B., Wang J.Y., Kong X.Q., Liu Z.R., Zhou K., He L.W., Lin W.Y. A fast responsive two-photon fluorescent probe for imaging H_2O_2 in lysosomes with a large turn-on fluorescence signal, *Biosens. Bioelectron.*, 2016. Vol. 79. P. 237-243.

39. Li P., Zhang D., Zhang Y.C., Lu W., Wang W.Q., Chen T. Ultrafast and Efficient Detection of Formaldehyde in Aqueous Solutions Using Chitosan-based Fluorescent Polymers, *ACS. Sens*., 2018. Vol. 3. P. 2394-2401.

40. Wang S.L., Li C., Song Q.H., Fluorescent Chemosensor for Dual-Channel Discrimination between Phosgene and Triphosgene, *Anal. Chem.*, 2019, Vol.91. P. 5690-5697.

41. Hu Q., Duan C., Wu J.J., Su D.D., Zeng Li.T., Sheng R.L. A Colorimetric and Ratiometric Chemosensor for Visual Detection of Gaseous Phosgene Based on Anthracene Carboxyimide Membrane, *Anal. Chem.*, 2018. Vol. 90. P. 8686-8691.
42. Qiao Q.L., Liu W.J., Chen J., Zhou W., Yin W.T., Miao L., Cui J.N., Xu Z.C., A naphthalimide-derived fluorogenic probe for SNAP-tag with a fast record labeling rate, *Dyes Pigm.*, 2017. Vol. 174. P. 327-333.
43. He X.J., Chen H., Xu C.C., Fan J.Y., Xu W., Li Y.H., Deng H., Shen J.L. Ratiometric and colorimetric fluorescent probe for hypochlorite monitor and application for bioimaging in living cells, bacteria and zebrafish, *J. Hazard. Mater.*, 2020. Vol. 388. P. 122029.
44. Kikuchi K. Design, synthesis and biological application of chemical probes for bio-imaging, *Chem. Soc. Rev.*, 2010. Vol. 39. P. 2048-2053.
45. Lee Y., Tang D., Wang J., Li G., Lin W.Y., Yoon J.Yu. Development of fluorescent probes based on protection deprotection of the key functional groups for biological imaging, *Chem. Soc. Rev*., 2015. Vol. 44. P. 5003-5015.
46. Panchenko P.A., Zakharko M.A., Grin M.A., Mironov A.F., Pritmov D.A., Jonusauskas G., Fedorov Y.V., Fedorova O.A. Effect of linker length on the spectroscopic properties of bacteriochlorin-1,8-naphthalimide conjugates for fluorescence-guided photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. A.*, 2020. Vol. 390. P. 112338.
47. Hu G.D., Jia H.Y., Hou Y.N., Han X., Gan L., Si J., Cho D.H., Zhang H., Fang J.G. Decrease of Protein Vicinal Dithiols in Parkinsonism Disclosed by a Monoarsenical Fluorescent Probe. *Anal. Chem*., 2020. Vol. 92. P. 4371-4378.
48. Day A.H., Domarkas J., Nigam S., Renard I., Cawthorne C., Burke B.P., Bahra Gurmit S., Oyston P.C.F., Fallis L.A., Archibald S.J., Pope S.J.A. Towards dual SPECT/optical bioimaging with a mitochondrial targeting, 99mTc(I) radiolabelled 1,8-naphthalimide conjugate. *Dalton Trans.*, 2020. Vol. 49. P. 511.
49. Langdon-Jones E.E., Williams C.F., Hayes A.J., Lloyd D., Coles S.J., Horton P.N., Groves L.M., Pope S.J.A. Luminescent 1,8-Naphthalimide-Derived Re(I) Complexes: Syntheses, Spectroscopy, X-ray Structure and Preliminary Bioimaging in Fission Yeast Cells. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017. Vol. 44. P. 5279-5287.

50. Zhang X.F., Zhang T., Shen S.L., Miao J.Y., Zhao B.X. A ratiometric lysosomal pH probe based on the naphthalimide-rhodamine system. *J. Mater. Chem. B*, 2015. Vol. 3, P. 3260-3266.

51. Федько Н.Ф., Анікін В.Ф., Ведута В.В., Станкевич В.В., Балацька А.В. Синтез та властивості продуктів імідування монозаміщених та дизаміщених нафталевих ангідридів *пара*-амінобензойною кислотою. *Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія*. 2021. Т.26, N 4 (80). С.15-25.

52. Красовицький Б.М., Афанасіаді Л.М. Препаративна хімія органічних люмінофорів. Харків : «Фоліо», 1997. 208 С.

53. Camacho M.A., Torres A.I., Gil M.E., Obregon M.M., Ruz V. Qualitative and Quantitative Detrmination of Two New Antitumor Agents from 1,8- Naphthalimides in Tablets. *Arzneim-Forsch/ Drug Res.*1995. Vol. 44(I), N 5. P. 659-662.

54. Krotz L., Seraglia R., Traldi P., Guidugli F., Kavka J., Gaozza C. Electron Impact Mass Spectrometry of some Unsubstituted and Chlorinesubstituted Bisnaphthalimides and Related Synthons. *Organic Mass Spectrometry*. 1991. Vol. 26. P. 862-866.