

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет хімії та фармації
Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

Дипломна робота
на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: **«Синтез та властивості продуктів імідування заміщених нафталевих ангідридів ароматичними амінокислотами»**

«Synthesis and properties of imidation products of substituted naphthalic anhydrides with aromatic amino acids»

Виконала: студентка денної форми навчання
спеціальності 102 Хімія

Станкевич Віталіна Віталіївна

Керівник: к.х.н., доц. Федько Н.Ф. _____
(підпис)

Рецензент: к.х.н., доц. Шматкова Н.В.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ ____ від ____ 2020 р.

Завідувач кафедри

_____ д.х.н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № ____

Протокол № ____ від ____ 2020 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Голова екзаменаційної комісії

_____ д.х.н., проф. Марцинко О.Е.
(підпис)

Одеса – 2020

РЕФЕРАТ

Дипломна 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 продуктів взаємодії нафталевого ангідриду з ароматичними амінокислотами. Робота є частиною та логічним продовженням наукових досліджень, які проводяться в рамках держбюджетної теми № 141 “Дослідження напрямків синтезу та властивостей 4,5-дизаміщених похідних 1*H*-бенз-[*de*]ізохінолін-1,3(2*H*)-діону” (номер держреєстрації 0115U003913).

Мета роботи: розробка методів синтезу та дослідження властивостей продуктів взаємодії ангідридів 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених 1,8-нафталіндикарбонових кислот з *para*-амінобензойною та *para*-аміносаліциловою кислотами.

Об'єкти дослідження – продукти взаємодії заміщених в положеннях 4 або 4 та 5 нафталевих ангідридів з *para*-амінобензойною та *para*-аміносаліциловою кислотами.

Методи дослідження – сучасні експериментальні методи органічного синтезу, методи УФ, ІЧ, ЯМР ¹H спектроскопії.

Отримані раніше не описані в літературі імідиди 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених нафталімідів, які містять 4-карбоксіфеніл- або 3-гідрокси-4-карбоксіфенільну групу в імідному фрагменті, амінолізом відповідних 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених ангідридів нафталевої кислоти *para*-амінобензойною кислотою та *para*-аміносаліциловою кислотами з виходами 70-85 %. Результати комп'ютерного скринінгу отриманих речовин з використанням інтернет-платформи PASS Online показують, що синтезовані сполуки є потенційними протипухлинними засобами, що робить їх перспективними для подальшого біологічного тестування.

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

Ключові слова: аценафтен, нафталевий ангідрид, *para*-амінобензойна кислота, *para*-аміносаліцилова кислота, нафталімід.

Дипломна робота складається з 58 стор. машинописного тексту, 54 використаних джерел літератури, 1 таблиці, додатку.

ЗМІСТ

Стор.

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	5
Методи синтезу, властивості і використання заміщених імідів нафталевої кислоти	
1.1 Методи отримання імідів дикарбонових кислот.....	7
1.2 Властивості циклічних імідів.....	8
1.3 Способи синтезу імідів нафталевої кислоти	9
1.4 Галузі застосування імідів нафталевої кислоти	18
1.5 Використання інтернет-сервісу PASS для оцінки біологічної активності похідних нафталімідів.....	19
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	22
Отримання моно- та дизаміщених N-(4- карбоксифеніл)- та N-(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)нафталімідів	
2.1 Об'єкти дослідження	22
2.2 Методики проведення експерименту	23
2.3 Результати та їх обговорення.....	34
2.3.1. Синтез вихідних сполук	34
2.3.1.1 Синтез 5-монозаміщених та 5,6-дизаміщених аценафтенів.....	34
2.3.1.2 Синтез 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених ангідридів нафталевої кислоти.....	35
2.3.2 Синтез продуктів взаємодії заміщених нафталевих ангідридів з <i>n</i> -амінобензойною та <i>n</i> -аміносаліциловою кислотами	37
2.3.2.1 Синтез 4- та 4,5-галогено- та нітрозаміщених N-(4-карбоксифеніл)- та N-(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)нафталімідів	37

2.3.2.2 Синтез <i>N</i> -(4-карбоксифеніл) -та <i>N</i> -(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)-нафталімідів з електронодонорними замісниками в положеннях 4 чи 4 та 5	40
2.3.2.2.1 Синтез 4-аміно- та 4,5-діаміно- <i>N</i> -(4-карбоксифеніл)- та <i>N</i> -(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)нафталіміді.....	41
2.3.2.2.2 Синтез 4-диметиламіно- <i>N</i> -(4-карбоксифеніл)- та 4-диметиламіно- <i>N</i> -(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)нафталімідів.....	43
2.4 Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих нафталімідів	45
ВИСНОВКИ	51
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	52
ДОДАТОК	58

ВСТУП

Іміди 1,8-нафталіндикарбонової (нафталевої) кислоти з електронодонорними замісниками в ароматичному ядрі є люмісцентними речовинами, які знаходять широке застосування в різних галузях науки та техніки як флуоресцентні мітчики та зонди, лазерні барвники, оптичні відбілювачі, флуоресцентні сенсори на різні іони. Крім того, ряд заміщених нафталімідів запатентовано як субстанції протипухлинних лікарських засобів.

Основною сировиною для отримання імідів нафталевої кислоти є аценафтен – недорога і доступна сировина, яку виділяють з важких фракцій кам'яновугільної смоли на хімічних підприємствах України.

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

Виходячи з вищевикладеного, **метою** роботи розробка методів синтезу та дослідження властивостей продуктів взаємодії ангідридів 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених 1,8-нафталіндикарбонових кислот з *пара*-амінобензойною та *пара*-аміносаліциловою кислотами. Дані амінокислоти є розповсюдженими в природі речовинами з широким спектром біологічної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) одержати моно- та дизаміщені галогено та нітронафталеві ангідриди з використанням аценафтену як вихідної сполуки;

2) синтезувати N-(4-карбоксифеніл)нафталіміди та N-(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)нафталіміди з атомами хлору, бромом, та нітрогрупою в положеннях 4 та 4 і 5 нафталінового фрагменту;

3) оцінити можливість введення електродонорних замісників з використанням як вихідних речовин галогено-та нітрозаміщених продуктів імідування нафталених ангідридів *пара*-амінобензойною та *пара*-аміносаліциловою кислотами;

4) провести скринінг біологічної активності синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що 4-монозаміщені та 4,5-дизаміщені N-(4-карбоксифеніл)- та N-(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)нафталіміди можуть бути синтезовані з високими виходами взаємодією відповідних 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених нафталевих ангідридів з *n*-амінобензойною та *n*-аміносаліциловою кислотами.
2. Показано, що N-(4-карбоксифеніл)- та N-(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)нафталіміди з електронодонорними замісниками в положенні 4 доцільно отримувати з використанням послідовності реакцій, що включає імідування галогенонафталевого ангідриду ароматичною амінокислотою з наступним заміщенням атому галогену на донорний замісник в відповідному 4-галогено-N-(4-карбоксифеніл)нафталіміді чи 4-галогено-N-(3-гідрокси-4-карбоксифеніл)-нафталіміді.
3. Результати комп'ютерного прогнозування синтезованих карбоксифенілнафталімідів з використанням інтернет-сервісу PASS Online підтверджують широкий спектр їх біологічної активності, що робить ці сполуки перспективними для подальшого біологічного тестування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Органічна хімія: Підручник / В.Я. Чирва, С.М. Ярмолюк, Н.В. Толкачова, О.Є Земляков. – Львів: БаК, 2009. – 996 с.
2. Smith M.B. Advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms and structure / M.B. Smith, J. March – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2013. – 2080 p.
3. Ли Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Дж. Ли – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 456 с.
4. Щелочное расщепление N-алкилфталимидов / В.Ф. Аникин, Э.В. Ганин, Г.Л. Камалов // Укр. хим. журн. – 1982. – Т.4., №48. – С. 439-440.
5. Каришин А.П. К вопросу о синтезе нафталъимида и его производных / А.П. Каришин, Д.М. Кустол // Журн. общ. химии – 1958. – Т. 28, вып. 3. – С. 692-695.
6. Аникин В.Ф. Особенности аминолита 4,5-дихлоронафталенового ангидрида первичными аминосоєдиненнями / В.Ф. Аникин, Д.Г. Куприян // Журн. орг. химии. – 2000. – Т. 36, вып. 11. – С. 1720-1726.
7. The UV-Visible Absorption and Fluorescence of some Substituted 1,8-Naphthalimides and Naphthalic Anhydrides / [M.S. Alexiou, V. Tychopoulos, S. Ghorbanian et al] // The UV-Visible J. Chem. Soc. Perkin Trans.2. – 1990. – № 5. – P. 837-842.
8. Alexiou M. Nucleophilic displacement of the nitro group in 2- and 4-nitronaphthalic-1,8-anhydrides and their derivatives / M. Alexiou, J. Tyman, I. Wilson // Tetrahedron Letters. – 1981. – Vol. 22, №. 24. – P. 2303-2306.
9. Le Pape A. CHIMIE MACROMOLECULAIRE. - Synthèse de substances macromoléculaires renfermant des motifs monomères dérivés de colorants. Synthèse de colorants copolycondensables dérivés des anhydrides bromo-4 et amino-4-naphthaliques / A. Le Pape, E. C. R. Marechal // Acad. Sci. Paris (serie C). – 1977. – Т. 284. – P. 561-564.

10. Philipova T. Synthesis and Application of Fluorescent Dyes on Basis of 1,8-Naphthalic Carboximides / T. Philipova // *J. Prakt. Chem.* – 1994. – Vol. 336. – P. 587-590.
11. Wang Y. Synthesis and luminescence properties of triad compounds with a disulfide bridge / Y. Wang, C. Chang, H. Tian // *Dyes and Pigments.* – 2002. – Vol. 54. – P. 265-274.
12. Bis-naphthalimides 3: Synthesis and antitumor activity of N,N'-bis[2-(1,8-naphthalimido)-ethyl]alkanediamines / [M.F. Brana, J.M. Castellano, M. Moran, et al] // *Anti-Cancer Drug Desing.* – 1996. - № 11. – P. 297-309.
13. Chromophore-Modified Bis- Naphthalimides: Synthesis and Antitumor Activity of Bis-Dibenz[de,h]isoquinoline-1,3-diones / [M.F. Brana, J.M. Castellano, D. Perron et al] // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40. – P. 449-454.
14. Cosnard F. A New Fluoroionophore Derived from 4-Amino-N-Methyl-1,8-Naphthalimide / F. Cosnard, V. Wintgens // *Tetrahedron Letters.* – 1998. – Vol. 39. – P. 2751-2754.
15. Михайлюк А.П. Люминесцентные производные нафталимида с реакционноспособными группировками и красящие материалы на их основе / Дис...канд. хим. наук: 05.17.05. – Харьков, 1994. – 138 С.
16. A Substituent Constant Analysis of the Interaction of Substituted Naphthalen Monoimides with DNA / [K.A. Wang, S. Yen, N. Yang et al] // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27, № 12. – P. 1677-1682.
17. Jankowski Z. Synthesis and Properties of Some 9,10-Dyhydro-7H-Imidazo[1,2-b]Benz[d,e]Isoquinolin-7-one Derivatives / Z. Jankowski, R. Stolarski, K. Celnik // *Dyes and Pigments.* – 1983. – Vol. 4, №. 1. – P. 1-10.
18. Красовицкий Б.М. Конденсация нафталевого ангидрида и его производных с ароматическими аминами. I. Конденсация нафталевого ангидрида с ароматическими аминами / Б.М. Красовицкий Е.Е. Хотинская, Н.Д. Огданец // *Труды научно-исследовательского института химии и химического факультета Харьковского государственного университета.* – 1954. – Т. 11. – С. 141-149.

19. Хотинский Е.С. Синтез аминифенилимидов нафталевой кислоты / Е.С. Хотинский, Р.М. Мацкевич // Труды научно-исследовательского института химии и химического факультета Харьковского государственного университета. – 1951. – Т. 9. – С. 53-57.
20. Ганин Э.В. N-замещенные изонафталимиды. Особенности образования и взаимодействия с аминами / Э.В. Ганин, В.Ф. Макаров, В.И. Никитин // Журн. орган. химии. – 1985. – Т. 21, вып. 11. – С. 2415-2423.
21. Devereux M.A. N-Substituted Imides. II. Potassium Naphthalimide as a Reagent for the Identification of Alkyl Halides / M.A. Devereux, B. Donahoe // J. Org. Chem. – 1960. – Vol. 25. – № 3. – P.457-458.
22. Каришин А.П. N-алкильные производные нафталимида и галоиднафталимидов / А.П. Каришин, В.Ф. Баклан // Журн. общ. химии. – 1959. – Т. 29, № 9. – С. 3048-3050.
23. Desing and Synthesis of C-8 Linked Pyrrolobenzodiazepine-Naphthalimide Hybrids as Anti-Tumour Agents / [A. Kamal, B.S.Narayan, G.S. Kumar et al] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2002. – № 12. – P. 1933-1935.
24. Gan J. Synthesis and luminescence properties of novel ferrocene–naphthalimides dyads / [J. Gan, H. Tian, Z. Wang et al] // J. Organometallic Chem. – 2002. – Vol. 645, № 1-2. – P. 168–175.
25. Takahashi Y. Mechanistic Studies of the Azomethine Ylide-Forming Photoreactions of N-(Silylmethyl)phthalimides and N-Phthaloylglycine / Y. Takahashi, T. Miyashi, U.C Yoon // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – Vol. 121, № 16. – P. 3926-3932.
26. Yoon U.C. Novel and efficient azomethine ylide forming photoreactions of N-(Silylmethyl)phthalimides and related acid and alcohol derivatives / U.C. Yoon, D.U. Kim, C.W. Lee // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – Vol. 117, № 10. – P. 2698-2710.
27. Fluorescent markers for hypoxic cells: a study of nitroaromatic compounds, with fluorescent heterocyclic side chains, that undergo bioreductive binding / [R.J. Hodgkiss, G.W. Jones, A. Long et al] // J. Med. Chem. – 1991. – Vol. 34, № 7. – P. 2268-2274.

28. Hypolipidemic activity of cyclic imido alkyl ethers, thioethers, sulfoxides, and sulfones / [J.M. Chapman, J.W. Sr. Sowell, G. Abdalla et al] // *J. Pharm. Sci.*-1989. – Vol. 78, № 11. – P. 903-909.
29. Аникин В.Ф. Алкилирование 4- и 4,5-замещенных нафталимидов в условиях межфазного катализа / В.Ф.Аникин, Д.Г.Куприян // *Вісник Одеського національного університету. Сер. Хімія.* – 2003. – Т. 8, вип. 4. – С.235-242.
30. Аникин В.Ф. Тетраалкиламониийные соли нафтимида, его галоген- и нитропроизводных / В.Ф. Аникин, Н.Ф. Федько // *Журн. прикл. химии.* – 2006. – Т.79, вып. 3. - С. 419-423.
31. Du F.-S. Vinyl Monomers Bearing Chromophore Moieties and their Polymers. XII. Synthesis and Fluorescence Behavior of Vinyloxy Monomers Having 1,8-naphthalimide Moiety with Different Spacer Lengths and their Polymers / F.S. Du, Y. Zhou, Z.-C. Li, F. M. Li // *Polym. Adv. Technol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 798-804.
32. Chernick E. T. Copper-promoted N-arylations of cyclic imides within six-membered rings: a facile route to arylene-based organic materials / E. T. Chernick, M. J. Ahrens, K. A. Scheidt // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 4. – P. 1486-1489.
33. Hall I.H. Effects of imide analogs on enzymes required for cholesterol and fatty acid synthesis / I.H. Hall, J.M.Jr. Chapman, G.H. Cocolas // *J. Pharm. Sci.* – 1981. – Vol. 70, № 3. – P. 326-328.
34. Gompper R. Über den Verlauf der Methylierung von Carbonsaureamiden mit Diazomethan / R. Gompper // *Chem. Ber.* – 1960. – Vol. 93, № 187. – P. 198-209.
35. Хотинский Е.С. Синтез аминофенилимидов нафталевой кислоты /Е.С. Хотинский, Р.М. Мацкевич // *Труды научно-исследовательского института химии и химического факультета Харьковского государственного университета.* – 1951. – Т. 9. – С. 53-57.
36. Schindlbauer H. Zur reaktion von Carbonsaureanhydriden mit Formamid und N-methylformamid / H.Schindlbauer // *Monatsh. Chem.* – 1973. – Vol. 104. – P. 848-853.

37. Peng Y. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation / Peng Y., G. Song, X. Qian // *Synthetic Commun.* – 2001. – Vol. 31, № 12. – P. 1927-1931.
38. Kamal A. Efficient one-pot synthesis of N-substituted phthalimides/naphthalimides from azides and anhydrides by iodotrimethylsilane / A. Kamal, E. Laxman, N.Laxman, N.V. Rao // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 8733-8734.
39. Xuhong Q. The Synthesis, Application and Prediction of Stokes Shift of Fluorescent Dyes Derived from 1,8-Naphthalic Anhydride / Q. Xuhong, Z. Zhengua, C. Kongchang // *Dyes and Pigments.* – 1989. – Vol. 11, № 1. – P. 13-20.
40. Красовицкий Б.М. Органические люминофоры / Б.М. Красовицкий, Б.М.Болотин. – М.: Химия, 1984. – 336 с.
41. Utsugi K. Luminescent Properties of Doped Organic EL Diodes Using Naphthalimide Derivative / K. Utsugi, S. Takano // *J. Electrochem. Soc.* – 1992. – Vol. 139, № 12. – P. 3610-3615.
42. Synthesis and luminescent properties of some novel naphthalimide dimers [Wang Q.-C., Ren J., Qu D.-H. et al] // *Dyes Pigm.* – 2003. – Vol. 59. – P. 143-152.
43. Красовицкий Б.М. Моно- и бифлуорофоры / Б.М. Красовицкий, Л.М. Афанасиади. – Харьков: Институт монокристаллов, 2002. – С.370-376.
44. Novel fluorescent markers for hypoxic cells of naphthalimides with two heterocyclic side chains for bioreductive binding [Y. Liu, Y. Xu, X. Qian et al] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 9. – P. 2935-2941.
45. Domaille D.W Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals / D.W Domaille, E.L. Que, C.J. Chang // *Nature Chemical Biology.* – 2008. – №4. – P. 168-175.
46. Interactions between 4-(2-dimethylaminoethoxy)-N-octadecyl-1, 8-naphthalimide and serum albumins: Investigation by spectroscopic approach/ [Y. Sun, S. Wei, Y. Zhao et al] // *Journal of Luminescence.* – 2012. – № 132 – P. 879-886.

47. Development of novel naphthalimide derivatives and their evaluation as potential melanoma therapeutics / [Hossain U., Gowda A.S., Crampsie M.A. et al] // European Journal of Medicinal Chemistry.– 2011. – Vol. 46, № 8. – P. 3331-3338.
48. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online/ [Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, Т.А. Глориозова и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – Vol. 46, № 3. – С. 485-499.
49. PASS Online, <http://www.way2drug.com/passonline>.
50. Травень В.Ф. Практикум по органической химии / В.Ф. Травень, А.Е. Щекотихин. – М: Бином. Лаборатория знаний, 2014. – 592 с.
51. Дашевский М.М. Аценафтен / М.М. Дашевский. – М.: Химия, 1966. – 460 с.
52. Синтез та властивості тетрактиламонійних солей 4,5-дизаміщених нафталімідів / Федько Н.Ф., Шевченко М.В., Мокруха І.С., Ведута В.В. // Вісник ОНУ. Серія: Хімія, 2018. –Т.23, №2. – С.77-85.
53. Преч Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. – М: Мир, 2012. – 438 с.
54. Воловенко Ю.М. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков. Учебник для химических специальностей вузов / Ю.М. Воловенко, В.Г. Карцев, И.В. Комаров, А.В. Туров, В. П. Хиля – М: ICSPF, 2011. – 704 с.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

1. Федько Н.Ф. Синтез та властивості продуктів конденсації 4,5-дизаміщених нафталевих ангідридів з 1,2-діаминами / Н.Ф. Федько, І.С. Мокруха, В.В. Станкевич, О.С. Бородуліна, В.В. Ведута // Збірник наукових праць XVII наукової конференції “Львівські хімічні читання-2019”. – Львів, 2-5 червня 2019 р. – С. 380.
2. Федько Н.Ф. Синтез N-карбоксиетилнафталімідів з залишками первинних та вторинних амінів в положеннях 4 та 5 / Н.Ф. Федько, В.Ф. Анікін, М.В. Шевченко, В.В. Станкевич // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2019. – Т.24, №2. – С. 39-46.