

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

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти Магістр

на тему: **«Синтез та прогнозування біологічної активності продуктів взаємодії заміщених нафталевих ангідридів з амінокислотами»**

«Synthesis and prediction of biological activity of products of interaction of substituted naphthalic anhydrides with amino acids»

Виконала: здобувачка вищої освіти
очної форми навчання
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Фучеджи Алла Дмитрівна

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

Рецензент: к.х.н., доц. Снігур Д.В.

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ ____ від ____ червня 2024 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № ____
Протокол № ____ від ____ червня 2024 р.

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

Завідувач кафедри
_____ д.х.н., проф. Шевченко О.В.
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії
_____ д. мед. н., проф. Нефьодов О. О.
(підпис)

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 продуктів взаємодії 4,5-дизаміщених нафталевих ангідридів з амінокислотами. Робота є частиною наукових досліджень, які виконуються в рамках кафедральної теми № 301 “Синтез та властивості продуктів конденсації заміщених ангідридів нафталевої кислоти з ароматичними та аліфатичними діамінами” (номер держреєстрації 0120U102722).

Мета роботи: розробка методів синтезу, дослідження фізико-хімічних властивостей та комп'ютерне прогнозування біологічної активності продуктів взаємодії ангідридів 4,5-дизаміщених 1,8-нафталіндикарбонових кислот з гліцином, β -аланіном та γ -аміномасляною кислотою.

Об'єкти дослідження – продукти імідування заміщених в положеннях 4 та 5 нафталевих ангідридів з гліцином, β -аланіном та γ -аміномасляною кислотою.

Методи дослідження – експериментальні методи органічного синтезу, методи ІЧ, ЯМР ^1H спектроскопії та мас-спектрометрії, комп'ютерне прогнозування біологічної активності.

Синтезовано раніше не описані в літературі іміди 4,5-дизаміщених нафталімідів, які містять залишки гліцину, β -аланіну та γ -аміномасляної кислоти в імідному фрагменті та в ароматичному ядрі, імідуванням 4,5-дизаміщених нафталевих ангідридів відповідними амінокислотами з виходами 70-85 %. Результати комп'ютерного скринінгу біологічної активності продуктів з використанням інтернет-сервісу PASS Online доводять, що одержані речовини є потенційними протипухлинними засобами, що робить їх перспективними для подальшого біологічного тестування.

Можлива область застосування: отримання протипухлинних агентів – похідних нафталевої кислоти.

Ключові слова: аценафтен, нафталевий ангідрид, гліцин, β -аланін, γ -аміномасляна кислота, нафталімід.

Кваліфікаційна робота складається з 50 стор. машинописного тексту, 43 використаних джерел літератури, 1 таблиці.

ЗМІСТ

Стор.

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
ПОХІДНІ 1,8-НАФТАЛІМІДУ ЯК ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ	
1.1 Мононафталіміди як протипухлинні агенти	5
1.2 Біс-нафталіміди як протипухлинні агенти	15
1.3 Кон'югати нафталімід-інші гетероцикли як протипухлинні агенти	19
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
2.1 Об'єкти дослідження	22
2.2 Методики проведення експерименту	23
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ АНАЛІЗ	
3.3.1. Отримання вихідних сполук	30
3.3.1.1 Отримання 4,5-дихлоронафталевого ангідриду	30
3.3.1.2 Отримання 4,5-дибромонафталевого ангідриду	33
3.3.2 Синтез 4,5-дизаміщених нафталімідів з залишками амінокислот в положеннях 4,5 та в імідному фрагменті.....	33
3.3.3 Синтез N-карбоксиалкілнафталімідів з залишками морфоліну і піперидину в положеннях 4 та 5.....	35
3.3.4 Синтез N-карбоксиалкілнафталімідів з залишками етаноламіну в положеннях 4 та 5.....	37
3.3.5 Скринінг біологічної активності синтезованих N-карбоксиалкілнафталімідів.....	40
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	45
ДОДАТОК.....	50

ВСТУП

Рак (злоякісне новоутворення) є одним із найбільш смертоносних захворювань, що характеризується неконтрольованим поділом клітин і здатністю цих клітин поширюватися або шляхом інвазії, або шляхом метастазування через лімфу чи кров.

У наш час профілактика раку та підвищення якості життя хворих на рак є надзвичайно актуальними темами. Незважаючи на те, що хіміотерапія раку може спричинити такі побічні ефекти, як нудота, випадання волосся, мієлосупресія та розвиток стійкості до ліків, її все ще визнають першим вибором для лікування багатьох видів раку. Отже, розробка нових, селективних, ефективних і безпечних препаратів для хіміотерапії раку залишається невідкладним пріоритетом для потреб медичних досліджень.

Як перспективна група протипухлинних засобів розглядаються похідні нафталіміду (1Н-бензо[де]ізохінолін-1,3-(2Н)-діону). Ці сполуки мають плоску, як правило, π -дефіцитну ароматичну систему та володіють широким діапазоном біологічної активності, деякі з них вже проходять клінічні дослідження як субстанції для хіміотерапії.

Основною сировиною для отримання похідних нафталіміду є аценафтен – дешева та легкодоступна сировина, яку виділяють із важкої фракції кам'яновугільної смоли на українських хімічних підприємствах.

Виходячи з вищевикладеного, *метою* роботи стала розробка методів синтезу, дослідження фізико-хімічних властивостей та комп'ютерне прогнозування біологічної активності продуктів взаємодії ангідридів 4,5-дизаміщених 1,8-нафталіндикарбонових кислот з гліцином, β -аланіном та γ -аміномасляною кислотою.

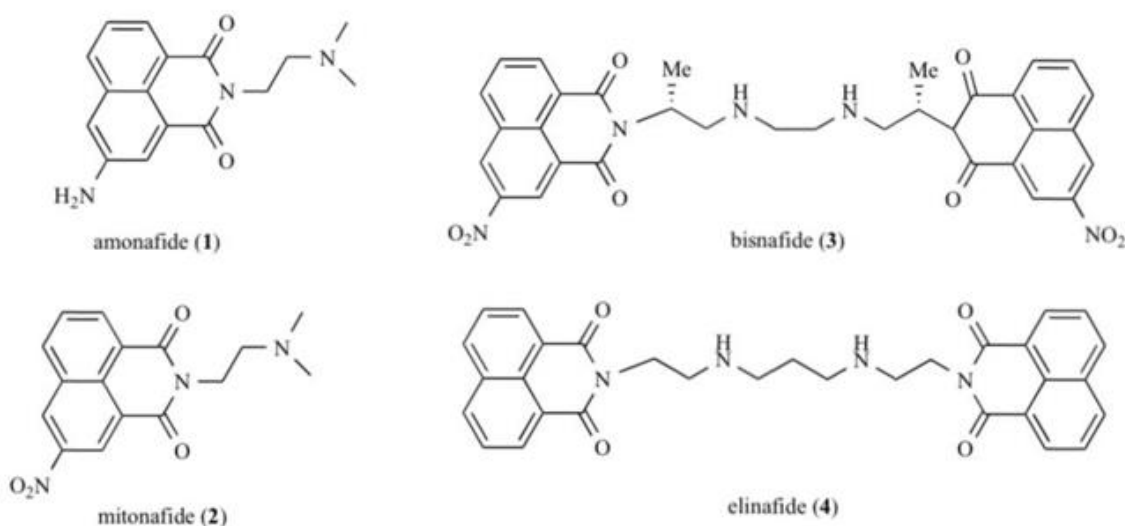
Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) одержати 4,5-дизаміщені галогенонафталеві ангідриди з використанням аценафтену як вихідної сполуки;
- 2) синтезувати нафталіміди з залишками гліцину, β -аланіну та γ -аміномасляної кислоти в імідному фрагменті;
- 3) провести скринінг біологічної активності синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS.

1. ПОХІДНІ 1,8-НАФТАЛІМІДУ ЯК ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ

1.1. Мононафталіміди як протипухлинні агенти

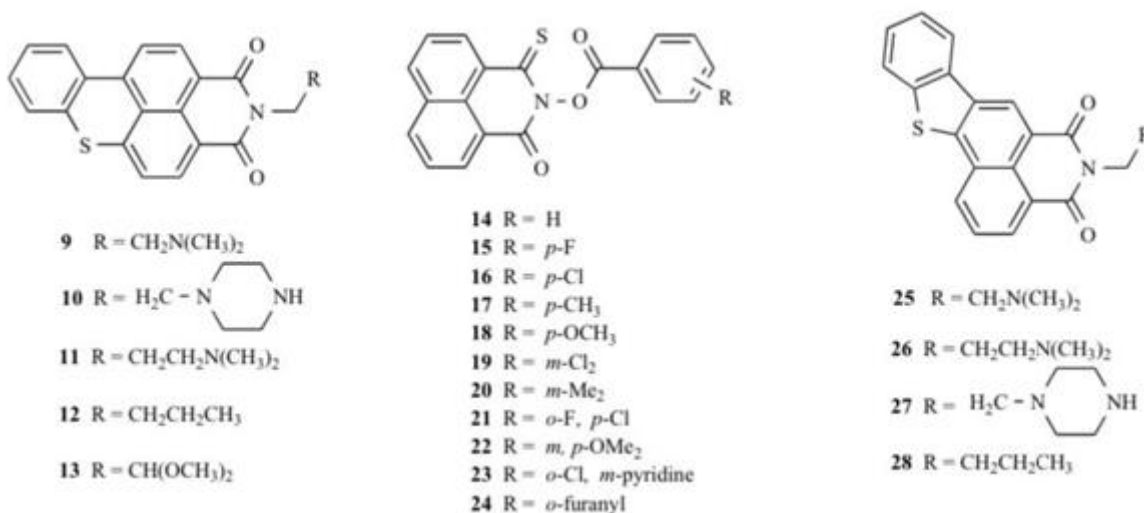
Похідні іміду 1,8-нафталіндикарбонової кислоти розглядаються як перспективна група протипухлинних засобів шляхом інтеркаляції дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Такі похідні як амонафід (1), мітонафід (2), біснафід (DMP-840, 3), і елінафід (LU-79553, 4) досягли стадії клінічних випробувань для лікування ракових пухлин і показали високу протипухлинну активність [1-6].



Вважається, що амонафід і мітонафід індукують опосередковане топоізомеразою II розщеплення ДНК шляхом інтеркаляції в нуклеотид № 1830 на ДНК рBR322 і перешкоджають повторному лігуванню дії топоізомерази II шляхом стабілізації комплексу, що розщеплюється [7]. Біснафід є потужним зв'язувачем ДНК як лише моноінтеркалятор, а здатність інгібувати топоізомеразу II відповідає за його цитотоксичність [8, 9]. Навпаки, елінафід інгібує топоізомеразу II за рахунок утворення біінтеркаляційних комплексів з дуплексною ДНК [10, 11].

Авторами статті [12] встановлено, що гідропероксид 1,8-нафталіміду 5 може ефективно генерувати гідроксильний радикал під впливом довгохвильового ультрафіолетового випромінювання та демонструвати багатообіцяючу здатність до фоторозщеплення ДНК.

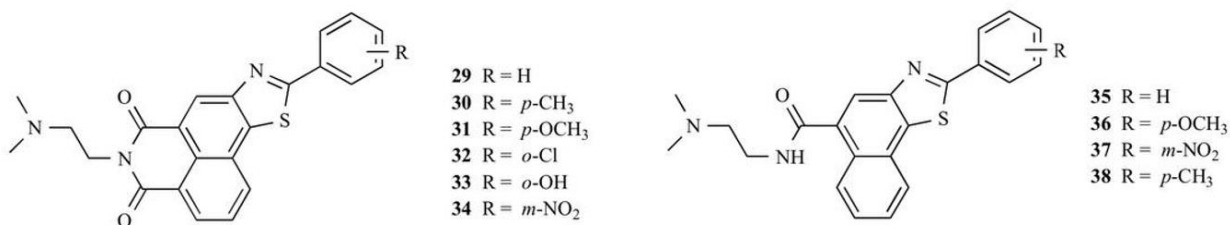
ароїлоксилтіоксонафталіміди **14-24** як фоторозчіплювачі ДНК (рис. 2). Замісники в оксигенцентрованих радикалах мали важливий і незвичайний вплив на активність фоторозщеплення ДНК, і активність фоторозщеплення радикала корелювала з щільністю електронних хмар на зв'язку N-O в триплетному стані. Наприклад, серед усіх аналогів **14-24**, N-(*m*-дихлорбензоилокси)-тіоксонафталімід **19** з *m*-дихлорбензоїльною групою продемонстрував найвищу активність фоторозщеплення ДНК і міг ефективно пошкоджувати ДНК у зв'язку з цим. В той час як сполука **22**, що містить сильну електронодонорну групу (*m*, *p*-диметоксибензоїл), виявила найгіршу активність фоторозщеплення ДНК [15].



Для порівняння з шестичленними тіогетероциклічними конденсованими нафталімідами **9-13** [16] було отримано чотири нові фотовідщеплювачі - п'ятичленні тіогетероциклічні конденсовані сполуки **25-28** з аміноалкілними бічними ланцюгами в імідному фрагменті та досліджено вплив інтеркаляції. Спорідненість цих сполук з ДНК була дуже сильною, а константи зв'язування становили приблизно 10⁵ M⁻¹ головним чином через інтеркаляцію, що здійснюється хромофором тіо-гетероциклічних конденсованих нафталімідів. Сполука **27** продемонструвала найсильнішу здатність розщеплювати ДНК, тоді як сполука **28** майже не могла пошкодити ДНК за тих самих умов. Сполука **27** могла розщеплювати замкнуту скручену ДНК до форми II у концентрації до 10 мкМ і до форми III у концентрації 50 мкМ. Ав-

тори пояснюють цей факт тим, що аміноалкільний бічний ланцюг, пов'язаний з хромофором, має важливе значення для фотоповшкодження в механізмі переносу електронів. Також виявлено, що зв'язувальні здатності п'ятичленних гетероциклічних ізомерів значно вищі, ніж шестичленних гетероциклічних [16].

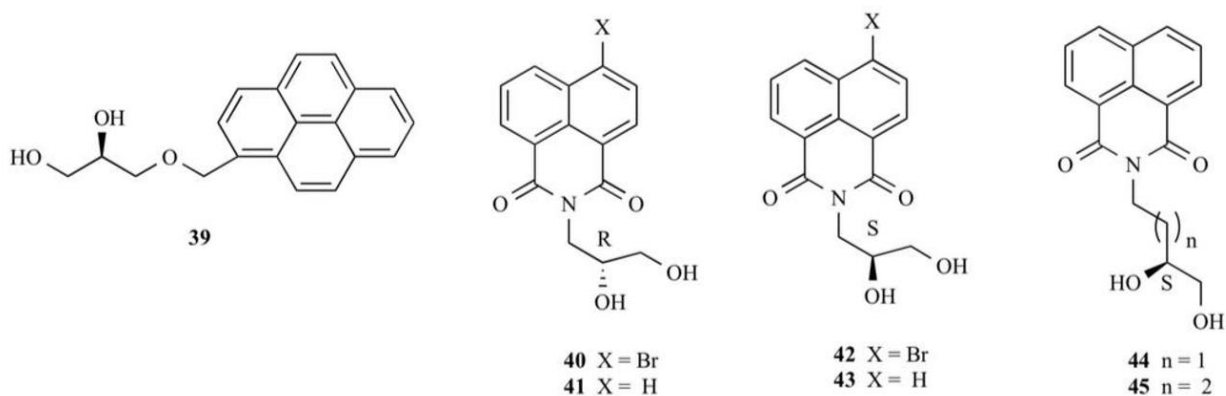
Нафталімід-тіазоли **29-34** були синтезовані та оцінені за допомогою суперскрученої ДНК pBR322 як нові фотонуклеази. Ці сполуки ефективно інтеркалювалися в ДНК і фотохімічно пошкоджували ДНК при низькій концентрації 5 мкМ. Активність фоторозщеплення була в такому порядку: **29** (H) > **32** (o-Cl) > **30** (p-Me) > **34** (m-NO₂) > **31** (p-OMe) > **33** (o-OH). Цікаво, що сполука **29** без замісника у фенільному фрагменті демонструє більшу здатність до фоторозщеплення ДНК, ніж сполуки **30-34** з електроноакцепторними або електронодонорними групами у фенільному кільці. Відповідно до напівемпіричних квантових розрахунків AM1, різна активність може виникати внаслідок впливу замісників у 2-фенільному кільці тіазолу на електронну заселеність збудженого триплетного стану [17].



Згодом була синтезована група (2-(диметиламіно)етил)-2-заміщених фенілнафто[2,1-d]тіазол-5-карбоксамідів **35-38**, модифікованих з нафталімідів, які було оцінено як протипухлинні засоби та фотонуклеази. Усі ці сполуки виявилися більш цитотоксичними проти P388, ніж проти A549. Встановлено, що сполука **37**, що містить групу *m*-NO₂ у 2-фенільному кільці тіазолу, є найсильнішим інгібітором P388 зі значенням IC₅₀ 1,49 мкМ; тоді як **36**, що містить групу *p*-OMe у 2-фенільному кільці тіазолу, була найбільш цитотоксичною сполукою проти A549 зі значенням IC₅₀ 12 мкМ. Загалом модифікація таких агентів як потужних протипухлинних препаратів не була

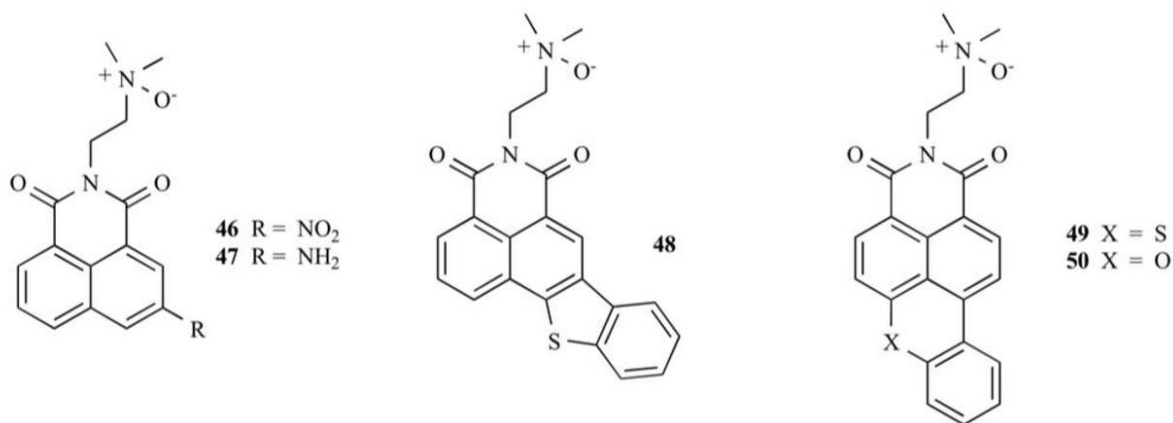
дуже успішною порівняно з іншими ефективними нафталімідами, і це свідчить про важливість шестичленного піперидиндіонового кільця в нафталімідах для їх протипухлинної активності. Здатності до фоторозщеплення були в такому порядку: **38** (p-Me) > **36** (p-OMe) > **35** (H) > **37** (m-NO₂). Очевидно, що сполука з електронодонорною групою фоторозщеплює ДНК ефективніше, ніж з електроноакцепторною. Вважається, що електронодонорні групи мають сильнішу здатність віддавати електрони для утворення супероксид-аніонів [18].

Базуючись на пірені **39** як інтеркаляторі [19], Wamberg et al. синтезували шість аналогів нафталіміду або 4-бромнафталіміду **40-45** як інтеркалятори. Було виявлено, що інтеркалятори з короткими лінкерами дестабілізували дуплекс ДНК/ДНК (наприклад, сполуки **40-44**). Лише сполука **45**, що містить лінкер із п'яти атомів вуглецю, змогла стабілізувати дуплекс і навіть дала вищі значення термічного плавлення, ніж **39**. Тому мінімальна довжина лінкера повинна становити п'ять атомів вуглецю. Тим часом (R)-ізомери **40** і **41** показали більш потужну активність як інтеркалятор, ніж їхні відповідні (S)-ізомери **42** і **43**. Введення бром у положення 4 нафталіміду не вплинуло на активність (R)-ізомеру [19].



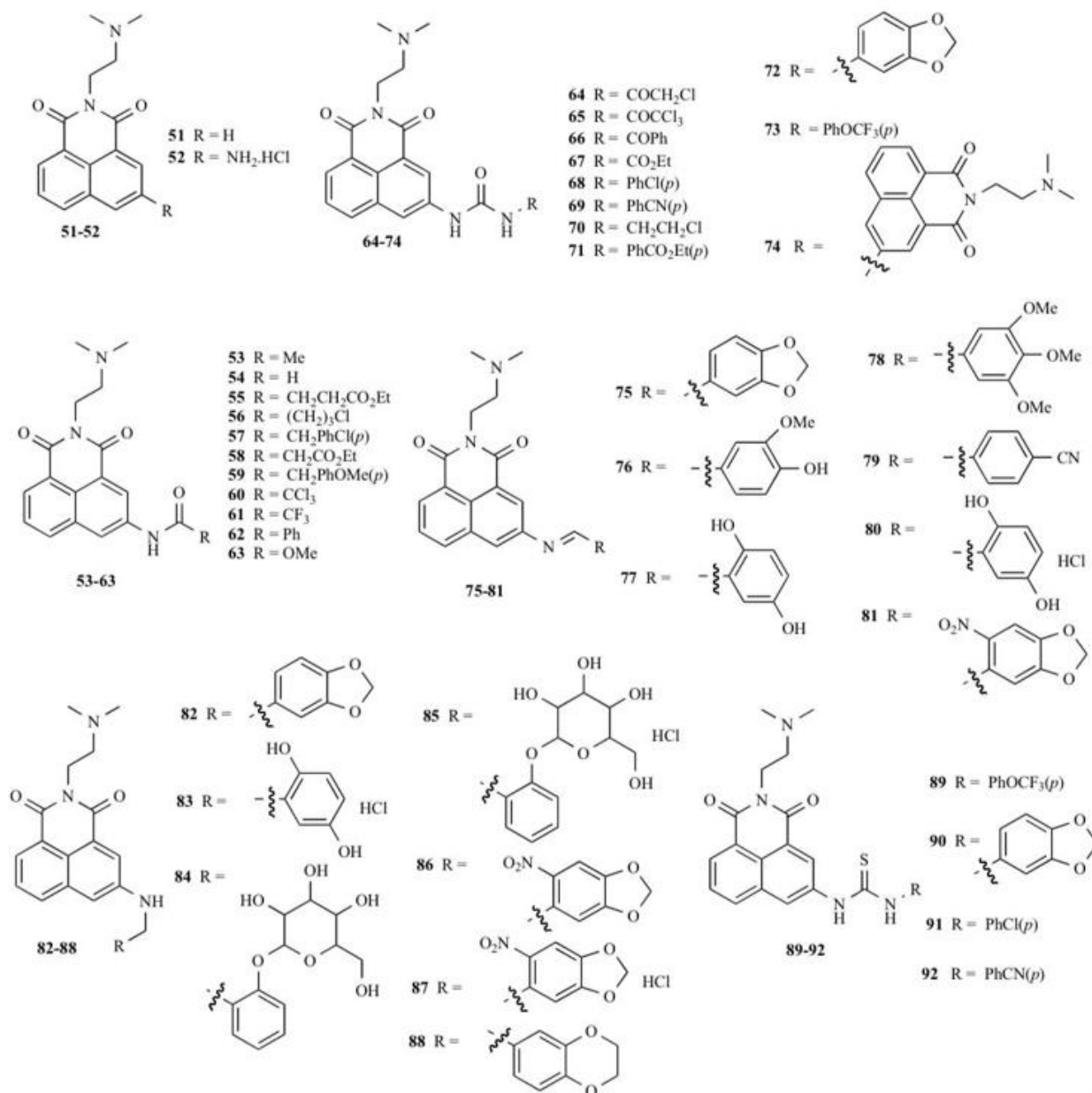
Для зниження токсичності та покращення екстраваскулярних транспортних властивостей, був отриманий новий аліфатичний N-оксид нафталімідів **46-50** шляхом введення окисленого третинного аміну в нафталімідний скелет. Порівняно з відповідними нафталімідами, N-оксиди **46-50** показали меншу цитотоксичність у кисневих культурах клітин A375 і

більшу цитотоксичність у гіпоксичних культурах. Результати свідчать про те, що група N–O в культурах гіпоксичних клітин може бути біовідновлена до відповідного аміну та призведе до локалізації біовідновних метаболітів (активних цитотоксинів) у гіпоксичних клітинах. Усі N-оксиди показали більшу потенційну селективність гіпоксії щодо A375, ніж V79. Навпаки, проліки не показали селективності гіпоксії проти клітин V79, за винятком **46** і **50** [20].



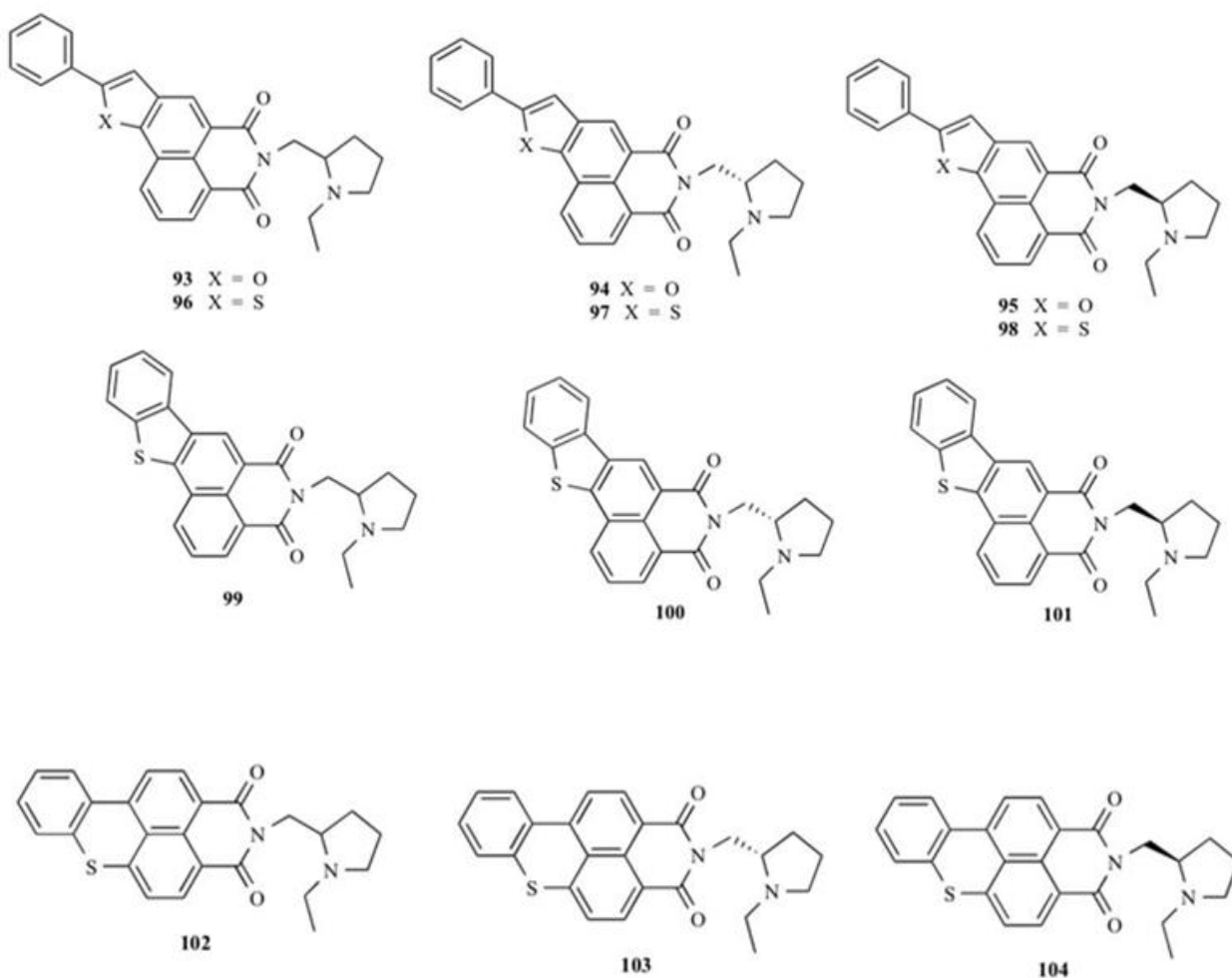
Для підвищення протипухлинної активності та мінімізації токсичності синтезовано п'ять видів аналогів нафталіміду, таких як амід **53-63**, сечовини **64-74**, іміни **75-81**, аміни **82-88** і тіосечовини **89-92**) і протестовано на цитотоксичність *in vitro* проти гліобластоми Hs683 і U373-MG, раку товстої кишки HCT-15 і LoVo, раку молочної залози MCF-7 і клітинних ліній недрібноклітинного раку легенів A549, анти-клітин *in vivo*. активність раку в моделі лейкемії L1210 та токсичність *in vivo* для визначення максимальної переносимої дози [21].

Загалом, сечовини **64-74** демонстрували кращу протипухлинну активність *in vitro* та *in vivo*, ніж амід **53-63**, іміни **75-81**, аміни **82-88** і тіосечовини **89-92**. Наприклад, діапазон значень цитотоксичності *in vitro* IC₅₀ **64-74** становив 0,8-9,7 мкМ, особливо сполуки **64-66**, **68** і **73** показали більш сильну протипухлинну активність, ніж **1**. Після заміни атома кисню в сечовинах на атом сірки з утворенням тіосечовини *in vitro* протипухлинна активність тіосечовини були різко знижені порівняно з відповідними сечовинами.

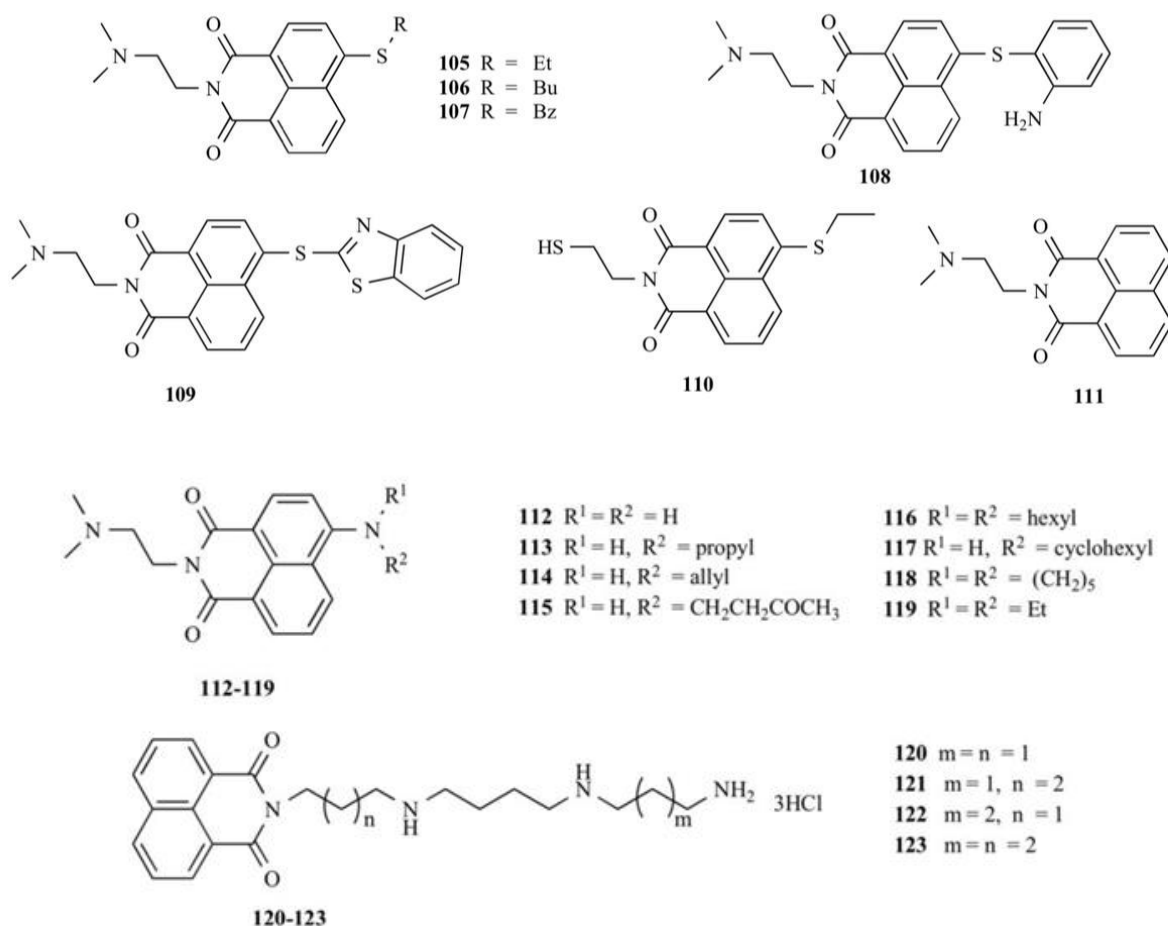


Ян та ін. повідомили про низку біоактивних гетероциклічних нафталімідів **93-104** з хіральними амінобічними ланцюгами, такими як рацемічні, хіральні (R)-(+)- та (S)-(-)-N-етил 2-(амінометил)піролідини. Константи зв'язування Скетчарда S-енантіомерів були вищими, ніж у відповідних R-енантіомерів, а також у рацемічних. Коли атом сірки було введено в ці молекули, відповідні константи зв'язування Скетчарда зросли. Здатність S-енантіомерів до розщеплення ДНК була вищою, ніж у R-енантіомерів і рацемічної суміші, які були майже паралельні їх здатності зв'язувати ДНК. Таким чином, бічний ланцюг S-аміно продемонстрував більший потенціал у розробці нових інтеркаляторів ДНК з вищим

зв'язуванням ДНК і, у свою чергу, ефективністю розщеплення ДНК. R/S-енантіомери поведилися зовсім по-різному з точки зору цитотоксичності проти клітинних ліній P388 і A549. Наприклад, сполука **97** показала найвищу цитотоксичність проти A549 ($IC_{50} = 0,07$ мкМ), тоді як значення IC_{50} відповідного S-енантіомеру **98** становило 0,23 мкМ. Навпаки, значення IC_{50} проти P388 **97** і **98** становили 3,35 і 1,17 мкМ відповідно. Це означає, що хіральність бічних ланцюгів аміногрупи має особливе значення при розробці нових нафталімідів як протипухлинних засобів [22].



Базуючись на структурі **25** [16], було отримано серію безкільцевих конденсованих і заміщених сіркою нафталімідів **105-109** та досліджено на їх антипроліферативні властивості проти клітинних ліній MCF-7 і HT-29. Сполуки **110** і **111** були синтезовані як еталонні.

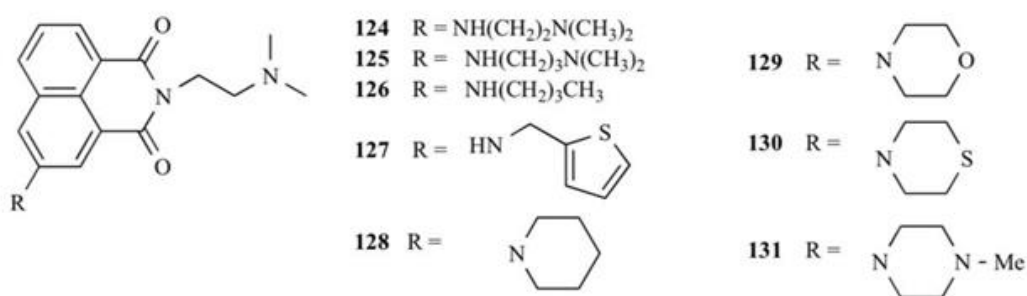


Сполука **110** була позбавлена будь-якої активності в усіх експериментах (IC₅₀ > 50 мкМ), і було підтверджено, що N,N-диметиламінна фармакофорна група була необхідна для належної взаємодії з ДНК або антипроліферативних ефектів. Сполуки **107** і **109**, що містять бензильну та бензотіазольну групи в 4-му положенні нафталімідів відповідно, були більш чутливими до індукції флуоресценції в клітинному середовищі, ніж інші аналоги, і демонстрували покращені властивості фоторозщеплення плазмідної ДНК у культивованих пухлинних клітинах (MCF-7 і HT-29) зі зниженими в 3-4 рази значеннями IC₅₀ після короткочасного УФ-опромінення. Введення відповідних залишків сірки в 4-положення ядра нафталіміду може бути рекомендовано для подальшої розробки фототоксичних нафталімідів як антипроліферативних препаратів [23].

Амонафід (**1**) містив вільний ариламін, який спричинив його метаболізм в організмі людини N-ацетилтрансферазою-2 (NAT2) до токсичної форми [24-26]. Щоб усунути ацетилювання NAT2 і зберегти протипухлинні вла-

стивості **1**, Norton et al. синтезували дев'ять аналогів нафталіміду **111-119**, які були структурно подібні до **1**. Цікаво, що сполука **112** з вільним аміном у 4-положенні та **115** з N-(2-метокси)етиламіном у 4-положенні не були ацетильовані, тоді як сполука **1** була значною мірою ацетильована, як визначено аналізом NAT2. Зокрема, сполука **115** була найкращим кандидатом для подальшої розробки як нового протипухлинного агента, оскільки вона демонструвала подібну дію, селективність і майже ідентичну субклітинну локалізацію, ніж **1**. Крім того, сполука **115** зменшувала поширеність перинуклеолярного компартменту (PNC) до такого ж рівня. ступеня, як **1**, і значно зменшила інвазію порівняно з **1** і контролем [27].

Tian et al. синтезували чотири нафталімід-поліамінові кон'югати **120-123**, які були оцінені на цитотоксичність *in vitro* проти лейкемії людини K562, мишачої меланоми B16 і клітинних ліній яєчників китайського хом'яка (CHO). Було виявлено, що як триамінові фрагменти, так і довжина спейсерів були вирішальними в активності цих нафталімідів. Загалом, сполуки **120** і **123**, що містять скелет сперміну і гомосперміновий скелет, відповідно, показали чудову протиракову активність [28].



Щоб зменшити ацетилювання **1** NAT2, Xie et al. синтезували серію 5-алкіламінозаміщених аналогів амонафіду **124-131**. Ці нові аналоги продемонстрували потенційну протипухлинну активність проти клітинних ліній HeLa та P388D1 *in vitro*. Наприклад, сполуки **124**, **125** і **131** виявляли кращу активність, ніж **1**, проти HeLa, а сполуки **125** і **131** виявляли кращу активність, ніж **1**, проти P388D1. Зокрема, сполука **125** з N,N-диметиламінопропіламіном у 5-положенні показала найпотужнішу активність. Це означає, що довжина біч-

ного ланцюга та кінцева N,N-диметиламіногрупа є важливими для цього типу нафталімідів, які мають хорошу протипухлинну дію [29].

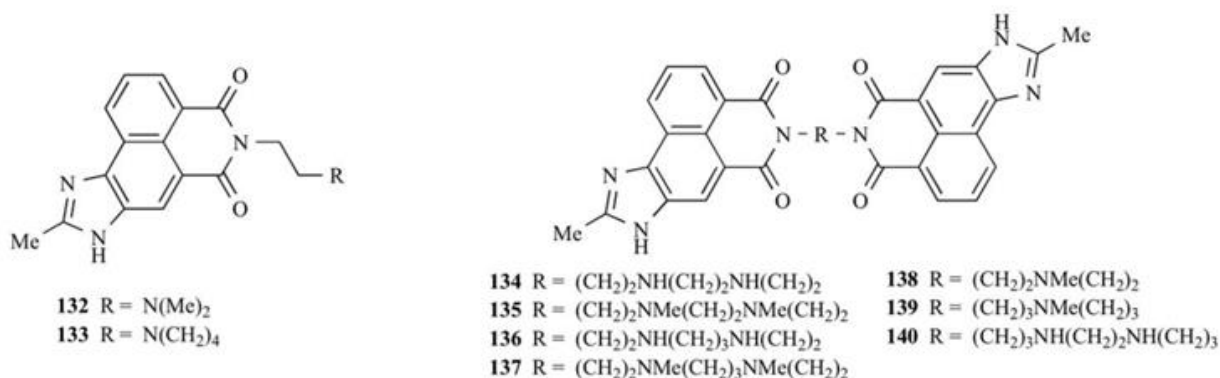
2.2. Біс-нафталіміди як протипухлинні агенти

Хоча стратегія, яка полягає в димеризації ДНК-інтеркалюючого агента, об'єднаного різноманітними циклічними та ациклічними зв'язками, була розпочата в середині 1970-х років, вона все ще становить інтерес для розробки потенційних протипухлинних засобів [30-31]. Базуючись на двох провідних сполуках **3** і **4**, які виявляють чудову спорідненість зв'язування та цитотоксичну активність і досягли результатів клінічних випробувань, біснафталіміди широко вивчалися як протипухлинні агенти, націлені на ДНК.

Мекапаті та ін. досліджував кількісне співвідношення структура-активність (QSAR) для біс-нафталімідів. Було виявлено, що ці сполуки для інгібування клітин карциноми товстої кишки людини HT-29 сильно залежали від параболічного співвідношення з ClogP. Амінний замісник у 3-му положенні ядра нафталіміду був дуже корисним для біснафталімідів як зв'язувачів ДНК [32].

Брана та ін. отримали деякі моно- та бісімідазонафталіміди **132-140**, які були оцінені *in vitro* на цитотоксичність щодо клітинних ліній карциноми товстої кишки людини (HT-29), карциноми шийки матки людини (HeLa) і карциноми простати людини (PC-3). SAR продемонстрував наступні цікаві характеристики: (a) Введення гетероциклу, злитого з нафталіновим фрагментом, може збільшити спорідненість хромофора до молекули ДНК. Наприклад, сполуки **132** і **133** продемонстрували покращену цитотоксичну активність порівняно з **1** проти HT-29. (b) Метилування груп NH на зв'язуючому ланцюзі було дуже важливим для активності. Наприклад, значення IC₅₀ проти HT-29, HeLa та PC-3 **137** з лінкером (CH₂)₂NMe(CH₂)₃NMe(CH₂)₂ становили 0,32, 0,80 та 3,22 мкМ відповідно; навпаки, значення IC₅₀ проти трьох вищевказаних клітинних ліній **136** з неметильованим лінкером становили 8,5,

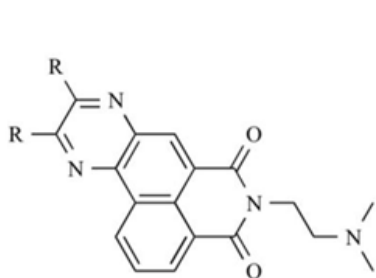
8,26 і >100 мкМ відповідно. (с) Довжина з'єднувального ланцюга також була дуже важливою для діяльності. Наприклад, коли одну метиленову одиницю додали до лінкера **135**, відповідна сполука **137** була в 10 разів активнішою, ніж **135**, проти HT-29 і HeLa [33].



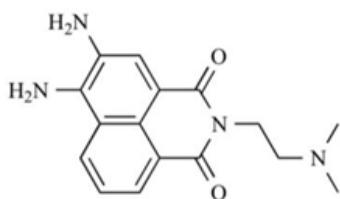
Брана та ін. знову підготував нову серію моно **141-143** і біснафталімідів **144-149**, які були оцінені *in vitro* на цитотоксичність проти клітинних ліній пухлини HT-29, HeLa і PC-3. SAR показав наступні цікаві характеристики: (а) Мономерні нафталіміди **141-143** продемонстрували структуру активності, подібну до **1**. Біснафталіміди **144** і **145**, що містять піразинове кільце, злине з нафталімідною системою, показали чудову активність подібно до **4**. (b) У деяких випадках біінтеркаляції може перешкоджати стерична перешкода, викликана наявністю груп-замісників у хромофорі. Наприклад, димеризація сполуки **142** призвела до **147** зі зниженням антипроліферативної активності внаслідок стеричних перешкод з боку двох трифторметильних груп. (с) Метилування аміногруп у сполучному ланцюзі може призвести до підвищення активності. Наприклад, значення IC₅₀ для вищевказаних трьох клітинних ліній неметильованої сполуки **148** і метильованої сполуки **149** становили 0,42/0,06, 0,45/0,09 і 4,06/0,18 мкМ відповідно. Тобто сполука **149** була в 5-22 рази активнішою, ніж **148**, проти вищезгаданих трьох ліній пухлинних клітин [6].

Брана та ін. далі досліджував конденсовані нафталіміди **150-161** з фурановим або тіофеновим кільцем як інтеркалятори ДНК. Було продемонстровано, що ці сполуки здатні утворювати стабільні комплекси ДНК і процес

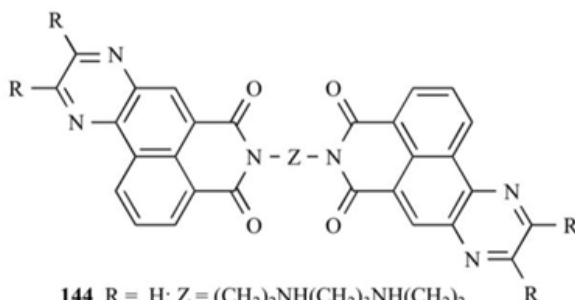
зв'язування ДНК не залежить від електронної природи злитих гетероциклів. SAR показав наступні характеристики: (а) Сполука **150**, що містить фуранове кільце, орієнтоване назовні молекули, була майже в 5 разів, 30 разів і 30 разів активнішою, ніж **152**, маючи фуранове кільце, орієнтоване всередину молекули, проти HT-29, HeLa та PC-3 відповідно. (b) Особливо димеризація хромофора, що несе фуранове кільце, орієнтоване всередину молекули, з лінкером $((\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_2)$, спостерігалось значне підвищення протипухлинної активності порівняно з мономерним аналогом (**158** проти **152**). Наприклад, значення IC_{50} проти вищевказаних трьох клітинних ліній сполуки **158** становили 0,0068, 0,044 і 0,50 мкМ відповідно. (c) Звичайно, димеризація хромофора за допомогою лінкера не завжди може призвести до підвищення активності (**150** проти **154** і **155**; **153** проти **160**). (d) Метилування NH-груп у $(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_2$ лінкері призвело до зниження активності (**154** проти **155**; **156** проти **157**; **158** проти **159**) [34].



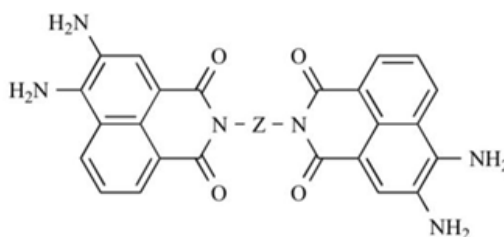
141 R = H
142 R = CF₃



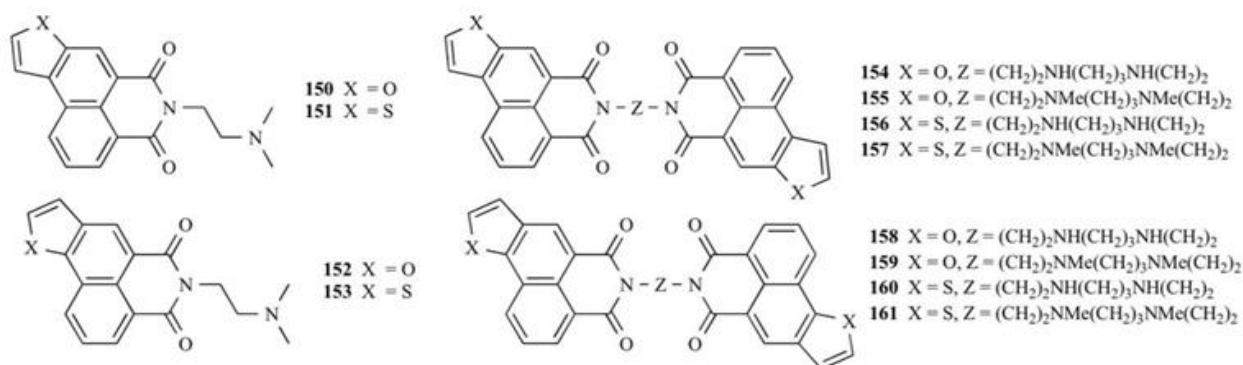
143



144 R = H; Z = $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2$
145 R = H; Z = $(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_2$
146 R = CF₃; Z = $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2$
147 R = CF₃; Z = $(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_2$



148 Z = $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2$
149 Z = $(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_2$

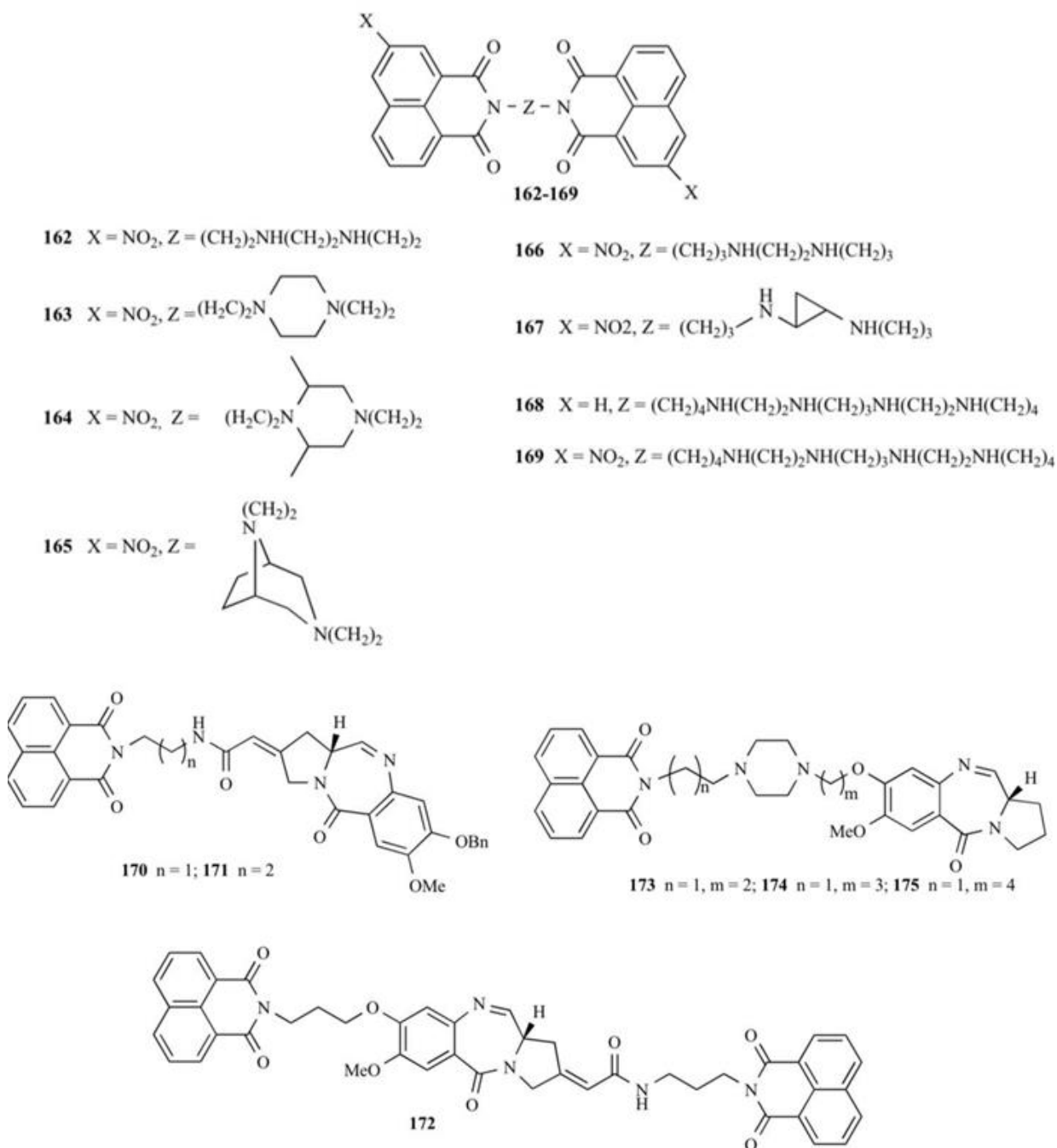


Філосо та ін. [35] досліджував нову серію біснафталімідів **162-169**, пов'язаних аміноалкільним ланцюгом як біс-інтеркалюючих агентів. Значення IC₅₀ **162-169** проти лінії клітин HT-29 становили 0,2, 2,1, 6,1, 7,3, 0,5, 3,3, 6,1 і 0,16 мкМ відповідно. Очевидно, що сполуки, що містять лінійний вуглецевий ланцюг (**162** і **166**), були більш потужними, ніж обмежені (**163**, **164**, **165** і **167**). Особливо сполука **169** виявилася найпотужнішим бісінтеркальним агентом. Дослідження молекулярного моделювання показали, що висока ефективність **169** може бути пов'язана з більшою кількістю міжмолекулярних взаємодій і найкращим положенням нафталімідних кілець, що сприяє взаємодії стекингу з пуриновими та піримідиновими основами в активному центрі ДНК. Цікаво, що коли нітрогрупу було видалено з **169**, відповідна сполука **168** була в 38 разів значно менш активною, ніж **169**, проти клітинної лінії HT-29.

2.3. Кон'югати нафталімід-інші гетероцикли як протипухлинні агенти

Камаль та ін. повідомили про ДНК-зв'язувальну здатність і протипухлинну активність нових гібридів піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-нафталіміду, зв'язаних з C2 і C2-C8 **170-172**, з різними алкіламідними спейсерами. Сполука **171** продемонструвала багатообіцяючу протиракову активність на панелі з 60-клітинної лінії та значення GI₅₀ **171** проти раку лейкемії CCRF-CEM, HL-60 (TB), MOLT-4, SR, раку ЦНС SNB-19 і раку молочної залози Клітинні лінії T-47D становили 0,062, 0,091, 0,055, <0,01, 0,080 і 0,034 мкМ відповідно.

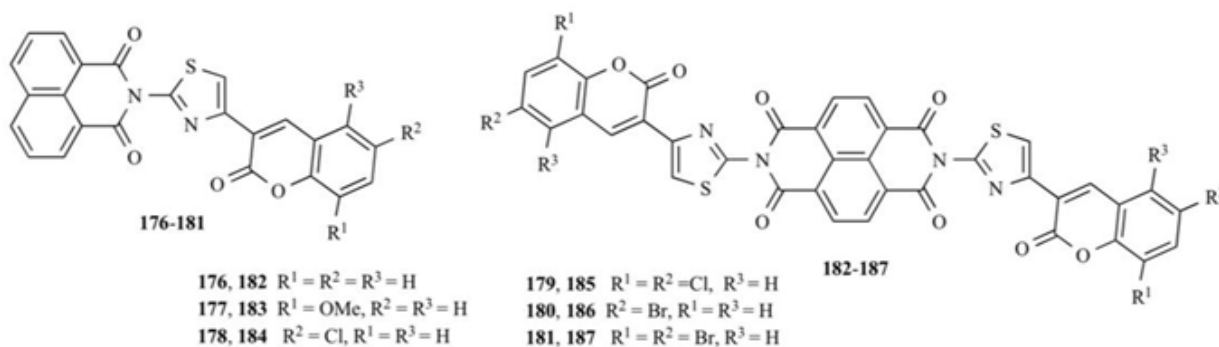
Коли вуглецевий ланцюг збільшився з двох до трьох, спостерігалось суттєве збільшення спорідненості зв'язування з ДНК (**170** проти **171**) [36].



Камаль та ін. додатково вивчили серію кон'югатів пірролобензодіазепін-нафталімід **173-175**, пов'язаних через піперазинову кільцеву систему, і оцінили їх протиракову активність проти ряду клітинних ліній, таких як Нор62 (легені), SiHa (шийка матки), MCF7 і ZR- 75-1 (молочна залоза), Colo205 (товста кишка), PC3 (простата) і A2780 (яєчники). Ці нові кон'югати показали дуже високу афінність зв'язування з ДНК і цитотоксичну актив-

ність зі значеннями IC_{50} в діапазоні від 0,5 до 1,6 мкМ. Особливо сполуки **174** і **175** зі значеннями IC_{50} в діапазоні від 0,5 до 1 мкМ проти всіх клітинних ліній показали вищу спорідненість зв'язування з ДНК і цитотоксичність, ніж **173**. Це припустило, що коли вуглецевий ланцюг між піролобензодіазепіновим і піперазиновим кільцями збільшується від двох до трьох або чотирьох спостерігалось суттєве підвищення активності [37].

На основі попередніх результатів щодо гібридів дигідропіримідону, пов'язаних з нафталімідом [38], було синтезовано деякі нові кон'югати нафталіміду, пов'язані з кумарином, і оцінено їх протиракову активність проти вибраних клітинних ліній пухлин легенів, молочної залози, порожнини рота та простати.



Сполука **179** була більш активною проти всіх клітинних ліній, ніж інші, особливо значення IC_{50} **179** проти Colo205 і A549 ракових клітинних ліній становили 2,28 і 0,19 мкМ відповідно. Тобто сполука **179**, що містить два атоми хлору на кумарині, була в 6 разів активнішою, ніж адриаміцин (ADR) проти Colo205, і майже в 70 разів активнішою, ніж ADR, проти A549. Коли до **179** додавали ще один кумарин, протипухлинна активність відповідного **185** різко знижувалася [39].

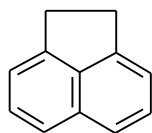
Таким чином, у наш час розробка нових ліків для лікування онкологічних захворювань все ще залишається однією з великих і ключових цілей сучасних досліджень медичної хімії. Незважаючи на те, що амонафід (**1**), мітонафід (**2**), біснафід (**3**) та елінафід (**4**) повідомлялося як потенційний клас протипухлинних засобів через їх специфічність взаємодії з певними послідо-

вностями ДНК, і вони досягли стадії клінічних випробувань для лікування пухлин деякі побічні ефекти, такі як токсичність центральної нервової системи (ЦНС), мієлосупресія, блювота та еритра, перешкоджали подальшим дослідженням вищезгаданих агентів. Щоб виявити нові, селективні, ефективні та безпечні протипухлинні агенти на основі нафталімідного скелета, слід синтезувати серію нафталімідів відповідно до попередніх QSAR та SAR, всебічні QSAR та SAR слід додатково вивчити, а також провести дослідження зв'язування щодо способу зв'язування між молекулами та біологічними мішенями.

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

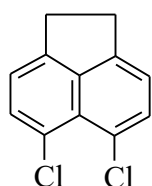
2.1 Об'єкти дослідження

Аценафтен:



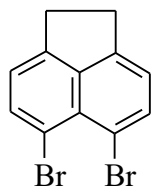
Кристалічна речовина білого кольору, $T_{пл} = 92-93\text{ }^{\circ}\text{C}$; $M = 154\text{ г/моль}$

5,6-дихлороаценафтен:



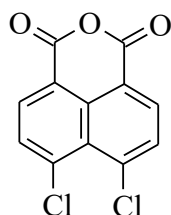
Кристалічна речовина білого кольору, $T_{пл} = 169-170\text{ }^{\circ}\text{C}$; $M = 223\text{ г/моль}$

5,6-дибромоаценафтен:



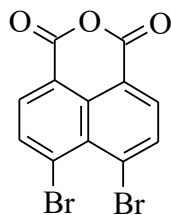
Кристалічна речовина світло-коричневого кольору, $T_{пл} = 173-174\text{ }^{\circ}\text{C}$; $M = 310\text{ г/моль}$

4,5-дихлоронафталевий ангідрид:



Кристалічна речовина світло-жовтого кольору, $T_{пл} = 327-328\text{ }^{\circ}\text{C}$; $M = 267\text{ г/моль}$

4,5-дибромонафталевий ангідрид:



Кристалічна речовина світло-коричневого кольору, $T_{пл} = 366-368\text{ }^{\circ}\text{C}$; $M = 356\text{ г/моль}$.

2.2 Методики проведення експерименту

Під час виконання роботи для сполук, які були синтезовані, ^1H ЯМР спектри виміряли на спектрофотометрі BRUKER WM 400 з робочою частотою 400 МГц, розчинник диметилсульфоксид- d_6 , еталон – ТМС (тетраметилсилан). На спектрометрі Perkin Elmer Frontier FT-IR були одержані ІЧ спектри сполук. Спектрофлуориметром Cary Eclipse (Varian) визначили спектри флуоресценції в стандартних 1 см кварцевих кюветах. Для експериментів користувалися бичим сироватковим альбуміном (“Sigma”, США) в концентрації 6 мг/мл.

Методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silicagel 60 F₂₅₄ (“Merck”) з наступним проявленням в УФ світлі, з застосуванням хлороформу, як елюенту, виконували контроль за ходом реакцій і чистотою сполук, які були синтезовані. У відкритому капілярі в приладі ПТП виміряли температури топлення продуктів.

Розчинники, які застосовувались у роботі, очищали згідно [40].

5,6-дихлороаценафтен (2a). 13.4 г (0.1 моль) аценафтену, 20 мл хлористого сульфурилу і 0.075 г хлориду алюмінію помістили у колбу, оснащену газовідвідною трубкою. Після цього колбу помістили в баню з холодною водою (10-15°C) на 3 години, при цьому часто збовтували. Реакційну масу залишили при кімнатній температурі на декілька днів. Отриманий продукт реакції переганяли у межах 190-215°C при 10-15 мм рт.ст. Одержали 19.5 г світло-жовтого продукту з т.пл. 145-152°C. Після перекристалізації з толуену отримали 18.5 г (82%) чистого продукту з т.пл. 169-170°C [41].

5,6-Либромоаценафтен (2б). В круглодонну колбу місткістю 250 мл помістили суспензію 7.7 г (0,05 моль) аценафтену в 25 мл диметилформаміду і додавали по краплях на протязі однієї години розчин N-бромосукциніміду в 25 мл диметилформаміду при 30-40°C. Далі не змінюючи температури на протязі ще 1 години додавали 13.4 г N-бромосукциніміду. Суміш перемішували ще 2 години при 30°C, витримували в холодильнику 12 годин при 4-6°C.

Осад відфільтровували, промивали 20 мл диметилформаміду і 20 мл метанолу. Продукт сушили при 50°C. Отримали 3.6 г (23%) 5,6-дибромаценафтену у вигляді кристалів бурого кольору з т. пл. 173-174°C [41].

4,5-Дихлоронафталевий ангідрид (3а). До розчину 4.4 г (0.02 моль) 5,6-дихлороаценафтену у 300 мл оцтової кислоти порціями, постійно перемішуючи, додавали 52.4 г (0.2 моль) безводного біхромату натрію. Реакційну суміш кип'ятили 15 год, після чого внесли 1 л води до суміші, осад відфільтрували і промили водою. Сирий продукт, який утворився, кип'ятили 1 год з 200 мл 3%-го розчину карбонату натрію і 10 мл нітробензолу, відігнали нітробензол з водяною парою і прокип'ятили ще 30 хв з активованим вугіллям. Розчин відфільтрували, при цьому фільтрат підкислили 10% розчином сульфатної кислоти (до рН 3), кристали, які випали в осад, відфільтрували, промили водою, сушили при 110°C. Отримали 3 г (57%) 4,5-дихлоронафталевого ангідриду в вигляді білих кристалів, т. пл. 333-334°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3042, 1772 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1734 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600, 1570, 1282, 1206, 1152, 1018. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 8.50 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H²); 8.03 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H³).

4,5-Дибромонафталевий ангідрид (3б). До розчину 2 г (6 ммоль) 5,6-дибромоаценафтену в 40 мл безводної оцтової кислоти, нагрітому до 60°C, порціями при перемішуванні додавали 8 г безводного біхромату натрію. Реакційну суміш кип'ятили 6 год. До утвореного продукту реакції додали 120 мл води, осад відфільтрували і промили водою від хромових солей. Продукт кип'ятили з 10 г гідроксиду натрію, розчиненого в 100 мл води, на протязі 30 хвилин, осад відфільтрували. 4,5-Дибромонафталеву кислоту осаджували з фільтрату 10% розчином сульфатної кислоти (до рН 3). Повторювали процедуру переосадження три рази. Продукт сушили при 110°C. Отримали 0.84 г (36.5 %) 4,5-дибромонафталевого ангідриду у вигляді світло-коричневих кристалів, т.пл. 366-368°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3040, 1768 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600, 1570, 1600, 1282, 1148, 1016. ЯМР ^1H спектр (ДМСО-

d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 8.34 д (2H), $J_{23}=7.6$ (H²); 8.29 д (2H), $J_{23}=7.6$ (H³).

4,5-дикарбоксиметиламіно-N-карбоксиметилнафталімід (4а). Суміш 0.1 г (0.4 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду та 0.15 г (10 ммоль) гліцину в 15 мл диметилсульфоксиду нагрівали при 120°C, при цьому спостерігали зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці силуфолу (7.5 год). Суміш охолодили до 20°C і розбавили 50 мл води. Продукт відфільтрували. Отримали 0.06 г (40%) N-карбоксиметил-4,5-дихлоронафталіміду у вигляді помаранчевих кристалів, т.пл. 160-162°C. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3356, 3095, 2953, 1711 ($\nu_{C=O}$), 1683 ($\nu_{C=O}$), 1643 (δ_{NH}), 1591, 1374, 1235, 1164, 1054, 983, 811, 756. ЯМР ¹H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.36 с (3H) (COOH); 8.20 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H²); 6.82 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H³); 5.81 т (2H) (ArNH); 3.76-3.80 м (6H) (-CH₂-COOH).

4,5-дикарбоксіетиламіно-N-карбоксиетилнафталімід (4б). Суміш 0.1 г (0.4 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду та 0.18 г (10 ммоль) β -аланіну в 15 мл диметилсульфоксиду нагрівали при 120°C при цьому спостерігали зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці силуфолу (7 год). Суміш охолодили до 20°C і розбавили 50 мл холодної води. Отриманий продукт відфільтрували. Одержали 0.09 г (60%) 4,5-дикарбоксиетиламіно-N-карбоксиетилнафталіміду у вигляді світло-коричневих кристалів, т.пл. 132-135°C. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3425, 2965, 2926, 1714 ($\nu_{C=O}$), 1683 ($\nu_{C=O}$), 1639 (δ_{NH}), 1580, 1363, 1193, 1155, 1030, 745. ЯМР ¹H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.34 с (3H) (COOH); 8.21 д (2H), $J_{23}=8.2$ (H²); 6.84 д (2H), $J_{23}=8.2$ (H³); 5.83 т (2H) (ArNH); 4.22 т (2H) (N-CH₂-); 3.32-3.35 м (4H) (ArNHCH₂); 2.58-2.62 м (6H) (-CH₂-COOH).

4,5-дикарбоксибутиламіно-N-карбоксибутилнафталімід (4в). Суміш 0.1 г (0,4 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду та 0.2 г (10 ммоль) γ -аміномасляної кислоти в 15 мл диметилсульфоксиду нагрівали при 120°C при цьому спостерігали зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці силуфолу (7 год). Суміш охолодили до 20°C та розбавили 50 мл холодної води.

Продукт відфільтрували. Отримали 0.08 г (44%) 4,5-дикарбоксибутиламіно-N-карбоксибутилнафталіміду у вигляді коричневих кристалів, т.пл. 100-102°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3293, 2897, 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1657 (δ_{NH}), 1594, 1437, 1316, 1162, 1058, 1019, 953. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.34 с (3H) (COOH); 8.19 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 6.81 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 5.79 т (2H) (ArNH); 4.24 т (2H) (N-CH_2); 3.30-3.35 м (4H) (ArNHCH_2); 2.60-2.64 м (6H) ($-\text{CH}_2-\text{COOH}$); 2.50-2.54 м (6H) ($-\text{CH}_2-$).

4,5-Диморфолінонафталевий ангідрид (5a). Суміш 0.1 г (0.4 ммоль) 4,5-дихлоронафталевого ангідриду і 0.35 г (4 ммоль) морфоліну в 20 мл диметилсульфоксиду перемішували при 120°C при цьому спостерігали зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці силуфолу (5 год). Суміш охолодили до 20°C та розбавили холодною водою в 3 рази. Продукт відфільтрували. Отримали 0.06 г (43%) 4,5-диморфолінонафталевого ангідриду у вигляді жовтих кристалів, т.пл. 293-295°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 2963, 2903, 2859, 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1576, 1557, 1436, 1348, 1310, 1237, 1117. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 8.48 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 7.16 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 3.22-3.24 м (8H) (ArNCH_2); 1.84-1.92 м (8H) ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$); 1.67-1.81 м (4H) ($\text{ArN}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

4,5-Дипіперидинонафталевий ангідрид (5b). До суспензії 0.5 г (2 ммоль) 4,5-дихлоронафталевого ангідриду і 1.7 г (20 ммоль) піперидину додали 15 мл хлоробензолу і кип'ятили суміш при цьому спостерігали зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці силуфолу (10 год). Відігнали хлоробензол і залишки піперидину з водяною парою. Продукт екстрагували хлороформом та сушили сульфатом натрію. Випарили хлороформ, отримали 0.7 г сирого продукту, який перекристалізували із етанолу. Одержали 0.55 г (74%) 4,5-дипіперидинонафталевого ангідриду у вигляді помаранчевих кристалів, т.пл. 252-253.5°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 2931, 1734 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1703 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1576, 1555, 1437, 1373, 1339, 1305, 1128. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 8.53 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 7.23 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 4.00 т (8H) (OCH_2); 3.22 т (8H) (ArNCH_2).

4,5-диморфоліно-N-карбоксиетилнафталімід (6a). До суміші 0.05 г (0,1 ммоль) 4,5-диморфолінонафталевого ангідриду та 0.05 г (3 ммоль) β -аланіну влили 15 мл безводної оцтової кислоти та кип'ятили протягом 92 год. Суміш охолодили до 20°C та розбавили водою в 3 рази (50 мл). Продукт відфільтрували. Отримали 0.04 г (67%) 4,5-диморфоліно-N-карбоксietилнафталіміду у вигляді помаранчевих кристалів, т.пл. 252-254°C.

ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3352, 2940, 2814, 1704 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1650 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1590, 1570, 1400, 1352, 1260, 1160, 1130, 1122, 752. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.34 с (1H) (COOH); 8.50 д (2H), $J_{23}=8.2$ (H^2); 7.18 д (2H), $J_{23}=8.2$ (H^3); 4.21 т (2H) (N-CH_2 -); 3.20-3.24 м (8H) (ArNCH_2); 2.60 т (2H) ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$); 1.86-1.90 м (8H) ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$); 1.68-1.80 м (4H) ($\text{ArN}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

4,5-Дипіперидино-N-карбоксиетилнафталімід (6б). До суміші 0.04 г (1 ммоль) 4,5-дипіперидинонафталевого ангідриду та 0.03 г (3 ммоль) β -аланіну влили 7 мл льодяної оцтової кислоти та кип'ятили на протязі 25 год. Суміш охолодили до 20°C та розбавили водою в 3 рази і екстрагували продукт хлороформом та сушили хлоридом кальцію. Екстракт упарили та отримали 0.03 г сирого продукту. Перекристалізували із метанолу і отримали 0.022 г (48%) 4,5-дипіперидино-N-карбоксietилнафталіміду у вигляді жовтих кристалів, т.пл. 230-232°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3370, 2941, 2810, 1705 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1656 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1591, 1566, 1394, 1352, 1256, 1224, 1163, 1125, 1120, 750. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.32 с (1H) (COOH); 8.53 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 7.23 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 4.21 т (2H) (N-CH_2 -); 4.00 т (8H) (OCH_2); 3.22 т (8H) (ArNCH_2); 2.60 т (2H) ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$).

N-карбоксietил-4,5-дихлоронафталімід (7a). Суміш 0.25 г (1 ммоль) 4,5-дихлоронафталевого ангідриду та 0.45 г (5 ммоль) β -аланіну в 50 мл безводної оцтової кислоти кип'ятили при цьому спостерігали зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці силуфолу (35 год). Суміш охолодили до 20°C та влили в 100 мл холодної води. Продукт відфільтрували. Спостерігали 0.18 г (49%) N-карбоксietил-4,5-дихлоронафталіміду у вигляді світло-

коричневих кристалів, т.пл. 254-256°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3204, 2947, 2914, 1702 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1658 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1593, 1560, 1437, 1386, 1368, 1269, 1230, 1216, 1175, 1134, 1037, 854, 807, 741. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.30 с (1H) (COOH); 8.52 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 8.04 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 4.20 т (2H) (N-CH_2 -); 2.62 м (2H) ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$).

N-карбоксипропіл-4,5-дибромонафталімід (76). Суміш 0.35 г (1 ммоль) 4,5-дибромонафталенового ангідриду та 0.4 г (3 ммоль) 6-амінокапронової кислоти в 50 мл безводної оцтової кислоти кип'ятили при цьому спостерігали зникнення плями вихідного ангідриду на пластинці силуфолу (26 год). Отриману суміш охолодили до 20°C та влили в 100 мл холодної води. Продукт відфільтрували. Утворилися 0.22 г (49%) N-карбоксипентил-4,5-дибромонафталіміду у вигляді світло-коричневих кристалів, т.пл. 103-105°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3224, 2948, 2918, 1704 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1660 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1590, 1562, 1434, 1368, 1270, 1216, 1178, 1130, 1038, 854, 810. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.4 с (1H) (COOH); 8.34 д (2H), $J_{23}=7.6$ (H^2); 8.29 д (2H), $J_{23}=7.6$ (H^3); 4.26 т (2H) (N-CH_2); 2.60 т (2H) ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$); 2.52 м (6H) ($-(\text{CH}_2)_3$ -).

N-карбоксіетил-4,5-ди(2-гідроксиетиламіно)нафталімід (8a). Розчин 0.05 г (0.15 ммоль) N-карбоксіетил-4,5-дихлоронафталіміду і 0.09 мл (15 ммоль) етаноламіну в 10 мл диметилсульфоксиду кип'ятили 7 год. до повного перетворення вихідного нафталіміду. Реакційну суміш розбавили водою у 3 рази. Продукт екстрагували етилацетатом, сушили хлоридом кальцію, випарили розчинник. Отримали 0.03 г (55%) N-карбоксіетил-4,5-ди(2-гідроксиетиламіно)нафталіміду у вигляді коричневих кристалів, т.пл. 120-122°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3178, 2958, 1713 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1670 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1620 (δ_{NH}), 1575, 1484, 1407, 1351, 1259, 1210, 1127, 1087, 1055, 1026, 809, 749. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.30 с (1H) (COOH); 8.53 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 7.23 д (2H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 4.20 т (2H) (N-CH_2 -); 5.24 т (2H) (HOCH_2); 5.83 т (2H) (ArNH); 4.02 т (4H) (HOCH_2); 3.20 т (4H) (ArNHCH_2); 2.60 т (2H) ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$).

N-карбоксипропіл-4,5-ди(2-гідроксіетиламіно)нафталімід (86). Розчин 0.1 г (0.21 ммоль) N-карбоксипропіл-4,5-дибромонафталіміду і 0.25 мл (4.2 ммоль) етаноламіну в 25 мл диметилсульфоксиду кип'ятили 5 год до повного перетворення вихідного нафталіміду. У реакційну суміш додали 50 мл води. Продукт екстрагували етилацетатом, сушили хлоридом кальцію, випарили розчинник. Утворився 0.07 г (76%) N-карбоксипропіл-4,5-ди(2-гідроксіетиламіно)нафталіміду у вигляді жовтих кристалів, т.пл. 108-110°C. ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): . ІЧ спектр (KBr, cm^{-1}): 3184, 2952, 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1670 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (δ_{NH}), 1570, 1486, 1409, 1355, 1260, 1120, 1057, 1030, 840. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , відносно ТМС; δ , м.д., J, Гц): 12.38 с (1H) (COOH); 8.21 д (2H), $J_{45}=8.4$ (H^2); 6.84 д (2H), $J_{45}=8.4$ (H^3); 5.79 т (2H) (ArNH); 4.96 т (2H) (OH); 4.24 т (2H) (N-CH_2); 3.96 т (2H) (NHCH_2); 3.73 м (4H) (HOCH_2); 3.35 м (4H) (ArNHCH_2); 2.60 т (2H) ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$); 2.52 м (6H) ($-(\text{CH}_2)_3$).

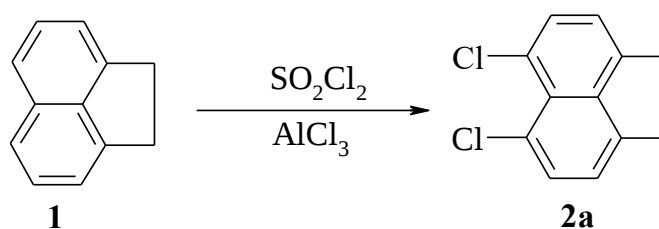
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ АНАЛІЗ

3.3.1. Отримання вихідних сполук

3.3.1.1 Отримання 4,5-дихлоронафталенового ангідриду

Синтез цільових сполук був проведений з використанням аценафтену (**1**) як вихідної сполуки.

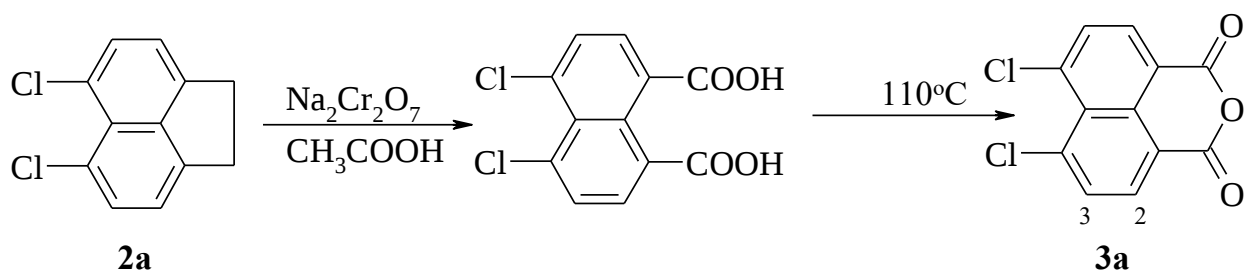
5,6-Дихлороаценафтен (**2a**) був отриманий хлоруванням аценафтену хлористим сульфуром в присутності AlCl_3 :



5,6-Дихлороаценафтен (**2a**) є кристалічною речовиною білого кольору, температура топлення якого становить $169-170^\circ\text{C}$, та збігається з літературними даними [41].

Вивчаючи літературні дані, ознайомилися з багатьма окислювальними системами, які розривають одинарний зв'язок «карбон-карбон» в аценафтені, при цьому зберігають стійкість ароматичної системи нафталіну. Для отримання нафталенового ангідриду з високими виходами, в лабораторних умовах, відомою окиснювальною системою є біхромат натрію в середовищі безводної кислоти, який є найбільш доступним. Саме цю систему ми вирішили використати для синтезу 4,5-дизаміщених нафталенових ангідридів. Реакцію проводили при кип'ятінні впродовж шести годин, для цього користувалися п'ятикратним надлишком біхромату натрію.

4,5-Дихлоронафталену кислоту переводили у відповідний ангідрид **3a** нагріванням в сушильній шафі до 110°C .



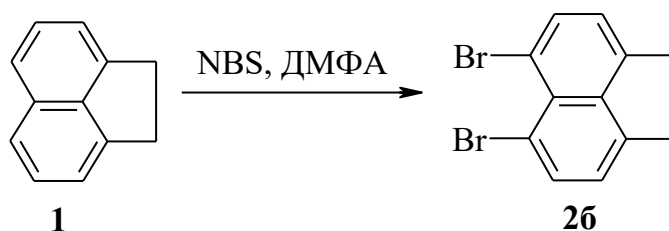
Отриманий 4,5-дихлоронафталевий ангідрид (**3a**) є кристалічною речовиною білого кольору, температура топлення якого $333\text{--}334^\circ\text{C}$, яка збігається з літературними даними [41].

Будову 4,5-дихлоронафталевого ангідриду (**3a**) засвідчили методами ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії (дані спектрів описані в методиках проведення експерименту). У ІЧ спектрі 4,5-дихлоронафталевого ангідриду (**3a**) присутні смуги поглинання при 1736 та 1774 см^{-1} , які збігаються з симетричним і асиметричним валентним коливанням карбонільних груп ангідридного фрагменту [42].

Сpektри ЯМР ^1H повністю підтверджують будову 4,5-дихлоронафталевого ангідриду (**3a**). Сигнали ароматичних протонів H^2 і H^3 спостерігаються у виді дублетів при 8.51 і 8.05 м.д. з однаковою константою спин-спінової взаємодії 8 Гц [43].

3.3.1.2 Отримання 4,5-дибромонафталевого ангідриду

4,5-Дибромонафтафтен був синтезований бромованням аценафтену N-бромосукцинімідом (NBS) у диметилформаміді при температурі $30\text{--}40^\circ\text{C}$. За таких відбувається заміщення гідрогену бромом у положеннях 5 та 6 аценафтену:

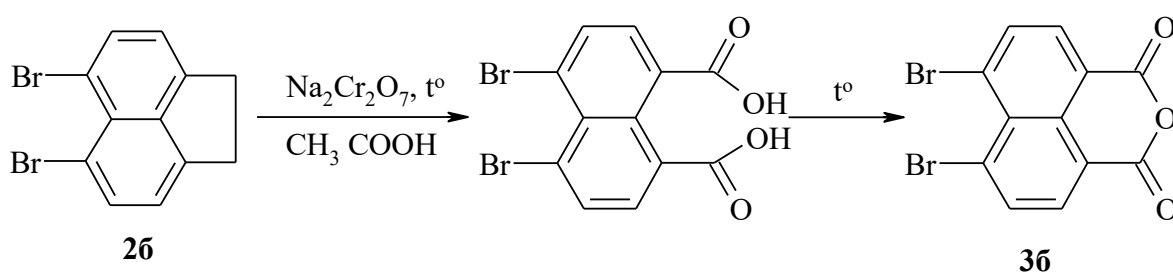


5,6-Дибромоаценафтен (**26**) є кристалічною речовиною світло-коричневого кольору з температурою топлення 173-174 °С, яка збігається з літературними даними [41].

4,5-Дибромонафталевий ангідрид (**36**) отримали окисненням 5,6-дибромоаценафтену (**26**) у льодяній оцтовій кислоті біхроматом натрію.

Реакцію проводили при кип'ятінні протягом шести годин, застосувавши трьохкратний надлишок біхромату натрію.

4,5-Дибромонафталеву кислоту переводили в 4,5-дибромонафталевий ангідрид (**36**) нагріванням в сушильній шафі при 110°C:



Отриманий 4,5-дибромонафталевий ангідрид (**36**) є кристалічною речовиною світло-коричневого кольору, температура плавлення якого 366-368°C, що співпадає з літературними даними [41].

Будова 4,5-дибромонафталевого ангідриду була підтверджена методами ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії.

В ІЧ спектрі 4,5-дибромонафталевого ангідриду (**36**) присутні смуги поглинання при 1732 і 1770 cm^{-1} , що показують симетричні і асиметричні валентні коливання карбонільних груп ангідридного фрагменту [42].

Сpektри ЯМР ^1H повністю підтверджують будову 4,5-дибромонафталевого ангідриду. Сигнали ароматичних протонів H^2 і H^3 проявляються у виді дублетів при 8.34 і 8.29 м.д. з однаковою константою спин-спінової взаємодії 7.6 Гц [43].

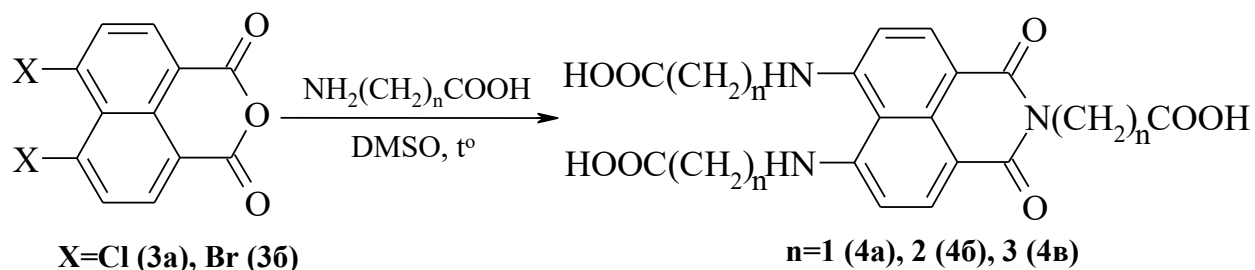
3.3.2 Синтез 4,5-дизаміщених нафталімідів з залишками амінокислот в положеннях 4,5 та в імідному фрагменті

Флуоресцентні похідні ряду нафталіміду достатньо широко застосовуються при проведенні різних медико-біологічних досліджень, наприклад для вивчення протеїнів, ДНК, в клінічній діагностиці, цитології, ферментології, для отримання біологічних зображень методами флуоресцентної мікроскопії. Один з принципів такого застосування нафталімідів базується на тому, що люмінофор, який отримав назву флуоресцентний зонд, може проникати в біологічні макромолекули, мембрани, рецептори чи інші біоаналіти та міцно утримується в них за рахунок гідрофобних, електростатичних, диполь-дипольних взаємодій, водневих зв'язків чи комбінації цих сил. Пристосовуючись, зонд змінює свої спектральні характеристики: розгоряється чи гаситься флуоресценція, значно зміщуються смуги поглинання чи випромінювання, змінюється час життя флуоресценції. Визначення таких характеристик дозволяє проводити медико-біологічні аналізи та біофізичні дослідження. Зважаючи на розвиток сфер використання та вдосконалення методів флуоресцентної діагностики, вимоги до флуоресцентних зондів постійно зростають. Найбільш перспективним варіантом застосування є використання люмінофорів, які здатні специфічно зв'язуватись ковалентними зв'язками з біологічними аналітами та вибірково реагувати на деякі зміни біологічного оточення. Такі сполуки були названі флуоресцентними мітчиками.

Ми маємо можливість синтезувати потенційні флуоресцентні мітчики, які здатні до ковалентного зв'язування з аміногрупами різних біологічних об'єктів через наявність в їх структурі карбоксильної групи, зв'язаної метиленовим лінкером з імідним фрагментом, завдяки здатності нафталімідів з електронодонорними замісниками в положеннях 4 та 5 до флуоресценції.

З цією метою ми синтезували нафталіміди з залишками гліцину, β -аланіну, γ -аміномасляної кислот в положеннях 4,5 та в імідному фрагменті

(4а-г) взаємодією 4,5-дихлоронафталевого (3а) та 4,5-дибромонафталевого (3б) ангідридів з двадцятикратним надлишком відповідної амінокислоти з використанням диметилсульфоксиду як розчинника при температурі 120 °С.



Під час реакції користувалися методом тонкошарової хроматографії, спостерігали за зникненням плями вихідного ангідриду. Обираючи диметилсульфоксид як розчинник ми спиралися на відомості з літературних даних, про те що цей диполярний апротонний розчинник сприяє проходженню реакції нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі, крім того, в ньому достатньо добре відбувається процес розчинення вихідних ангідридів.

Порівнюючи проходження реакцій з ϵ -амінокапроною кислотою при застосування 4,5-дибромонафталевого ангідриду (3б) як вихідної речовини спостерігали більш повільне протікання реакції в порівнянні з 4,5-дихлоронафталевим ангідридом (3а) (15 год і 7.5 год відповідно), а також більш утруднене виділення продуктів та їх нижчі виходи. Тому вирішили використовувати 4,5-дихлоронафталевого ангідриду для отримання продуктів з залишками інших амінокислот.

Отримані нафталіміди 4а-г є речовинами помаранчевого кольору, які люмінесціюють в жовтій області спектру.

Будова сполук 4а-г була підтверджена методами ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії.

В інфрачервоних спектрах нафталімідів 4а-г бачимо широку смугу поглинання при $\sim 3252\text{--}3342 \text{ cm}^{-1}$, яка належить валентним коливанням зв'язків О–Н карбоксильних груп та N–H зв'язків вторинних аміногруп в положеннях 4 та 5 нафталінового фрагменту. Смуга поглинання карбоксильної -COOH

групи спостерігається при 1717-1722 см^{-1} . Максимум поглинання при 1672-1682 см^{-1} відповідає валентним коливанням карбонільних груп імідного фрагменту, смуга при 1647-1657 см^{-1} – деформаційним коливанням N–H зв'язків вторинних аміногруп [42].

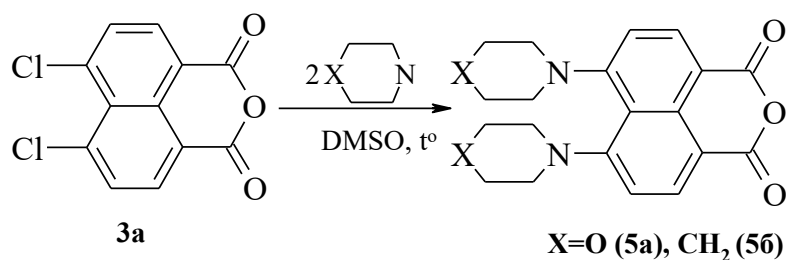
Спектри ЯМР повністю доводять будову синтезованих сполук (**4a-g**).

Група сигналів ароматичних протонів знаходиться в області 6.8-8.2 м.д. Протони H² та H³ дають сигнал у вигляді дублетів з однаковою константою спин-спінового розщеплення (приблизно 8 Гц), причому сигнал протону H², який міститься в *орто*-положенні відносно електроноакцепторної карбонільної групи, знаходиться в більш слабкому полі (при 8.1-8.3 м.д), ніж сигнал протону H³ (при 6.9-7.1 м.д). Сигнали протонів метиленових груп знаходяться в області 2.4-4.8 м.д. Сигнал протонів карбоксильних груп проявляються у вигляді широкого синглету в області 12.2-12.3 м.д, сигнал протонів вторинних аміногруп – у вигляді триплету при 5.7-5.8 м.д.

Константи спин-спінової взаємодії ароматичних протонів мають характеристичне значення для ряду похідних імідів нафталенової кислоти [43].

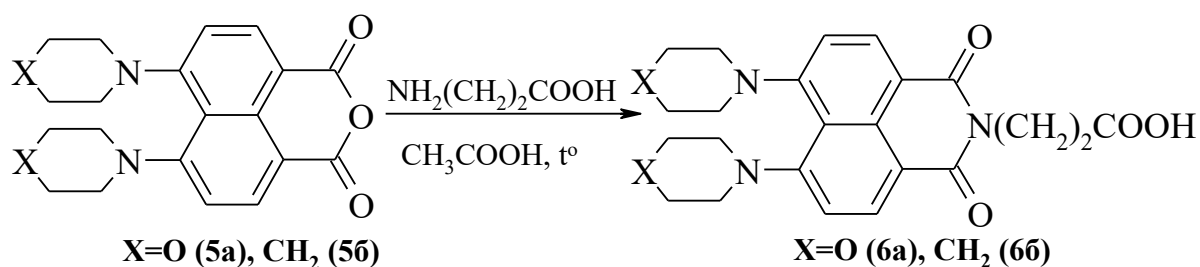
3.3.3 Синтез N-карбоксиалкілнафталімідів з залишками морфоліну і піперидину в положеннях 4 та 5

Наступним етапом отримали 2-карбоксиетилнафталімідів з залишками вторинних амінів, а саме піперидину та морфоліну, в положеннях 4 та 5. Першим етапом провели взаємодію 4,5-дихлоронафталенового ангідриду з 10-кратним надлишком відповідного аміну в диметилсульфоксиді при температурі 120 °C синтезовані відповідні 4,5-дипіперидино- та 4,5-диморфолінонафталенів ангідриди (**5a, 6**).



Ангідриди **5a** та **5b**, які отримали в ході роботи, є кристалічними речовинами помаранчевого кольору з температурами плавлення 252-253.5 °С та 293-295°С відповідно, які люмінесціюють в жовтій області спектру.

Наступним кроком був аміноліз ангідридів **5a** та **5b** β-аланіном в оцтовій кислоті, що призвело до отримання цільових 2-карбоксіетилнафталімідів з залишками піперидину та морфоліну в положеннях 4 та 5 (**6a,б**).



Спостерігається кращий електроноакцепторний ефект ангідридного фрагменту в порівнянні з N-заміщеним імідним фрагментом, завдяки чому нуклеофільне заміщення атомів хлору для ангідриду проходить швидше, ніж для іміду, завдяки, обраними в саме цій послідовності, стадіям процесу – спочатку нуклеофільне заміщення атомів хлору, а потім аміноліз ангідридного фрагменту, а не навпаки.

Будова ангідридів **5a, 5b** та імідів **6a, 6b** була підтверджена методами ІЧ та ЯМР ¹Н спектроскопії.

В інфрачервоних спектрах ангідридів **5a** та **5b** присутні смуги поглинання при 1730-1735 см⁻¹ та 1700-1705 см⁻¹, які відповідають асиметричним та симетричним коливанням карбонільних груп ангідридного фрагменту.

В ІЧ спектрах нафталімідів **6a** та **6b** присутня широка смуга поглинання при $\sim 3300\text{ см}^{-1}$, яка належить валентним коливанням зв'язків О–Н карбоксильної групи. Смуга поглинання карбоксилу –COOH групи спостерігається при $1700\text{--}1705\text{ см}^{-1}$. Смуга поглинання при $1650\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ належить валентним коливанням карбонільних груп імідного фрагменту [42].

Спектри ЯМР повністю підтверджують будову синтезованих речовин (**5a,b**) та (**6a,b**).

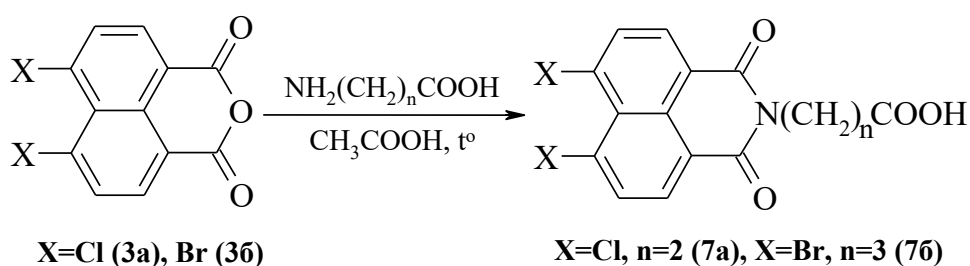
Група сигналів ароматичних протонів знаходиться в області 7–8.6 м.д. Протони H^2 та H^3 проявляються у вигляді дублетів з однаковою константою спин-спінового розщеплення (приблизно 8 Гц). Сигнали протонів метиленових груп піперидинових та морфолінових замісників, а також фрагменту алаїну знаходяться в області 2.2–4.2 м.д. Сигнал протонів карбоксильної групи в імідях **6a** та **6b** спостерігається у вигляді широкого синглету в області 12–12.2 м.д. Константи спин-спінової взаємодії ароматичних протонів мають характеристичне значення для ряду похідних нафталевих ангідридів та нафталімідів [43].

3.3.4 Синтез N-карбоксіалкілнафталімідів з залишками етаноламіну в положеннях 4 та 5

Одним з завдань дослідження було отримання карбоксіалкілнафталімідів з залишками первинних амінів в положеннях 4 та 5.

Відомо, що при взаємодії первинних амінів з галогенонафталевими ангітридами спостерігаються конкурентні реакції ароматичного нуклеофільного заміщення атому галогену ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) та нуклеофільного приєднання по карбонільній групі (A_{N}) з утворенням відповідного імиду. Отже, обрали таку послідовність етапів процесу: спочатку амінування галогенозаміщеного нафталевих ангітриду відповідною амінокислотою, а потім заміщення атомів галогену на залишок первинного аміну.

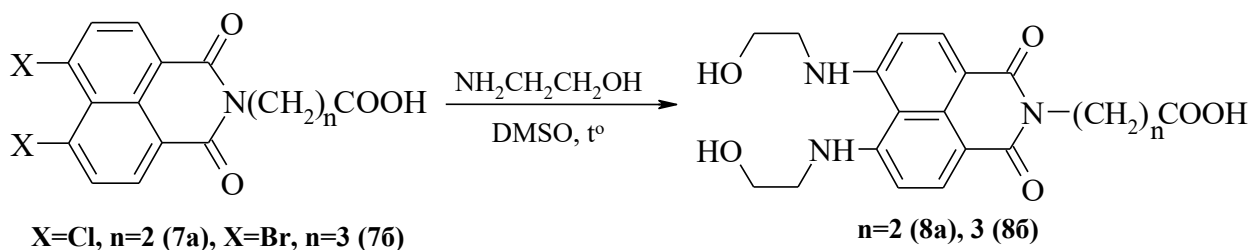
Амінування 4,5-дихлоронафталенового (**3a**) та 4,5-дібромонафталенового ангідриду (**3б**) β-аланіном та γ-аміномасляною кислотою проводили в оцтовій кислоті, в якій згідно з літературними даними [8, 12] виключається проходження реакції нуклеофільного заміщення атомів галогену на аміногрупу. Саме через невисоку розчинність вихідних ангідридів та значне зниження нуклеофільності аміногрупи в протонному розчиннику реакція нуклеофільного приєднання по карбонільній групі проходила повільно (при кип'ятінні і п'ятикратному надлишку амінокислоти – за 30-35 год).



Синтезовані 4,5-дигалогенозаміщені N-карбоксіалкілнафталіміди (**7a,б**) є світло-жовтими кристалічними речовинами з температурами плавлення 254-256 °С та 103-105 °С відповідно.

Наступним кроком провели реакцію заміщення атомів хлору та бром у нафталімідах **7a** та **7б** при взаємодії з етаноламіном. Етаноламін як представник первинних амінів, обрали через його доступність та наявність в його структурі гідроксигрупи, яка повинна збільшувати розчинність отриманих люмінофорів в полярних середовищах.

Під час реакції застосували в якості розчинника диметилсульфоксиду (DMSO), який з успіхом використовується для проведення реакцій нуклеофільного заміщення в ароматичних системах [41].



Контроль за процесом нуклеофільного заміщення вели методом тонкошарової хроматографії до зникнення плям, які відповідали вихідному дигалогенопохідному (**7**) та проміжному продукту реакції заміщення одного з двох атомів галогену.

Отримані N-карбоксіалкіл-4,5-ди(2-гідроксіетиламіно)нафталіміди **8a** та **8b** є кристалічними речовинами жовтого кольору з температурами плавлення 120-122 °C та 108-110 °C відповідно, які люмінесціюють в жовто-зеленій області спектру.

Будова 4,5-дигалогенозаміщених імідів **7a**, **7b** та 4,5-диетаноламінозаміщених імідів **8a**, **8b** була доведена методами ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії.

В інфрачервоних спектрах імідів **7a-b** та **8a-b** присутня широка смуга поглинання при $\sim 3200\text{-}3300\text{ см}^{-1}$, яка відповідає валентним коливанням зв'язку O–H карбоксильних груп. Для речовин **8a** та **8b** дана смуга перекривається зі смугою поглинання N–H зв'язків вторинних аміногруп та O–H зав'язків спиртових груп. Смуга поглинання карбоксилу –COOH групи спостерігається при $1700\text{-}1715\text{ см}^{-1}$. Смути поглинання при $1662\text{-}1676\text{ см}^{-1}$ відповідають валентним коливанням карбонільних груп імідного фрагменту. Смуга при $1620\text{-}1630\text{ см}^{-1}$, яка спостерігається для імідів **8a** та **8b**, та відсутня в ІЧ спектрах імідів **7a** та **7b**, відповідає деформаційним коливанням N–H зв'язків вторинних аміногруп [42].

Спектри ЯМР повністю підтверджують будову синтезованих сполук. Сигнали ароматичних протонів H^2 і H^3 в ЯМР спектрах дигалогенозаміщених імідів **7a** та **7b** проявляються у вигляді дублетів при 8.3-8.5 і 7.8-8 м.д., для імідів з етаноламіногрупами в положеннях 4 та 5 (**8a**, **8b**) відповідні сигнали протонів H^2 і H^3 , що також проявляються у вигляді дублетів, знаходяться в області 8.0-8.2 і 6.80-6.84 м.д. Зсув сигналу протону H^3 в область сильних полів пояснюється зміною електронного впливу замісника в положенні 4 з акцепторного (галоген, іміді **7a-b**) на донорний (аміногрупа, іміді **8a-b**). Сигнали протонів метиленового лінкера карбоксіалкільною групи знаходяться в

області 2.5-4.3 м.д, сигнали протонів метиленових груп фрагментів етаноламіну для імідів **8a**, **8b** в області 3.4-3.7 м.д. Сигнал протону карбоксильної групи проявляється у вигляді широкого синглету в області 12.3-12.4 м.д [43].

3.4 Скринінг біологічної активності синтезованих N-карбоксиалкілнафталімідів

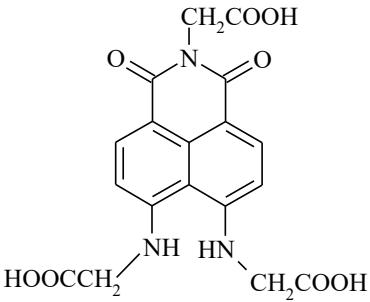
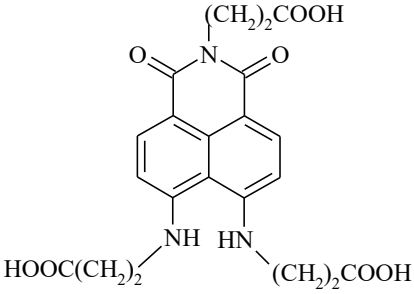
Дані повного спектра біологічної дії відомих та вперше синтезованих потенційних біологічно активних сполук, виявлення певних видів біологічної активності речовин та встановлення взаємозв'язку між структурою та біологічною дією може стати основою для практичного їх використання, зокрема як лікарських субстанцій. Крім того, у деяких випадках біологічна активність речовини є причиною небажаних токсичних ефектів, зокрема канцерогенної та мутагенної дій, які перешкоджають виробництву і використанню цих речовин. Розширений скринінг біологічної активності може визначити напрями подальших експериментальних досліджень синтезованих сполук без вагомих часових та фінансових затрат.

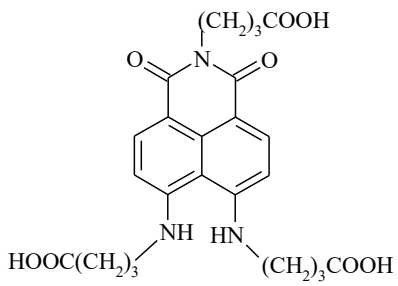
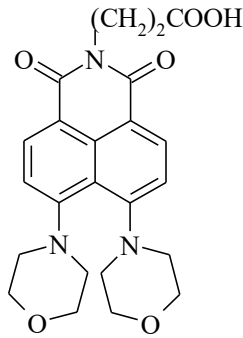
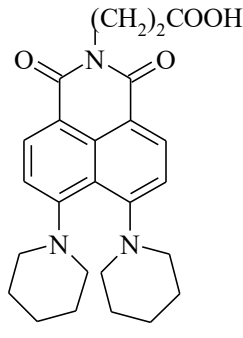
Для прогнозування подальших напрямів експериментальних досліджень біологічної активності синтезованих під час досліджень сполук нами було використано комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), принцип роботи якої ґрунтується на аналізі залежності "структура-активність" для речовин з навчальної вибірки, яка містить понад 35000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фізіологічно активні сполуки), дані про які постійно поповнюються новими результатами біологічної активності сполук, опублікованими у науково-технічній літературі та численних базах даних, а також інформацією з неопублікованих документів.

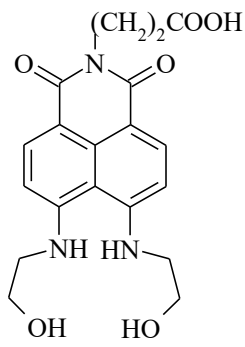
Результати скринінгу синтезованих сполук наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності N-карбоксиалкілнафталімідів з використанням інтернет-сервісу PASS Online

№	Сполука	P _a	P _i	Активність
4a		0.949	0.003	Antineoplastic (lymphoma)
		0.929	0.022	CYP2C12 substrate
		0.913	0.027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0.878	0.004	Antidiabetic symptomatic
		0.869	0.006	Anticonvulsant
		0.887	0.029	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
		0.823	0.005	Arylalkyl acylamidase inhibitor
		0.821	0.006	CYP2A8 substrate
		0.829	0.015	Complement factor D inhibitor
		0.827	0.015	Glutathione thiolesterase inhibitor
		0.854	0.052	Phobic disorders treatment
4b		0.963	0.003	CYP2A8 substrate
		0.943	0.005	Anticonvulsant
		0.880	0.008	Complement factor D inhibitor
		0.899	0.034	Phobic disorders treatment
		0.836	0.008	L-glutamate oxidase inhibitor
		0.829	0.011	2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor
		0.819	0.019	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor
		0.811	0.013	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
		0.801	0.035	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor

4B		0.927	0.003	Antidiabetic symptomatic
		0.899	0.034	Phobic disorders treatment
		0.836	0.008	L-glutamate oxidase inhibitor
		0.829	0.011	2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor
		0.813	0.006	Anticonvulsant
		0.804	0.034	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
6a		0.932	0.003	Arylalkyl acylamidase inhibitor
		0.905	0.010	Arylacetonitrilase inhibitor
		0.898	0.004	Spermidine dehydrogenase inhibitor
		0.879	0.005	L-glutamate oxidase inhibitor
		0.875	0.010	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0.861	0.007	Anticonvulsant
		0.853	0.005	Aldehyde dehydrogenase (pyrroloquinoline-quinone) inhibitor
		0.850	0.008	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0.837	0.030	Saccharopepsin inhibitor
		0.817	0.030	Chymosin inhibitor
66		0.924	0.003	CYP2A8 substrate
		0.905	0.032	Phobic disorders treatment
		0.877	0.006	Anticonvulsant
		0.863	0.006	L-glutamate oxidase inhibitor
		0.846	0.015	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monooxygenase inhibitor
		0.834	0.009	Chloride peroxidase inhibitor
		0.826	0.015	Complement factor D inhibitor
		0.804	0.033	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor

8a		0.833	0.003	Arylalkyl acylamidase inhibitor
		0.802	0.004	L-glutamate oxidase inhibitor
		0.796	0.004	Spermidine dehydrogenase inhibitor
		0.802	0.010	Arylacetonitrilase inhibitor
		0.797	0.007	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0.776	0.006	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0.783	0.024	Saccharopepsin inhibitor
		0.783	0.024	Acrocylindropepsin inhibitor
		0.783	0.024	Chymosin inhibitor
		0.758	0.005	Aldehyde dehydrogenase (pyrroloquinoline-quinone) inhibitor
		0.811	0.034	CYP2C12 substrate
		0.769	0.003	Antineoplastic (lymphoma)

Дані комп'ютерного прогнозування підтверджують широкий спектр біологічної активності синтезованих нафталімідів, що робить їх перспективними для подальших біологічних досліджень як протипухлинних агентів.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що N-карбоксиалкілнафталіміди з залишками гліцину, β -аланіну та γ -аміномасляної кислоти в імідному фрагменті та в положеннях 4 та 5 нафталенового фрагменту можуть бути отримані взаємодією 4,5-дихлоронафталенового ангідриду та 4,5-дибромонафталенового ангідриду з відповідними амінокислотами в диметилсульфоксиді.
2. Встановлено, що N-карбоксиалкілнафталіміди з залишками морфоліну та піперидину в положеннях 4 та 5 можуть бути отримані нуклеофільним заміщенням атомів галогену в 4,5-дихлоронафталеновому ангідриді та 4,5-дибромонафталеновому ангідриді та подальшою взаємодією з амінокислотами.
3. Встановлено, що N-карбоксиалкілнафталіміди з залишками етаноламіну в положеннях 4 та 5 можуть бути отримані взаємодією 4,5-дихлоронафталенового ангідриду та 4,5-дибромонафталенового ангідриду з амінокислотами та подальшим нуклеофільним заміщенням атому галогену.
4. Підтверджено за допомогою комп'ютерного прогнозування отриманих сполук з використанням інтернет-сервісу PASS Online широкий спектр біологічної активності дизаміщених N-карбоксиалкілнафталімідів, що робить їх перспективними для подальшого біологічного тестування як протипухлинних засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Costanza M.E., Berry D., Henderson I.C. Amonafide: an active agent in the treatment of previously untreated advanced, breast cancer-a cancer and leukemia group B study,(CALGB 8642). *Clin. Cancer Res.*, 1995, N1. P. 699-704.
2. Kreis W., Chan K., Budman D.R. Clinical pharmacokinetics of amonafide (NSC 308847) in 62 patients. *Cancer Invest.* 1996, N 14. P. 320-327.
3. Thompson J., Pratt C.B., Stewart C.F. Phase I study of DMP 840 in pediatric patients with refractory solid tumors. *Invest. New Drugs.* 1998, N 16. P. 45-49.
4. Bousquet P.F., Brana M.F., Conlon D. Preclinical evaluation of LU 79553: a novel bisnaphthalimide with potent antitumor activity. *Cancer Res.* 1995, N 55. P. 1176-1180.
5. Villalona-Calero M.A., Eder J.P., Toppmeyer D.L. Phase I and pharmacokinetic study of LU 79553, a DNA intercalating bisnaphthalimide, in patients with solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2001, N 19. P. 857-869.
6. Brana M.F., Cacho M., Ramos A. Synthesis, biological evaluation and DNA binding properties of novel mono and bis naphthalimides. *Org. Biomol. Chem.* 2003, N 1. P. 648-654.
7. Hsiang Y.H., Jiang J.B., Liu L.F. Topoisomerase II-mediated DNA cleavage by amonafide and its structural analogs. *Mol. Pharmacol.* 1989, N 36, 371-376.
8. Pavlov V., Kong Thoo Lin P., Rodilla V. Cytotoxicity, DNA binding and localisation of novel bis-naphthalimidopropyl polyamine derivatives. *Chem. -Biol. Interact.* 2001, N 137. P. 15-24.
9. Nitiss, J.L., Zhou J., Rose A., Hsiung Y. The bis(naphthalimide) DMP-840 causes cytotoxicity by its action against eukaryotic topoisomerase II. *Biochemistry.* 1998, N 37. P. 3078-3085.
10. Gallego J., Reid B.R. Solution structure and dynamics of a complex between DNA and the antitumor bisnaphthalimide LU-79553: intercalated ring flipping on the millisecond time scale. *Biochemistry.* 1999, N 38. P. 15104-15115.

11. Bailly C., Brana M., Waring M.J. Sequence-selective intercalation of antitumor bisnaphthalimides into DNA. Evidence for an approach *via* the major groove. *Eur. J. Biochem.* 1996, N 240. P. 195-208.
12. Yao W.; Qian X.; Hu Q. Novel and highly efficient DNA photocleavers: hydroperoxides of heterocyclic-fused naphthalimides. *Tetrahedron Lett.* 2000, N 41. P. 7711-7715.
13. Qian X.; Li Y.; Xu Y.; Liu Y. Highly-efficient DNA photocleavers with long wavelength absorptions: thio-heterocyclic fused naphthalimides containing aminoalkyl side chains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, N 14, P. 2665-2668.
14. Absalon M.J.; Kozarich J.W.; Stubbe J. Sequence-specific double-strand cleavage of DNA by Fe-bleomycin. 1. The detection of sequence-specific double-strand breaks using hairpin oligonucleotides. *Biochemistry.* 1995, N 34, P. 2065-2075.
15. Xu Y.; Huang X.; Qian X.; Yao W. *N*-Aroyloxylthioxonaphthalimides as DNA photocleavers of aroyloxyl oxygen radicals: synthesis, evaluation, and substituents' effect. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, N 12. P. 2335-2341.
16. Xu Y.; Qu B.; Qian X.; Li Y. Five-member thio-heterocyclic fused naphthalimides with aminoalkyl side chains: intercalation and photocleavage to DNA. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, N 15. P. 1139-1142.
17. Li Y.; Xu Y.; Qian X.; Qu B. Naphthalimide-thiazoles as novel photonucleases: molecular design, synthesis, and evaluation. *Tetrahedron Lett.* 2004, N15, P. 1247-1251.
18. Li Z., Yang Q., Qian X. Novel heterocyclic family of phenyl naphthothiazole carboxamides derived from naphthalimides: synthesis, antitumor evaluation, and DNA photocleavage. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005. N13. P. 3149-3155.
19. Christensen U.B., Pedersen E.B. Intercalating nucleic acids containing insertions of 1-*O*-(1-pyrenylmethyl)glycerol: stabilization of dsDNA and discrimination of DNA over RNA. *Nucleic Acids Res.*, 2002. N 30, P. 4918-4925.
20. Wamberg M.C., Walczak K., Andersen, L. Intercalating nucleic acids containing insertions of naphthalimide. *Helv. Chim. Acta.* 2016, N 89. P. 1826-1839.

21. Yin H., Xu Y., Qian X., Li Y., Liu J. Novel *N*-oxide of naphthalimides as pro-drug leads against hypoxic solid tumor: synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, N 17. P. 2166-2170.
22. Yang Q., Yang P., Qian X., Tong L. Naphthalimide intercalators with chiral amino side chains: effects of chirality on DNA binding, photodamage and anti-tumor cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, N 18, P. 6210-6213.
23. Ott I., Xu Y., Liu, J. Sulfur-substituted naphthalimides as photoactivatable anticancer agents: DNA interaction, fluorescence imaging, and phototoxic effects in cultured tumor cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, N 16. P. 7107-7116.
24. Innocenti F., Iyer L., Ratain M.J. Pharmacogenetics of anticancer agents: lessons from amonafide and irinotecan. *Drug Metab. Dispos.* 2001, N 29. P. 596-600.
25. Tanningher M., Malacarne D., Izzotti A., Ugolini D., Parodi S. Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility. *Mutat. Res.* 1999, N 436. P. 227-261.
26. Felder T.B., McLean, M.A., Vestal, M.L., Lu K. Pharmacokinetics and metabolism of the antitumor drug amonafide (NSC-308847) in humans. *Drug Metab. Dispos.* 1987, N 15. P. 773-778.
27. Norton J.T., Witschi M.A., Luong L. Synthesis and anticancer activities of 6-amino amonafide derivatives. *Anticancer Drugs.* 2018, N 19. P. 23-26.
28. Tian Z.; Xie S.; Du Y. Synthesis, cytotoxicity and apoptosis of naphthalimide polyamine conjugates as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, N 44. 393-399.
29. Xie L., Xu Y., Wang F., Liu, J. Synthesis of new amonafide analogues *via* coupling reaction and their cytotoxic evaluation and DNA-binding studies. *Bioorg. Med. Chem.* 2019, N 17. P. 804-810.
30. Kaur J., Ghosh N.N., Chandra R. Synthesis and antispasmodic activity evaluation of bis-(papaverine) analogues. *Chem. Pharm. Bull.* 2014, N 52. P. 316-321.
31. Carrasco C., Joubert A., Tardy C. DNA sequence recognition by bispyrazinonaphthalimides antitumor agents. *Biochemistry.* 2013, N 42, P. 11751-11761.

32. Mekapati S.B.; Denny W.A.; Kurup A.; Hansch C. QSAR of anticancer compounds. Bis(11-oxo-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoline-6- carboxamides), bis(phenazine-1-carboxamides), and bis(naphthalimides). *Bioorg. Med. Chem.* 2021, N 9, P. 2757-2762.
33. Brana M.F., Cacho M., Garcia M.A. Synthesis, antitumor activity, molecular modeling, and DNA binding properties of a new series of imidazonaphthalimides. *J. Med. Chem.* 2022, N 45. P. 5813-5816.
34. Brana M.F., Cacho, M., Garcia, M.A., de Pascual-Teresa B. New analogues of amonafide and elinafide, containing aromatic heterocycles: synthesis, antitumor activity, molecular modeling, and DNA binding properties. *J. Med. Chem.* 2014, N 47. P. 1391-1399.
35. Filosa R., Peduto A., Di Micco S. Molecular modelling studies, synthesis and biological activity of a series of novel bisnaphthalimides and their development as new DNA topoisomerase II inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, N 17. P. 13-24.
36. Kamal A., Srinivas O., Ramulu P., Ramesh G., Kumar P.P. Synthesis of novel C2 and C2-C8 linked pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepine-naphthalimide hybrids as DNA-binding agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, N 13. P. 3577-3581.
37. Kamal A., Ramu R., Tekumalla V., Khanna G.B.R., Barkume M.S. Remarkable DNA binding affinity and potential anticancer activity of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepine-naphthalimide conjugates linked through piperazine side-armed alkane spacers. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, N 16. P. 7218-7224.
38. Kamal A., Adil S.F., Tamboli J.R., Siddardha B., Murthy U.S.N. Synthesis and anticancer activity of phthalimido and naphthalimidosubstituted dihydropyrimidone conjugates. *Lett. Drug Des. Discov.* 2008, N 5, P. 261-270.
39. Kamal, A.; Adil, S.F.; Tamboli, J.R.; Siddardha, B.; Murthy, U.S.N. Synthesis of coumarin linked naphthalimide conjugates as potential anticancer and antimicrobial agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 2009, N 6, P. 201-209.
40. Ведута В.В., Федько Н.Ф. Органічний синтез. Навчальний посібник для аудиторної та позааудиторної роботи студентів. Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І.І. Мечникова, 2021. 160 с.

41. Дашевський М.М. Аценафтен. М.: Хімія, 1966. 460 с.
43. Silverstein R.M., Webster F. X., Kiemle D.J., Bryce D. L. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 8th Edition. Wiley, 2014. 464 p.
43. Воловенко Ю.М., Туров О.В. Ядерний магнітний резонанс. К.: Ірпінь: ВТФ “Перун”, 2007. 480 с.

ДОДАТОК

Міністерство освіти і науки України
ДНУ «Інститут модернізації змісту освіти»
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Гірничо-металургійний інститут Таджикистану
Киргизький національний університет імені Ж. Баласагіна
Південно-Казахстанський державний університет імені М. Ауєзова



ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

**XI Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції здобувачів вищої освіти та
молодих учених**

«ХІМІЯ І СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ»

ТОМ II

*06-07 грудня 2023 р.
м. Дніпро, Україна*

SYNTHESIS OF N-CARBOXYALKYL-1,8-NAPHTHALIMIDES WITH ELECTRON DONATING SUBSTITUENTS IN POSITIONS 4 AND 5

Milinchuk K.S., Kirienko A.V., Valentirova E. Yu., Fuchedzhi A.D.

e-mail: fedko@onu.edu.ua

I.I. Mechnikov Odessa National University,
Ukraine, Odesa

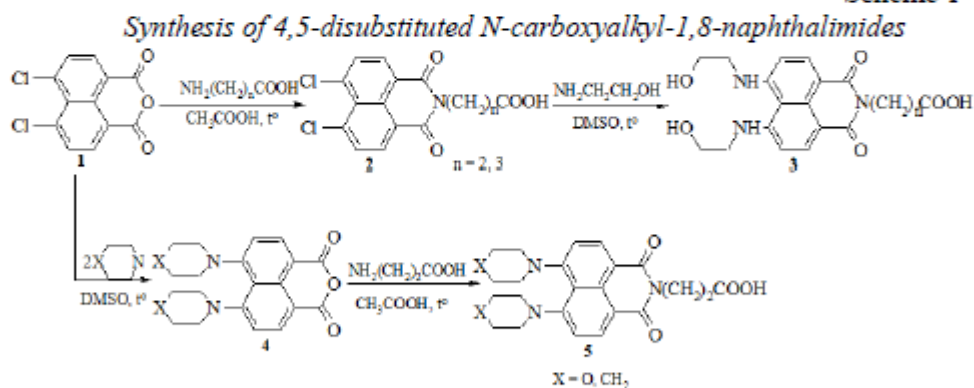
1,8-Naphthalimide derivatives containing electron donating substituent in position 4 of naphthalene ring are useful as fluorophores.

Introduction of the second electron donating substituent in position 5 can improve the effective fluorescence properties.

N-2-Carboxyethyl- and N-3-carboxypropyl-1,8-naphthalimides with residues of ethanolamine in position 4 and 5 (**3**) were synthesized by imidation of 4,5-dichloro-1,8-naphthalic anhydride (**1**) with β -alanine or γ -aminobutyric acid in acetic acid and by further interaction of imides (**2**) with ethanolamine in DMSO (scheme 1).

N-2-Carboxyethyl-1,8-naphthalimides with residues of piperidine and morpholine in positions 4 and 5 (**5**) were obtained by interaction of 4,5-dichloro-1,8-naphthalic anhydride (**1**) with corresponding secondary amines in DMSO followed by imidation of anhydrides (**4**) with β -alanine (scheme 1).

Scheme 1



The target products (**3**, **5**) are crystalline substances with luminescence in yellow-green region of the spectrum.

4,5-Dipiperidino-, 4,5-dimorpholino- and 4,5-di(2-hydroxyethylamino)-N-carboxyalkylnaphthalimides are potential fluorescent probes for various biological objects capable of covalent binding to amino groups due to the presence of carboxyl group in their structure.