

УДК 547.657 : 547.1-304.2

ПОРІВНЯННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 4-ХЛОРОНАФТАЛЕВОГО АНГІДРИДУ, 4-ХЛОРОНАФТАЛІМІДУ І N-ОКТИЛ-4-ХЛОРОНАФТАЛІМІДУ В РЕАКЦІЯХ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ

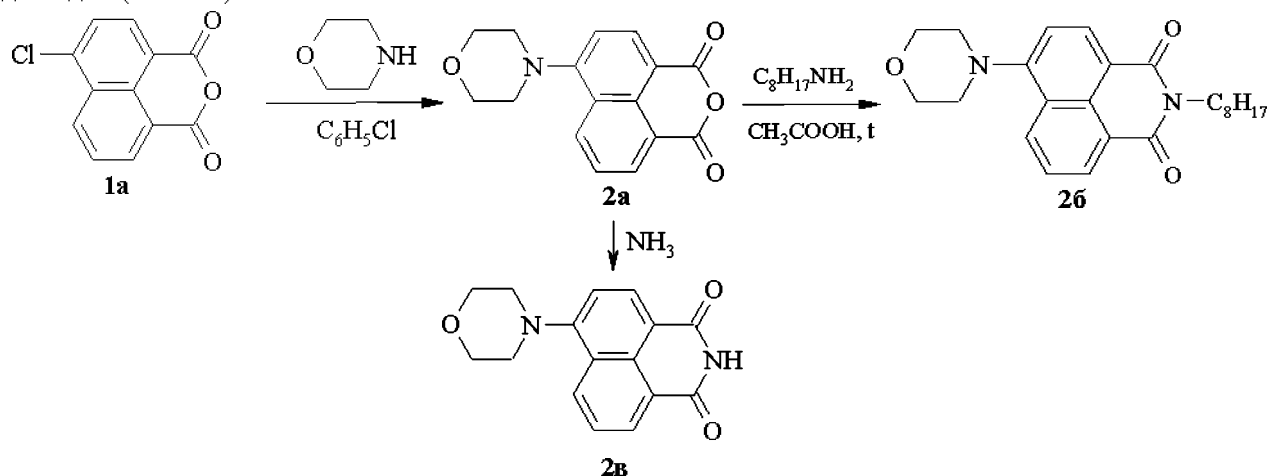
Похідні нафталевої кислоти є ефективними фотолюмінофорами і біологічно активними речовинами [1-3]. Люмінесцентні властивості проявляють нафталіміди з електронодонорними замісниками в положенні 4, які можна одержати нуклеофільним заміщенням атома галогену або нітрогрупи у відповідних нафталевих ангідридах або N-алкілнафталімідах [4]. В той же час дуже рідко зустрічаються приклади проведення таких процесів з 4-галогено- чи 4-нітрозаміщеними NH-нафталімідами. Такі сполуки можуть бути більш реакційноздатними в процесах нуклеофільного заміщення, ніж відповідні N-алкілнафталіміди, через більшу електроноакцепторність незаміщеного імідного угруповання. Було б доцільно на підставі результатів кінетичних вимірювань оцінити реакційну

здатність заміщених NH- і N-алкілнафталімідів. Одержані результати будуть корисними для оптимізації методів синтезу нових нафталімідних систем, оскільки дозволять здійснювати вибір вихідних сполук і оптимальну послідовність реакцій їх перетворення в цільові продукти.

Як об'єкти дослідження були вибрані 4-хлоронафталевий ангідрид, 4-хлоронафталімід і *N*-октил-4-хлоронафталімід. Оскільки при взаємодії 4-хлоронафталевого ангідриду з первинними амінами можливий перебіг конкуруючих реакцій ацилювання і нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі [5], було вирішено вивчати кінетику реакцій з вторинними амінами, тому як реагент був вибраний морфолін, введення якого в нафталімідне ядро, як відомо, приводить до одержання люмінофорів жовто-зеленого свічення.

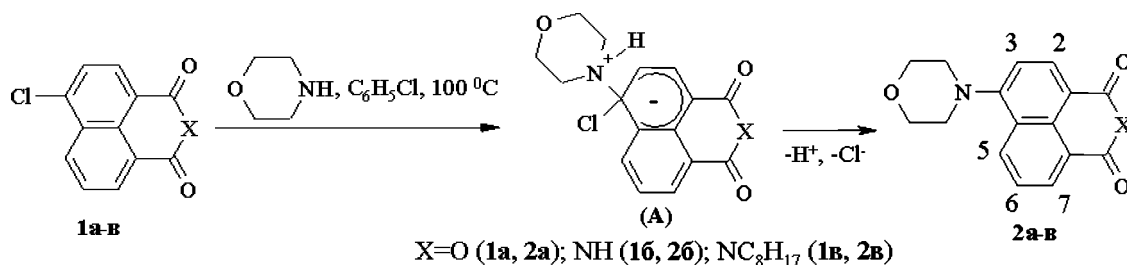
З метою подальшого контролю проходження досліджуваних процесів були одержані продукти реакцій нуклеофільного заміщення атома хлору в сполуках (**2а-в**).

4-Морфолінонафталевий ангідрид був синтезований взаємодією ангідриду (**1а**) з морфоліном в хлоробензені. 4-Морфолінонафталімід та *N*-октил-4-морфолінонафталімід синтезували амінуванням 4-морфолінонафталевого ангідриду (**2а**) водним розчином амоніаку чи октиламіном в оцтовій кислоті відповідно (схема 1).



Будова продуктів нуклеофільного заміщення (**2а-в**) була встановлена методами ГЧ, УФ і ЯМР ^1H спектроскопії.

З метою порівняння реакційної здатності 4-хлоронафталевого ангідриду (**1а**), 4-хлоронафталімиду (**1б**) і *N*-октил-4-хлоронафталімиду (**1в**) в процесі ароматичного нуклеофільного заміщення були визначені константи швидкості реакції даних речовин з морфоліном. Як відомо, дані реакції відбуваються за механізмом приєднання-відщеплення через стадію утворення комплексів Мейзенгеймера і описуються кінетичними рівняннями другого порядку [6] (схема 2).



Швидкість реакції нуклеофільного заміщення контролювали спектрофотометрично за накопиченням продуктів. Вибір аналітичних довжин хвиль проводили на підставі даних спектрів поглинання сполук (**2а-в**). Оскільки смуги поглинання для початкових речовин і продуктів практично не перекриваються, то визначення концентрації продукту вели безпосереднім фотометруванням реакційної суміші.

Вимірювання констант швидкості проводили в хлоробензені при 100°C , оскільки при цій температурі всі речовини знаходяться в розчині. Для встановлення величин констант швидкостей була

використана інтегральна форма кінетичного рівняння реакцій другого порядку за умови рівності концентрацій реагентів [7]:

$$kt = 1/C - 1/C_0.$$

На підставі експериментальних результатів були одержані залежності зворотних концентрацій початкових реагентів від часу процесів. Константи швидкості реакції нуклеофільного заміщення атома хлору визначали як кутові коефіцієнти лінійних рівнянь, що описують дані залежності.

Величини констант швидкостей досліджуваних реакцій представлені в табл. 1 як середні величини двох паралельних вимірювань.

Таблиця 1

Величини констант швидкостей реакцій нуклеофільного заміщення атома хлору морфоліном в хлоробензені при $(100.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$

Досліджувана реакція	$k \cdot 10^4, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$
1a → 2a	5.2 ± 0.1
1б → 2б	3.3 ± 0.1
1в → 2в	1.6 ± 0.1

Результати визначення констант нуклеофільного заміщення атома хлору в 4-хлоронафталевому ангідриді (**1a**), 4-хлоронафталіміді (**1б**) і N-октил-4-хлоронафталіміді (**1в**) свідчать про те, що швидкість даної реакції зростає із збільшенням електроноакцепторного характеру угруповання в *peri*-положенні. Проте ця зміна не дуже істотна: при переході від ангідриду (**1a**) до іміду (**1б**) швидкість зменшується всього в 1.6 рази, а заміна імідного протона на октильну групу з позитивним індуктивним ефектом (імід (**1в**)) приводить до зменшення швидкості заміщення атома хлору в 2.1 рази. Тобто, природа гетероциклічного фрагменту в нафталіміді чи нафталевому ангідриді в незначній мірі впливає на швидкість реакції нуклеофільного заміщення хлору в ароматичному ядрі морфоліном.

Експериментальна частина

ЯМР ^1H спектри записані на спектрометрі BRUKER WM 400 з робочою частотою 400 МГц, розчинник $\text{DMSO}-d_6$, внутрішній стандарт – TMS, УФ спектри розчинів речовин – на спектрофотометрі Spereord UV-VIS, а ІЧ спектри – на спектрофотометрі IR-75. Контроль за перебігом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silicagel 60 F₂₅₄ фірми Merck з подальшим проявленням в УФ світлі, елюент – хлороформ.

Контроль за накопиченням продуктів реакції при виконанні кінетичних досліджень проводили на спектрофотометрі СФ-26.

4-Хлоронафталевий ангідрид синтезований за методикою [8].

4-Морфолінонафталевий ангідрид (6-морфоліно-1H,3H-нафто-[1,8-cd]піран-1,3-діон) (2a). Розчин 0.1 г 4-хлоронафталевому ангідриду (0.43 ммоль) і 0.075 г (0.86 ммоль) морфоліну в 10 мл хлоробензену кип'ятили до повного перетворення вихідного ангідриду. Хлоробензен відганяли з водяною парою, продукт екстрагували хлороформом. Екстракт сушили хлористим кальцієм. Масу, що залишилася після упарювання хлороформу, кристалізували з ізопропілового спирту. Одержали 0.09 г (76%) 4-морфолінонафталевому ангідриду (оранжеві пластинки), Т. топл. $221-223^\circ\text{C}$ [9]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.29 т (4H) (ArNCH_2); 3.93 т (4H) (OCH_2), $J=4.6$; 8.42 д (1H), $J_{23}=8.4$ (H^2); 7.35 д (1H), $J_{23}=8.4$ (H^3); 8.49 д (1H), $J_{56}=8.0$, (H^5); 7.81 к (1H), $J_{56}=8.0$, $J_{67}=7.6$ (H^6); 8.51 д (1H), $J_{67}=7.6$ (H^7). УФ спектр (в хлоробензені), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 283 (4.3), 407 (4.1). ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1012, 1114, 1234, 1278, 1564, 1720, 1742.

4-Морфолінонафталімід (6-морфоліно-1H-бенз[de]ізохінолін 1,3(2H)-діон) (2б). Суміш 10 мл 25 % водного розчину амоніаку і 0.2 г (0.71 ммоль) тонкоподрібненого 4-морфолінонафталевому ангідриду нагрівали на водяній бані при 100°C 2 год. Реакційну масу розводили 10 мл води, охолодили до кімнатної температури, осад відфільтрували, промили водою і сушили при 80°C 3 год. Одержали 0.18 г (88%) 4-морфолінонафталіміду (яскраво-жовті голчасті кристали), Т. топл. $228-229^\circ\text{C}$ [10]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.27 т (4H) (ArNCH_2); 3.94 т (4H) (OCH_2), $J=4.6$; 8.32 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 7.24 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 8.38 д (1H), $J_{56}=8.0$, (H^5); 7.72 к (1H), $J_{56}=8.0$, $J_{67}=7.6$ (H^6); 8.43 д (1H), $J_{67}=7.6$ (H^7); 11.4 с (NH). УФ спектр (в хлоробензені), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 280 (4.2), 403 (4.0). ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1072, 1112, 1230, 1264, 1510, 1582, 1666, 3034, 3148.

N-Октил-4-морфолінонафталімід (2-октил-6-морфоліно-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діон) (2в). Розчин 0.2 г (0.71 ммоль) 4-морфолінонафталевому ангідриду і 0.13 г (1.1 ммоль) *n*-октиламіну в 20

мл оцтової кислоти кип'ятили 44 год. до повного перетворення вихідного ангідриду. В реакційну суміш додали 40 мл води. Продукт екстрагували хлороформом, сушили сульфатом натрію, випарили хлороформ. Одержаний осад перекристалізували з етанолу. Одержали 0.2 г (62%) *N*-октил-4-морфолінонафталіміду (помаранчеві пластинки), Т. топл. 103.5-105 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.87 т (3H) (CH₃); 1.20-1.80 м (12H) ((CH₂)₆); 3.25 т (4H) (ArNCH₂); 4.02 т (4H) (CH₂O), 4.15 т (2H), J_{ab}=7.6 (NCH₂); 8.53 д (1H), J₂₃=8.0 (H²); 7.23 д (1H), J₂₃=8.0 (H³); 8.42 д (1H), J₅₆=8.4, (H⁵); 7.70 к (1H), J₅₆=8.4, J₆₇=7.6 (H⁶); 8.58 д (1H), J₆₇=7.6 (H⁷). УФ спектр (в хлоробензені), λ_{макс.}, нм (lgε): 278 (4.1), 396 (4.0). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1114, 1230, 1348, 1548, 1590, 1648, 1690.

Кінетичні вимірювання. Вимірювання швидкості реакції нуклеофільного заміщення проводили в хлоробензені при (100±0.5)°С за накопиченням продукту реакції на ступенях перетворення, що не перевищують 8-10%. Концентрацію продукту вимірювали фотометрично на аналітичній довжині хвилі відповідної сполуки. Константи швидкості обчислювали, користуючись інтегральною залежністю для реакцій другого порядку.

Визначення констант швидкостей утворення 4-морфолінонафталенового ангідриду, 4-морфолінонафталіміду і *N*-октил-4-морфолінонафталіміду. 4.5·10⁻⁴ моль 4-хлоронафталенового ангідриду, 4-хлоронафталіміду чи 4-морфоліно-*N*-октилнафталіміду при нагріванні розчиняли в 20 мл хлоробензену, доводили до температури (100.0±0.5)°С, після чого вносили до нього 0.0375 г (4.5·10⁻⁴ моль) морфоліну. Суміш термостатували при (100.0±0.5)°С протягом 7.5 год. Через кожних 30 хв. відбирали проби по 0.5 мл, додавали 4.5 мл хлоробензену і фотометрували на аналітичній довжині хвилі продукту (407 нм (2а), 403 нм (2б), 396 нм (2в)). Із залежностей 1/C=f(t) визначали константи швидкості утворення продукту.

РЕЗЮМЕ

Досліджено особливості реакції нуклеофільного заміщення атома хлору морфоліном в 4-хлоронафталеновому ангідриді, 4-хлоронафталіміді і *N*-октил-4-хлоронафталіміді та встановлено константи їх швидкості.

РЕЗЮМЕ

Исследованы особенности реакции нуклеофильного замещения атома хлора морфолином в 4-хлоронафталеновом ангидриде, 4-хлоронафталимиде и *N*-октил-4-хлоронафталимиде и установлены константы их скорости.

SUMMARY

The aspects of chlorine atom nucleophilic substitution by morpholine in 4-chloronaphthalic anhydride, 4-chloronaphthalimide and *N*-octyl-4-chloronaphthalimide have been studied. The rate constants of the processes have been established.

ЛІТЕРАТУРА

1. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. Моно- и бифлуорофоры. - Харьков: Институт монокристаллов, 2002. - С.370-376.
2. Liu Y., Xu Y., Qian X., Liu J., Shen L., Li J., Zhang Y. Novel fluorescent markers for hypoxic cells of naphthalimides with two heterocyclic side chains for bioreductive binding // Bioorg. Med. Chem. - 2006. - Vol. 14. - № 9 - P. 2935-2941.
3. Domaille D.W., Que E.L., Chang C.J // Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals // Nature Chemical Biology. - 2008. - №4. - P. 168-175.
4. Banthia S., Sankar M., Samanta A. Photophysical and transition metal ion signaling properties of some 4-amino-1,8-naphthalimide derivatives // Res. Chem. Intermed. - 2005. - Vol. 31 - № 1-3. - P. 25-38.
5. Аникин В.Ф., Куприян Д.Г. Особенности аминолиза 4,5-дихлоронафталенового ангидрида первичными аминсоединениями // Журн. орг. химии. - 2000. - Т. 36 - №. 11. - С. 1720-1726.
6. Alexiou M., Tuman J. The Synthesis of Alkylamino-*N*-Alkyl-naphthalic-1,8-Imides from 2- and 4-Nitronaphthalic Anhydrides by Nitro Group Displacement // J. Chem. Research (S) - 2000. - P. 208-210.
7. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. - М.: Высшая школа, 1988. - 391 с.
8. Дашевский М.М. Аценафтен. - М.: Химия, 1966. - 460 с.
9. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. Препаративная химия органических люминофоров. - Харьков: "Фолио", 1997. - 208 с.
10. Ren J., Zhao X.-L., Wang Q.-C., Ku C.-P., Qu D.-H., Chang C.-P., Tian H. Synthesis and fluorescence properties of novel co-facial folded naphthalimide dimmers // Dyes & Pigm. - 2005. - Vol. 64. - № 2. - P. 179-186.

Поступило до редакції 25.09.2008 р.