

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

**Кваліфікаційна робота**  
на здобуття ступеня вищої освіти «Магістр»

**«Синтез та властивості заміщених  
N-аміно- та N-гідроксинафталімідів»**

«Synthesis and properties of substituted N-amino-and N-hydroxy-1,8-naphthalimides»

Виконала: здобувачка денної форми навчання  
спеціальності 102 Хімія

Освітня програма Хімія

**Балацька Анна Вікторівна**

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

Рецензент: к.х.н., доц. Кіосе Т.О.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ 3 від 29 листопада 2022 р.

Завідувач кафедри

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

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № \_\_

Протокол № \_\_ від \_\_\_\_ 2022 р.

Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Голова екзаменаційної комісії

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

**Одеса – 2022**

## РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі органічної та фармацевтичної хімії факультету хімії та фармації Одеського національного університету імені І.І. Мечникова і присвячена розробці методів синтезу, ідентифікації та вивченню властивостей продуктів взаємодії заміщених нафталевих ангідридів з гідразином та гідроксиламіном. Робота є частиною та логічним продовженням наукових досліджень, які проводяться в рамках держбюджетної теми № 301 “Синтез та властивості продуктів конденсації заміщених ангідридів нафталевої кислоти з ароматичними та аліфатичними діамінами” (номер держреєстрації 0120U102722).

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

*Об'єкти дослідження* – продукти взаємодії заміщених в положеннях 4 або 4 та 5 нафталевих ангідридів з гідразином та гідроксиламіном.

*Методи дослідження* – сучасні експериментальні методи органічного синтезу, методи УФ, ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопії та мас-спектрометрії.

Отримані раніше не описані в літературі іміди 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених нафталімідів, які містять аміногрупу або гідроксильну групу в імідному фрагменті, амінолізом відповідних 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених ангідридів нафталевої кислоти гідразином та гідроксиламіном з виходами 70-86 %. Результати комп'ютерного скринінгу отриманих речовин з використанням інтернет-платформи PASS Online показують, що синтезовані сполуки є потенційними протипухлинними засобами, що робить їх перспективними для подальшого біологічного тестування.

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

*Ключові слова:* аценафтен, нафталевий ангідрид, гідразин, гідроксиламін, нафталімід.

Кваліфікаційна робота складається з 58 стор. машинописного тексту, 41 використаних джерел літератури, 9 таблиць, 5 рисунків.

## ЗМІСТ

Стор.

<b>ВСТУП</b> .....	4
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	6
<b>Органічні барвники і люмінофори на основі похідних нафталевої кислоти</b>	
1.1 Конденсація нафталевого ангідриду з амінами .....	6
1.2 Барвники на основі нафталевої кислоти та її похідних .....	9
1.3 Люмінесцентні похідні нафталевої кислоти .....	11
1.4 Застосування люмінесцентних похідних нафталіміду .....	20
<b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b> .....	24
<b>N-аміноіміди, N-гідроксиіміди і гідразиди заміщених нафталевої кислоти</b>	
2.1 Об'єкти дослідження .....	24
2.2 Методики проведення експерименту .....	25
2.3 Результати та їх обговорення.....	35
2.3.1 <i>N-аміноіміди функціональних заміщених нафталевої кислоти</i> .....	40
2.3.2 <i>Гідразиди функціональних заміщених нафталевої кислоти та взаємні перетворення гідразидів та N-аміноімідів</i> .....	40
2.3.3 <i>N-аміноіміди та гідразиди 4-арилоксазолілнафталевих кислот</i> .....	44
2.3.4 <i>Використання комп'ютерної програми PASS для оцінки біологічної активності N-амінонафталімідів</i> .....	47
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	53
<b>ЛІТЕРАТУРА</b> .....	54

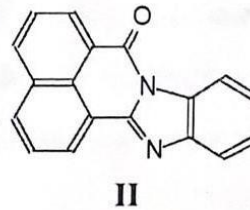
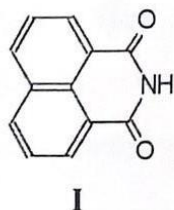
## ВСТУП

Органічні люмінофори – речовини, що випромінюють світло під впливом різних джерел збудження, – знайшли широке застосування у науці та техніці. Найбільш важливі фотолюмінофори, світіння яких збуджується ультрафіолетовими променями та короткохвильовими променями видимого світла. Такі сполуки знаходять широке застосування у квантовій електроніці, люмінесцентній дефектоскопії, біології та медицині, в аналітичній хімії та для багатьох інших цілей.

Хімічна будова органічних люмінофорів надзвичайно різноманітна. Велику групу люмінесцентних сполук складають похідні нафталевої кислоти, серед яких знайдено ряд речовин, які випромінюють світло у різних областях спектру.

Сировиною для одержання нафталевої кислоти та її похідних служить аценафтен – поліциклічний вуглеводень, що міститься в великих кількостях у важкій фракції кам'яновугільної смоли і тому є доступним продуктом.

Найбільш простими і важливими похідними нафталевої кислоти, структура яких лежить в основі молекул різних барвників і люмінофорів, є нафталімід (I) та 1,8-нафтоїлен-1',2'-бензімідазол (II) (НБІ). Перший утворюється при взаємодії нафталевого ангідриду з аміаком, другий – з *o*-фенілендіаміном.



Метою нашої роботи стала розробка методів синтезу N-аміно- та N-гідроксинафталімідів – продуктів взаємодії ангідридів 4-монозаміщених та 4,5-дизаміщених 1,8-нафталіндикарбонових кислот з гідразином та гідроксиламіном,

дослідження їх взаємних перетворень, реакцій, що протікають з їх участю, вивчення зв'язку між будовою синтезованих сполук та їх спектрально-люмінесцентними властивостями в різних середовищах.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) одержати моно- та дизаміщені галогено- та нітронафталеві ангідриди з використанням аценафтену як вихідної сполуки;
- 2) синтезувати N-амінонафталіміди та N-гідроксинафталіміди з замісниками різної природи в положеннях 4 та 4 і 5 нафталінового фрагменту;
- 3) провести скринінг біологічної активності синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS.

## ВИСНОВКИ

1. Показано, що при взаємодії заміщених нафталевих ангідридів з гідразингідратом утворюються N-амінонафталіміди, тоді як реакція з дигідрохлоридом гідразину з додаванням ацетату натрію приводить до отримання гідразидів нафталевої кислоти. Останні легко перегруповуються в N-амінонафталіміди під дією водних розчинів лугів та мінеральних кислот.
2. Доведено, що електроноакцепторні замісники у нафталіновому ядрі полегшують, а електронодонорні – ускладнюють реакції імідування заміщених нафталевих ангідридів гідразином та гідроксиламіном.
3. Показано, що N-амінонафталіміди з електронодонорними замісниками в нафталіновому ядрі не люмінесціюють, тоді як N-ацетиламінопохідні мають інтенсивну люмінесценцію, що пояснюється делокалізацією електронної пари азоту у бік електронегативної СО-групи, внаслідок чого збільшується енергетичний бар'єр інверсії та обертання, що призводить до зменшення ймовірності процесів, що конкурують з люмінесценцією.
4. Підтверджено за допомогою комп'ютерного скринінгу синтезованих сполук з використанням інтернет-сервісу PASS Online широкий спектр біологічної активності N-аміно- та N-гідроксинафталімідів, що робить їх перспективними для подальшого біологічного тестування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Behr A. Ueber Acenaphten und Naphtalsäure / A. Behr, W.A. van Dorp // Chem.Ber. – 1873. – №6. – S. 60-63.
2. Петренко Г.П., Дашевский М.М. Окисление аценафтена до нафталяного ангидрида // Журн. прикл. химии. – 1959. – Т. 32, вып. 5. – С. 1126-1132.
3. Xuhong Q. The Synthesis, Application and Prediction of Stokes Shift of Fluorescent Dyes Derived from 1,8- Naphthalic Anhydride / Q. Xuhong, Z. Zhengua, C. Kongchang // Dyes and Pigments. – 1989. – Vol. 11, № 1. – P. 13-20.
4. Banthia S. Influence of structure on the unusual spectral behavior of 4-dialkylamino-1,8-naphthalimide / S. Banthia, A. Samanta // Chem. Lett. – 2005. – Vol. 34, № 5. – P. 722-723.
5. Alexiou M. Nucleophilic Displacement of the Nitro-Group in 2- and 4-Nitronaphthalic-1,8-anhydrides and Their Derivatives / M. Alexiou, J. Tyman, I. Wilson // Tetrahedron Lett. – 1981. – Vol.22, №24. – P. 2303-2206.
6. Bojinov V. Synthesis of polymerizable 1,8-naphthalimide dyes containing hindered amine fragment / V. Bojinov, T. Konstantinova // Dyes Pigm. – 2002. – Vol. 54, № 3. – P. 239-245.
7. Bojinov V. Synthesis of new polymerizable 1,8-naphthalimide dyes containing a 2-hydroxyphenylbenzotriazole fragment / V. Bojinov, I. Grabchev // Dyes Pigm. – 2003. – Vol. 59, № 3. – P. 277-283.
8. Bistrzycki A.Über die Einwirkung verschiedener Diamine auf Naphtalsäure-anhydrid / A. Bistrzycki, I.Risi // Helv. Chim. Acta. – 1925. – Bd.8. – S.810-820.
9. Jankowski Z. Synthesis and Properties of Some 9,10-Dihydro-7H-Imidazo[1,2-b]Benz[d,e]Izoquinolin-7-one Derivatives / Z. Jankowski, R. Stolarsky, K. Čelnik // Dyes Pigm. – 1983. – Vol. 5, № 4. – P. 311-317.
10. Protein crosslinking by 1,8-naphthalimides: influence of the 4-substituent / R. J. Woods, J. Zhang, C. R. Green, R. R. Kane // Arcivoc. – 2003. – Vol. 13. – P. 109-113.

11. The UV-Visible Absorption and Fluorescence of Some Substituted 1,8-Naphthalimides and Naphthalic Anhydrides / [M. Alexiou, V. Tychopoulos, S. Ghorbanian et al.] // *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2.* – 1990. – P. 837-842.
12. Banthia S. Photophysical and transition metal ion signaling properties of some 4-amino-1,8-naphthalimide derivatives / S. Banthia, M. Sankar, A. Samanta // *Res. Chem. Intermed.* – 2005. – Vol. 31, № 1-3. – P. 25-38.
13. Федько Н. Ф. Синтез 3,4-дизаміщених бензо[de]бензо[4,5]імідазо[2,1-a]ізохінолін-7-онів / Н. Ф. Федько, В. Ф. Анікін, В. В. Ведута, Д.О. Ласкорунська // *Питання хімії та хімічної технології.* – 2020. – № 2. – С. 134-140.
14. Красовицький Б.М. Моно- та біфлуорофори / Б.М. Красовицький, Л.М. Афанасіаді. – Харків: Інститут монокристалів, 2002. – С.370-376.
15. Alexiou M. The Synthesis of Alkylamino-N-Alkyl-naphthalic-1,8-Imides from 2- and 4-Nitronaphthalic Anhydrides by Nitro Group Displacement / M. Alexiou, J. Tyman // *J. Chem. Research (S)* – 2000. – P. 208-210.
16. Rate-limiting step and micellar catalysis of the non-classical nitro group nucleophilic substitution by thiols in 4-nitro-N-n-butyl-1,8-naphthalimide / [E.R. Triboni, M.J. Politi, I.M. Cuccovia et al.] // *J. Phys. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 16. – P. 1-10.
17. Synthesis and fluorescence properties of novel co-facial folded naphthalimide dimmers / [J. Ren, X.-L. Zhao, Q.-C. Wang et al.] // *Dyes Pigm.* – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 179-186.
18. Highly Fluorescent Contrast for Rewritable Optical Storage Based on Photochromic Bisthienylethene-Bridged Naphthalimide Dimer / [G. Jiang, S. Wang, W. Yuan et al.] // *Chem. Mater.* – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 235-237.
19. Xu Z. Colorimetric and Ratiometric Fluorescent Chemosensor with a Large Red-Shift in Emission: Cu(II)-Only Sensing by Deprotonation of Secondary Amines as Receptor Conjugated Naphthalimide Fluorophore / Z. Xu, X. Qian, J. Cui // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, №14. – P. 3029-3032.

20. Федько Н.Ф. Методи отримання, властивості та застосування продуктів взаємодії нафталевих ангідридів з 1,2-діаминами // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2020. – Т.25, N 2 (74). – С. 82-97.
21. Федько Н. Ф. Синтез та властивості продуктів імідування монозаміщених та дизаміщених нафталевих ангідридів *para*-амінобензойною кислотою / Н. Ф. Федько, В.Ф. Анікін, В.В. Ведута, В.В. Станкевич, А.В. Балацька // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2021. – Т.26, N 4 (80). – с.15-25.
22. Панченко П.А. Флуоресцентные и колориметрические хемосенсоры на катионы на основе производных 1,8-нафталимида: принципы дизайна и механизмы возникновения оптического сигнала / П.А. Панченко, О.А. Федорова, Ю.В. Федоров // Успехи химии. – 2014. – Т.83, вып.2. – С. 155-182.
23. Utsugi K. Luminescent Properties of Doped Organic EL Diodes Using Naphthalimide Derivative / K. Utsugi, S. Takano // J. Electrochem. Soc. – 1992. – Vol. 139, № 12. – P. 3610-3615.
24. Synthesis and luminescent properties of some novel naphthalimide dimers / [Q.-C. Wang, J. Ren, D.-H. Qu et al.] // Dyes Pigm. – 2003. – Vol. 59. – P. 143-152.
25. Cui D. Novel Fluorescent pH Sensors Based on Intramolecular Hydrogen Bonding Ability of Naphthalimide/ D. Cui, X. Qian, F. Liu, R. Zhang // Org. Lett. – 2004. –Vol. 6, № 16. – P. 2757-2760.
26. Glycoproteomic probes for fluorescent imaging of fucosylated glycans in vivo / [M. Sawa, T.-L. Hsu, T. Itoh et al.] // PNAS. – 2006. – Vol. 103, № 33. –P. 12371-12376.
27. Novel fluorescent markers for hypoxic cells of naphthalimides with two heterocyclic side chains for bioreductive binding / [Y. Liu, Y. Xu , X. Qian et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 9, P. 2935-2941.
28. Domaille D.W. Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals / D.W. Domaille, E.L. Que, Chang C.J // Nature Chemical Biology.– 2008. – №4. – P. 168-175.

29. Sulfonated Poly(arylene-co-naphthalimide)s Synthesized by Copolymerization of Primarily Sulfonated Monomer and Fluorinated Naphthalimide Dichlorides as Novel Polymers for Proton Exchange Membranes / [Z. Qiu, S. Wu, Z. Li et al.] // *Macromolecules*. – 2006. – Vol. 39, № 19. – P. 6425-6432.
30. Middleton R.W. Preparation of 1,8-Naphthalimides as Candidate Fluorescent Probes of Hypoxic Cells / R.W. Middleton, J. Parrick // *J. Heterocycl. Chem.* – 1985. – Vol. 22, № 6. – P. 1567-1572.
31. Photochemically Activated Antiviral Halogenated 1,8-Naphthalimides: Synthesis of N,N-bis-{2-[5-bromo-2-[1-<sup>14</sup>C]hexyl-1H-benz[de]isoquinolin-1,3(2H)-dion-6-yl)amino]ethyl}hexanediamide / [B.A. Hayes, S. Gupta, S.C. Chang et al.] // *J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 1996. – Vol. 38, № 7. – P. 607-612.
32. (R) and (S) RS 56532: Mixed 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> Receptor Ligands with Opposing Enantiomeric Selectivity / [R.M. Eglén, D.W. Bonhaus, R.D. Clark et al.] // *Neuropharmacology*. - 1994. - Vol 33, № 3/4. - P. 515-526.
33. Qualitative and Quantitative Determination of Two New Antitumor Agents from 1,8 Naphthalimides in Tablets / [M.A. Camacho, A.I. Torres., M.E. Gill et al.] // *Arzneim. - Forsch./Drug Res.* - 1994. – Vol. 44, № 5. P. 659-662.
34. Interactions between 4-(2-dimethylaminoethoxy)-N-octadecyl-1, 8-naphthalimide and serum albumins: Investigation by spectroscopic approach/ [Y. Sun, S. Wei, Y. Zhao et al] // *Journal of Luminescence*. – 2012. – № 132. – P. 879-886.
35. Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation / [S. Tan, H. Yin, Z. Chen et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.62, №4. – P. 130-138.
36. 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.

37. Дашевский М.М. О 4,5-дихлораценафтене и продуктах его окисления / М.М. Дашевский, Г.П. Петренко // Укр. хим. ж. – 1955. – Т. 21, вып. 3. – С. 370-372.
38. Дашевский М.М. Аценафтен / М.М. Дашевский. – М.: Химия, 1966. – 460 с.
39. Преч Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. – М: Мир, 2012. – 438 с.
40. Воловенко Ю.М. Ядерний магнітний резонанс / Ю.М. Воловенко, О.В. Туров. – К.: Ірпінь: ВТФ “Перун”, 2007. – 480 с.
41. Органічна хімія: Підручник / В.Я. Чирва, С.М. Ярмолюк, Н.В. Толкачова, О.Є Земляков. – Львів: БаК, 2009. – 996 с.