

УДК 547.657:547.652

*Н.В. Сімурова^a, І.В. Попова^a, В.М. Брицун^b***СИНТЕЗ 4-(1',3'-ДИОКСО-2',3'-ДИГІДРО-1H-БЕНЗО[DE]ІЗОХІНОЛІН-2'-ІЛ)-2-БУТЕНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ФЕНАЦИЛОВИХ ЕСТЕРІВ**^a Національний університет харчових технологій, м. Київ^b Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України», м. Київ

Похідні 1,8-нафталендикарбонові кислоти знайшли застосування як люмінофори, флуоресцентні барвники, а також зарекомендували себе як біологічно активні речовини з широким спектром дії. На сьогоднішній день здійснюються дослідження як стосовно синтезу нових похідних 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону, так і щодо пошуку нових видів їх активності і сфер застосування. В даній роботі нами знайдено умови реакції 1,8-нафталенового ангідриду з 1,1-диметокси-2-аміноетаном, що дозволило одержати продукт конденсації з високим виходом. Низкою послідовних реакцій він був перетворений в 2-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2'-іл)ацетальдегід. За схемою реакції Кневенагеля вказаний альдегід введений в конденсацію з малоновою кислотою, що дозволило одержати невідому раніше похідну нафталіміду. У лужному середовищі одержана нами 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2'-іл)-2-бутенова кислота легко реагує з 1-арил-1-(бромметил)кетонами з утворенням феноцилових естерів, які можуть бути стартовими реагентами для синтезу низки нових гетероциклічних сполук. Ідентифікацію одержаних продуктів виконували за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H, а їх склад підтверджений даними елементного аналізу. Результати даних досліджень можуть бути використані в синтетичній практиці, а також для подальшого вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

Ключові слова: синтез, нафталеновий ангідрид, 1,1-диметокси-2-аміноетан, конденсація Кневенагеля, 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2'-іл)-2-бутенова кислота, феноциловий естер.

DOI: 10.32434/0321-4095-2019-123-2-25-29

Вступ

Серед похідних аміду 1,8-нафталендикарбонової кислоти (2,3-дигідро-1H-бензо[de]-ізохінолін-1,3-діони) знайдені та впроваджені у практику сполуки з оригінальними фотофізичними, флуоресцентними та електрохімічними властивостями [1–7]. Зокрема, N-заміщені 1,8-нафталіміди запропоновані для використання як внутрішньоклітинні та міжклітинні рН-сенсори [4] і флуоресцентні барвники-зонди для фарбування мітохондрій [7]. Також відомо, що 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діони виявляють різнобічну біологічну активність, зокрема гербіцидну [8], цитостатичну [9], проявляють інгібіторний ефект щодо певних ферментів

(dynI-GTPase) [10]. Додатковою перевагою сполук цього класу є достатньо низька токсичність для теплокровних тварин (ЛД₅₀ > 1000 мг/кг) [8].

Тому пошук нових похідних 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону та вивчення їх властивостей є важливим завданням для синтетичної органічної хімії.

Експериментальна частина

Усі розчинники та органічні основи використовувались після додаткового очищення та осушування стандартними методами. Спектри ЯМР ¹H речовин в розчині ДМСО-d₆ або ацетону-d₆, зареєстровані на приладі «Varian VXR-300», робоча частота – 300 МГц, внутрішній стандарт – ТМС

Синтез 2-(2',2'-диметоксиетил)-2,3-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону (III)

Суміш 3,96 г (0,02 моль) нафталевого ангідриду (I) і 2,21 г (0,021 моль) 1,1-диметокси-2-аміноетану (II) в 22 мл ДМСО кип'ять протягом 2 год, після чого охолоджують. До розчину додають 200 мл води, витримують 24 год при 5°C. Осад, що утворився, відфільтровують і висушують. Вихід 4,90 г (86%), $T_{пл.}$ 118–120°C (з етанолу). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6 , δ , м.ч.): 3,35 (6H, с, 2CH₃O), 4,29 (2H, д, CH₂, J=5,7 Гц), 4,87 (1H, т, CH, J=5,7 Гц), 7,83–7,88 (2H, м, H_{аром}), 8,39 (1H, м, H_{аром}), 8,42 (1H, м, H_{аром}), 8,53 (1H, м, H_{аром}), 8,55 (1H, м, H_{аром}). Знайдено, %: С 67,39; Н 5,54; N 5,07. C₁₆H₁₅NO₄. Обчислено, %: С 67,36; Н 5,30; N 4,91.

Синтез 2-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-2'-їл)ацетальдегіду (IV)

5,7 г (0,02 моль) 1Н-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону (III) кип'ять у розчині 100 мл етанолу з додаванням 6 мл концентрованої H₂SO₄ протягом 6 годин, охолоджують і додають 200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і висушують. Вихід 3,35 г (70%), $T_{пл.}$ 144–147°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,65 (2H, д, CH₂, J=5,5 Гц), 7,81–7,86 (2H, м, H_{аром}), 8,41–8,50 (4H, м, H_{аром}), 9,51 (1H, т, CH=O, J=5,5 Гц). Знайдено, %: С 70,56; Н 4,03; N 5,59; C₁₄H₉NO₃. Обчислено, %: С 70,29; Н 3,79; N 5,85.

Синтез 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-2'-їл)-2-бутенової кислоти (VI)

Розчин 2,39 г (0,01 моль) 1Н-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону (IV), 1,56 г (0,015 моль) маленової кислоти (V) в 30 мл етанолу, 10 мл піридину і 1 мл піперидину кип'ять протягом 7 год, охолоджують до кімнатної температури та додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і висушують. Вихід 1,88 г (67%), $T_{пл.}$ 250–253°C (з бензонітрилу). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,82 (2H, дд, 4-CH₂, J₁=5,4 Гц, J₂=1,5 Гц), 5,83 (1H, д, 2-CH=, J=15,3 Гц), 6,91 (1H, дт, 3-CH=, J₁=15,3 Гц, J₂=5,4 Гц), 7,83–7,89 (2H, м, H_{аром}), 8,43–8,51 (4H, м, H_{аром}), 12,20 (1H, уш.с, COOH). Знайдено, %: С 68,12; Н 4,10; N 5,06; C₁₆H₁₁NO₄. Обчислено, %: С 68,33; Н 3,94; N 4,98.

Синтез фенацилових естерів 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-2'-їл)-2-бутенової кислоти (VIIIa-c) (загальна методика)

Розчин 1,41 г (0,005 моль) 1Н-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону (VI), 0,2 г (0,005 моль) NaOH і 0,005 моль фенацилброміду (VIIa-c) в 50 мл етанолу кип'ять протягом 3 год. Охолоджують і додають 100 мл води. Осад, що

утворився, відфільтровують і висушують.

Фенациловий естер 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-2'-їл)-2-бутенової кислоти (VIIIa)

Вихід 1,3 г (65%), $T_{пл.}$ 174–176°C (з оцтової кислоти). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,88 (2H, дд, (4-CH₂), J₁=4,6 Гц, J₂=1,6 Гц), 5,54 (2H, с, CH₂CO), 6,09 (1H, д, 2-CH=, J=15,9 Гц), 7,11 (1H, дт, 3-CH=, J₁=15,9 Гц, J₂=4,8 Гц), 7,53–7,58 (2H, м, H_{аром}), 7,69 (1H, м, H_{аром}), 7,85–7,97 (4H, м, H_{аром}), 8,46–8,52 (4H, м, H_{аром}). Знайдено, %: С 71,99; Н 4,51; N 3,46; C₂₄H₁₇NO₅. Обчислено, %: С 72,17; Н 4,29; N 3,51.

пара-Хлорфенациловий естер 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-2'-їл)-2-бутенової кислоти (VIIIb)

Вихід 1,37 г (63%), $T_{пл.}$ 169–172°C (з оцтової кислоти). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,89 (2H, дд, (4-CH₂), J₁=4,7 Гц, J₂=1,6 Гц), 5,52 (2H, с, CH₂CO), 6,10 (1H, д, 2-CH=, J=15,8 Гц), 7,10 (1H, дт, 3-CH=, J₁=15,8 Гц, J₂=4,7 Гц), 7,61 (2H, д, пара-ClC₆H₄, J=8,7 Гц), 7,88 (2H, м, H_{аром}), 7,95–7,98 (2H, м, H_{аром}), 8,46–8,52 (4H, м, H_{аром}). Знайдено, %: С 66,57; Н 3,61; N 3,48; C₂₄H₁₆ClNO₅. Обчислено, %: С 66,44; Н 3,72; N 3,23.

пара-Флуорфенациловий естер 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-2'-їл)-2-бутенової кислоти (VIIIc)

Вихід 1,27 г (61%), $T_{пл.}$ 163–165°C (з оцтової кислоти). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,88 (2H, дд, (4-CH₂), J₁=4,6 Гц, J₂=1,5 Гц), 5,53 (2H, с, CH₂CO), 6,09 (1H, д, 2-CH=, J=15,9 Гц), 7,12 (1H, дт, 3-CH=, J₁=15,9 Гц, J₂=4,6 Гц), 7,39 (2H, м, пара-FC₆H₄), 7,86–7,91 (2H, м, H_{аром}), 8,02–8,07 (2H, м, H_{аром}), 8,46–8,53 (4H, м, H_{аром}). Знайдено, %: С 68,85; Н 3,96; N 3,42; C₂₄H₁₆FNO₅. Обчислено, %: С 69,06; Н 3,86; N 3,36.

Результати та обговорення

Дана робота є продовженням наших досліджень з хімії та фізіологічної дії 1,8-нафталімідів [8,11]. Ми встановили, що нафталевий ангідрид I реагує з 1,1-диметокси-2-аміноетаном II з утворенням 2-(2',2'-диметоксиетил)-2,3-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону III. Реакція перебігає при нагріванні до кипіння в диметилсульфоксиді (ДМСО) протягом 2 годин, вихід сполуки III сягає 86%. Застосування розчинників з більш низькою температурою кипіння (ізопропанол, диметилформамід) веде до значного зниження виходу цільового продукту реакції.

Сполука III є заміщеним ацеталем, тобто О,О'-алкільованим альдегідом. Тому за наявності сульфатної кислоти бензо[de]ізохінолін-1,3-

діон III в результаті гідролізу трансформується до 2-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1*H*-бензо[*de*]-ізохінолін-2'-їл)ацетальдегіду IV (схема 1).

Останній, подібно всім альдегідам, є реакційноздатною сполукою. Зокрема, ми ввели заміщений ацетальдегід II в конденсацію з маленовою кислотою V за схемою реакції Кневенагеля, що дозволило одержати 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2'-їл)-2-бутенову кислоту VI (схема 2). Аналіз величин КССВ віцинальних протонів Н-2 і Н-3 2-бутенової кислоти VI у спектрі ЯМР¹Н ($J=15,3$ Гц) свідчить, що вони знаходяться у *транс*-положенні відносно подвійного зв'язку [12].

Реакцією кислоти VI з 1-арил-1-(бромметил)кетонами VIIa–с в лужному середовищі нами були синтезовані невідомі раніше фенацилові естери VIIIa–с, які містять фармакофорний нафталімідний фрагмент. Виходи фенацилових естерів VIIIa–с становлять 61–65%. Вони можуть бути застосовані як прекурсори в дизайні нових гетероциклічних сполук, а також для подальших біологічних досліджень. Будова всіх

отриманих сполук підтверджена спектрами ЯМР¹Н, а склад – даними елементного аналізу.

Висновки

Знайдено умови для конденсації нафталенового ангідриду з 1,1-диметокси-2-аміноетаном і гідролізу проміжного 2-(2',2'-диметоксиетил)-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*de*]-ізохінолін-1,3-діону до 2-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2'-їл)-ацетальдегіду. Отриманий альдегід є стартовим реагентом для синтезу за схемою реакції Кневенагеля 4-(1',3'-діоксо-2',3'-дигідро-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2'-їл)-2-бутенової кислоти, яка в лужному середовищі легко реагує з 1-арил-1-(бромметил)кетонами з утворенням фенацилових естерів – перспективних синтонів для синтезу нових гетероциклічних сполук.

Структура продуктів реакції підтверджена даними спектроскопії ЯМР¹Н, а склад – даними елементного аналізу. Нові, невідомі раніше сполуки, одержані в ході експериментальних досліджень, перспективні для подальшого вивчення біологічної активності.

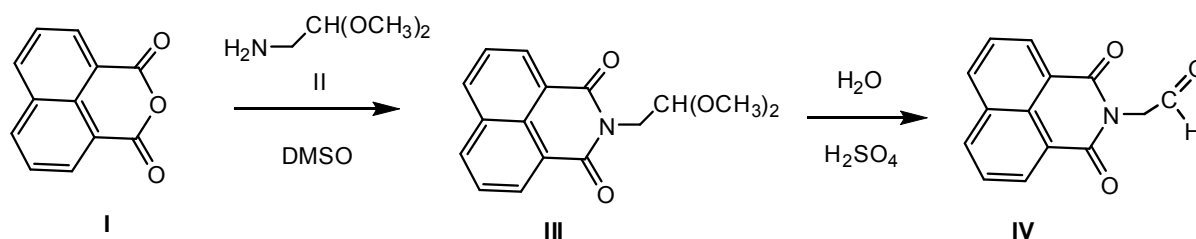
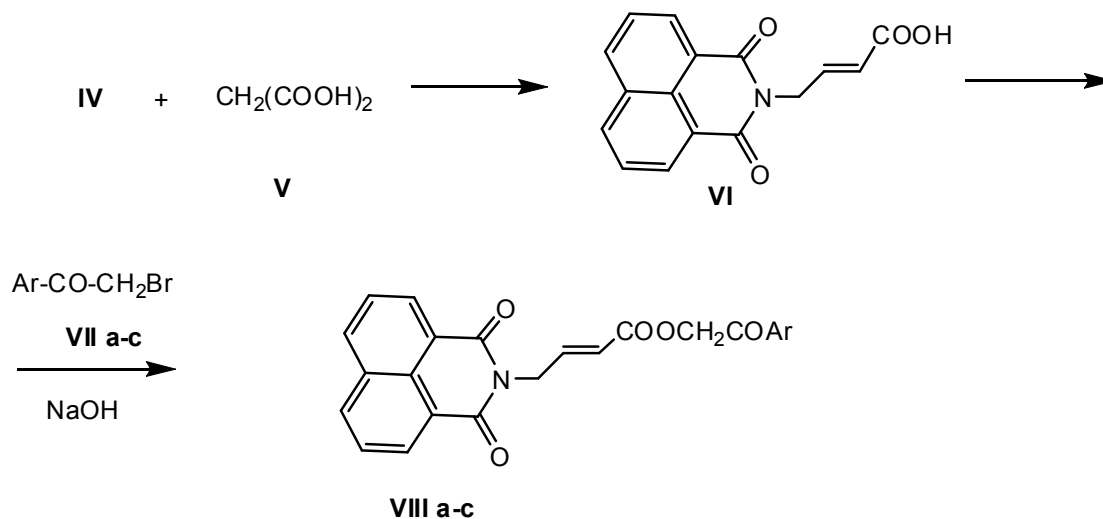


Схема 1



Ar = Ph (VIIa, VIIIa); 4-ClC₆H₄ (VIIb, VIIIb); 4-FC₆H₄ (VIIc, VIIIc)

Схема 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A novel fluorescent molecule based on 1,8-naphthalimide: synthesis, spectral properties, and application in cell imaging / Xiao H., Chen M., Shi G., Wang L., Yin H., Mei C. // *Res. Chem. Intermed.* – 2010. – Vol.36. – No. 9. – P.1021-1026.
2. Luminescence properties of 1,8-naphthalimide derivatives in solution, in their crystals, and in Co-crystals / Ventura B., Bertocco A., Braga D., Catalano L., d'Agostino S., Grepioni F., Taddei P. // *J. Phys. Chem. C*. – 2014. – Vol.118. – P.18646-18658.
3. Structure design of naphthalimide derivatives: toward versatile photoinitiators for near-UV/Visible LEDs, 3D printing, and water-soluble photoinitiating systems / Zhang J., Dumur F., Xiao P., Graff B., Bardelang D., Gimes D., Fouassier J.P., Lalevee J. // *Macromolecules*. – 2015. – Vol.48. – No. 7. – P.2054-2063.
4. Georgiev N.I., Bojinov V.B., Nikolov P.S. The design, synthesis and photophysical properties of two novel 1,8-naphthalimide fluorescent pH sensors based on PET and ICT // *Dyes Pigment*. – 2011. – Vol.88. – No. 3. – P.350-357.
5. Isocyano-functionalized, 1,8-naphthalimide-based chromophore as efficient ratiometric fluorescence probe for Hg²⁺ in aqueous medium / Zhang X., Shi W., Chen X., Xie Z. // *Sens. Actuators B*. – 2018. – Vol.255. – No. 3. – P.3074-3084.
6. A series of naphthalimide derivatives as intra and extracellular pH sensors / Tian Y., Su F., Weber W., Nandakumar V., Shumway B.R., Jin Y., Zhou X., Holl M.R., Johnson R.H., Meldrum D.R. // *Biomater.* – 2010. – Vol.31. – P.7411-7422.
7. 1,8-Naphthalimide derivative dyes with large Stokes shifts for targeting live-cell mitochondria / Zhang L., Su F., Kong X., Lee F., Sher S., Day K., Tian Y., Meldrum D.R. // *ChemBioChem*. – 2016. – Vol.17. – P.1719-1724.
8. Сунтез і дослідження антидотної та гербіцидної активності нових 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діонів / Брицун В.М., Швартау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // *Журн. орг. фарм. хім.* – 2004. – Т.2. – Вип. 3(7). – С.21-25.
9. Study on the synthesis, biological activity and spectroscopy of naphthalimide-diamine conjugates / Tian Z.-Y., Li J.-H., Li Q., Zang F.-L., Zhao Z.-H. // *Molecules*. – 2014. – Vol.19(6). – P.7646-7668.
10. 1,8-Naphthalimide derivatives: new leads against dynamin I GTPase activity / Abdel-Hamid M.K., Macgregor K.A., Odell L.R., Chau N., Mariana A., Whiting A., Robinson P.J., McCluskey A. // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol.13. – P.8016-8028.
11. Майборода О.І., Сімурова Н.В., Брицун В.М. Синтез 2-(2-аміносульфоніл-4,5-диметоксифенетіл)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діонів // *Питання хімії та хімічної технології*. – 2017. – № 6. – С.17-22.
12. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J. Spectrometric identification of organic compounds. The 7th edition. – Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – 550 p.

Надійшла до редакції 14.11.2018

SYNTHESIS OF 4-(1',3'-DIOXO-2',3'-DIHYDRO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLIN-2'-YL)-2-BUTENOIC ACID AND ITS PHENACYL ESTERS

N.V. Simurova ^{a,*}, I.V. Popova ^a, V.M. Britsun ^b

^a National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

^b O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

* e-mail: n.v.simurova@gmail.com

The derivatives of 1,8-naphthalene dicarboxylic acid are used as luminescent material, fluorescent dyes and biologically active substances with a wide range of application. This research is devoted to the study of chemical transformations of 1,8-naphthalimides. We determined suitable conditions for the condensation reaction between 1,8-naphthalic anhydride and 1,1-dimethoxy-2-aminoethane with a high yield. The condensation product was transformed into 2-(1',3'-dioxo-2',3'-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-2'-yl) acetaldehyde by a series of chemical reaction. According to the Knoevenagel's method, the synthesized aldehyde was introduced into the reaction with malonic acid which allowed obtaining a previously unknown derivative of naphthalimide. In an alkaline medium, 4-(1',3'-dioxo-2',3'-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-2'-yl)-2-butenoic acid easily reacts with various 1-aryl-1-(bromomethyl)-ketones to form phenacyl ethers those can be used as starting reagents in the synthesis of a number of new heterocyclic compounds. The identification of the obtained products was performed by NMR ¹H spectroscopy; the chemical compositions were confirmed by elemental analysis data. Our findings can be used in synthetic practice and in further studies of biological activity of the compounds obtained.

Keywords: synthesis; naphthalic anhydride; 1,1-dimethoxy-2-aminoethane; Knoevenagel condensation; 4-(1',3'-dioxo-2',3'-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-2'-yl)-2-butenoic acid; phenacyl ether.

REFERENCES

1. Xiao H., Chen M., Shi G., Wang L., Yin H., Mei C. A novel fluorescent molecule based on 1,8-naphthalimide: synthesis, spectral properties, and application in cell imaging. *Research on Chemical Intermediates*, 2010, vol. 36, pp. 1021-1026.
2. Ventura B., Bertocco A., Braga D., Catalano L., d'Agostino S., Grepioni F., Taddei P. Luminescence properties of 1,8-naphthalimide derivatives in solution, in their crystals, and in Co-crystals. *Journal of Physical Chemistry C*, 2014, vol. 118, pp. 18646-18658.
3. Zhang J., Dumur F., Xiao P., Graff B., Bardelang D., Gimes D., Fouassier J.P., Lalevee J. Structure design of naphthalimide derivatives: toward versatile photoinitiators for near-UV/visible LEDs, 3D printing, and water-soluble photoinitiating systems. *Macromolecules*, 2015, vol. 48, pp. 2054-2063.
4. Georgiev N.I., Bojinov V.B., Nikolov P.S. The design, synthesis and photophysical properties of two novel 1,8-naphthalimide fluorescent pH sensors based on PET and ICT. *Dyes and Pigments*, 2011, vol. 88, pp. 350-357.
5. Zhang X., Shi W., Chen X., Xie Z. Isocyano-functionalized, 1,8-naphthalimide-based chromophore as efficient ratiometric fluorescence probe for Hg²⁺ in aqueous medium. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, vol. 255, pp. 3074-3084.
6. Tian Y., Su F., Weber W., Nandakumar V., Shumway B.R., Jin Y., Zhou X., Holl M.R., Johnson R.H., Meldrum D.R. A series of naphthalimide derivatives as intra and extracellular pH sensors. *Biomaterials*, 2010, vol. 31, pp. 7411-7422.

7. Zhang L., Su F., Kong X., Lee F., Sher S., Day K., Tian Y., Meldrum D.R. 1,8-Naphthalimide derivative dyes with large Stokes shifts for targeting live-cell mitochondria. *ChemBioChem*, 2016, vol. 17, pp. 1719-1724.

8. Britsun V.M., Shvartau V.V., Petrenko V.S., Lozinskii M.O. Syntez i doslidzhenn'ya antydotnoyi ta herbicydnoyi aktyvnosti novykh 2,3-dyhydro-1H-benzo[de]izohinolin-1,3-dioniv [Synthesis and study of antidote and herbicidal activity of new 2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3-diones]. *Zhurnal Organichnoyi ta Farmatsevychnoi Khimii*, 2004, vol. 2, no. 3, pp. 21-25. (in Ukrainian).

9. Tian Z.-Y., Li J.-H., Li Q., Zang F.-L., Zhao Z.-H., Wang C.-J. Study on the synthesis, biological activity and spectroscopy of naphthalimide-diamine conjugates. *Molecules*, 2014, vol. 19, pp. 7646-7668.

10. Abdel-Hamid M.K., Macgregor K.A., Odell L.R., Chau N., Mariana A., Whiting A., Robinson P.J., McCluskey A. 1,8-Naphthalimide derivatives: new leads against dynamin I GTPase activity. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, vol. 13, pp. 8016-8028.

11. Maiboroda O.I., Simurova N.V., Britsun V.M. Syntez 2-(2-aminosulfonil-4,5-dimetoksifenetil)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-benzo[de]izohinolin-1,3-dioniv. [Syntheses of 2-(2-aminosulfonyl-4,5-dimethoxyphenethyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-benzo[de] isoquinoline-1,3-diones]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2017, no. 6, pp. 17-22. (in Ukrainian).

12. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J., *Spectrometric identification of organic compounds. The 7th edition.* Wiley-VCH, Weinheim, 2005. 550 p.