

УДК 547.657:547.541.521

Сімурова Н.В.

Національний університет харчових технологій

Попова І.В.

Національний університет харчових технологій

Зінченко Н.Ю.

Національний університет харчових технологій

Брицун В.М.

ДУ «Інститут громадського здоров'я імені О.М. Марзєєва НАМН України»

СИНТЕЗ 2-[4'-МЕТОКСИ-3'-(R-АМІНОСУЛЬФОНІЛ)БЕНЗИЛ]-2,3-ДИГІДРО-1H-БЕНЗО[de]ІЗОХІНОЛІН-1,3-ДІОНІВ

Ця робота присвячена дослідженню синтетичних модифікацій нафталевого ангідриду за допомогою реакції конденсації з 4-метоксибензиламіном та подальшого сульфохлорування одержаного продукту. Отриманий сульфонілхлорид використаний як стартовий реагент для синтезу не відомих раніше 2-[4'-метокси-3'-(R-аміноссульфоніл)бензил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діонів.

Будова всіх отриманих сполук підтверджена спектрами ЯМР ^1H , а склад – даними елементного аналізу. Результати проведених досліджень можуть бути застосовані у синтетичній практиці, а одержані нові сполуки є перспективними для подальшого вивчення їх біологічної активності.

Ключові слова: синтез, нафталевий ангідрид, хлорсульфонова кислота, сульфонаміди, 2,3-дигідро- ^1H -бензо[de]ізохінолін-1,3-діони.

Постановка проблеми. Нафталева (1,8-нафталендикарбонова) кислота та її ангідрид відрізняються різноманіттям властивостей і застосувань. Похідні цієї двохосновної кислоти вивчаються вже понад 100 років, особливе значення вони набули як люмінофори. Також похідні 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону зарекомендували себе як біологічно активні сполуки з широким спектром активності. Згідно з літературними даними на сучасному етапі робота з функціональними похідними 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діонів зосереджена як на синтезі нових сполук цієї групи, так і на пошуку нових галузей їх застосування. Великий обсяг наукових джерел свідчить про значний потенціал сполук ряду, тому пошук нових можливостей їх одержання є актуальним.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. У науковій літературі останніх років є значна кількість повідомлень щодо синтезу та практичного використання похідних аміду 1,8-нафталендикарбонової кислоти (2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діонів). Ці сполуки мають оригінальні флуоресцентні, фотофізичні та електрохімічні властивості [1-5]. N-заміщені 1,8-нафталаміди запропоновані для використання як

внутрішньоклітинні та міжклітинні рН-сенсори [6] та флуоресцентні барвники-зонди для фарбування мітохондрій [7]. Також серед них знайдені та впроваджені в практику цитостатичні, протилейкемічні препарати [7-8], інгібітори певних ферментів (dynI-GTPase) [9]. Низька токсичність сполук цього ряду для теплокровних надає широкі можливості для їх застосування [10].

Проведений нами аналіз досліджень у цій галузі показав актуальність пошуку нових похідних 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону, що дасть змогу у перспективі знайти речовини з високою біологічною активністю для потреб фармацевтичної промисловості.

Ця робота є продовженням наших досліджень, присвячених встановленню хемоселективності сульфохлорування нафталамідів [10; 11].

Формулювання цілей статті. Метою роботи був пошук оптимальних умов конденсації нафталевого ангідриду з *para*-метоксибензиламіном, а також можливості селективного сульфохлорування продукту конденсації. Оскільки сульфонілхлориди є високо реакційними сполуками стосовно амінів, їх взаємодія з вторинними амінами, що є фармакофорними групами, дасть змогу одержати не відомі раніше сульфанаміди –

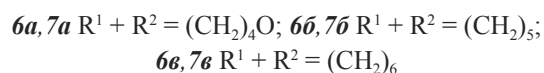
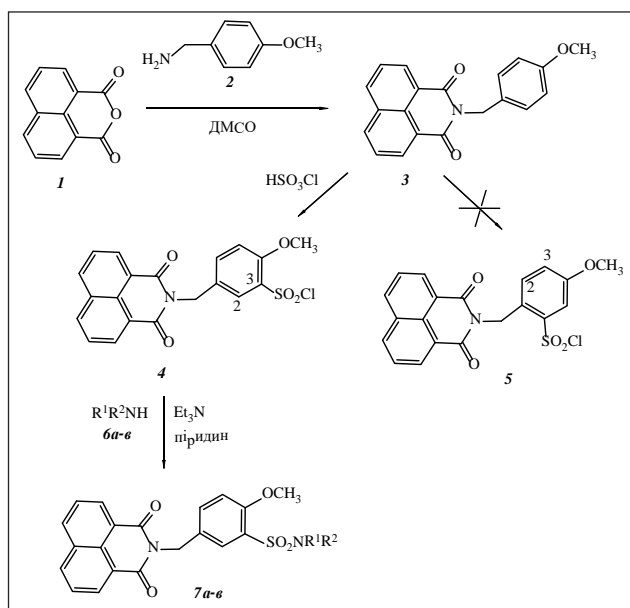


Схема 1

сполуки, перспективні щодо вивчення їх біологічного потенціалу.

Виклад основного матеріалу досліджень. Ми встановили, що нафталевий ангідрид **1** реагує з 4'-метоксибензиламіном **2** з утворенням 2-(4'-метоксибензил)-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону **3** під час нагрівання до кипіння у розчині диметилсульфоксиду (ДМСО) протягом 2 год., вихід цільової сполуки **3** сягає 81% (схема 1).

Як метиленова, так і метоксигрупа у фенільному кільці є замісниками першого роду, тому за правилами орієнтації в бензеновому ядрі у разі дії електрофільних агентів електрофільна атака 1,4-дизаміщеного фенольного кільця сполуки **3** характеризується неузгодженою орієнтацією. Тому сульфохлорування бензо[de]ізохінолін-1,3-діону **3** може відбуватись за двома конкурентними напрямками: за положенням 2 або 3 фенільного замісника, що в результаті приведе до утворення продуктів реакції **4** або **5** відповідно, можливе також утворення суміші продуктів у різних співвідношеннях. Нами з'ясовано, що сульфохлорування відбувається селективно, а єдиним продуктом реакції є 2-(4'-метокси-3'-хлорсульфонілбензил)-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон **4**. Оптимальною температурою реакції є 20°C, за більш високих температур відбувається руйнування імідного циклу, що веде до зниження виходу цільового продукту (схема 1).

Одержаний 2-(4'-метокси-3'-хлорсульфонілбензил)-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон **4** легко, із задовільними виходами реагує з вторинними амінами **6a-e** (морфоліном, піперидином, гексаметиленіміном), що є відомими фармакофорами, утворюючи 2-[4'-метокси-3'-(R-аміноссульфоніл)бензил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діони **7a-e**. Виходи сульфонамідів **7a-e** сягають 62–72%.

Для ідентифікації продуктів реакцій нами був проведений порівняльний аналіз спектрів ЯМР ^1H нафталіміду **3**, продукту сульфохлорування **4** та сульфонамідів **7a-e**. Відомо, що в спектрі ЯМР ^1H 4-метиланізолу сигнали протонів в *ortho*-положенні до метоксильної групи спостерігаються в області 6,78 м.ч., а сигнали протонів в *ortho*-положенні до метильної групи – в області 7,05 м.ч. [12]. Таким чином, у спектрі ЯМР ^1H сполуки **3** протони, що реєструються в області 6,87 і 7,35 м.ч., знаходяться відповідно в *ortho*-положеннях до метокси- і метиленової груп. У спектрах ЯМР ^1H сполук **4** і **7a-e** у найслабшому полі (7,80–7,86 м.ч.) спостерігаються сигнали протонів Н-2, які знаходяться між сульфонамідною та метиленовою групами. У найсильнішому полі – 7,19–7,29 м.ч. – розташовані дублетні сигнали протонів Н-5 ($J = 8.4\text{--}8.8$ Гц). В області 7,65–7,74 м.ч. знаходяться дублет-дублетні сигнали протонів Н-6 ($J_1 = 8.4\text{--}8.8$ Гц, $J_2 = 1,9\text{--}2,1$ Гц). Така форма сигналів протонів Н-6 можлива лише за рахунок дальньої спин-спінової взаємодії з протонами Н-2. Таким чином, аналіз КССВ протонів фенільного кільця свідчить на користь структур **4** і **7a-e** (схема 2).

Усі використані розчинники та органічні основи використовувались після додаткового очищення та осушування. Спектри ЯМР ^1H речовин у розчині ДМСО- d_6 зареєстровані на приладі "Varian VXR-300", робоча частота – 300 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

Синтез 2-(4'-метоксибензил)-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону 3. Суміш 3.96 г (0.02 моль) нафталенового ангідриду **1** і 2.88 г (0.021 моль) 4-метоксибензиламіну **2** в 22 мл ДМСО кип'ятять дві години, після охолодження до розчину додають 200 мл води і витримують 24 год. за 5°C. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать. Вихід 5.17 г (81%), т.пл. 180–182°C (з оцтової кислоти). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.71 (3H, с, CH_3O), 5.17 (2H, с, CH_2), 6.87 (2H, д, $J = 8.3$ Гц, $n\text{-C}_6\text{H}_4$), 7.35 (2H, д, $J = 8.3$ Гц, $n\text{-C}_6\text{H}_4$), 7.84 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.40–8.49 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$). Знайдено, %: С 75.93; Н 4.62; N

4.17. $C_{20}H_{15}NO_3$. Обчислено, %: С 75.70; Н 4.76; N 4.41.

Сульфохлорування 2-(4'-метоксибензил)-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону **3**. Розчиняють 6.34 г (0.02 моль) сполуки **3** в 10 мл (0.15 моль) хлорсульфонової кислоти при 30°C. Витримують одну год., охолоджують до 5°C і виливають у лід. Осад 2-(4'-метокси-3'-хлорсульфонілбензил)-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону **4** відфільтровують і сушать. Вихід 5.43 г (65%), т.пл. 192–194°C (з оцтової кислоти). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч.): 3.78 (3H, с, CH_3O), 5.19 (2H, с, CH_2), 7.29 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, $H_{аром}$), 7.74 (1H, дд, $J_1 = 8.4$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, $H_{аром}$), 7.83–7.89 (3H, м, $H_{аром}$), 8.42–8.47 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 57.48; Н 3.18; N 3.08; S 7.86. $C_{20}H_{14}ClNO_5S$. Обчислено, %: С 57.77; Н 3.39; N 3.37; S 7.71.

Синтез 2-[4'-метокси-3'-(R-аміносулфоніл)бензил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діонів **7a-в**. Розчин 0.005 моль сульфохлориду **4**, 0.006 моль аміну **6a-в**, 0.505 г (0.005 моль) триетиламіну в 8 мл піридину нагрівають при 80°C, постійно перемішуючи, 1 годину, охолоджують, виливають на лід. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать (сполуки **7a-в**).

2-[4'-метокси-3'-(N-морфолінілсульфоніл)бензил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон **7a**. Вихід 1.68 г (72%), т.пл. 229–231°C (з оцтової кислоти). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч.): 3.01 (4H, м, $(CH_2)_2O$), 3.57 (4H, м, $(CH_2)_2N$), 3.87 (3H, с, CH_3O), 5.22 (2H, с, CH_2), 7.22 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, $H_{аром}$), 7.71

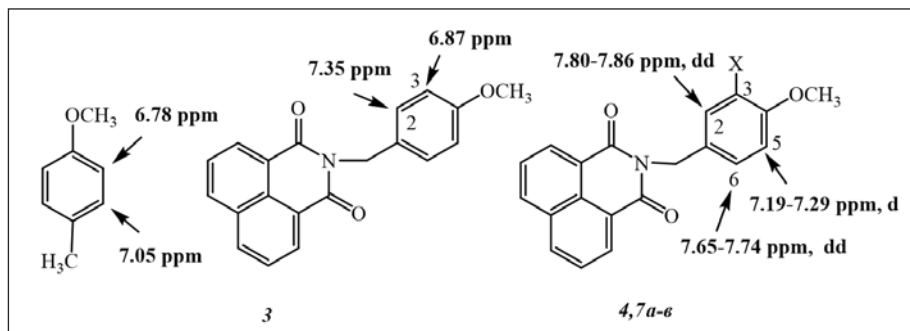


Схема 2

(1H, дд, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 2.1$ Гц, $H_{аром}$), 7.80–7.87 (3H, м, $H_{аром}$), 8.40–8.48 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 61.51; Н 4.88; N 6.11; S 6.62. $C_{24}H_{22}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 61.79; Н 4.75; N 6.00; S 6.87.

2-[4'-метокси-3'-(N-піперидинілсульфоніл)бензил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон **7b**. Вихід 1.54 г (66%), т.пл. 227–230°C (з оцтової кислоти). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч.): 1.45 (6H, м, $(CH_2+(CH_2)_2)$), 3.03 (4H, м, $(CH_2)_2N$), 3.84 (3H, с, CH_3O), 5.22 (2H, с, CH_2), 7.19 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, $H_{аром}$), 7.66 (1H, дд, $J_1 = 8.8$ Гц, $J_2 = 1.9$ Гц, $H_{аром}$), 7.82–7.89 (3H, м, $H_{аром}$), 8.41–8.49 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 64.41; Н 5.37; N 6.13; S 7.09. $C_{25}H_{24}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 64.64; Н 5.21; N 6.03; S 6.90.

2-[4'-метокси-3'-(N-гексаметиленімінсульфоніл)бензил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон **7в**. Вихід 1.49 г (62%), т.пл. 199–203°C (з нітротетану). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч.): 1.51–1.59 (8H, м, $(CH_2)_2+(CH_2)_2$), 3.20 (4H, м, $(CH_2)_2N$), 3.85 (3H, с, CH_3O), 5.22 (2H, с, CH_2), 7.18 (1H, д, $J = 8.5$ Гц, $H_{аром}$), 7.65 (1H, дд, $J_1 = 8.5$ Гц, $J_2 = 1.9$ Гц, $H_{аром}$), 7.85–7.88 (3H, м, $H_{аром}$), 8.42–8.51 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 65.37; Н 5.24; N 5.72; S 6.49. $C_{26}H_{26}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 65.26; Н 5.48; N 5.85; S 6.70.

Список літератури:

1. Bekere L., Gachet D., Lokshin V., Marine W., Khodorkovsky V. Synthesis and spectroscopic properties of 4-amino-1,8-naphthalimide derivatives involving the carboxylic group. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013. V. 9. P. 1311–1318.
2. Ventura B., Bertocco A., Braga D., Catalano L., d'Agostino S. Luminescence Properties of 1,8-Naphthalimide Derivatives in Solution, in Their Crystals, and in Co-crystals. *J. Phys. Chem.* 2014. V. 118 (32). P. 18646–18658.
3. Zhang J., Dumur F., Xiao P., Graff B., Bardelang D., Gignes D., Fouassier J.P. Structure Design of Naphthalimide Derivatives: Toward Versatile Photoinitiators for Near-UV/Visible LEDs, 3D Printing, and Water-Soluble Photoinitiating Systems. *Macromolecules.* 2015. V.48 (7). P. 2054–2063.
4. Jin Z., Wu J., Wang C., Dai G., Liu S., Lu J. Novel fluorescent 1,8-naphthalimide derivatives containing thiophene and pyrazole moieties: synthesis by direct C-H arylation and evaluation of photophysical and electrochemical properties. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2014. V.117. P. 527–534.
5. Konstantinova T.M., Miladinova P.M. Synthesis and properties of some fluorescent 1,8-naphthalimide derivatives and their copolymers with methyl methacrylate. *J. Applied Polymer Science.* 2009. V.111(4). P. 1991–1998.
6. Tian Y., Su F., Weber W., Nandakumar V., Shumway B. R., Jin Y. A series of naphthalimide derivatives as intra and extracellular pH sensors. *Biomaterials.* 2010. V. 31 (29). P. 7411–7422.
7. Zhang L., Su F., Kong X., Lee F., Sher S., Day K. 1,8-Naphthalimide Derivative Dyes with Large Stokes Shifts for Targeting Live-Cell Mitochondria. *ChemBiochem.* 2016. Vol.17(18). P. 1719–24. DOI: 10.1002/cbic.201600169.

8. Tian Z.-Y., Li J.-H., Li Q., Zang F.-L., Zhao Z.-H. Study on the Synthesis Biological Activity and Spectroscopy of Naphthalimide-Diamine Conjugates. *Molecules*. 2014, Vol.19(6), P. 7646–7668. DOI: 10.3390/molecules19067646.
9. Abdel-Hamid M. K., Macgregor K. A., Odell L.R., Chau N. 1,8-Naphthalimide derivatives: new leads against dynamin I GTPase activity. *Org. Biomol. Chem*. 2015. V.13. P. 8016–8028.
10. Брицун В.М., Шваргау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. Синтез і дослідження антидотної та гербіцидної активності нових 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін -1,3-діонів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2004, Т.2, Вип. 3 (7), С. 21–25.
11. Майборода О.І., Сімурова Н.В., Брицун В.М. Синтез 2-(2-аміноссульфоніл-4,5-диметоксифенетіл)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de] ізохінолін -1,3-діонів. *Вопросы химии и химической технологии*. 2017. № 6. С. 17–22.
12. Chemical book. URL: https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_104-93-8_1HNMR.htm

СИНТЕЗ 2-[4'-МЕТОКСИ-3'-(R-АМИНОСУЛЬФОНИЛ)БЕНЗИЛ]-2,3-ДИГИДРО-1H-БЕНЗО[DE]ИЗОХИНОЛИН-1,3-ДИОНОВ

Данная работа посвящена изучению синтетических модификаций нафталевого ангидрида с помощью реакции его конденсации с 4-метоксибензиламином и дальнейшего сульфохлорирования полученного продукта. Синтезированный сульфохлорид был использован в качестве стартового реагента для синтеза неизвестных ранее 2-[4'-метокси-3'-(R-аминсульфонил)бензил]-2,3-дигидро-1H-бензо[de]изохинолин-1,3-дионов. Структура всех полученных соединений подтверждается методом ЯМР¹H спектроскопии, состав – данными элементного анализа. Результаты этих исследований могут быть использованы в синтетической практике, а полученные соединения являются перспективными для дальнейшего изучения их биологической активности.

Ключевые слова: синтез, нафталевый ангидрид, хлорсульфоновая кислота, сульфонамиды, 2,3-дигидро-¹H-бензо[de]изохинолин-1,3-дионы.

SYNTHESES OF 2-(4'-METHOXY-3'-(R-AMINOSULFONYL)BENZYL)-2,3-DIHYDRO-1H-BENZO[DE]ISOQUINOLINE-1,3-DIONES

This paper is devoted to the study of synthetic modifications of naphthalic anhydride by condensation with 4-methoxybenzylamine and further sulfochlorination reaction of the product obtained. The resulting sulfonylchloride was used as a starting reagent for the synthesis of previously unknown 2-(4'-methoxy-3'-(R-aminosulfonyl)benzyl)2,3-Dihydro-¹H-benzo[de]isoquinoline-1,3-diones. The structure of all the compounds obtained is confirmed by ¹H NMR spectra, and the composition by the element analysis data. The results of these studies are used in synthetic practice, and the compounds obtained are promising for further study of their biological activity.

Key words: synthesis, naphthalic anhydride, chlorosulfonic acid, sulfonamide, 2,3-dihydro-¹H-benzo[de]isoquinoline-1,3-dione.