

УДК 547.658.2

Н. Ф. Федько, В. Ф. Анікін, М. В. Шевченко, В. В. СтанкевичОдеський національний університет імені І.І.Мечникова
вул. Дворянська, 2, 65026, Одеса; e-mail: nffedko@gmail.com**СИНТЕЗ N-КАРБОКСИЕТИЛНАФТАЛІМІДІВ
З ЗАЛИШКАМИ ПЕРВИННИХ ТА ВТОРИННИХ АМІНІВ
В ПОЛОЖЕННЯХ 4 ТА 5**

Синтезовано N-карбоксіетилнафталіміди з залишками морфоліну та піперидину в положеннях 4 та 5 ацилюванням β -аланіну 4,5-диморфоліно- та 4,5-дипіперидинонафталеви ангідридами. N-карбоксіетилнафталіміди з залишками етаноламіну в положеннях 4 та 5 отримано ацилюванням β -аланіну 4,5-дихлоронафталеви ангідридом з подальшим заміщенням атомів хлору на 2-гідроксиетиламіногрупи. Показано, що інтенсивність флуоресценції синтезованих сполук у водному розчині альбуміну значно збільшується в порівнянні з водою, що дозволяє вважати ці речовини перспективними для використання як флуоресцентних зондів.

Ключові слова: нафталеви ангідрид, нафталімід, нуклеофільне заміщення, флуоресценція.

Похідні 1,8-нафталіміду є важливим класом органічних люмінофорів, які знайшли широке застосування як оптичні відбілювачі [1], лазерні барвники [2], елементи сонячних батарей [3], флуоресцентні мітчики та зонди в біології [4], електролюмінесцентні матеріали [5], реагенти для флуоресцентної дефектоскопії [6], оптичні хемосенсиори на різноманітні катіони та аніони [7]. Крім того, завдяки високій цитотоксичній активності по відношенню до клітин різних пухлин ряд нафталімідів запатентовані як субстанції протиракових та антивірусних препаратів [8, 9].

Найчастіше як люмінофори використовуються монозаміщені в положенні 4 нафталіміди. Як було нами показано раніше на прикладі N-алкілнафталімідів, введення другого електрондонорного замісника в положення 5 нафталінового циклу призводить до батохромного зсуву смуг поглинання та флуоресценції дизаміщених сполук та збільшення приблизно в 2 рази їх значень молярного показника поглинання [10]. Метою даного дослідження є отримання та дослідження властивостей раніше не описаних N-карбоксіалкілнафталімідів, які містять електрондонорні замісники в положеннях 4 та 5 і здатні до зв'язування з аміногрупами біологічних об'єктів завдяки наявності карбоксильної групи в бічному ланцюзі люмінофора.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для синтезованих сполук ЯМР ^1H спектри виміряні на спектрометрі BRUKER WM 400 з робочою частотою 400 МГц, розчинник DMSO-d_6 , еталон-ТМС. ІЧ спектри сполук отримані на спектрометрі Perkin Elmer Frontier FT-IR. Спектри флуоресценції виміряні на спектрофлуориметрі Cary Eclipse (Varian) в стандартних 1 см кварцевих кюветах. В експериментах використовували бичий сироватковий

альбумін (“Sigma”, США) в концентрації 6 мг/мл. Контроль за проходженням реакцій та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silicagel 60 F₂₅₄ фірми Merck з наступною візуалізацією в УФ світлі, як елюент використовували хлороформ. Температури плавлення сполук виміряні в відкритому капілярі. 4,5-Дихлоронафталевий ангідрид синтезували за методикою, приведеною в [11].

4,5-Диморфолінонафталевий ангідрид (2а). Розчин 0.2 г (0.8 ммоль) 4,5-дихлоронафталевого ангідриду та 0.7 г (8 ммоль) морфоліну в 20 мл диметилсульфоксиду перемішували при 120 °С протягом 5 год до зникнення на пластинці ТШХ плями вихідного ангідриду. Суміш охолоджували до 20°С, розбавляли холодною водою в 4 рази, осад відфільтровували. Після перекристалізації з етанолу отримували 0.18 г (65 %) 4,5-диморфолінонафталевого ангідриду у вигляді жовтих кристалів, т.пл. 293-295°С. ІЧ спектр (КВг, см⁻¹): 2963, 2903, 2859, 1731 (ν_{C=O}), 1700 (ν_{C=O}), 1576, 1557, 1436, 1348, 1310, 1237, 1117. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, відносно ТМС; δ, м.д., J, Гц): 8.48 д (2H), J₂₃=8.0 (H²); 7.16 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 3.22-3.24 м (8H) (ArNCH₂); 1.84-1.92 м (8H) (ArNCH₂CH₂); 1.67-1.81 м (4H) (ArN(CH₂)₂CH₂).

4,5-Дипіперидинонафталевий ангідрид (2б). Синтезували аналогічно ангідриду 2а, використовуючи 0.5 г (2 ммоль) 4,5-дихлоронафталевого ангідриду та 1.7 г (20 ммоль) піперидину в 20 мл диметилсульфоксиду. Суміш кип'ятили 4 години. Одержували 0.55 г (74%) 4,5-дипіперидинонафталевого ангідриду у вигляді помаранчевих кристалів, т.пл. 252-253.5°С. ІЧ спектр (КВг, см⁻¹): 2931, 1734 (ν_{C=O}), 1703 (ν_{C=O}), 1576, 1555, 1437, 1373, 1339, 1305, 1128. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, відносно ТМС; δ, м.д., J, Гц): 8.53 д (2H), J₂₃=8.0 (H²); 7.23 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 4.00 т (8H) (OCH₂); 3.22 т (8H) (ArNCH₂).

4,5-Диморфоліно-N-карбокситетилнафталімід (3а). Розчин 0.2 г (0.54 ммоль) 4,5-диморфолінонафталевого ангідриду та 0.15 г (1.62 ммоль) β-аланіну в 30 мл безводної оцтової кислоти кип'ятили протягом 48 год до зникнення на пластинці ТШХ плями вихідного ангідриду. Суміш охолоджували до 20°С та розбавляли водою в 4 рази, осад відфільтровували. Після перекристалізації з метанолу отримували 0.16 г (67%) 4,5-диморфоліно-N-карбокситетилнафталіміду у вигляді помаранчевих кристалів з т.пл. 250-252°С. ІЧ спектр (КВг, см⁻¹): 3352, 2940, 2814, 1704 (ν_{C=O}), 1650 (ν_{C=O}), 1590, 1570, 1400, 1352, 1260, 1160, 1130, 1122, 752. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, відносно ТМС; δ, м.д., J, Гц): 12.34 с (1H) (COOH); 8.50 д (2H), J₂₃=8.2 (H²); 7.18 д (2H), J₂₃=8.2 (H³); 4.21 т (2H) (N-CH₂-); 3.20-3.24 м (8H) (ArNCH₂); 2.60 т (2H) (-CH₂-COOH); 1.86-1.90 м (8H) (ArNCH₂CH₂); 1.68-1.80 м (4H) (ArN(CH₂)₂CH₂).

4,5-Дипіперидино-N-карбокситетилнафталімід (3б). Синтезували аналогічно нафталіміду 3а, використовуючи 0.2 г (0.54 ммоль) 4,5-дипіперидинонафталевого ангідриду та 0.15 г (1.62 ммоль) β-аланіну в 30 мл оцтової кислоти. Суміш кип'ятили протягом 44 год. Отримували 0.14 г (60 %) 4,5-дипіперидино-N-карбокситетилнафталіміду у вигляді жовтих кристалів з т.пл. 230-232°С. ІЧ спектр (КВг, см⁻¹): 3370, 2941, 2810, 1705 (ν_{C=O}), 1656 (ν_{C=O}), 1591, 1566, 1394, 1352, 1256, 1224, 1163, 1125, 1120, 750. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, відносно ТМС; δ, м.д., J, Гц): 12.32 с (1H) (COOH); 8.53 д (2H), J₂₃=8.0 (H²); 7.23 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 4.21 т (2H) (N-CH₂-); 4.00 т (8H) (OCH₂); 3.22 т (8H) (ArNCH₂); 2.60 т (2H) (-CH₂-COOH).

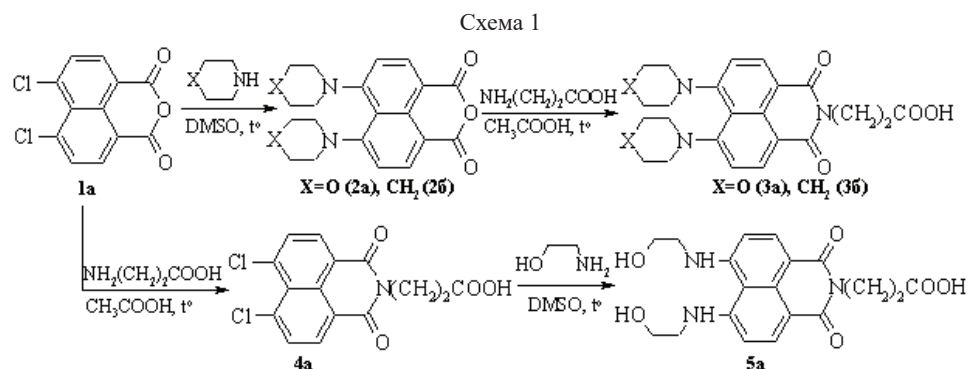
N-Карбоксиетил-4,5-дихлоронафталімід (4a). Розчин 0.25 г (1 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду та 0.27 г (3 ммоль) β-аланіну в 50 мл безводної оцтової кислоти кип'ятили 24 год до зникнення на пластинці ТШХ плями вихідного ангідриду. Суміш охолоджували до 20 °С та розбавляли водою в 4 рази, осад відфільтровували. Після перекристалізації з метанолу отримували 0.24 г (72 %) *N*-карбоксиетил-4,5-дихлоронафталіміду у вигляді світло-коричневих кристалів з т.пл. 254-256°С. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3204, 2947, 2914, 1702 (ν_{C=O}), 1658 (ν_{C=O}), 1593, 1560, 1437, 1386, 1368, 1269, 1230, 1216, 1175, 1134, 1037, 854, 807, 741. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, відносно ТМС; δ, м.д., J, Гц): 12.30 с (1H) (COOH); 8.52 д (2H), J₂₃=8.0 (H²); 8.04 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 4.20 т (2H) (N-CH₂-); 2.62 м (2H) (-CH₂-COOH).

N-Карбоксиетил-4,5-ди(2-гідроксиетиламіно)нафталімід (5a). Розчин 0.2 г (0.6 ммоль) *N*-карбоксиетил-4,5-дихлоронафталіміду і 0.72 мл (12 ммоль) етаноламіну в 20 мл диметилсульфоксиду кип'ятили 5 год до повного перетворення вихідного нафталіміду. Реакційну суміш розбавляли водою у 4 рази, продукт екстрагували етилацетатом, сушили хлоридом кальцію, випарювали розчинник. Після кристалізації з метанолу отримували 0.14 г (62 %) *N*-карбоксиетил-4,5-ди(2-гідроксиетиламіно)нафталіміду у вигляді помаранчевих кристалів з т.пл. 120-122°С. ІЧ спектр (KBr, см⁻¹): 3178, 2958, 1713 (ν_{C=O}), 1670 (ν_{C=O}), 1620 (δ_{NH}), 1575, 1484, 1407, 1351, 1259, 1210, 1127, 1087, 1055, 1026, 809, 749. ЯМР ¹H спектр (ДМСО-d₆, відносно ТМС; δ, м.д., J, Гц): 12.30 с (1H) (COOH); 8.53 д (2H), J₂₃=8.0 (H²); 7.23 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 4.20 т (2H) (N-CH₂-); 5.24 т (2H) (HOCH₂-); 5.83 т (2H) (ArNH); 4.02 т (4H) (HOCH₂-); 3.20 т (4H) (ArNHCH₂-); 2.60 т (2H) (-CH₂-COOH).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідною сполукою для синтезу 4,5-дизаміщених *N*-карбоксиетилнафталімідів був обраний 4,5-дихлоронафталеновий ангідрид (**1a**), в якому обидва атоми хлору досить легко можуть заміщуватись на електронодонорні замісники [10]. Сполука **1a** була синтезована окисленням 5,6-дихлороаценафтену біхроматом натрію в безводній оцтовій кислоті за відомою методикою [11].

Взаємодією 4,5-дихлоронафталенового ангідриду (**1a**) з 10-кратним надлишком відповідного аміну в диметилсульфоксиді при температурі 120 °С синтезовані відповідні 4,5-диморфоліно- та 4,5-дипіперидинонафталенові ангідриди (**2a, б**) (схема 1).



Отримані ангідриди **2a** та **2b** є кристалічними речовинами помаранчевого кольору з температурами плавлення 252-253.5 °С та 293-295 °С відповідно, які флуоресціюють в жовтій області спектру.

Подальший аміноліз ангідридів **2a** та **2b** 3-кратним надлишком β-аланіну в оцтовій кислоті призвів до отримання цільових 2-карбоксиетилнафталімідів з залишками піперидину та морфоліну в положеннях 4 та 5 (**3a, б**) (схема 1).

Вибір саме такої стадійності процесу – спочатку нуклеофільне заміщення атомів хлору в ангідриді **1a**, а потім аміноліз ангідридного фрагменту, а не навпаки, обумовлений більшим електроноакцепторним ефектом ангідридного фрагменту в порівнянні з N-заміщеним імідним фрагментом, завдяки чому нуклеофільне заміщення атомів хлору для ангідриду проходить швидше, ніж для іміду.

Отримані 2-карбоксиетилнафталіміди **3a** та **3b** є кристалічними речовинами помаранчевого кольору з температурами плавлення 230-232 °С та 250-252 °С відповідно, які мають флуоресценцію в жовтій області спектру.

Здійснити аналогічну послідовність реакцій для отримання N-карбоксиетилнафталіміду з 2-гідроксиетиламіногрупами в положеннях 4 та 5 не вдається, так як основним продуктом взаємодії 4,5-дихлоронафталенового ангідриду (**1a**) з етаноламіном є не продукт заміщення атомів хлору, а N-гідроксиетил-4,5-дихлоронафталімід – продукт реакції нуклеофільного приєднання первинного аміну по карбонільній групі ангідридного циклу. Тому синтез цільового продукту **5a** проводили з використанням наступної стадійності процесу: спочатку імідування дихлорозаміщеного нафталенового ангідриду амінокислотою, а потім заміщення атомів хлору на залишок первинного аміну (схема 1).

N-карбоксиетил-4,5-дихлоронафталімід (**4a**) був отриманий взаємодією 4,5-дихлоронафталенового ангідриду (**1a**) з 3-кратним надлишком β-аланіну в оцтовій кислоті. Нафталімід **4a** є кристалічною речовиною світло-жовтого кольору з температурою плавлення 254-256 °С.

Реакцію заміщення атомів хлору в сполуці **4a** на 2-гідроксиетиламіногрупу проводили в диметилсульфоксиді з використанням 20-кратного надлишку етаноламіну. Отриманий N-карбоксиетил-4,5-ди(2-гідроксиетиламіно)нафталімід **5a** є кристалічною речовиною жовтого кольору з температурою плавлення 120-122 °С, яка має флуоресценцію в жовтій області спектру.

Будова отриманих люмінофорів нафталімідного ряду була доведена методами ІЧ та ЯМР ¹H спектроскопії. В інфрачервоних спектрах нафталімідів **3a-б** та **5a** присутня широка смуга поглинання при ~3200-3300 см⁻¹, яка відповідає валентним коливанням зв'язку O–H карбоксильних груп. Для речовини **5a** 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 1700-1715 см⁻¹. Смути поглинання при 1660-1675 см⁻¹ відповідають валентним коливанням карбонільних груп імідного фрагменту. Смуга при 1620-1630 см⁻¹, яка спостерігається для іміду **5a** та відсутня в ІЧ спектрах імідів **3a-б**, відповідає деформаційним коливанням N–H зв'язків вторинних аміногруп.

Спектри ЯМР повністю підтверджують будову синтезованих сполук. Сигнали ароматичних протонів H^2 та H^3 в ЯМР спектрах дизаміщених імідів **3a-b** та **5a** проявляються в області 8.0-8.2 і 6.80-6.84 м.д. Сигнали протонів метиленових груп карбоксіетильної групи та замісників в положеннях 4 та 5 знаходяться в області 2.5-4.3 м.д. Сигнал протону карбоксіильної групи проявляється у вигляді широкого синглету в області 12.3-12.4 м.д.

Можливість використання отриманих *N*-карбоксіетилнафталімідів (**3a-b**, **5a**) як флуоресцентних зондів була показана на прикладі їх взаємодії з альбуміном – білком, який складає більше половини маси білків плазми крові та виконує в організмі різні функції, найбільш важлива з яких - зв'язування та доставка до печінки низькомолекулярних метаболітів, де відбувається їх переробка і виведення. Флуоресцентний зонд, на відміну від флуоресцентного мітчика, не утворює з білком нових ковалентних зв'язків, а взаємодіє з ним за рахунок гідрофобних та електростатичних сил, змінюючи при цьому свої оптичні характеристики (інтенсивність чи колір флуоресценції), що дає змогу вивчати властивості біологічних об'єктів.

Дослідження, проведені на синтезованих сполуках, показали, що в воді вони флуоресціюють слабо, а в водному розчині альбуміну інтенсивність їх флуоресценції збільшується в 14-22 разів, причому найбільше збільшення інтенсивності флуоресценції спостерігається для *N*-карбоксіетилнафталіміду з 2-гідроксиетиламіногрупами в положеннях 4 та 5 (**5a**) (рисунок, таблиця).

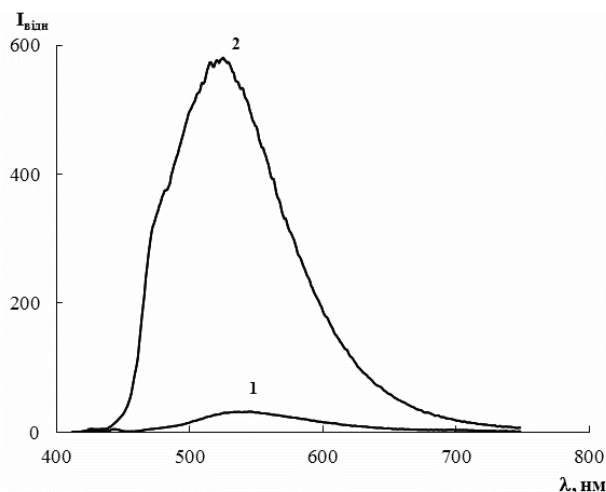


Рис. Спектри флуоресценції нафталіміду **5a** у воді (1) та у водному розчині альбуміну (2) ($c_{\text{альб}}=6$ мг/мл)

Fig. Fluorescence spectra of naphthalimide **5a** in water (1) and in aqueous solution of albumin (2) ($c_{\text{alb}}=6$ mg/ml)

Таблиця
Збільшення інтенсивності флуоресценції (I/I_0)
N-карбокситилнафталімідів 3а-б, 5а при зв'язуванні з альбуміном
Table
Fluorescence intensity increase of of N-carboxyethylnaphthalimides 3а-б, 5а
by their interaction with albumin

Номер сполуки	I/I_0
3а	17.2
3б	14.4
5а	22.1

Таким чином, синтезовані люмінофори (3а-б, 5а) достатньо добре реагують на присутність альбуміну в розчині та є перспективними для використання як флуоресцентні зонди на білки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Grabchev I., Konstantinova T. Synthesis of some polymerisable 1,8-naphthalimide derivatives for use as fluorescent brighteners // *Dyes and Pigments*. – 1997. – Vol. 33, N 3. – P. 197-203. [https://doi.org/10.1016/S0143-7208\(96\)00053-8](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(96)00053-8)
2. Martin E., Weigand R., Pardo A. Solvent dependence of the inhibition of intramolecular charge-transfer in N-substituted 1,8-naphthalimide derivatives as dye lasers // *J. Lumin.* – 1996. – Vol. 68, N 2-4. – P. 157-164. [https://doi.org/10.1016/0022-2313\(96\)00008-7](https://doi.org/10.1016/0022-2313(96)00008-7)
3. Siegers C., Olah B., Würfel U., Hohl-Ebinger J., Hinsch A., Haag R. Donor–acceptor-functionalized polymers for efficient light harvesting in the dye solar cell // *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*. – 2009. – Vol. 93, N 5. – P.552-563. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2008.11.038>
4. Lin H.H., Chan Y.C., Chen J.W., Chang C.C. Aggregation-induced emission enhancement characteristics of naphthalimide derivatives and their applications in cell imaging // *J. Mater. Chem.* – 2011. – Vol. 21, N 9. – P. 3170-3177. <http://dx.doi.org/10.1039/C0JM02942D>
5. Tu G., Zhou Q., Cheng Y., Geng Y., Wang L., Ma D., Jing X., Wang F. Synthesis and properties of polyfluorenes containing 1,8-naphthalimide moieties for white electroluminescence // *Synth. Met.* – 2005. – Vol. 152, N 1-3. – P. 233-236. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2005.07.236>
6. May B., Poteau X., Yuan D., Brown R.G. A study of a highly efficient resonance energy transfer between 7-N,N-diethylamino-4-methylcoumarin and 9-butyl-4-butylamino-1,8-naphthalimide. *Dyes and Pigments*. – 1999. – Vol. 42, N 1. – P. 79-84. [https://doi.org/10.1016/S0143-7208\(99\)00011-X](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(99)00011-X)
7. Panchenko P.A., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V. Fluorescent and colorimetric chemosensors for cations based on 1,8-naphthalimide derivatives: design principles and optical signalling mechanisms // *Russ. Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 83, N 2. – P. 155-182. <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n02ABEH004380>
8. Camacho M.A., Torres A.I., Gill M.E. Qualitative and Quantitative Determination of Two New Antitumor Agents from 1,8-Naphthalimides in Tablets // *Arzneimittel Forschung – Drug Research*, 1994, Vol. 44, N 5, P. 659-662.
9. Tan S., Yin H., Chen Z. Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 62, N 4. – P. 130-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039>

10. Федько Н.Ф., Анікін В.Ф., Ведута В.В. Синтез та властивості *N*-алкілнафталимідів з електронодонорними замісниками в положеннях 4 та 5 // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 39-44.
11. Федько Н.Ф., Шевченко М.В., Мокруха І.С., Ведута В.В. Синтез та властивості тетраоктиламонійних солей 4,5-дизаміщених нафталимідів // Вісник ОНУ. Хімія. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 77-85. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2\(66\).132047](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2(66).132047)

Стаття надійшла до редакції 28.04.2019

Н. Ф. Федько, В. Ф. Анікін, М. В. Шевченко, В. В. Станкевич
Одесский национальный университет имени И.И.Мечникова
ул. Дворянская, 2, 65026, Одесса; e-mail: nffedko@gmail.com

СИНТЕЗ N-КАРБОКСИЭТИЛНАФТАЛИМИДОВ С ОСТАТКАМИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ В ПОЛОЖЕНИЯХ 4 И 5

Синтезированы *N*-карбоксиэтилнафталимиды с остатками морфолина и пиперидина в положениях 4 и 5 ацилированием β -аланина 4,5-диморфолино- и 4,5-дипиперидино-нафталевыми ангидридами. *N*-карбоксиэтилнафталимиды с остатками этаноламина в положениях 4 и 5 получены ацилированием β -аланина 4,5-дихлоронафталевым ангидридом с последующим замещением атомов хлора на 2-гидроксиэтиламиногруппы. Показано, что интенсивность флуоресценции синтезированных соединений в водном растворе альбумина значительно увеличивается в сравнении с водой, что позволяет считать эти соединения перспективными для использования в качестве флуоресцентных зондов.

Ключевые слова: нафталевым ангидрид, нафталимид, нуклеофильное замещение, флуоресценция.

N. F. Fed'ko, V. F. Anikin, M. V. Shevchenko, V. V. Stankevych
I. I. Mechnikov Odessa National University, Department of Organic Chemistry,
Dvoryanskaya St. 2., Odessa, 65026, Ukraine; e-mail: nffedko@gmail.com

SYNTHESIS OF N-CARBOXYETHYLNAPHTHALIMIDES WITH FRAGMENTS OF PRIMARY AND SECONDARY AMINES IN POSITIONS 4 AND 5

New *N*-carboxyethyl-1,8-naphthalimides with fragments of morpholine and piperidine in positions 4 and 5 of naphthalene ring were synthesized by acylation of β -alanine with 4,5-dimorpholino- and 4,5-dipiperidino-1,8-naphthalic anhydrides in acetic acid. Corresponding 4,5-disubstituted naphthalic anhydrides were obtained by nucleophilic substitution of chlorine atoms in 4,5-dichloro-1,8-naphthalic anhydride on corresponding electron donating amino substituents using dimethyl sulfoxide as solvent. Starting 4,5-dichloro-1,8-naphthalic anhydride was obtained by oxidation of 4,5-disubstituted acenaphthene with sodium dichromate in acetic acid.

The same sequence of reactions can not be used for synthesis of *N*-carboxyethyl-1,8-naphthalimides with 2-hydroxyethylamino groups in positions 4 and 5 as the main product of reaction of 4,5-dichloro-1,8-naphthalic anhydride with ethanolamine is the product of

nucleophilic addition of primary amine to carbonyl group of anhydride cycle but not the product of chlorine atoms substitution. Thus N-carboxyethyl-4,5-di(2-hydroxyethylamino)-1,8-naphthalimide was obtained by acylation of β -alanine with 4,5-dichloro-1,8-naphthalic anhydride followed by chlorine atoms substitution in N-carboxyethyl-4,5-dichloro-1,8-naphthalimide.

The synthesized N-carboxyethylnaphthalimides with morpholino-, piperidino and 2-hydroxyethylamino groups in positions 4 and 5 are orange crystal substances with yellow fluorescence. Their structure was confirmed by IR and NMR ^1H spectroscopy.

The obtained fluorophores have weak fluorescence in aqueous solutions but their fluorescence increases 14-22 times by addition of albumin, so they can be considered as perspective substances for their further research as fluorescent probes for proteins.

Keywords: naphthalic anhydride, naphthalimide, nucleophilic substitution, fluorescence.

REFERENCES

1. Grabchev I., Konstantinova T. *Synthesis of some polymerisable 1,8-naphthalimide derivatives for use as fluorescent brighteners*. Dyes and Pigments, 1997, vol. 33, no 3, pp. 197-203. [https://doi.org/10.1016/S0143-7208\(96\)00053-8](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(96)00053-8)
2. Martin E., Weigand R., Pardo A. *Solvent dependence of the inhibition of intramolecular charge-transfer in N-substituted 1,8-naphthalimide derivatives as dye lasers*. J. Lumin., 1996, vol. 68, no 2-4, pp. 157-164. [https://doi.org/10.1016/0022-2313\(96\)00008-7](https://doi.org/10.1016/0022-2313(96)00008-7)
3. Siegers C., Olah B., Würfel U., Hohl-Ebinger J., Hinsch A., Haag R. *Donor-acceptor-functionalized polymers for efficient light harvesting in the dye solar cell*. Sol. Energy Mater. Sol. Cells., 2009, vol. 93, no 5, pp. 552-563. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2008.11.038>
4. Lin H.H., Chan Y.C., Chen J.W., Chang C.C. *Aggregation-induced emission enhancement characteristics of naphthalimide derivatives and their applications in cell imaging*. J. Mater. Chem., 2011, vol. 21, no 9, pp. 3170-3177. <http://dx.doi.org/10.1039/C0JM02942D>
5. Tu G., Zhou Q., Cheng Y., Geng Y., Wang L., Ma D., Jing X., Wang F. *Synthesis and properties of polyfluorenes containing 1,8-naphthalimide moieties for white electroluminescence*. Synth. Met., 2005, vol. 152, no 1-3, pp. 233-236. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2005.07.236>
6. May B., Poteau X., Yuan D., Brown R.G. *A study of a highly efficient resonance energy transfer between 7-N,N-diethylamino-4-methylcoumarin and 9-butyl-4-butylamino-1,8-naphthalimide* // Dyes and Pigments, 1999, vol. 42, no 1, pp. 79-84. [https://doi.org/10.1016/S0143-7208\(99\)00011-X](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(99)00011-X)
7. Panchenko P.A., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V. *Fluorescent and colorimetric chemosensors for cations based on 1,8-naphthalimide derivatives: design principles and optical signalling mechanisms*. Russ. Chem. Rev., 2014, vol. 83, no 2, pp. 155-182.
8. Camacho M.A., Torres A.I., Gill M.E. *Qualitative and Quantitative Determination of Two New Antitumor Agents from 1,8-Naphthalimides in Tablets*. Arzneimittel Forschung – Drug Research, 1994, vol. 44, no 5, pp. 659-662.
9. Tan S., Yin H., Chen Z. *Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation*. Eur. J. Med. Chem., 2013, vol.62, no 4, pp. 130-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.039>
10. Fed'ko N. F., Anikin V.F., Veduta V.V. *Synthesis and properties of N-alkylnaphthalimides with N- and O-electron donating substituents in the positions 4 and 5*. J. Org. Pharm. Chem., 2009, vol. 7, no 3, pp. 39-44 (in Ukrainian).
11. Fed'ko N. F., Shevchenko M.V., Mokrukha I.S., Veduta V.V. *Synthesis and properties of tetraoctylammonium salts of 4,5-disubstituted naphthalimides*. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2018, vol. 23, no 2, pp.77-85 [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2\(66\).132047](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2018.2(66).132047). (in Ukrainian).