

# Sinteza funkcionalnih derivata 1,8-naftalimida

---

Čeke Trišler, Aleksandar

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:417180>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku - Odjel za kemiju  
Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Aleksandar Čeke Trišler

# **SINTEZA FUNKCIONALNIH DERIVATA 1,8-NAFTALIMIDA**

Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Aleksandar Sečenji

Osijek, 2024.

Naziv sveučilišta: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju

Naziv studija: Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Znanstvena grana: Organska kemija

## SINTEZA FUNKCIONALNIH DERIVATA 1,8-NAFTALIMIDA

Aleksandar Čeke Trišler

**Rad je izrađen na :** Sveučilištu u Osijeku – Odjel za kemiju

**Mentor :** doc. dr. sc. Aleksandar Sečenji

**Sažetak :** U okviru ovoga završnog rada opisan je pokušaj pripreme naftalimidnog derivata, spoja (2) s ciljem njegove primjene u detekciji sumporovodika ( $H_2S$ ). Za pripremu ciljnog spoja (2) predložen je sintetski put koji se sastoji od dva sintetska koraka. Kao polazni spoj korišten je 4-brom-1,8-naftalanhidrid. Prvi reakcijski korak podrazumijevao je uvođenje azidne skupine u osnovnu naftalanhidridnu strukturu, odnosno pripremu spoja 1, kao receptora odgovornog za prepoznavanje analita ( $H_2S$ ). Spoj 1 uspješno je pripremljen reakcijom 4-brom-1,8-naftalanhidrida i natrijeva azida ( $NaN_3$ ) u suhom dimetilformamidu (DMF). Struktura spoja pretpostavljena je FTIR spektroskopijom. S ciljem pripreme odgovarajućeg naftalimidnog derivata, spoja 2, spoj 1 podvrgnut je adicijskog-eliminacijskoj reakciji s dodecilaminom u etanolu kao otapalu zagrijavanjem uz povratno hladilo. Dobivenu smjesu produkata pokušalo se razdvojiti kromatografijom na stupcu uz sustav otapala etil-acetat/heksan, 1:1. Kromatografijom na stupcu razdvojene su dvije glavne frakcije koje fluoresciraju pod UV lampom (365 nm) žutom i plavom bojom. Na temelju IR spektroskopije zaključeno je kako niti jedna od razdvojenih frakcija ne odgovara planiranoj strukturi spoja 2.

**Ključne riječi :** 4-brom-1,8-naftalanhidrid; fluorescentne probe; naftalimid; sumporovodik.

**Jezik izvornika :** hrvatski jezik

**Završni rad obuhvaća :** 31 stranica, 29 slika i 15 literaturnih navoda

**Rad prihvaćen :** 16.09.2024.

**Stručno povjerenstvo za ocjenu rada :**

1. izv.prof.dr.sc. Martina Medvidović-Kosanović, predsjednica
2. doc.dr.sc. Aleksandar Sečenji, mentor i član
3. izv.prof.dr.sc. Tomislav Balić, član
4. izv.prof.dr.sc. Vlatka Gvozdić, zamjena člana

**Rad je pohranjen :** Knjižnica Odjela za kemiju,  
Kuhačeva 20, 31000 Osijek  
Repozitorij Odjela za kemiju, Osijek

University Name: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek – Department of Chemistry**

Name of study programme: **University Undergraduate study programme in Chemistry**

**Scientific area:** Natural sciences

**Scientific field:** Chemistry

**Scientific branch:** Organic chemistry

### Synthesis of functional derivatives of 1,8-naphthalimide

Aleksandar Čeke Trišler

**The paper was created on:** Department of Chemistry

**Supervisor:** Aleksandar Sečenji, PhD, assoc.

**Abstract:** In this thesis, we describe an experiment to prepare a naphthalimide derivative, a compound of formula (2), to detect hydrogen sulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ). A synthetic route consisting of two synthetic steps has been proposed for the preparation of the target compound (2). 4-bromo-1,8-naphthalene anhydride was used as the starting compound. The first reaction step was the introduction of an azide group into the basic structure of the naphthalene hydride, i.e. the preparation of compound (1) as the receptor responsible for the recognition of the analyte ( $\text{H}_2\text{S}$ ). Compound (1) was successfully prepared by reacting 4-bromo-1,8-naphthalene anhydride with sodium azide ( $\text{NaN}_3$ ) in dry dimethylformamide (DMF). The structure of compound (I) was suggested by FTIR spectroscopy. In order to prepare the corresponding naphthalimide derivative, compound (2), compound (1) was subjected to an addition-elimination reaction in ethanol in solvent under refluxing refrigeration. The resulting product mixture was separated using a 1:1 ethyl acetate/hexane solvent mixture by column chromatography. Column chromatography was used to separate the two main fractions, which showed yellow and blue fluorescence under UV light (365 nm). Based on IR spectroscopy, it was concluded that neither of the separated fractions corresponded to the designed structure of compound 2.

**Keywords:** 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride; fluorescent probe; naphthalimide; hydrogen sulfide.

**Original language:** Croatian language

**Thesis includes:** 31 pages, 29 figures and 15 references

**Thesis accepted:** 16.09.2024.

Reviewers:

1. Martina Medvidović-Kosanović, PhD, associate prof., president of the board
2. Aleksandar Sečenji, PhD, assistant prof., mentor and member of the board
3. Tomislav Balić, PhD, associate prof., member of the board
4. Vlatka Gvozdić, PhD, associate prof., substitute member

**Thesis deposited in:** Library of the Department of Chemistry,  
Ulica Franje Kuhača 20, Osijek,  
Repository of the Department of Chemistry, Osijek

## Sadržaj:

1.	Uvod .....	5
2.	Literaturni pregled .....	6
2.1	1,8-naftalimid .....	6
2.1.1	Osnovna kemijska svojstva i primjena 1,8-naftalimida.....	6
2.1.2	Sinteza 1,8-naftalimida iz naftalanhidrida kao polaznog spoja .....	6
2.2	Funkcionalni derivati 1,8-naftalimida .....	8
2.2.1	Upotreba kao lijekovi .....	8
2.2.1.1	Poliaminski derivati 1,8-naftalimida .....	8
2.2.1.2	Tiazolski derivati 1,8-naftalimida .....	9
2.2.1.3	Derivati 1,8-naftalimida: benzimidazoli, benzotiazoli, cinamidi i akridinski hibridi.....	9
2.2.1.4	N-supstituirani derivati 1,8-naftalimida .....	10
2.2.1.5	Derivati 1,8-naftalimida s aromatskim prstenovima .....	11
2.2.2	Upotreba kao fluorescentni indikatori .....	12
2.2.2.1	Detekcija iona.....	12
2.2.2.2	Detekcija malih molekula.....	14
2.2.2.3	Detekcija bioloških molekula .....	14
2.2.2.4	Primjena u biološkom oslikavanju (eng. bioimaging).....	14
2.2.2.5	Primjena derivata 1,8-naftalimida za dobivanje materijala specifičnih svojstava.....	14
3.	Eksperimentalni dio.....	16
3.1	Planirane modifikacije.....	16
3.2	Materijali i metode .....	17
3.2.1	Kemikalije .....	17
3.2.2	Metode karakterizacije .....	18
3.3	Priprava derivata 1,8-naftalimida .....	18
3.3.1.	Priprava 4-azido-1,8-dodecilnaftalimida (spoj 1).....	18
3.3.2.	Pokušaj pripreve spoja 2.....	19
3.3.3.	Pročišćavanje nastalih produkata .....	20
4.	Rezultati i rasprava.....	24
4.1	Reakcija 4-Brom-1,8 naftalanhidrida s $\text{NaN}_3$ .....	24
4.2	Reakcija 4-azid-1,8 naftalanhidrida s dodecil aminom .....	25
5.	Zaključak .....	29
6.	Literatura .....	30

## 1. Uvod

1,8-naftalimid je kemijski spoj koji dolazi u čvrstom stanju. Zbog svojeg jakog intenziteta fluorescencije koristi se kao boja i kao fluorescentna proba. Osim 1,8-naftalimida, literaturno su opisani strukturno različiti derivati 1,8-naftalimida. Zbog svojih fluorescentnih svojstava našli su primjene kao boje i fluorescirajuće tvari, a također se koriste i u izradi materijala kao što su organske diode koje emitiraju svjetlost (eng. *Organic Light Emitting Diode*, OLED). Pojedini derivati 1,8-naftalimida pokazuju i ljekovita svojstva zbog toga što djeluju na tumorske stanice i na način da ih tako da njihove molekule interkaliraju s određenim dušikovim bazama DNA molekula te na taj način sprječavaju proliferaciju tumorskih stanica. Nadalje, određeni derivati 1,8-naftalimida koriste se i za detekciju iona te raznih velikih i malih molekula, kao i za vizualizaciju stanica (eng. *bioimaging*). Također, provode se i istraživanja novih derivata 1,8-naftalimida za ostale korisne primjene.

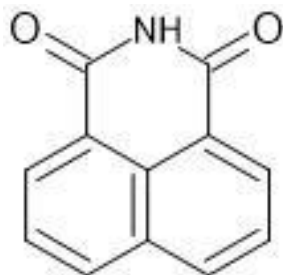
Cilj ovog završnog rada uključio je pokušaj pripreme naftalimidnog derivata koji će se u nastavku ovoga istraživanja koristiti za detekciju sumporovodika ( $H_2S$ ). Ciljni produkt dizajniran je na način da bi u svojoj strukturi trebao posjedovati azidnu skupinu, kao receptor odgovoran za prepoznavanje analita ( $H_2S$ ), naftalimidni sustav kao fluorofor, te alkilni lanac na dušikovom atomu naftalimidnog sustava čime se omogućava modifikacija fizikalno-kemijskih svojstava potencijalne fluorescentne probe. Uvođenjem alkilne podjedinice na dušikov atom osnovnog naftalimidnog sustava povećava se lipofilnost ciljnog spoja čime se u konačnici onemogućava prolaznost spoja kroz biomembranu stanica. Na ovaj način moguće je pratiti otpuštanje i unošenje  $H_2S$  u organizam, odnosno moguće je razlikovati endogeni i egzogeni  $H_2S$ .

## 2. Literaturni pregled

### 2.1 1,8-naftalimid

#### 2.1.1 Osnovna kemijska svojstva i primjena 1,8-naftalimida

1,8-naftalimid (Slika 1) je kemijski spoj koji se pri sobnoj temperaturi nalazi u čvrstom stanju te dolazi u obliku praha čija boja može biti bijela, žuta i narančasta. Literaturna temperatura tališta 1,8-naftalimida je 299-300 °C, grubo procijenjena temperatura vrelišta navedenog spoja je 334,29 °C, a grubo procijenjena gustoća je 1,2292 g/cm<sup>3</sup>. 1,8-naftalimid je kemijski spoj koji nije topljiv u vodi [1].



Slika 1. Struktura 1,8-naftalimida.

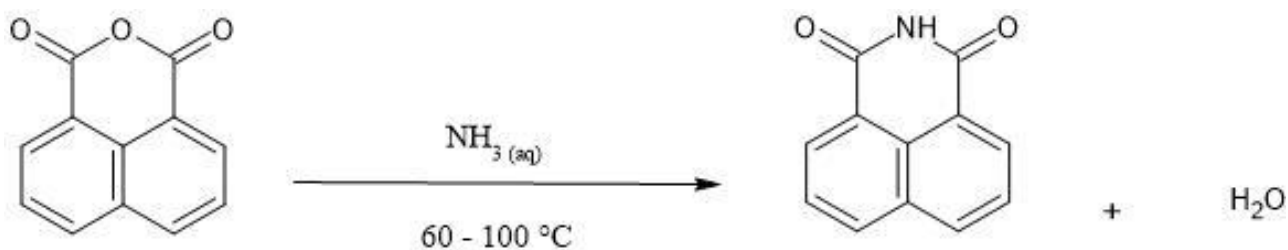
1,8-naftalimid koristi se kao boja i fluorescirajuća tvar. Svoju primjenu pronašao je u različitim granama kemije zbog izvrsnih svojstava fotostabilnosti, strukturne fleksibilnosti i visokog intenziteta fluorescencije. 1,8-naftalimid i njegovi derivati upravo se zbog ovih svojstava koriste kao senzori iona, u prepoznavanju molekula, a svoju primjenu našli su i u raznim materijalima [2].

#### 2.1.2 Sinteza 1,8-naftalimida iz naftalanhidrida kao polaznog spoja

Postoje različiti načini sinteze 1,8-naftalimida. U početku, 1,8-naftalimid je sintetiziran reakcijom 1,8-naftalanhidrida i amonijaka iz koncentrirane vodene otopine. Nedostatak ove

metode bio je taj da se reakcija morala provoditi u autoklavu pri visokom tlaku i temperaturi, a reakcijom se oslobađala velika količina neizreagirano amonijaka prilikom otpuštanja otpadnih ostataka u okoliš, zbog korištenja koncentrirane vodene otopine amonijaka u velikom suvišku [3]. Također, 1,8-naftalimid se može sintetizirati i reakcijom 1,8-naftalanhidrida i plinovitog amonijaka, ali za ovu reakciju također su potrebni visoki tlak i temperatura. Produkt dobiven ovakvom metodom često nije bio potpuno čist [3]. Osim toga, 1,8-naftalimid također se može sintetizirati i reakcijom 1,8-naftalanhidrida i uree gdje su reaktanti otopljeni u ksilenu, a reakcijska smjesa se refluksira. Glavni nedostatak ove metode je da se u sintezi koristi štetno organsko otapalo [3].

Postoje i drugi načini sinteze 1,8-naftalimida, no glavni korišteni sintetski put gdje se dobiju velike količine čistog produkta je taj koji se sastoji od reakcije 1,8-naftalanhidrida s amonijakom iz razrijeđene vodene otopine amonijaka (Slika 2.). 1,8-naftalanhidrid otopi se u razrijeđenoj vodenoj otopini amonijaka i reakcijska smjesa se miješa pri atmosferskom tlaku i temperaturi 60 - 100 °C u vremenu 1,5 - 2 sata. Pri tome je amonijak dodan u 1,0 - 3,5 mola suviška u odnosu na 1,8-naftalanhidrid. Nakon miješanja i zagrijavanja produkt se izolira filtracijom, a na kraju se ispere vodom do neutralne pH vrijednosti filtrata. Ova metoda pokazuje velika iskorištenja i čistoću produkta, a uklonjeni su nedostaci prethodnih sintetskih putova [3].



Slika 2. Industrijska sinteza 1,8-naftalimida. [3]



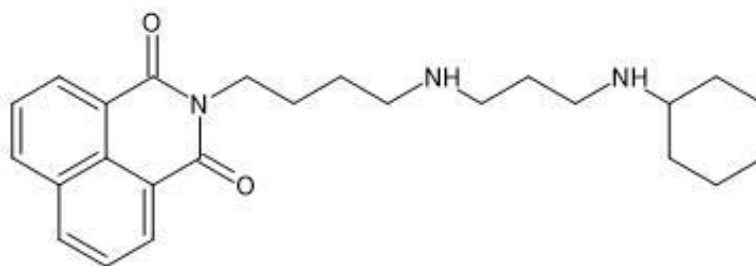
## 2.2 Funkcionalni derivati 1,8-naftalimida

### 2.2.1 Upotreba kao lijekovi

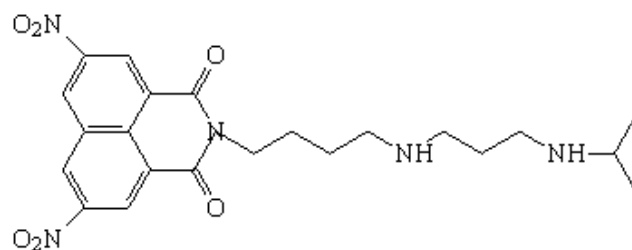
1,8-naftalimid i njegovi derivati imaju sposobnost snažnog vezanja s DNA molekulama što dovodi do smrti tumorskih stanica. Navedena sposobnost vezanja uključuje elektrostatske i hidrofobne interakcije što u konačnici rezultira razmatanjem, produljenjem ili ukrućivanjem molekule DNA [4].

#### 2.2.1.1 Poliaminski derivati 1,8-naftalimida

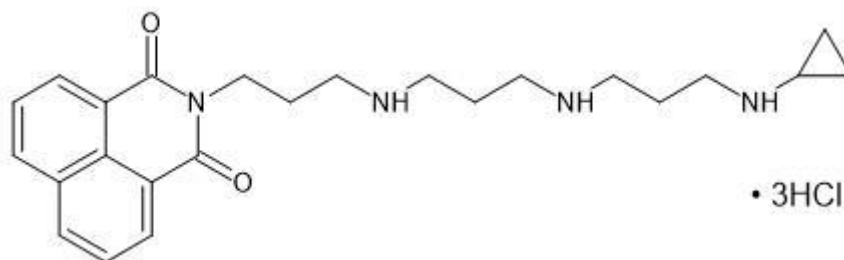
Provedena su istraživanja različitih poliaminskih derivata 1,8-naftalimida i ispitana je njihova antiproliferativna aktivnost na različite tumorske stanične linije. Različite studije su ispitivale kako modifikacije u strukturi spojeva, poput duljine poliaminskog lanca, tipa alkilne skupine ili uvođenja različitih funkcionalnih skupina, utječu na njihovu citotoksičnost i selektivnost prema određenim stanicama. Spojevi s ciklopropilnom skupinom, duljim razmakom između skupina, ili specifičnim aaminskim i amidnim vezama pokazali su značajnu aktivnost, a neki su inducirali apoptozu putem mehanizama poput oštećenja DNK i disfunkcije mitohondrija. Ključni spojevi poput I (Slika 3), II (Slika 4), i III (Slika 5) pokazali su obećavajuću citotoksičnu aktivnost i selektivnost prema određenim vrstama stanica raka. Rezultati ovih istraživanja podržavaju daljnji razvoj ovih spojeva kao potencijalnih antikancerogenih lijekova [4].



Slika 3. Struktura spoja I [4].



Slika 4. Struktura spoja II [4].



Slika 5. Struktura spoja III [4].

#### 2.2.1.2 Tiazolski derivati 1,8-naftalimida

Shankaraiah i suradnici [5] su izvijestili o citotoksičnom djelovanju novih derivata 1,2,3-triazol-naftalimida/ftalimida na stanice raka linija A549, PC-3, MCF-7, HeLa i RPE1. Koristio se doksorubicin kao standard. Općenito, svi testirani spojevi pokazali su umjerenu do slabu aktivnost u usporedbi s doksorubicinom, a spojevi koji sadrže planarnu ftalimidnu ili 1,8-naftalimidnu skupinu pokazali su umjerenu aktivnost. Spoj koji sadrži 1,8-naftalimidni strukturni motiv i triazolnu skupinu povezanu putem alkilne poveznice od četiri ugljikova atoma pokazao je dobru aktivnost djelujući na staničnu liniju A549 ( $IC_{50} = 7,60 \mu M$ ). Osim toga, primijećeno je postupno povećanje viskoznosti CT DNK dodatkom derivata 1,8-naftalimida na kojega su vezane različite imidne skupine ovisno o koncentraciji. Ova činjenica sugerira vezanje ovih molekula na DNK putem interkalacije. Štoviše, studije bojanja s 4',6-diamidino-2-fenilindolom (DAPI) i akridin narančastim/etidij bromidom (AO/EB) jednog spoja s dvije naftalimidne jezgre u A549 stanicama pokazale su kondenzirane jezgre što ukazuje na smrt stanica [4].

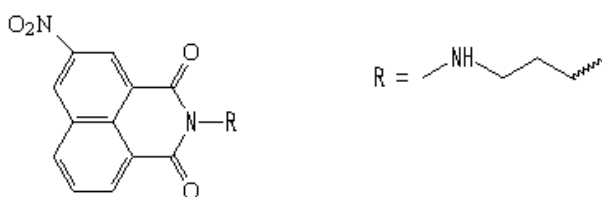
#### 2.2.1.3 Derivati 1,8-naftalimida: benzimidazoli, benzotiazoli, cinamidi i akridinski hibridi

Provedena su istraživanja antikancerogene aktivnosti različitih derivata naftalimida, uključujući benzimidazol, benzotiazol, cinamid i akridinske hibride. Derivati s aromatskim

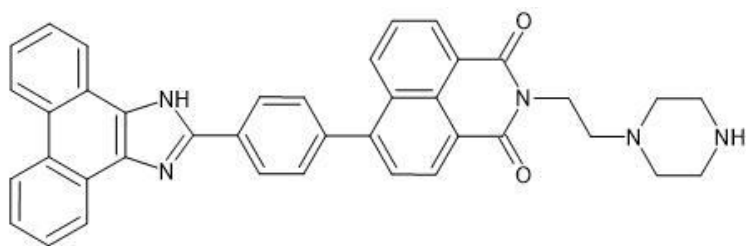
supstituentima pokazali su bolju citotoksičnost nego alkilni derivati. Određeni benzimidazolni, benzotiazolni, cinamidni i akridinski derivati 1,8-naftalimida pokazali su značajnu aktivnost na različitim ljudskim staničnim linijama raka. Studije su pokazale da ovi spojevi interkaliraju s DNA, uzrokujući promjene u strukturi DNA i inhibiciju enzimskih aktivnosti, što pridonosi njihovom antikancerogenom učinku. Nadalje, spojevi su pokazali različitu učinkovitost i selektivnost u inhibiciji rasta stanica raka, uz potencijal za razvoj kao terapijski agensi. [4]

#### 2.2.1.4 N-supstituirani derivati 1,8-naftalimida

Xin i suradnici [6] proveli su istraživanja koja su podrazumijevala proučavanje antiproliferativne aktivnosti i interakcije s DNA različitih N-supstituiranih derivata 1,8-naftalimida. Rezultati istraživanja pokazali su da su spojevi s fleksibilnim lancem na atomu dušika pokazali poboljšanu aktivnost, s primjerom derivata IV (Slika 6) koji je imao nižu toksičnost u usporedbi s mitonafidom i mogao je inducirati oštećenje DNA. Singh i suradnici [7] proučili su naftalimid-fenantro[9,10-d]imidazolne derivate i otkrili da su neki spojevi poput V (Slika 7.) imali visoku aktivnost na različite stanične linije raka, te su pokazali interakciju s DNA putem djelomične interkalacije. Wang i suradnici [8] istraživali su stilne boje na bazi 1,8-naftalimida i otkrili da su neki spojevi pokazali visoku citotoksičnost prema specifičnim DNA strukturama poput G-kvadrupleksa. Gilbert i suradnici [9] prijavili su iznimnu aktivnost derivata 2-(2-aminofenil)-1H-benzo[de]izokinolin-1,3(2H)-diona na ljudske stanice raka dojke, s visokim inhibicijskim svojstvima i selektivnošću prema staničnim linijama raka dojke [4].



Slika 6. Struktura spoja IV [4].

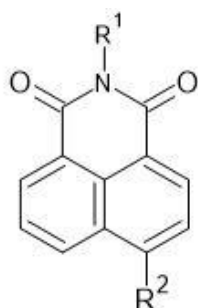


Slika 7. Struktura spoja V [4].

#### 2.2.1.5 Derivati 1,8-naftalimida s aromatskim prstenovima

Istraženi su različiti derivati 1,8-naftalimida koji su zamijenjeni aromatskim prstenovima i njihova antikancerogena aktivnost. Johnson i suradnici [10] izvijestili su da su aminonaftalimidni hibridi mitoksantrona i amonafida pokazali toksičnost u rasponu koncentracija od 14 do 97  $\mu\text{M}$  u djelovanju na K562 i MCF-7 stanične linije. Pri tome su spojevi VI i VII (Slika 8.) bili najaktivniji, s VI koji je bio najaktivniji nakon 24 sata, a VII nakon 72 sata. Ovi spojevi također su pokazali potencijal kao fluorescentne sonde za bojanje živih stanica. Rad i suradnici [11] pripravili su derivat 1,8-naftalimida s  $\beta$ -laktamom koji je pokazao dobru aktivnost pri djelovanju na staničnu liniju HepG2, s dokazima o interkalaciji s DNA molekulom. Potvrda je dobivena UV-VIS spektroskopijom.

Tomczy i suradnici [12] proučavali su 1,8-naftalimidne derivate s različitim hidroksialkil aminom i otkrili da su određeni nitroderivati najaktivniji. Yildiz i suradnici [13] istraživali su tri nova derivata 1,8-naftalimida koji u sastavu sadrže kvaternu amonijevu sol i otkrili da su neki od njih pokazali bolju aktivnost pri djelovanju na stanice MDA-MB-231 u usporedbi s cisplatinom. Dokazi o snažnoj interakciji navedenih spojeva s DNA dobiveni su pomoću UV-Vis spektroskopije. [4]



21 a)  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $R_2 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$

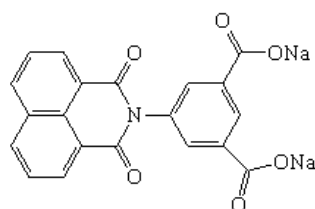
21 c)  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{HN}(\text{CH}_3)$

Slika 8. Spojevi VI i VII [4].

## 2.2.2 Upotreba kao fluorescentni indikatori

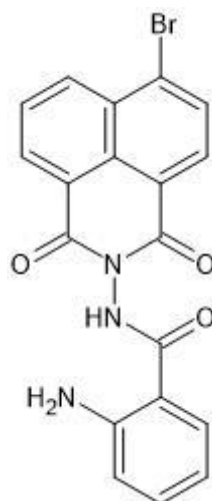
### 2.2.2.1 Detekcija iona

Ioni imaju ključnu ulogu u fiziološkim procesima. Željezo ( $\text{Fe}^{3+}$ ) je neophodno za prijenos elektrona i oksido-redukcijske procese, ali višak može uzrokovati bolesti poput raka jetre i neuroloških poremećaja. Derivati 1,8-naftalimida koriste se za otkrivanje raznih iona, uključujući toksične teške metale poput žive ( $\text{Hg}^{2+}$ ). Primjerice, razvijeni su senzori koji mijenjaju fluorescentna svojstva kada dođu u kontakt sa živom, omogućujući rano otkrivanje čak i niskih koncentracija ovog toksičnog metala. Slika prikazuje kemijsku strukturu senzora za detekciju  $\text{Fe}^{3+}$  iona (Slika 9) [2].



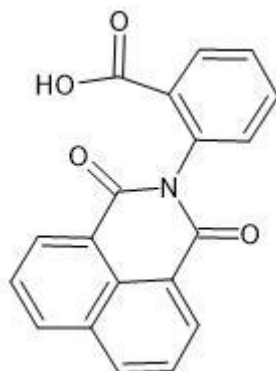
Slika 9. Kemijska struktura senzora za detekciju  $\text{Fe}^{3+}$  iona [2].

Osim senzora za  $\text{Fe}^{3+}$ , razvijeni su i senzori za  $\text{Al}^{3+}$  ione na bazi 1,8-naftalimida. Na primjer, Sahoo i suradnici [14] razvili su senzor visoke selektivnosti koji detektira  $\text{Al}^{3+}$  uz promjenu boje iz svijetlo smeđe u bezbojnu i fluorescencijsko "uključivanje". Ovaj senzor pokazuje visoku osjetljivost s graničnom vrijednošću detekcije (LOD) od  $1,52 \times 10^{-7}$  mol/dm<sup>3</sup>. Senzor za  $\text{Al}^{3+}$  prikazan je na slici 10 [2].



Slika 10. Kemijska struktura senzora za detekciju  $\text{Al}^{3+}$  iona [2].

Razmatra se važnost detekcije aniona, kao što su  $\text{F}^-$  (fluorid) i  $\text{CN}^-$  (cijanid), zbog njihove uloge u okolišu i biološkim sustavima. Razvijeni su specifični fluorescentni senzori za selektivnu detekciju ovih aniona s visokom osjetljivošću. Na primjer, Wei i sur. [15] opisali su senzor koji pokazuje "uključeno-isključeno-uključeno" fluorescentni odgovor za  $\text{CN}^-$ , s graničnom vrijednošću detekcije (LOD) od  $2,6 \times 10^{-10} \text{ mol/dm}^3$ . Struktura ovog senzora prikazana je na slici 11 [2].



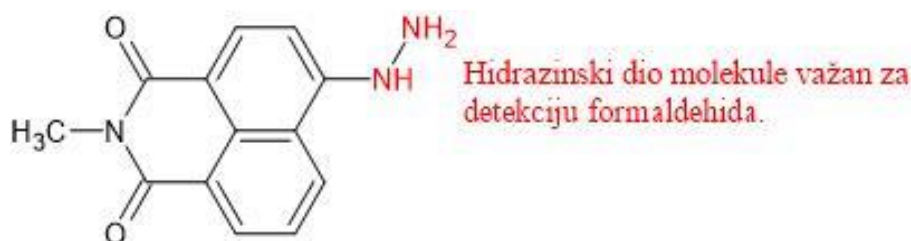
Slika 11. Senzor za detekciju  $\text{CN}^-$  iona [2].

Istraživanja ističu potrebu za razvojem senzora s boljom biokompatibilnošću, posebno onih koji rade u vodenim otopinama. Na primjer, razvijaju se novi derivati 1,8-naftalimida koji su topljivi u vodi i pokazuju visoku specifičnost prema ionima poput  $\text{Fe}^{3+}$  i  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Fokus je na

poboljšanju selektivnosti i proširenju spektra detektiranih molekula, s ciljem primjene u medicinskoj dijagnostici i terapijama [2].

#### 2.2.2.2 Detekcija malih molekula

1,8-naftalimid može se koristiti za detekciju različitih malih signalnih molekula. Njegovi derivati su fluorescentni senzori za detekciju slijedećih molekula: a) vodikovog peroksida ( $H_2O_2$ ), b) formaldehida (HCHO) (Slika 12), c) poliaromatskih nitro spojeva, d) pikrinske kiseline, e) fozgena i trifozgena [2].



Slika 12. Senzor za detekciju molekula formaldehida (HCHO) [2].

#### 2.2.2.3 Detekcija bioloških molekula

Glikoproteini, lipoproteini te proteini koji se nalaze u jezgri stanice i drugi kemijski spojevi važni su sastojci živih organizama. Njihovo kretanje i promjena u organizmu važni su za praćenje životnih funkcija poput metabolizma, rasta te razvoja živog organizma. U novije vrijeme fluorescencija, kao metoda za detekciju biomolekula, dobila je veliku pažnju zbog visokih zahtjeva u kliničkoj dijagnostici [2].

#### 2.2.2.4 Primjena u biološkom oslikavanju (eng. bioimaging)

1,8-naftalimid i njegovi derivati koriste se za vizualizaciju stanica, posebno za vizualizaciju unutar živih stanica. Na primjer, razvijeni su fluorescentni senzori koji se vežu za specifične stanične strukture ili molekule, omogućujući praćenje staničnih procesa kao što su apoptoza i proliferacija u stvarnom vremenu. Ovi senzori mogu također biti dizajnirani da reagiraju na specifične biološke molekule, omogućavajući dijagnostiku bolesti kao što je rak [2].

#### 2.2.2.5 Primjena derivata 1,8-naftalimida za dobivanje materijala specifičnih svojstava

Derivati 1,8-naftalimida pokazali su potencijal za upotrebu novih materijala sa specifičnim svojstvima. Dobiveni materijali uključuju senzorske gelove te fluorescentne fotokromatske

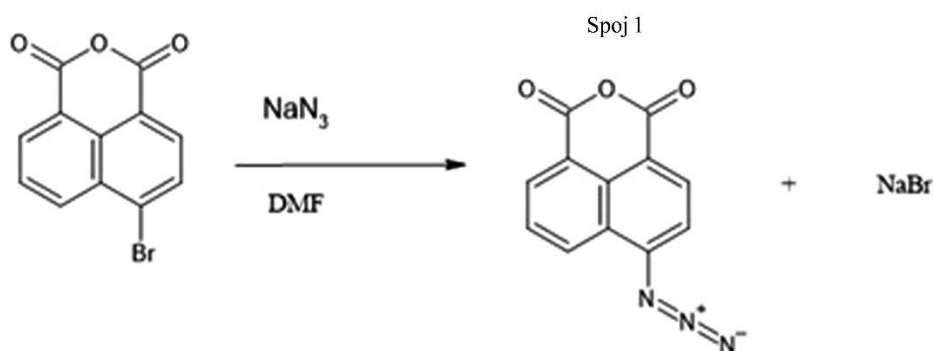
materijale. Neki derivati 1,8-naftalimida mogu se koristiti za primjenu u organskim svjetlosno - emitirajućim diodama (OLED) kao i u fotonaponskim ćelijama, a nalaze primjenu i u kliničkoj medicini [2].



### 3. Eksperimentalni dio

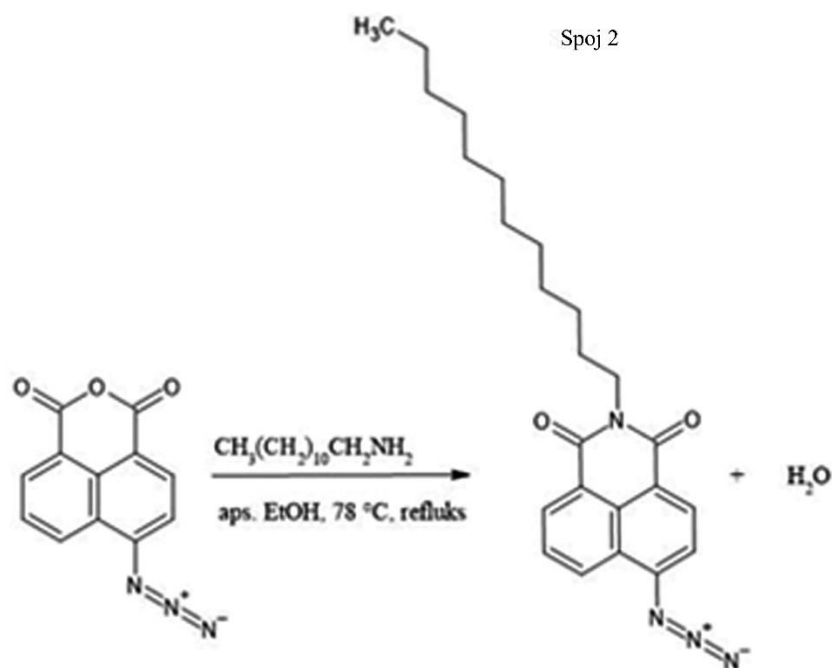
#### 3.1 Planirane modifikacije

Cilj eksperimentalnog dijela je bio dobiti derivat 1,8-naftalimida koji na ugljiku 4 sadrži azidnu skupinu i dodecilni ugljikovodični lanac na imidnom dušiku. U prvom koraku je na 4-bromo-1,8-naftalanhidridu cilj bio brom zamijeniti azidnom skupinom u reakciji nukleofilne aromatske supstitucije (NAS). Reaktant u ovoj kemijskoj reakciji je uz 4-bromo-1,8-naftalanhidrid i natrijev azid ( $\text{NaN}_3$ ). Korišteno otapalo je bezvodni N,N-dimetilformamid (DMF). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici 2 sata.



Slika 13. Reakcija zamjena bromidne skupine 4-brom-1,8-naftalanhidrida azidnom skupinom NAS mehanizmom i nastajanje Spoja 1.

Sljedeći korak je reakcija nastajanja imida s prethodnom azidnom skupinom i dodavanje dodecilnog ugljikovodičnog lanca na imidni dušik u molekuli. Kao reaktanti reakcije korišteni su azidni derivat 1,8-naftalanhidrida dobiven u prethodnoj reakciji i dodecilamin. Kao otapalo korišten je apsolutni etanol. Reakcijska smjesa refluksirana je 24 sata uz miješanje magnetskom miješalicom na vodenoj kupelji.



Slika 14. Reakcija sinteze krajnjeg planiranog imidnog produkta (Spoj 2).

## 3.2 Materijali i metode

### 3.2.1 Kemikalije

Za izradu eksperimentalnog dijela završnog rada korišteni su slijedeći spojevi i otapala. Sve korištene kemikalije bile su analitičke čistoće.

- 4-bromo-1,8-naftalanhidrid (Sigma-Aldrich)
- Natrijev azid (BDH Prolabo)
- Dodecilamin (Thermo Scientific)
- Bezvodni N,N-dimetilformamid (DMF, Across Organics)
- Apsolutni etanol (Carlo Erba Reagents)
- Silikagel (Silica 60, 0,063-0,5 mm, Macherey-Nagel Gmbh)
- Heksan (BDH Prolabo)
- Etil-acetat (Across organics)
- Aceton (BDH Prolabo)

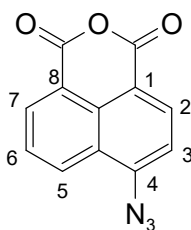
### 3.2.2 Metode karakterizacije

Promjene strukture polaznih spojeva i produkata određivali smo pomoću FTIR spektroskopije. FTIR spektri snimljeni su pomoću Shimadzu FTIR 8400S u području 4000-400 cm<sup>-1</sup>, metodom difuzijske reflektancije (Shimadzu DRS-8000A.). Otopina uzorka u acetonu nakapana je na odvagano količinu KBr-a (50 mg) i osušena na sobnoj temperaturi (24 sata).

### 3.3 Priprava derivata 1,8-naftalimida

#### 3.3.1. Priprava 4-azido-1,8-dodecilnaftalimida (spoj 1)

Izvagano je 100 mg 4-bromo-1,8-naftalanhidrida, koji je potom otopljen u 3ml bezvodnog N,N-dimetilformamida u okrugloj tikvici. Izvagan je i natrijev azid u suvišku od 3 mola u odnosu na 4-bromo-1,8-naftalanhidrid (0,0704 g). Za miješanje otopine korištena je magnetska miješalica. Potom je u otopinu anhidrida dodavan izvagani natrijev azid u 3 obroka. Između svakog obroka je prošlo 10 minuta, a reakcijska smjesa je cijelo vrijeme miješana magnetskom miješalicom. Nakon dodatka cijele količine natrijevog azida, reakcijska smjesa je miješana 2 sata (Slika 15). Za vrijeme miješanja, na okruglu tikvicu bila je dodana klor kalcijeva cjevčica. Tijek reakcije i detekcija reakcijskog produkta vršeni su pomoću tankoslojne kromatografije. Na silikagel pločicu nanesen je standard početnog spoja 4-bromo-1,8-naftalanhidrida otopljenog u N,N-dimetilformamidu te uzorak reakcijske smjese nakon prvog i drugog sata miješanja.



Slika 15. Strukturna formula molekule spoja 1.

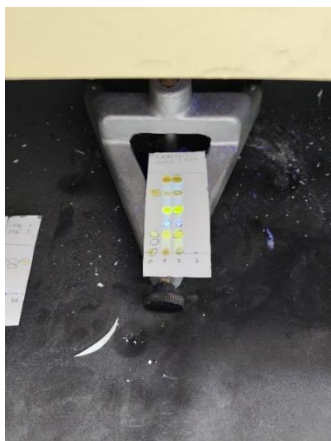
### 3.3.2. Pokušaj pripreve spoja 2

Prvo je izvagano 0,014 g 4-azido-1,8-naftalanhidrida dobivenog u prethodnom reakcijskom koraku. Taj izvagani spoj zatim je otopljen u 1,5 ml apsolutnog etanola uz miješanje magnetskom miješalicom u okrugloj tikvici. Potom je u suvišku od 1,1 mola izvagan dodecilamin (0,012 g). Izvagani dodecilamin potom je uz miješanje magnetskom miješalicom dodan u etanolnu otopinu 4-azido-1,8-naftalanhidrida. Uz miješanje, dodecilamin je otopljen u toj otopini. Potom je na okruglu tikvicu s reakcijskom smjesom stavljeno vodeno Liebigovo hladilo te je reakcijska smjesa uz miješanje magnetskom miješalicom i grijanje refluksirana 24 sata (Slika 16).



Slika 16. Aparatura za sintezu N-dodecil-4-azido-1,8-naftalimida.

Praćenje sastava reakcijske smjese i preliminarna identifikacija produkata vršeni su pomoću tankoslojne kromatografije na pločici silikagela. Na razvijenoj TLC pločici bilo je moguće vidjeti više dobivenih produkata vizualizacijom pomoću UV svjetla (slika 18). Nakon 24 sata refluksiranja reakcijske smjese, etanol je otparen iz reakcijske smjese pomoću rotacijskog vakuum uparivača. U okrugloj tikvici ostao je smeđi talog.



Slika 18. Tankoslojna kromatografija reakcijske smjese prilikom pripreve N-dodecil-4-azido-1,8-naftalimida.

### 3.3.3. Pročišćavanje nastalih produkata

Smeđi talog iz tikvice u prethodnom reakcijskom koraku otopljen je u sustavu otapala heksan i etil-acetat 1:1. Potom je otopljeni talog nanesen na pripremljenu kromatografsku kolonu sa stupcem silikagela. Kromatografska kolona eluirana je s istim sustavom otapala, a zadnjih nekoliko frakcija eluirano je s polarnijim otapalom, etil-acetatom (Slika 19).



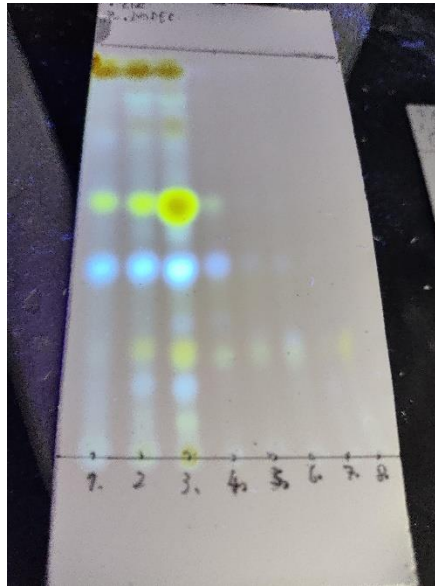
Slika 19. Izolacija dobivenih produkata iz krajnje reakcijske smjese.

Na taj način dobiveno je 8 različito obojenih frakcija u kojima se nalaze različiti produkti i kemijski spojevi. Frakcije su sakupljene u okruglim tikvicama. Potom je otapalo upareno pomoću rotacijskog vakuum uparivača iz svih 8 dobivenih frakcija. Sve frakcije su potom ponovno otopljene u manjoj količini acetona i prenesene u male staklene bočice (slika 20). Frakcije su zatim ostavljene u digestoru na sobnoj temperaturi da otapalo iz njih ispari.



Slika 20. Dobivene frakcije produkata otopljene u acetonu.

Svih 8 suhих dobivenih frakcija produkata ponovno je otopljeno u sustavu otapala heksan i etil-acetat 1:1. Potom je izvedena tankoslojna kromatografija svih 8 dobivenih frakcija. Na razvijenoj TLC pločici pod UV svjetlom bilo je uočljivo izrazito žuto obojeno polje od frakcije 3 (Slika 21). Potom je ponovno pripremljena nova kromatografska kolona sa stupcem silikagela te je na nju nanescena otopinana frakcija 3.

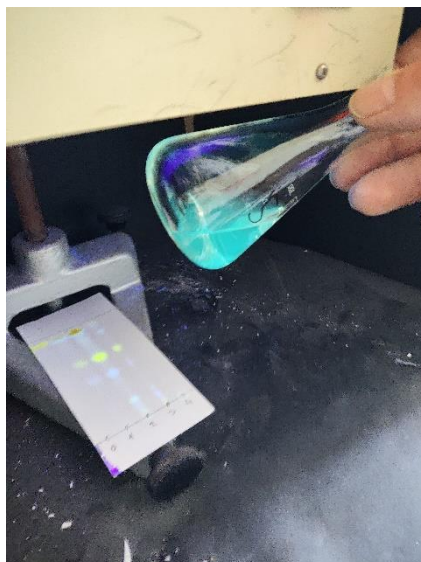


Slika 21. Tankoslojna kromatografija 8 frakcija dobivenih kromatografijom smjese produkata reakcije.

Kolona je eluirana sustavom otapala heksan i etil-acetat 1:1, a zadnjih nekoliko frakcija eluirano je polarnijim otapalom, etil-acetatom. Tako je dobiven niz frakcija, od kojih su dvije glavne frakcije fluorescirale pod UV svjetlom. Jedna otopljena frakcija fluorescirala je žutim svjetlom (slika 22), a druga plavim svjetlom (slika 23).

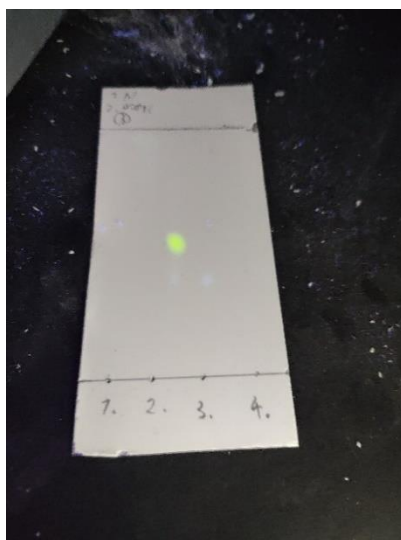


Slika 22. Kromatografska frakcija koja fluorescira žutim svjetlom.



Slika 23. Kromatografska frakcija koja fluorescira plavim svjetlom.

Sve dobivene frakcije potom su nanese na TLC pločicu i izvedena je tankoslojna kromatografija. Na razvijenoj kromatografskoj pločici se jasno vidjelo da frakcija 2 sadrži čisti produkt koji žuto fluorescira pod UV svjetlom (Slika 24). Frakcije koje su žuto i plavo fluorescirale pod UV svjetlom potom su odvojene od otapala pomoću rotacijskog vakuum uparivača te su ponovno otopljene u manjoj količini sustava otapala heksan i etil-acetat 1:1 i prenesene u male bočice. Bočice su zatim ostavljene otvorene da otapalo iz njih ispari, a produkti su sačuvani za daljnje analize.



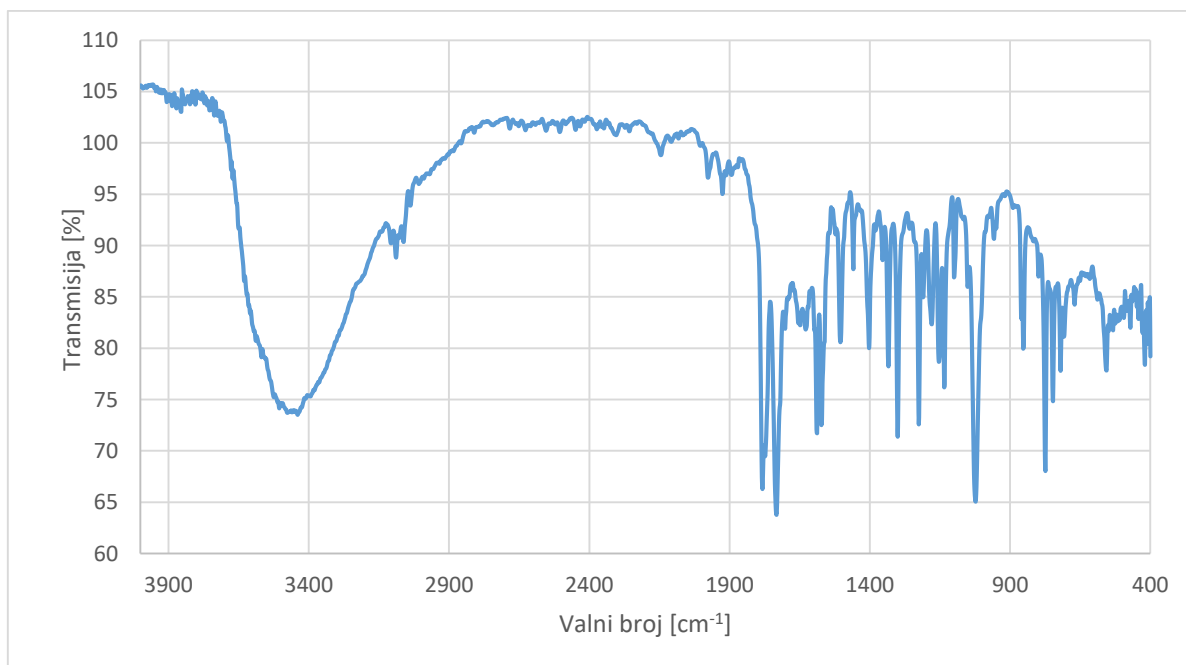
Slika 24. Tankoslojna kromatografija frakcija dobivenih kromatografijom 3. frakcije prve kromatografije na stupcu.



## 4. Rezultati i rasprava

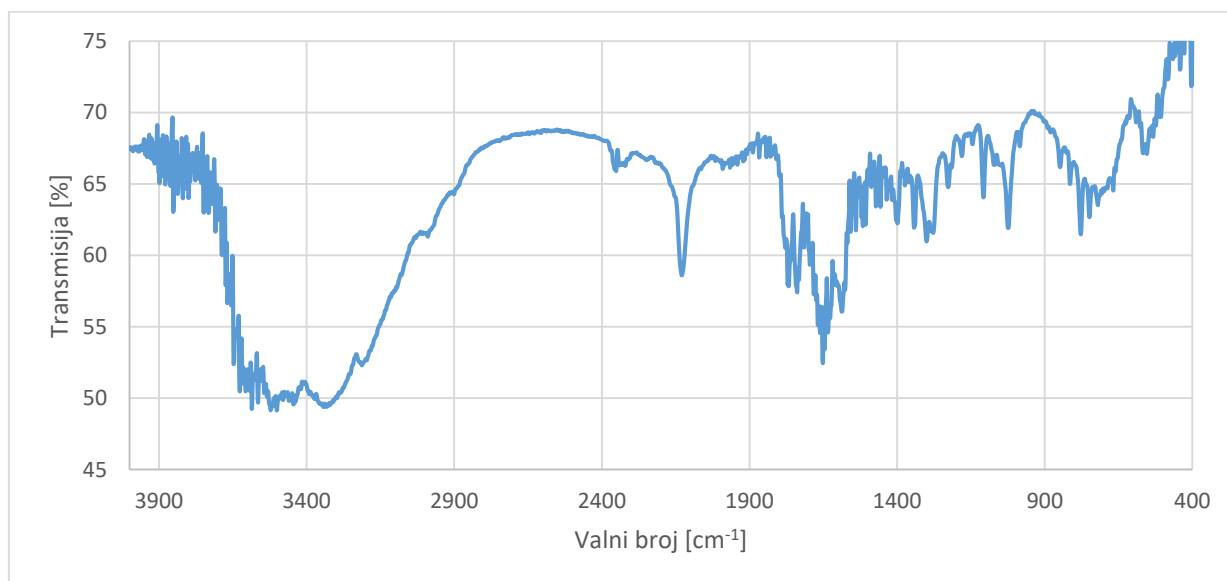
### 4.1 Reakcija 4-Brom-1,8 naftalanhidrida s $\text{NaN}_3$

Strukturu pročišćenog produkta ispitivali smo pomoći FTIR spektroskopije. Na slici 25 prikazan je spektar polaznog spoja 4-Brom-1,8 naftalanhidrida. Karakteristični vibracijski vrhovi anhidridnog dijela molekule su: C=O i C-O rastezanje. Anhidridna funkcionalna skupina općenito pokazuje dva različita karbonilna vrha rastezanja. Jedan se pojavljuje oko  $1790\text{ cm}^{-1}$  (simetrično istežanje), a drugi oko  $1740\text{ cm}^{-1}$  (asimetrično rastežanje) dobro vidljiva i na ovom spektru. C-O vibracija rastezanja anhidrida vidljiva je na  $1020\text{ cm}^{-1}$ . C-Br rastežanje se pojavljuje kao jaka apsorpcijska traka u rasponu od  $650\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ . Točan položaj može varirati ovisno o prirodi supstitucije i okolini oko atoma broma. U ovom slučaju ovo rastežanje vidi se na  $555\text{ cm}^{-1}$ . Aromatično rastežanje C-H: vibracije aromatičnog rastežanja C-H općenito se pojavljuju oko  $3100\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ . U ovom spoju na spektru se pokazuje kao grupa vrhova u tom području.



Slika 25. FTIR spektar 4-brom-1,8 naftalanhidrida.

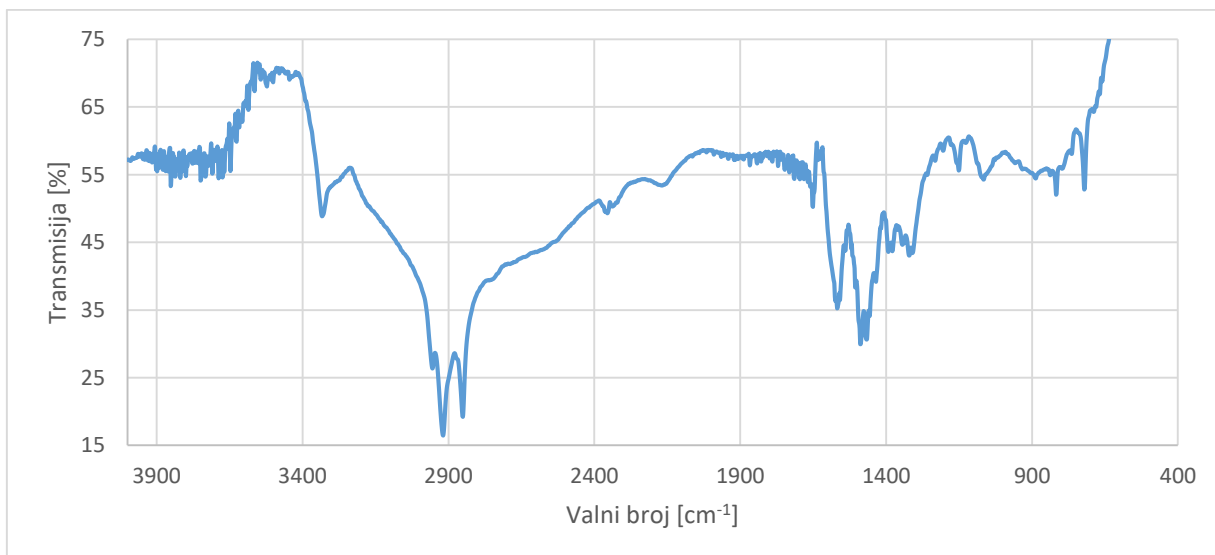
U prvom reakcijskom koraku reagira polazni spoj s  $\text{NaN}_3$  NAS reakcijskim mehanizmom u cilju supstitucije broma azidnom skupinom. Na slici 26 prikazan je spektar produkta 1 na kojem se jasno vidi nestanak vibracijskog vrha C-Br veze na  $555\text{ cm}^{-1}$  i pojavljivanje nove vibracijske vrpce na  $2135\text{ cm}^{-1}$  koja je karakteristična za azidnu skupinu. Ostali vibracijski vrhovi karakteristični za anhidridni dio molekule ostali su neizmijenjeni, što znači da je struktura anhidrida ostala netaknuta. Ovom metodom dokazali smo nastanak željenog produkta 1.



Slika 26. FTIR spektar 4-azido-1,8-naftalanhidrida.

#### 4.2 Reakcija 4-azid-1,8 naftalanhidrida s dodecil aminom

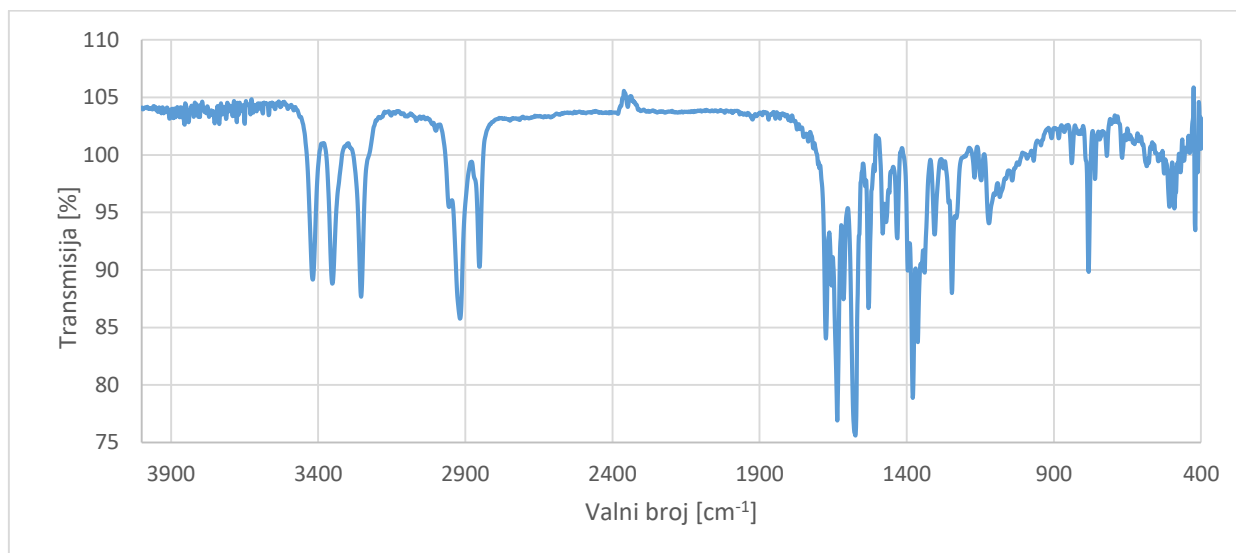
Na slici 27. prikazan je FTIR spektar reaktanta dodecilamina. Na spektru se vidi vrh na  $3336\text{ cm}^{-1}$ , ovaj jaki vrh odgovara isteznoj vibraciji NH-veze u primarnoj aminskoj skupini. Primarni amini obično pokazuju dvije N-H trake istezanja zbog asimetričnog i simetričnog istezanja, a ovaj široki vrh vjerojatno predstavlja preklapanje ovih vibracija. Sljedeća grupa vrhova pojavljuje se kod  $2961\text{ cm}^{-1}$ ,  $2922\text{ cm}^{-1}$  i  $2850\text{ cm}^{-1}$  koji su karakteristični za C-H istezanje. Ovi jaki vrhovi povezani su s C-H rastezljivim vibracijama metilenskih ( $\text{CH}_2$ ) i metilnih ( $\text{CH}_3$ ) skupina u dugom alkilnom lancu. Primarni amini pokazuju deformacije izvan ravnine, a vrh  $819\text{ cm}^{-1}$  je u rasponu u kojem se takve vibracije često vide.



Slika 27. FTIR spektar dodecilamin-a.

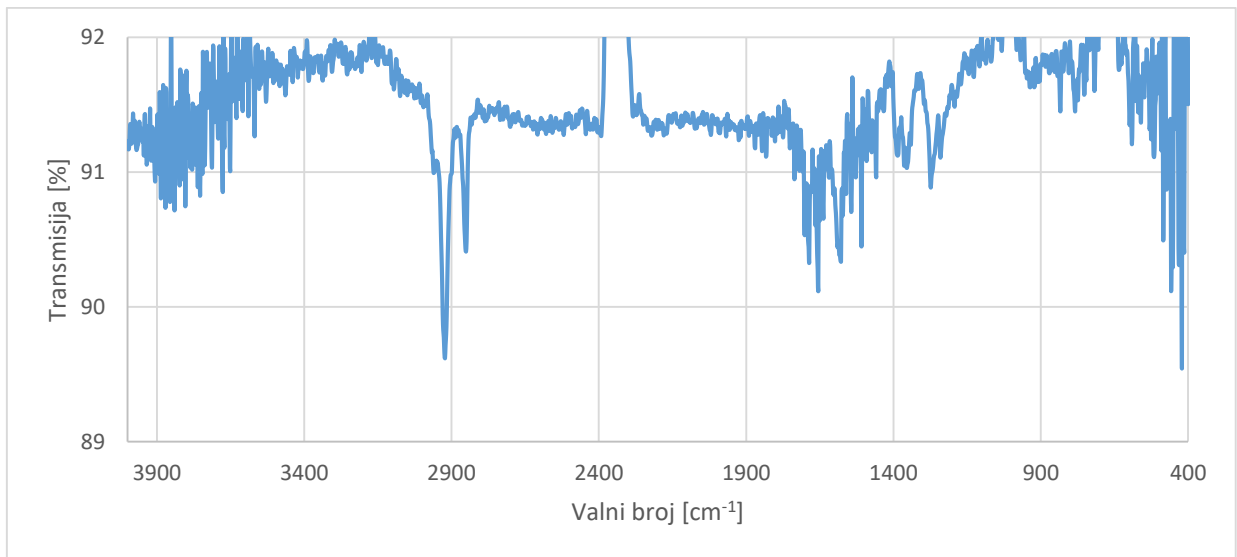
Na slici 28. Prikazan je FTIR spektar jednog od produkata reakcije dodecilamina s produktom 1. Planirani produkt 2 trebao je imati ugrađenu dodecilnu skupinu na imidnom dušiku i azidnu skupinu na poziciji 4 naftalnog prstena. Na spektru dobivenog produkta vidi se da je nestao karakterističan vrh azidne skupine pri  $2135\text{ cm}^{-1}$  tj. da je azidna skupina pod okolnostima reakcije reagirala i da nismo dobili planirani produkt 2. Detaljnom analizom FTIR spektra možemo utvrditi da je reakcija sa dodecil aminom bila uspješna pošto su se na spektru pojavili vrhovi karakteristični za dugi alkilni lanac jasno vidljivi kod  $2961\text{ cm}^{-1}$ ,  $2922\text{ cm}^{-1}$  i  $2850\text{ cm}^{-1}$  koji su karakteristični za C-H istezanje. Isto tako nestao je vibracijski vrh karakterističan za C-O vibraciju rastezanja anhidrida koji je vidljiv na  $1020\text{ cm}^{-1}$  u polaznom spoju i produktu 1, te se pojavio novi vrh kod  $781\text{ cm}^{-1}$  tipičan za izvijanje C-N veze u prstenastim imidima, i pojava novog vrha između  $1350\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$  karakteristične za C-N istezanje iste grupe. Vibracije karbonilnih skupina imida se pojavljuje na nižim valnim brojevima nego kod anhidrida, što je i na spektru vidljivo. Ove vibracije su se pojavile kod  $1674\text{ cm}^{-1}$  i  $1635\text{ cm}^{-1}$  što dodatno potvrđuje pretvorbu anhidrida u imid. Na spektru se jasno vide i tri jaka vrha na  $3421$ ,  $3354$  i  $3252\text{ cm}^{-1}$ . Vrh na  $3421\text{ cm}^{-1}$  karakterističan je za simetrično istezanje N-H veze primarnih amina, dok je vrh pri  $3354\text{ cm}^{-1}$  karakterističan za asimetrične vibracije iste grupe. Treći vrh u ovom području na  $3252\text{ cm}^{-1}$  tipičan je istezanje N-H veze u sekundarnim aminima ili amidima.

Za određivanje točne strukture dobivenog spoja vršit će se daljnje ispitivanja određivanja molarne mase i elementarnog sastava te određivanje strukture NMR spektroskopijom. Ova ispitivanja izvršit će se izvan okvira ovog završnog rada.



Slika 28. FTIR spektar produkta sa žutom fuloresencijom.

Drugi većinski produkt je pokazivao plavu fluoresenciju pod UV svjetlom (280 nm), njegov FTIR spektar prikazan je na slici 29. FTIR spektri dvaju produkata pokazuju slične karakteristika na područjima karakterističnim za duge alkilne lance kod 2961  $\text{cm}^{-1}$ , 2922  $\text{cm}^{-1}$ , u području tipičnom za 1,8-naftalimid. Najveća razlika u spektralnim spojevima se vidi u području karakterističnom za vibracije amino skupina od 3400 do 3200  $\text{cm}^{-1}$ , iz čega se da zaključiti da dobiveni spoj ne sadrži amino skupinu. Isto kao i kod prethodnog produkta točna struktura odredit će se izvan okvira ovog završnog rada.



Slika 29. FTIR spektar produkta s plavom fluoresencijom.

## 5. Zaključak

Cilj ovog rada bio je dobiti derivat 1,8-naftalimida koji mijenja fluorescentna svojstva u kontaktu sa sumporovodikom zbog redukcije azidne skupine. Kao takav, služio bi za detekciju sumporovodika u organskim sustavima. Na osnovi rezultata i rasprave u ovom radu možemo zaključiti da je navedeni cilj djelomično ostvaren. Identifikacija glavnog produkta (spoja 2) kao i međuprodukata vršena je FTIR spektroskopijom. Postojanje azidne skupine u spoju 1, međuprodukt 4-azido-1,8-naftalanhidrid, potvrđuje apsorpcijska vrpca na  $2135\text{ cm}^{-1}$ . Navedena vrpca ne uočava se u spektru spoja 2, što upućuje na zaključak da je kemijskom reakcijom spoja 1 s dodecilaminom nestala azidna skupina. S druge strane, u spektru su se pojavile vrpce na  $2961\text{ cm}^{-1}$ ,  $2922\text{ cm}^{-1}$  te vrpca na  $2851\text{ cm}^{-1}$  (vrpce karakteristične za C-H istezanje). Navedena činjenica upućuje na zaključak da se u molekulu ugradio alkilni lanac s 12 ugljikovih atoma. FTIR spektar spoja 2 pokazuje i karakterističnu vrpcu na  $781\text{ cm}^{-1}$ . Navedena vrpca tipična je za C-N istezanje i daje nam potvrdu da je reakcija između amino skupine dodecilamina i anhidridne skupine spoja 1 bila uspješna. Osim ovog dobivenog spoja koji je pokazivao fluorescenciju svjetlošću žutom bojom pod UV svjetlom, nastao je i drugi glavni spoj koji je pod UV svjetlom pokazivao fluorescenciju plavom bojom. Isto kao i kod spoja koji je fluorescirao žutom bojom, i kod ovog spoja vidljive su vrpce na  $2961\text{ cm}^{-1}$ ,  $2922\text{ cm}^{-1}$  te vrpca na  $2851\text{ cm}^{-1}$  u njegovom FTIR spektru. Ova činjenica upućuje na zaključak kako je ovoj molekuli ugrađen dodecilni (alkilni) lanac. Za razliku od spoja koji je fluorescirao žutim svjetlom, u čijem spektru su vidljive vrpce na  $3400\text{ cm}^{-1}$  i  $3200\text{ cm}^{-1}$ , u FTIR spektru spoja koji fluorescira plavo navedene vrpce ne postoje. Ova činjenica upućuje na zaključak da dobiveni spoj koji fluorescira plavo ne sadrži u svom sastavu amino skupinu.

## 6. Literatura

- [1] [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB4854432.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4854432.htm) (4.9.2024.)
- [2] Dong, H., Wei, T., Ma, X., Yang, Q., Zhang, Y., Sun, Y., Shi, B., Yao, H., Zhang, Y., & Lin, Q. (2020). 1,8-Naphthalimide-based fluorescent chemosensors: recent advances and perspectives. *Journal of Materials Chemistry C*, 8(39), 13501–13529. <https://doi.org/10.1039/d0tc03681a>
- [3] <https://patents.google.com/patent/US6372910B1/en> (4.9.2024.)
- [4] Tandon, R., Luxami, V., Tandon, N., & Paul, K. (2022). Recent developments on 1,8-Naphthalimide moiety as potential target for anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*, 121, 105677. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105677>
- [5] Shankaraiah, N., Kumar, N., Tokala, R., Gayatri, B., Talla, V., & Santos, L. (2018). Synthesis of New 1,2,3-Triazolo-naphthalimide/phthalimide Conjugates via ‘Click’ Reaction: DNA Intercalation and Cytotoxic Studies. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180111>
- [6] Xin, M., Wei, J., Yang, C., Liang, G., Su, D., Ma, X., & Zhang, Y. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of 3-nitro-1,8-naphthalimides as potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(8), 127051. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127051>
- [7] Singh, I., Luxami, V., & Paul, K. (2020). Synthesis of naphthalimide-phenanthro[9,10-d]imidazole derivatives: In vitro evaluation, binding interaction with DNA and topoisomerase inhibition. *Bioorganic Chemistry*, 96, 103631. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103631>
- [8] Wang, M., Liao, Y., Zhang, S., Yu, Q., & Huang, J. (2020). Synthesis, G-Quadruplex DNA binding and cytotoxic properties of naphthalimide substituted styryl dyes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(5), 115325. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115325>
- [9] Gilbert, J., De Iuliis, G. N., McCluskey, A., & Sakoff, J. A. (2020). A novel naphthalimide that selectively targets breast cancer via the arylhydrocarbon receptor pathway. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70597-8>
- [10] Johnson, A. D., Zammit, R., Vella, J., Valentino, M., Buhagiar, J. A., & Magri, D. C. (2019). Aminonaphthalimide hybrids of mitoxantrone and amonafide as anticancer and

fluorescent cellular imaging agents. *Bioorganic Chemistry*, 93, 103287.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103287>

[11] Rad, J. A., Jarrahpour, A., Aseman, M. D., Nabavizadeh, M., Pournajati, R., Karbalaie-Heidari, H. R., & Turos, E. (2019). Design, synthesis, DNA binding, cytotoxicity, and molecular docking studies of Amonafide-Linked B-Lactam. *ChemistrySelect*, 4(9), 2741–2746.  
<https://doi.org/10.1002/slct.201803785>

[12] Tomczyk, M. D., Byczek-Wyrostek, A., Strama, K., Wawszków, M., Kasprzycki, P., & Walczak, K. Z. (2019). Anticancer Activity and Topoisomerase II Inhibition of Naphthalimides with  $\omega$ -Hydroxylalkylamine Side-Chains of Different Lengths. *Medicinal Chemistry*, 15(5), 550–560. <https://doi.org/10.2174/1573406414666180912105851>

Yildiz, U., Kandemir, I., Cömert, F., Akkoç, S., & Coban, B. (2020). Synthesis of naphthalimide derivatives with potential anticancer activity, their comparative ds- and G-quadruplex-DNA binding studies and related biological activities. *Molecular Biology Reports*, 47(3), 1563–1572. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05239-y> [13]

[14] Anand, T., Kumar, S. A., & Sahoo, S. K. (2018). A new Al<sup>3+</sup> selective fluorescent turn-on sensor based on hydrazide-naphthalic anhydride conjugate and its application in live cells imaging. *Spectrochimica Acta Part a Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 204, 105–112.  
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.06.033>

[15] Li, Wei (2018). [dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.6025748](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.6025748). figshare. Dataset.  
<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.6025748.v1>