

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiāzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

Jeļena KIRILOVA

Organiskās ķīmijas doktora programmas doktorante
(doktor. apl. Nr. 942600020)

**BENZANTRONA SLĀPEKLI SATUROŠU ATVASINĀJUMU
SINTĒZE UN IZPĒTE**

Promocijas darba kopsavilkums

**SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF
NITROGEN CONTAINING BENZANTHRONE
DERIVATIVES**

Summary of Doctoral Theses

Zinātniskais vadītājs:

Supervision:

Dr. chem., profesors **Imants MEIROVICS**

Rīga - 2004

PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS RĪGAS TEHNISKA UNIVERSITĀTĒ
ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI

Promocijas darbs tiek publiski aizstāvēts 2004. g. 25. martā, pīkst. 15⁰⁰ Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātes sēžu zālē 271. telpā P-01 Promocijas padomes sēdē.

The official discussion will be held on March 25, 2004, at 15⁰⁰ at the meeting of the Doctorate Committee of the Faculty of Material Science and Applied Chemistry.

OFICIĀLIE OPONENTI:

OFFICIAL OPPONENTS:

Dr.habil.chem., Professor **Gunārs Duburs**
(*Latvian Institute of Organic Synthesis*)

Dr.habil.chem., Professor **Andris Strakovs**
(*Rīga Technical University*)

Dr.habil.chem., Professor **Andris Zicmanis**
(*Latvian University*)

Ar disertāciju un tas kopsavilkumu latviešu un angļu valoda var iepazīties Rīgas tehniskās universitātes Zinātniskajās bibliotēkas filiālē, Āzenes ielā 14/24, 4. st. Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātes bibliotēkā.

The doctoral thesis and its summary in the Latvian and the English are available at filial branch of the Scientific Library of Rīga Technical University, Āzenes street 14/24, fl.4, Library of Faculty of Material Science and Applied Chemistry.

SATURS/CONTENT

1. Ievads	5
2. Benzantrona N-saturošu atvasinājumu sintēze un pētīšana	6
2.1. 3-Aminobenzantrona acilēšanas un alkilēšanas reakcijas	6
2.2. 3-Aminobenzantrona diazotēšanas un azosametnāšanas reakcijas	7
2.3. 3-Aminobenzantrona azometīnu sintēze un to īpašības	
2.4. Benzantrona 3-aminoatvasinājumu sintēze no 3-brombenzantrona	9
2.4.1. 3-Brombenzantrona reakcijas ar alkil-, aril- un cikliskiem amīniem	9
2.4.2. 3-Brombenzantrona reakcijas ar aminospiertiem	10
2.5. Benzantrona diaizvietoto un kondensēto azaatvasinājumu sintēze	11
3. Iegūto savienojumu fluorescento īpašību analīze	15
4. Secinājumi	19
5. Literatūras saraksts	35

1. Introduction	20
2. Synthesis and investigation of N-containing benzanthrone derivatives	21
2.1. Acylation and alkylation of 3-aminobenzanthrone	21
2.2. Diazotation and azo coupling in 3-aminobenzanthrone	22
2.3. Synthesis and properties of 3-aminobenzanthrone iminoderivatives	22
2.4. Synthesis of benzanthrone 3-aminoderivatives from 3-bromobenzanthrone	24
2.4.1. Reactions of 3-bromobenzanthrone with alkyl-, aryl- and cyclic amines	24
2.4.2. Reactions of 3-bromobenzanthrone with aminoalcohols	25
2.5. Synthesis of disubstituted and condensed azaderivatives of benzanthrone	27
3. Fluorescent properties of synthesized compounds	31
4. Conclusions	34
5. References	35

1. IEVADS

Mūsdienu fluorescentai tehnoloģijai ir liela praktiskā nozīme daudzu rūpniecības, zinātnes un medicīnas problēmu risināšanā. Fluorescentās pētīšanas metodes ir efektīvas un ērtas dažādu bioķīmisko procesu, kā arī dabas vielu struktūru un funkciju izpētei. Ar fluorescento metožu palīdzību sekmīgi realizē ekoloģiskās kontroles, fizikāli ķīmiskās analīzes, slimību klīniskās diagnostikas un ārstēšanas efektivitātes kontroles uzdevumus.

Sakarā ar to pēdējos gados plaši izvēršas darbi, saistīti ar jaunu fluorescento zonžu meklējumiem. Kopš 90. gadiem Rīgas Tehniskā universitātē tiek veikti pētījumi, kuri virzīti uz jaunu potenciālu fluorescento zonžu iegūšanu.

Promocijas darba uzdevums ir jaunu benzantrona slāpekļa saturošu atvasinājumu sintēze ar mērķi atrast potenciālas fluorescentās zondes. Neskatoties uz to, ka daži no benzantrona atvasinājumiem atraduši pielietojumu kā fluorescentās krāsvielas un zondes [1], benzantrona slāpekļa saturošie atvasinājumi sistemātiski ir maz pētīti.

Uzdevuma realizācija paredzēja 3-aminobenzantrona atvasinājumu sintēzes metožu izstrādāšanu, to skaitā aizvietoto amino, imino un azoatvasinājumu iegūšanu un to fizikālo un ķīmisko īpašību izpēti. Bija paredzēta arī otra aizvietotāja ievadīšana benzantrona sistēmā un ievadīto aizvietotāju ietekmes pētīšana uz iegūto savienojumu īpašībām.

Benzantrona kondensēto azaatvasinājumu iegūšanai plānojām daudzstādiņu sintēzi no 3-brombenzantrona.

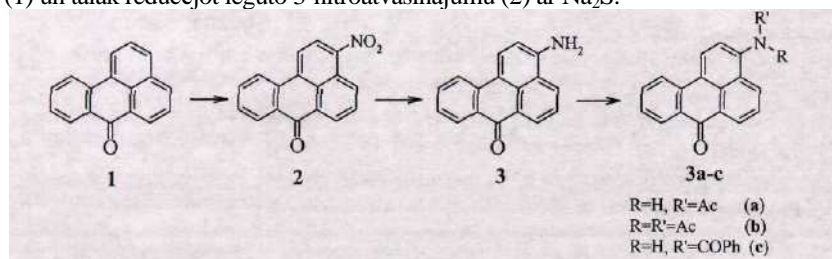
Darba uzdevumā bija likumsakarību pētīšana starp iegūto savienojumu struktūru un luminiscenām īpašībām, kā arī pielietošanas iespēju izpēte fluorescentās analīzes mērķiem.

Literatūras dati par benzantrona slāpekli saturošo atvasinājumu sintēzi un īpašībām apkopoti un publicēti 1 apskatā. Par darba rezultātiem ir publicēti 5 zinātniskie raksti, izdots 1 patents un ziņots 5 zinātniskajās konferencēs, tajā skaitā 4 starptautiskajās.

2. BENZANTRONA N-SATUROŠU ATVASINĀJUMU SINTĒZE

2.1. 3-Aminobenzantrona acilešanas un alkilešanas reakcijas

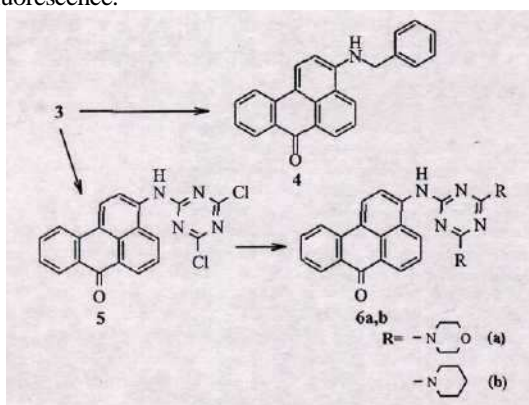
3-Aminobenzantronu (3) sintēzi veicām divās stadijās: nitrējot benzantronu (1) un tālāk reducējot iegūto 3-nitroatvasinājumu (2) ar Na_2S .



Bija iegūti amina 3 aciletie atvasinājumi. 3-Acetilaminobenzantrons (3a) luminiscē organiskos šķīdinātājos ar dzeltēni zaļu krāsu, 3-diacetilaminobenzantrons (3b) neuzrāda luminiscēntas īpašības šķīdumos, bet intensīvi luminiscē absorbētā veidā uz silikagela ar zaļu krāsu. 3-Benzoilaminobenzantrons (3c), kas iegūts, apstrādājot amīnu 3 ar benzoilchlorīdu, ir oranžas krāsas viela, kura luminiscē organiskos šķīdinātājos ar dzeltēni zaļu krāsu.

Jaunu 3-aminobenzantrona atvasinājumu iegūšanu veicām, alkilējot to ar dažādiem halogēnsaturošiem reaģentiem. Mēģinājumi alkilēt amīnu 3 ar etilēlchloridrīnu, bromcikloheksānu, 1-brompropānu un 1-brombutānu bija neveiksmīgi.

3-Aminobenzantrona benzilēšanas reakciju veicām ar benzilchlorīdu bāzes klātbūtnē 140°C temperatūrā. Iegūtā savienojuma 4 šķīdumiem raksturīga spilgta karmīnvioleta fluorescence.



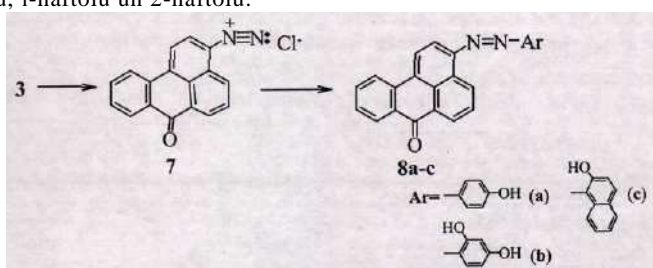
Literatūra ir ziņas par triazina krāsvielām uz benzantrona bāzes, kuram raksturīgas izteiktas luminiscentas īpašības, bet nav izpētītas kā iespējamās fluorescentās zondes [1].

Izmantojot literatūras metodus, ieguvām no amīna 3 un cianurhlorīda 3-(4,6-dihlor-1,3,5-triazīn-2-il)aminobenzantronu (5), no kura tālāk ieguvām 3-(4,6-dimorfolil-1,3,5-triazīn-2-il)aminobenzantrons (6a) un 3-(4,6-dipiperidil-1,3,5-triazīn-2-il)aminobenzantrons (6b). Iegūtie triazīna atvasinājumi 6a,b luminiscē šķīdumos ar oranžu krāsu.

2.2. 3-Aminobenzantrona diazotēšanas un azosametnāšanas reakcijas

Zināmie benzantrona azoatvasinājumi ir intensīvi krāsotas vielas, kuras izmanto dažādu šķiedru krāsošanai. Pēdējā laikā tām atrastas fotovadītāju īpašības, kuras sāktas izmantot fotogrāfijā un elektroniskās ierīcēs. Literatūrā nav datu par benzantrona 3-azoatvasinājumiem.

Izmantojot diazonija sāļus iegūšanai koncentrētu sāļsskābi pārākumā un sīki sasmalcinātu amīnu 3, diazotēšanas reakcijā veidojas gaiši dzeltenas krāsas diazonija sāļi 7 šķīdums. Azosametnāšanas reakcijas veiktas ar fenolu, rezorcīnu, 1-naftolu un 2-naftolu.



Azosametnāšanas reakcija ar 1-naftolu rodas divi savienojumi, sadalīt kurus neizdevās (līdzīgās šķīdības dēļ).

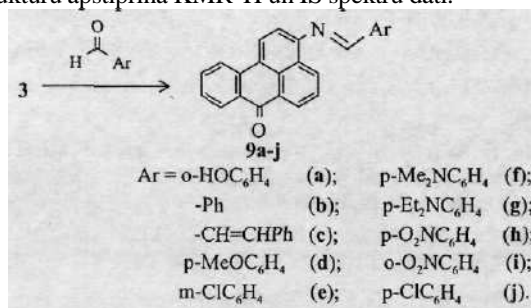
Savienojums 8a ir melna kristāliska viela. Koncentrēta sērskābē savienojuma krāsa ir violeta, etilspirta sārma šķīdumā - zila, bet paskābinot - sarkanīga. Savienojumi 8b un c ir tumši zaļā krāsā.

Savienojumu 8a-c KMR ^1H spektrā aromātiskie protoni dod multiplētu signālu 7-9,5 m.d. rajonā, OH grupas protoni dod singleta signālu pie 10,48, 11,91 un 17,34 m.d. atbilstoši.

2.3. 3-Aminobenzantrona azometīnu sintezē un to īpašības

Literatūras pārskatā līdz 1998. gadam nav atrasti dati par benzantrona 3-iminoatvasinājumiem. Ievadot molekulā N=C grupu, kas palielina konjugētās ķēdes garumu, varētu veidoties savienojumi ar luminiscentām īpašībām.

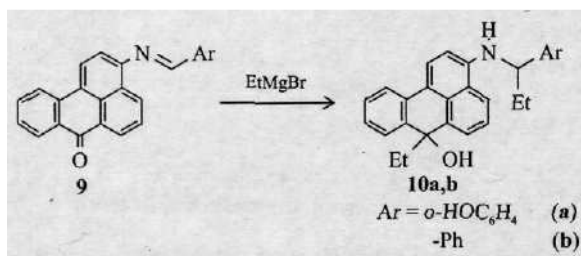
Sintēzi veicam sildot 3-aminobenzantronu aldehīda pārākuma vai varot benzola šķīdumā amīnu **3** un aldehīdu molārās attiecībās 1:1,5. Iegūtie imīni ar iznākumiem 48-74% ir kristāiskas vielas no dzeltenas līdz brūnai krāsai. Dažas no tām (**9a**, **d**, **e**) ar zemu intensitāti luminiscē dzeltenā spektra daļā. Iegūto savienojumu struktūru apstiprina KMR ¹H un IS spektru dati.



Mēģinājām iegūt no sintezētiem azometīniem atbilstošus aminoatvasinājumus, reducējot tos ar ūdeņradi virs platīna un Reneja niķeļa katalizatoriem, bet šie mēģinājumi bija neveiksmīgi.

Cita reducēšanas metode bija imīnu apstrādāšanu ar cinku ledus etiķskābē. Rezultātā rodas produkti ar oranžu luminiscenci, ko konstatējām ar plānslāņa hromatogrāfijas palīdzību. Bet izdalīt tīrus produktus neizdevās, jo sintēzes rezultātā veidojas arī bezkrāsaini piemaisījumi, luminiscējoši ultravioletā gaismā ar zilu krāsu un kurus atdalīt neizdevās. Nesadalāmais maisījums izveidojas arī sildot azometīnus metanolā vai absolūtā etanolā ar litija alumohidrīdu.

Pētījām iegūto azometīnu īpašības reakcijā ar magnijorganiskiem reaģentiem. Imīnu **9** molekulās ir divi grupējumi, ar kuriem var reaģēt Grinjāra reaģenti: karbonila un iminogrupas. Kā Grinjāra reaģentu izmantojām etilmagnija bromīdu. Ar plānslāņa hromatogrāfijas palīdzību novērojām, ka rodas savienojumi ar sarkanu luminiscenci: 3-[1-(2-hidroksifenil)propil]amino-7-etil-7-hidroksibenzantracēns (**10a**) un 3-(1-fenilpropil)amino-7-etil-7-hidroksibenzantracēns (**10b**). Savienojumu struktūru apstiprina IS un KMR ¹H spektri.



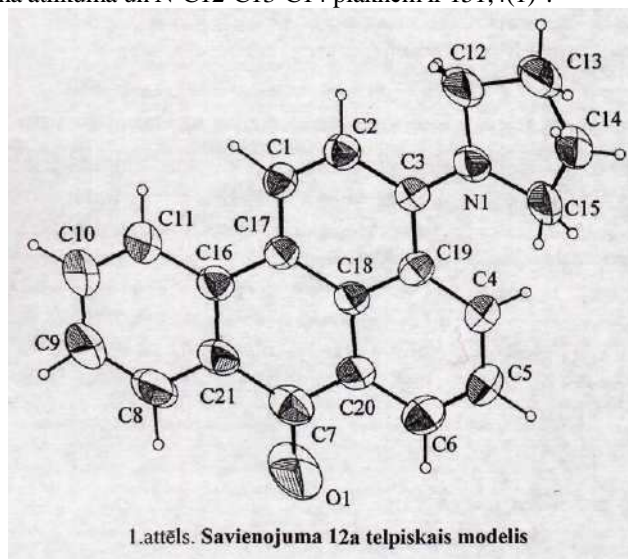
2.4. Benzantrona aminoatvasinājumu sintēze no 3-brombenzantrona

Benzantrona 3-aminoatvasinājumu iegūšanai mūsu pētījumos izmantotas halogēna atoma nukleofilās aizvietošanas reakcijas 3-brombenzantronā (**11**).

2.4.1.3-Brombenzantrona reakcijas ar alkil-, aril- un cikliskiem amīniem [2-4]

Darbā gaitā noskaidrojām, ka broma atomam 3-brombenzantronā (**11**) nepiemīt liela reaģētspēja un kustīgums nukleofilās aizvietošanās reakcijās: neizdevās iegūt produktus no diizopropilamīna, n-butilamīna un piperazīna.

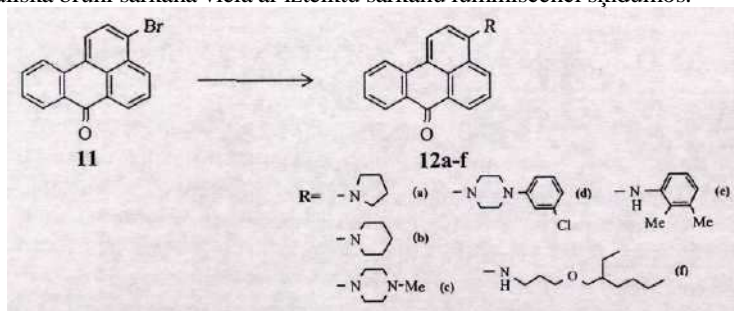
3-(1-Pirolidil)benzantrona (**12a**) sintēzi veicām vārot 3-brombenzantronu pirolidīna pārākumā. Savienojums **12a** kristalizējas no benzola kā sarkanas krāsas rombveidīgi kristāli, kuram veikta rentgenstruktūranalīze. Analīzes rezultāti liecina, ka benzantrona atlikums ir pilnīgi plakans. Pirolidīna ciklam ir aploksnes konformācija ar plakānu fragmentu N-C12-C13-C15. Leņķis starp benzantrona atlikuma un N-C12-C13-C14 plaknēm ir $151,4(1)^\circ$.



Analogiski sintezējām 3-(1-piperidil)benzantronu (**12b**) no piperidīna un 3-brombenzantrona. Savienojumam **12b** raksturīga intensīva luminescence gan šķīdumos, gan kristāliskā veidā. Tika iegūti divi savienojumi ar piperazīna grupējumu molekulā - 3-(4-metil)piperazilbenzantrons (**12c**) un 3-(3-hlorfenil)piperazilbenzantrons (**12d**). Tie ir oranžas krāsas savienojumi ar izteiktu luminescenci šķīdumos. Iegūto savienojumu struktūru apstiprina IS un KMR ^1H spektri.

3-(2,3-Dimetilfenil)aminobenzantronu (**12e**) ieguvām, reaģējot savienojumam **11** ar 1,2,3-ksiilidīnu pie 140°C , kā tumši sarkanu savienojumu, kurš hloro-

forma veido oranžu fluorescenci, bet DMSO - sarkanu. No 2-etilheksoksi-propilamīna bija iegūts 3-[3-(2-etilheksiloksi)propilamino]benzantrons (**12f**) kā kristāliska brūni sarkana viela ar izteiktu sarkanu luminiscenci šķīdumos.

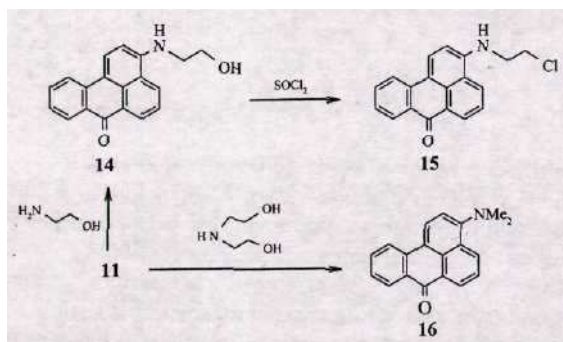


Metilējot amīnu **12f** ar dimetilsulfātu, veidojas trešējais amīns 3-metil-3-(2-etilheksiloksi)propilaminobenzantrons (**13**). Tā ir eļļaina viela, kuras šķīdumiem ir raksturīga sarkana luminiscence.

2.4.2.3-Brombenzantrona reakcijas ar aminospiertietni [5,61

Veicot 3-brombenzantrona (**11**) reakciju ar etanolamīnu, ieguvām 3-(2-hidroksietil)aminobenzantronu (**14**) kuram, reaģējot ar tionilhlorīdu trietilamīna šķīdumā, sintezēts 3-(2-hloretil)aminobenzantrons (**15**). Abi savienojumi šķīdumos dod spilgtu sarkanu luminiscenci.

Analoģiski reakcijai ar etanolamīnu mēģinājām sintezēt dietanolamīna atvasinājumu. Sintēzi veicot dietanolamīna 130°C temperatūrā, novērojām, ka rodas oranžas krāsas savienojums un piemaisījums ar violetu luminiscenci. Galveno produktu attīrot, ieguvām oranži sarkanas krāsas savienojumu ar izteiktu luminiscenci.



IS spektrs liecina, ka atvasinājuma nav OH vai NH-grupejumu, KMR ¹H spektrā novērojām aromātiskā gredzena protonu multiplētu signālu un singleta

signālu pie 3,09 m.d., kuru var interpretēt kā NCH_3 grupu signālu. Secinājām, ka iegūts 3-dimetilaminobenzantrons (16), kas bija apstiprināts ar elementanalīzes datiem un pretsintēzi.

Izpētījām 3-brombenzantrona mijiedarbību ar citiem aminospiertiem: 2-amino-2-metilpropanolu (a), 1-aminopropanolu-3 (b), 2-amino-1-feniletanolu (c), 2-(n-butilamino)etanolu (d), 2-amino-2-metilpropāndiolu-1,3 (e) un trietanolamīnu (f). Reakcijā ar aminospiertu a veidojas gan aizvietošanas produkts 17, gan amīns 16. Ar aminospiertiem b un c veidojas triviālie nukleofīlās aizvietošanas reakcijas produkti: 3-(3-hidroksipropil)aminobenzantrons (18) un 3-(2-hidroksi-2-fenil-etil)aminobenzantrons (19), bet ar savienojumiem d, e un f jaunu produktu rašanos nenovērojām.

I.tabula. 3-Brombenzantrona reakcija ar dažiem aminospiertiem

Aminospirts	Aizvietotājs 3-vietā	Savienoju ms	Iznākums, %
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (a)	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	14	43
$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ (b)	$-\text{NMe}_2$	16	48
$\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ (c)	$-\text{NMe}_2$	16	37
	$-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$	17	19
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (d)	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	18	20
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{OH}$ (e)	$-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{OH}$	19	14

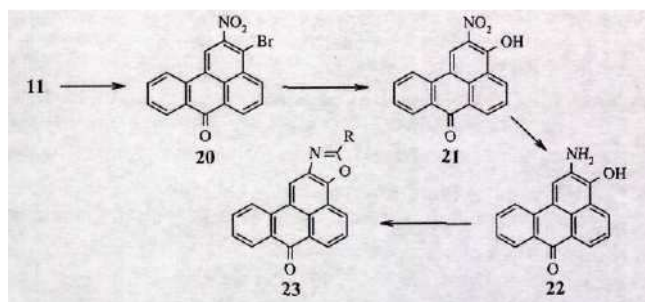
Domājams, ka sākuma veidojas nukleofīlās aizvietošanas produkts, kurš tālāk sadalās. Domājams, ka dietanolamīna atvasinājums ir novērotais piemaisījums ar violetu luminiscenci, kuru izdalīt neizdevās. Sadalīšanas mehānisms nav noskaidrots, iespējami tas notiek pēc retroaldolas sadalīšanas mehānisma bāziskā katalizatora (dietanolamīna) klātbūtnē.

2.4. Benzantrona diaizvietoto un kondensēto azaatvasinājumu sintēze [7,8]

Kā nākošie pētījumu objekti mūs ieinteresēja benzantrona atvasinājumi ar garāku konjugācijas ķēdi un lielāku aromātisko sistēmu, proti ar imidazola un oksazola fragmentu molekulu sastāvā, kuri ir maz pētīti.

Saskaņā ar literatūras datiem, niirējot 3-brombenzantronu nitrobenzola vidē, rodas 2-nitro-3-brombenzantrons (20). Mēs paredzējām iegūt nitroatvasinājumu 20, tālāk hidrolizējot to sintezēt 2-nitro-3-hidroksibenzantronu (21), kuru reducējot iegūt 2-amino-3-hidroksibenzantronu (22).

Pēdējo savienojumu varētu kondensēt līdz atbilstošam oksazolam saskaņā ar shēmu:



Literatūrā atradām arī ziņas par to, ka 3-brombenzantrona nitrēšanas rezultātā nitrgrupas var stāties 9-vietā. Sakarā ar to nolēmām noskaidrot šo jautājumu, kā arī izpētīt iespējamo izomēru - benzantrona 2,3- un 3,9-diaizvietotu atvasinājumu īpašības.

Nitrējot 3-brombenzantrona etiķskābes šķīdumā 50°C temperatūrā, ieguvām dzeltenu kristālisku vielu. Iegūto savienojumu hidrolizē, vārot nātrija hidroksīda ūdens šķīdumā. Iegūtais produkts ir zaļa krāsā, pēc pārkristalizācijas no dioksāna kļūst dzeltens. Iegūto nitrofenolu reducējām analogiski 3-nitrobenzantronam ar Na₂S. Rodas tumši sarkanas krāsas produkts, kurš luminiscē ar oranži sarkanu krāsu organiskos šķīdinātājos.

Tālākie mēģinājumi ciklizēt iegūto aminofenolu līdz atbilstošam benzoksazolam. Istabas temperatūrā reakcijā ar acetanhidrīdu no iegūta aminofenola veidojas acetilamino-3-hidroksibenzantrons, bet 110-120°C temperatūrā rodas acetilamino-3-acetiloksibenzantrons, kuru sildot ar koncentrēto sērskābi vai P₂O₅ neizdevās iegūt atbilstošu benzoksazolu.

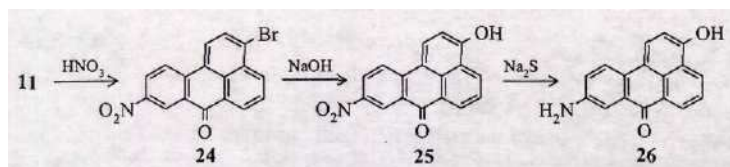
N-Acetilatvasinājumam raksturīgas izteiktas luminiscentas īpašības (dzeltenas krāsas luminiscence) kā šķīdumos, tā arī kristāliskā veidā. N,O-Diacetilatvasinājums šķīdumos luminiscē ar zaļu krāsu, cietā veidā ar zemu intensitāti dod dzeltenas krāsas luminiscenci.

Reakcijā ar benzoilchlorīdu bija iegūti atbilstošie benzoilatvasinājumi. Iegūtie savienojumi luminiscē šķīdumos ar dzeltenu zaļu krāsu.

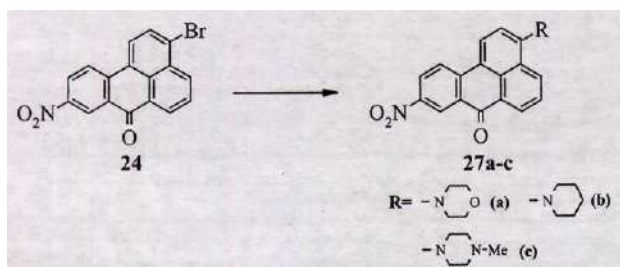
Neveiksmīgie mēģinājumi iegūt benzantrona oksazola atvasinājumus norāda uz to, ka nitrēšanas un citas elektrofilās aizvietošanas reakcijas 3-brombenzantronā nenotiek 2-vietā.

Skaidrojām šo jautājumu arī ar kvantu ķīmijas metožu palīdzību. Aprēķini pēc AM1 metodes parādīja (sk. 2. tabulu) elektrofilās aizvietošanas reakcijas norises lielāku iespējamību 3-brombenzantrona molekula 9-vietā.

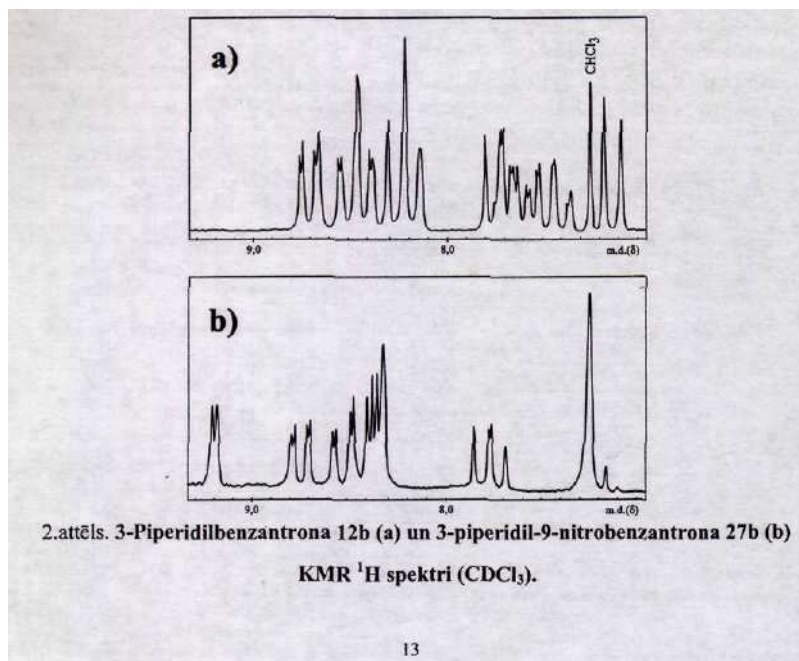
Tādējādi aprakstītie savienojumi ir benzantrona 3,9-diaizvietotie atvasinājumi un visas aprakstītas reakcijas notiek saskaņā ar shēmu:



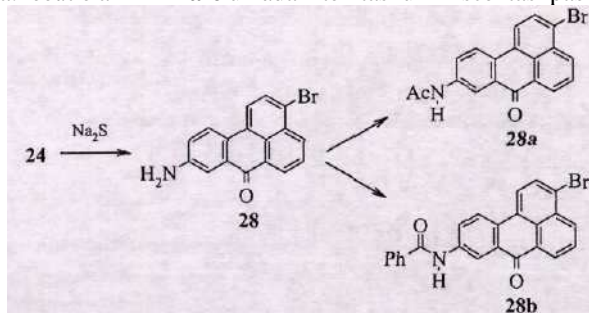
Pētījām iegūto 3,9-diaizvietoto atvasinājumu fizikālas un ķīmiskas īpašības. Savienojumā 24, pateicoties nitrogrupas aktīvējošai ietekmei viegli notiek broma atoma nukleofilās aizvietošanas reakcijas ar amīniem, kuru rezultātā bija iegūti savienojumi 27a-c. Iegūto savienojumu struktūru apstiprina IS un KMR ¹H spektru dati.



Atšifrējot savienojumu 27a un b aromātisko protonu signālus noteicam, pirmkārt, ka C8-H signāls pārvietojas vājākā laukā - pie 9,11 un 9,20 m.d. atbilstoši, salīdzinot ar analogisko savienojumu 12b (8,56 m.d.).



Otrkārt, šis signāls ir dublēts ar spinu mijiedarbības konstanti $J=1,5$ Hz, tātad tas sadarbojas ar protonu pie C10, bet nav mijiedarbības ar C9-H (citos atvasinājumos $J_{C8-H-C9-H}=7-8$ Hz), kas ir vēl viens pierādījums tam, ka nitrogrupa ir oie C9 atoma. Ieeūtie amīni **27a-c** uzrāda izteiktas lumīniscēntas īpašības.



No nitroatvasmajuma 24, reducējot ar Na_2S iegūts 3-brom-9-aminobenzantrons (28), kuru acilējot iegūti 3-brom-9-acetilaminobenzantrons (28a) un 3-brom-9-benzoilaminobenzantrons(28b).

Mēģinājumi iegūt amīnus, aizvietojoj savienojumu 28, 28a un b broma atomus reakcijā ar dažiem amīniem bija neveiksmīgi, atšķirībā no analogiskām reakcijām ar 3-brombenzantronu un 3-brom-9-nitrobenzantronu. Tātad amino-grupas ievadīšana ievērojami samazina broma atoma spēju nukleofīli aizvietoties.

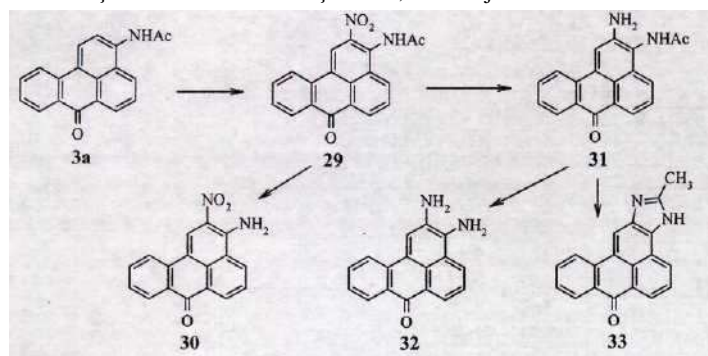
Lai sasniegt mērķi - iegūt benzantrona kondensētus azaatvasinājumus, izvēlējamies citu metodi, kurā kā izejviela izmantots 3-acetilaminobenzantrons. Literatūrā aprakstīts, ka nitrējot savienojumu 3a, rodas 2-nitro-3-acetilaminobenzantrons (29). Veiktie kvantu ķīmijas aprēķini arī apstiprināja ka savienojuma 3a molekulas elektrofilais centrs ir uz C2 atoma.

2.tabula.3-Brombenzantrona (11) un 3-acetamidobenzantrona (3a) aprēķinātie lādiņi uz atomiem (AM1)

Atoms	11	3a
C1	-0,103	-0,061
C2	-0,108	-0,185
C4	-0,086	-0,091
C5	-0,113	-0,152
C6	-0,047	-0,048
C8	-0,073	-0,069
C9	-0,139	-0,148
C10	-0,103	-0,099
C11	-0,135	-0,143

2-Nitro-3-aminobenzantrons (30) iegūts, hidrolizejoj savienojumu 29, un atšķirībā no tā labi šķīst organiskos šķīdinātajos.

Nākoša stadija bija savienojuma 29 nitrogrupas reducēšana. Mēģinājumos noreducēt ar Na_2S analogiski benzantrona nitroatvasinājumiem **2**, **24**, **25** pozitīvus rezultātus iegūt neizdevās. Izmantojot kā reducētāju hidrazīnu Reneja niķeļa katalizatora klātbūtnē, no 2-nitro-3-acetilaminobenzantrona ar iznākumu 44% ieguvām 2-amino-3-acetilaminobenzantronu (**31**), kurš pēc hidrolīzes dod 2,3-diaminobenzantronu (**32**). Iegūto amīnu struktūru apstiprina IS un KMR H spektru dati. Iegūtie amīni uzrāda izteiktas luminiscēntas īpašības: savienojums **31** luminiscē šķīdumos ar dzeltenī zaļu krāsu, savienojums **32** - ar oranžu krāsu.



No savienojuma **33**, sildot to etiķskābe ar iznākumu 84% bija iegūts 2-metilbenzantreno[2,3-d]imidazol-7-ons (**33**), gaiši brūna viela, kura intensīvi luminiscē organiskos šķīdinātājos ar dzeltenu krāsu. Iegūta savienojuma struktūru apstiprina IS un KMR ^1H spektru dati.

Veiktā 2-metilbenzantreno[2,3-d]imidazol-7-ona sintēze paver plašas iespējas kondensētu sistēmu iegūšanai benzantrona azaatvasinājumu rindā.

3. Iegūto savienojumu fluorescento īpašību analīze [9-11]

Darbā pētītas iegūto savienojumu luminiscēntas īpašības saskaņā ar galveno darba uzdevumu - jaunu potenciālo fluorescento zonžu meklējumiem.

Dažādām benzantrona slāpekļa saturošām atvasinājumu klasēm piemīt atšķirīgas luminiscēntas īpašības: sintezētie azoatvasinājumi neluminiscē, azometīni izņemot atsevišķus pārstāvjus (**9a**, **d**, **e**) arī neizrāda luminiscēntas īpašības šķīdumos, aminoatvasinājumiem raksturīgas izteiktas luminiscēntas īpašības un luminiscēnces parametri atkarīgi no savienojuma struktūras (**3. tabula**).

Pētot benzantrona 3-aminoatvasinājumu luminiscēntas īpašības noskaidrojām, ka visu iegūto savienojumu luminiscēnces spektros ir ievērojama batohroma pārbīde, palielinoties šķīdinātāja polaritātei.

3.tabula. Benzantrona atvasinājumu luminiscentas īpašības organiskos šķīdinātajos un bioloģisko matricu klātbūtnē

Savienojums	Spektrālais raksturojums									
	Organiskos šķīdinātajos				Saistoties ar albumīnu			Saistoties ar liposomām		
	Šķīd.	λ_{ier} nm	λ_{fl} nm	I_{fl} rel.v.	λ_{ier} nm	λ_{fl} nm	I_{fl} rel. v.	λ_{ier} nm	λ_{fl} nm	I_{fl} rel. v.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3	C ₆ H ₆	501	570	7,19						
	EtOH	608	659	1,69						
4	C ₆ H ₆	514	580	8,72						
	EtOH	552	653	2,08	540	628	0,79	513	648	6,50
5	C ₆ H ₆	467	519	0,73						
	EtOH	462	564	0,36						
			657	0,67						
6a	C ₆ H ₆	487	626	0,91						
	EtOH	461	650	0,27						
6b	C ₆ H ₆	505	551	9,77						
	EtOH	485	555	1,46						
			650	1,19						
12a	C ₆ H ₆	593	615	5,50						
	EtOH	633	661	4,62	569	648	2,11	537	648	1,38
12b	C ₆ H ₆	534	593	9,45						
	EtOH	530	670	2,09	498	649	1,04	479	646	2,21
12d	C ₆ H ₆	501	577	9,29						
	EtOH	474	657	0,99	480	657	0,25			
12c	C ₆ H ₆	507	587	7,90						
	EtOH	525	653	3,19	474	648	0,73	474	630	2,62
12e	C ₆ H ₆	514	570	8,03						
	EtOH	ne fluorescē								
12f	C ₆ H ₆	565	616	7,68						
	EtOH	620	661	2,13	540	643	0,64	531	649	2,43
14	C ₆ H ₆	528	617	6,83						
	EtOH	607	661	1,94	540	647	0,54	513	649	1,14
15	C ₆ H ₆	531	580	6,22						
	EtOH	577	654	1,98	531	632	0,58	569	645	1,18
16	C ₆ H ₆	501	584	5,16						
	EtOH	510	657	2,52	499	647	0,75			
17	C ₆ H ₆	583	627	0,23						
	EtOH	642	669	0,99						
19	C ₆ H ₆	562	615	1,38						
	EtOH	533	658	0,46						
9a	C ₆ H ₆	488	585	0,13						
	EtOH	505	650	0,40	499	650	0,17	503	646	0,58
10a	C ₆ H ₆	511	581	7,27						
	EtOH	556	647	3,77	535	628	0,87			

3.tabulas turpinājums

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
26	C ₆ H ₆	533	614	0,63						
	EtOH	620	651	2,87						
		650	673	0,88						
26a	C ₆ H ₆	474	521	0,63						
	EtOH	508	570	0,60						
		626	626	0,60						
27a	C ₆ H ₆	504	577	1,07						
	EtOH	553	651	0,28						
27b	C ₆ H ₆	503	580	1,88						
	EtOH	532	651	0,35						
27c	C ₆ H ₆	502	579	1,40						
	EtOH	501	648	0,18						

Vislielāko luminiscences maksimuma nobīdi, pārejot no benzola šķīduma uz etanola šķīdumu, izrāda savienojums **12d** (80 nm). Lielākā luminiscences intensitāte (etanola šķīdumā) ir amīnoatvasinājumam **12a**.

Svarīgu informāciju par apkārtējās vides polaritāti, viskozitāti un citiem parametriem dod luminiscences spektru dati saistoties vielai ar bioloģisko objektu.

Saistoties ar olbaltumvielu (cilvēka asins albumīnu) iegūto amīnu luminiscences maksimumi pārvietojas īsāko viļņu virzienā (izņemot savienojumu **12d**, kuram tas paliek nemainīgs), kas liecina par mazāk polāro apkaimi saistīšanas vietā. Luminiscences intensitāte savukārt samazinājās 2-4 reizes. Saistoties ar liposomām arī novēro hipsohromu pārbīdi.

1,3-Dihlortriazīna atlikuma ievadīšana aminogrupā noved pie luminiscences joslas hipsohromas nobīdes salīdzinājumā ar izejvielu 3. Luminiscento spektru ainu būtiski ietekmē šo savienojumu ķīmiskā struktūra - triazīna ciklā esošo aizvietotāju daba. Tā savienojuma 5 luminiscences maksimums benzola šķīdumā atrodas pie 519 nm, bet etanola šķīdumā parādās jau divas joslas (pie 564 un 657 nm). Savienojuma **6a** luminiscences josla salīdzinājumā ar savienojumu 5 nobīdīta garāko viļņu virzienā un fluorescences spektrs etanola satur vienu izstarojuma joslu. Savienojuma 6b luminiscences spektrs līdzīgs savienojuma 5 (arī novēro divas joslas etanola), bet fluorescences ir intensīvāka.

No benzantrona 3-imīnoatvasinājumiem luminiscences spektri uzņemti savienojumam 9a. Šajā gadījumā luminiscence ir mazizteikta ar zemu intensitāti, bet ar lielu batohromu pārbīdi - 65 nm. Saistoties ar bioloģiskiem objektiem savienojuma 9a spektrālais raksturojums izmainās maz. Aplūkoti benzantrona 3,9-diaizvietoto atvasinājumu luminiscences spektri. Savienojumam **26** raksturīga izteikta luminiscence ar lielu batohromu pārbīdi. Diacilēta atvasinājuma **26a** etanola šķīdumā parādās divas izstarojuma joslas, pārvietotas salīdzinājumā ar

aminu 26 īsāko viļņu diapazonā. Nitroatvasinājumu 27a-c spektriem raksturīga liela batohroma pārbīde, bet zema fluorescences intensitāte.

Balstoties uz uzņemto luminiscento spektru datiem secinājām, ka lielu daļu no sintezētiem savienojumiem (izņemot 9a, 12e, 27a-c) var uzskatīt kā potenciālās fluorescences zondes, jo aplūkoto savienojumu fluorescences ir stipri atkarīga no apkārtējās vides polaritātes un pie tam fluorescences joslas, kā likums atrodas sarkanā spektra daļā, kas veicina metodes augsto analītisko jutību. Mūsu pētījumos parādītas iespējas izmantot sintezētos benzantrona atvasinājumus, kā piemēram 3-morfolilbenzantronu, lai raksturotu organisma imūno statusu dažādos patoloģiskos procesos (plaušu tuberkulozē, multiplā sklerozē, onkoloģiskās slimībās). Šī metode pamatojas uz fluorescences parametru noteikšanu saistoties zondei ar limfocītiem.

Konstatēta korelācija starp 3-morfolilbenzantrona fluorescences intensitātes un šūnu membrānas mikroviskoziāti un blasttransformācijas reakcijas rādītājiem. Secināts, ka šī viela ir perspektīvā zonde limfocītu proliferatīvas aktivitātes noteikšanai.

3-Morfolilbenzantrona fluorescences parametri raksturo noteiktu limfocītu subpopulāciju saturu un attiecības perifērās asinīs, ka arī spektrālie parametri limfocītu suspensijā atspoguļo šūnu membrānas strukturāli-funkcionālās izmaiņas un korelē ar slimības klīnisko ainu. Izstrādāta fluorescences analīzes metode ļauj veikt diferenciāldiagnostiku, prognozēt slimības attīstību un kontrolēt terapijas efektivitāti.

Nemot vērā iegūtos rezultātus par vielu luminiscenām īpašībām, arī citus mūsu darbā iegūtos savienojumus varam ieteikt tālākai pētīšanai fluorescences analīzes mērķiem.

SECINĀJUMI

1. Izstrādātas jaunu benzantrona 3-aminoatvasinājumu sintēzes metodes, kuras iekļauj 3-aminobenzantrona alkilēšanu un broma atoma nukleofilu aizvietošanu 3-brombenzantronā.
2. Iegūti jauni iminoatvasinājumi, kondensējot 3-aminobenzantronu ar virkni aldehīdu un izpētītas iegūto savienojumu fizikālās un ķīmiskās īpašības. 3-Aminobenzantrona diazotēšanas un azosametnāšanas reakciju rezultātā sintezēti jauni azoatvasinājumi, izpētītas to īpašības.
3. Atrasta anomāla literatūrā neaprstāta dimetilaminēšanas reakcija, iedarbojoties uz 3-brombenzantronu ar dietanolamīnu un 2-amino-2-metilpropanolu, kuras rezultātā rodas 3-dimetilaminobenzantrons.
4. Izpētīti benzantrona 3-aizvietoto atvasinājumu luminiscences spektrālie parametri organiskos šķīdinātajos, kā arī saistībā ar bioloģiskām matricām: ar albumīnu un liposomām. Parādīts, ka lielākā daļa no iegūtiem benzantrona 3-aminoatvasinājumiem atbilst fluorescentām zondēm uzstādītiem nosacījumiem, tādēļ iegūtos benzantrona 3-aminoatvasinājumus var uzskatīt par potenciālām fluorescentām zondēm.
5. Izmantojot vienu no sintezētiem savienojumiem - 3-morfolilbenzantronu, izstrādāta jauna fluorescēta metode organisma imūnā statusa izvērtēšanai. Secināts, ka pētīto fluorescento zondi var sekmīgi izmantot šūnu membrānu īpašību izmaiņu noteikšanai, kā arī dažādu patoloģiju skrīninga metodēm klīnikā.
6. Eksperimentāli un ar kvantu ķīmijas aprēķiniem, izmantojot pusempirisko AM1 metodi, parādīts ka elektrofilās aizvietošanas reakcijas 3-brombenzantronā notiek 9-vietā, bet 3-acetilaminobenzantronā - 2-vietā.
7. Sintezēta jaunu benzantrona 2,3- un 3,9-diaizvietoto atvasinājumu virkne un izpētītas iegūto savienojumu fizikālās un ķīmiskās īpašības. Izpētītas nukleofilās aizvietošanas reakcijas 3-brom-9-nitrobenzantronā un 3-brom-9-aminobenzantrona atvasinājumos.
8. Sintezēts pirmais benzantrona kondensēto azaatvasinājumu pārstāvis ar imidazola fragmentu - 2-metilbenzantreno[2,3-d]imidazoI-7-ons. Izstrādāta metode dod plašas iespējas dažādu kondensētu sistēmu sintēzei slāpekli saturošu heīerociklisko atvasinājumu rindā.

1. INTRODUCTION

The modern fluorescent technology has large practical significance deciding the many problems of science, medicine and industry. The fluorescent methods are efficient and suitable methods for the investigation of various biochemical processes as well as structure and functions of natural compounds. The problems of ecological control, physical-chemical analysis, human failures diagnostics and effective control of the therapeutic efficacy are successfully realized by fluorescent methods.

In this connection the intensive investigations for preparation of new fluorescent probes have developed. Such investigations on synthesis of new potential fluorescent probes were carried out at the Riga Technical University during the 90-s.

The aim of our work was the synthesis of new nitrogen containing derivatives of benzanthrone in order to find potential fluorescent probes. Although some of benzanthrone derivatives have extensive application as fluorescent dyes and probes nitrogen containing derivatives of benzanthrone are comparatively little investigated compounds.

Experimental realization of work goal was the elaboration of the methods for synthesis of 3-aminobenzanthrone derivatives including amino, imino and azo-derivatives and study of physical and chemical properties of obtained products.

The second substituent introduction into benzanthrone molecule and investigation of obtained compounds properties were also planned. The synthesis of benzanthrone condensed nitrogen containing heterocyclic derivatives starting with 3-bromobenzanthrone was proposed.

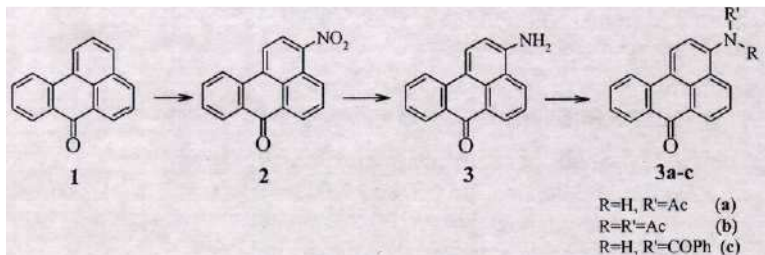
The work is devoted to study structure-fluorescent properties relationships for obtained compounds and possibilities of their employment for fluorescent analysis purposes.

Literature data about synthesis and properties of benzanthrone nitrogen containing derivatives are reviewed and published in 1 article. Results of our work are presented in 5 articles and reported at 5 scientific conferences, including 4 international conferences, 1 patent was received.

2. SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF N-CONTAINING BENZANTHRONE DERIVATIVES

2.1. Acylation and alkylation of 3-aminobenzanthrone

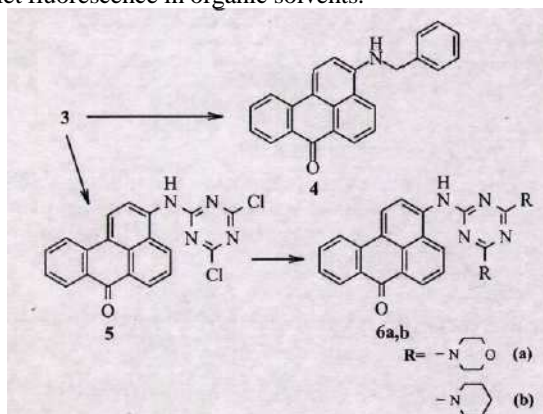
3-Aminobenzanthrone (3) was synthesized in two stages: by nitration of benzanthrone (1) with following reduction of obtained 3-nitroderivative (2) by Na_2S .



The acyl derivatives or amine 3 were synthesized. *i*-Acetylamino benzanthrone (3a) has yellow green luminiscence in organic solvents, 3-diacetylamino benzanthrone (3b) has bright green luminiscence at silica, but is non luminiscent in organic solvents. 3-Benzoylamino benzanthrone (3c) was given by benzoylchloride action on amine 3, obtained amide is orange dye with yellow green luminiscence in organic solvents.

New derivatives of 3-aminobenzanthrone have been obtained by alkylation of this amine. Attempts to realize the alkylation of compound 3 with 2-chloroethanol, bromocyclohexane, 1-bromopropane and 1-bromobutane failed.

Benylation of amine 3 was carried out by benzylchloride at base presence and 140°C temperature. Obtained aminoderivative 4 is violet compound with bright red violet fluorescence in organic solvents.



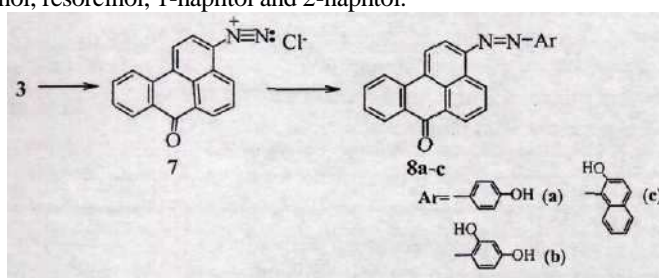
Some benzanthrone triazine dyes and their luminescent properties are described in literature [1], but these substances were not studied as fluorescent probes.

From amine 3 by action of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine by literature method was synthesized 3-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)aminobenzanthrone (5), which was converted by action of corresponding secondary amines into 3-(4,6-dimorpholyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminobenzanthrone (6a) and 3-(4,6-dipiperidyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminobenzanthrone (6b). Obtained derivatives have bright orange fluorescence in organic solvents.

2.2. Diazotation and azo coupling in 3-aminobenzanthrone

Known benzanthrone azoderivatives are deep coloured dyes for various fibres. Recently photoconductor properties of these compounds were found and they have usage in electrophotographic apparatus and electroluminescent devices. Benzanthrone 3-azoderivatives were not described.

The yellow solution of arenediazonium salt was prepared by diazotation of amine 3 in conc. hydrochloric acid. The azo coupling reaction was carried out with phenol, resorcinol, 1-naphthol and 2-naphthol.



From 1-naphthol unseparable mixture of two compounds through similar solubility was obtained.

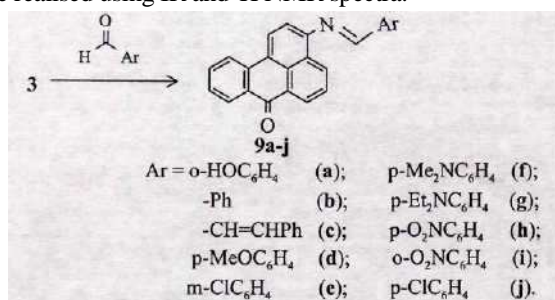
Azoderivative 8a is black dye, which in conc. sulphuric acid has violet colour, in ethanol alkaline solution - blue, but after acid addition - redish. Azoderivatives 8b and c are dark green dyes.

In ^1H NMR spectra of obtained compounds 8 multiplet signal of aromatic protons were observed in the region of 7.0 to 9.5 ppm, signals of phenolic group protons were observed at 10.48, 11.91 and 17.34 ppm, respectively.

2.3. Synthesis and properties of 3-aminobenzanthrone iminoderivatives

Until 1998 year no literature data about 3-iminoderivatives of benzanthrone. The new luminescent substances may be obtained by introducing $-\text{N}=\text{C}$ group into benzanthrone molecule.

The synthesis were realised by heating amine 3 with excess of corresponding aldehyde or in the boiling benzene. The imines were obtained with 48-74% yields as crystalline compounds from yellow to brown colour. Some of them (9a, d, e) have yellow luminescence with low intensity. The identification of prepared substances were realised using IR and ^1H NMR spectra.

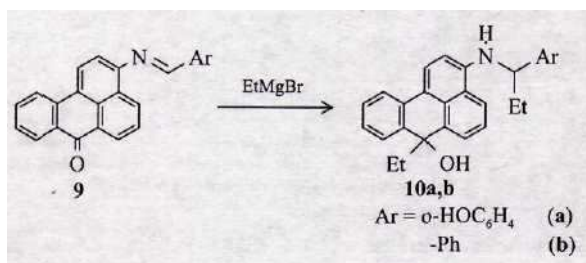


Attempts to reduce the prepared iminoderivatives of hydrogen over platinum or Raney nickel failed.

The another method of reduction were treatment of imine with zinc in ice acetic acid. It was found by the help of chromatography tht the product with orange luminescence were formed. But separation of products from admixture with blue luminescence were unsuccessful.

Unseparated mixture were given in reaction of imines with lithium alumohydride in alcohols.

We investigated reaction of syhtnesized imines with Grignard reagents. The iminu 9 have two group, which may react with Grignard reagent: carbonila and imino groups. The 3-[1-(2-hydroxyphenyl)propyl]amino-7-ethyl-7-hydroxybenzanthracene (10a) and 3-(1-phenylpropyl)amino-7-ethyl-7-hydroxybenzanthracene (10b) were prepared in reaction of corresponding imine with ethylmagnesium bromide. The obtained amines heve red luminescence in organic solvents. Products were isolated by the help of column chromatography and identified using IR and ^1H NMR spectroscopy.



2.4. Synthesis of benzanthrone 3-aminoderivatives from 3-bromobenzanthrone

The nucleophilic substitution reactions of bromo atom on 3-bromobenzanthrone were used for synthesis of new 3-aminoderivatives of benzanthrone.

2.4.1. Reactions of 3-bromobenzanthrone with alkyl-, aryl- and cyclic amines [2-4]

It was found that bromo atom in 3-bromobenzanthrone (**11**) is less mobile and compound **11** don't reacts with diisopropylamine, n-butylamine and piperazine.

3-(1-Pyrrolidyl)benzanthrone (**12a**) was given by boiling of compound **11** in pyrrolidine. The structure of synthesized derivative **12a** was confirmed by IR, ^1H NMR and x-ray analysis. Rhombus-formed red crystals for performance of x-ray analysis have been obtained by crystallization of aminoderivative **12a** from benzene,

The x-ray analysis showed that residue of benzanthrone are completely plane, cycle of pyrrolidine have conformation of envelope with plane fragment N-C12-C13-C15. Angle between these planes is 151.4° .

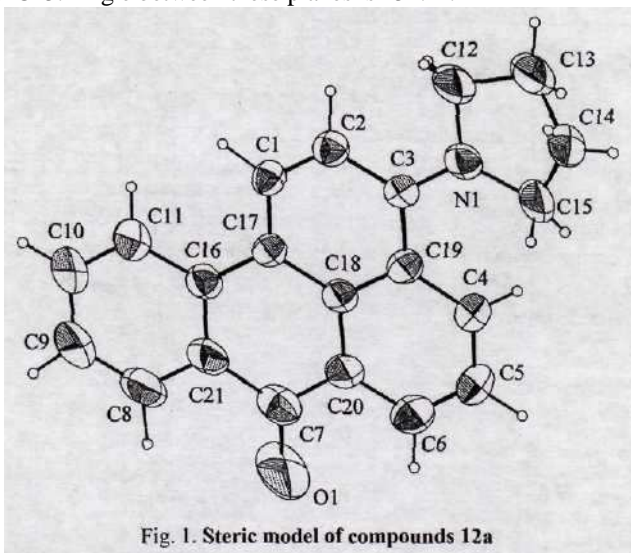
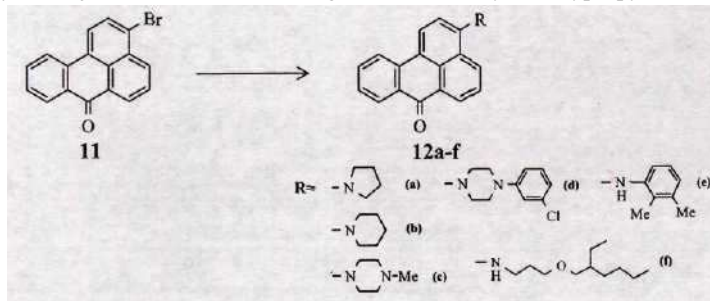


Fig. 1. Steric model of compounds **12a**

3-(1-Piperidyl)benzanthrone (**12b**) was prepared from piperidine and 3-bromobenzanthrone, product has vivid orange luminescence in crystalline state and in organic solvents. 3-(4-Methyl)piperazylbenzanthrone (**12c**) un 3-(3-chlorophenyl)piperazylbenzanthrone (**12d**) were obtained by analogy with

12a as orange dyes with bright luminiscence in organic solvents. Products were purified by the help fo column chromatography and identified using IR and ¹H NMR spectroscopy.

3-(2,3-Dimethylphenyl)aminobenzanthrone (12e) was obtained by heating at 140°C temperature of compound 11 with 1,2,3-xylydine as deep red dye with orange fluorescence in CHCl₃ and red - in DMSO. 3-[3-(2-Ethylhexyloxy)propylamino]benzanthrone (12f) was given from 2-ethylhexoxypropylamine and

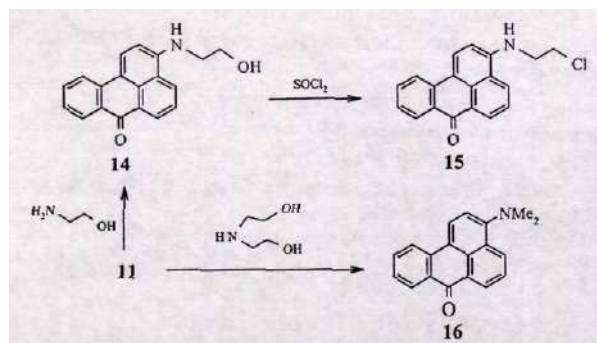


bromoderivative 11 as crystalline brown red compounds with bright red luminiscence in organic solvents, which was methylated by dimethylsulphate with 3-[3-methyl-3-(2-Ethylhexyloxy)propylamino]benzanthrone (13) formation as liquid red compounds compounds with red luminiscence in organic solvents. Products were purified by the help fo column chromatography and identified using IR and ¹H NMR spectroscopy.

2.4.2. Reactions of 3-brombenzanthrone with aminoalcohols [5,6]

3-(2-Hydroxyethyl)aminobenzathrone (14) was obtained in reaction of 3-bromobenzanthrone (11) with excess of ethanolamine as solvent at 120-130°C. From obtained derivative by hydroxy group substitution with thionylchloride was given 3-(2-chloroethyl)aminobenzanthrone (15). Compounds 14 and 15 have bright red luminiscence in organic solvents. Their identity was proved by IR and ¹H NMR spectra.

Analogous to ethanolamine reaction with diethanolamine was carried out under identical conditions. The orange product and violet admixture were obtained by think layer chromatography in this reaction. The product was isolated by the help of column chromatography as orange dye with bright luminiscence. In IR spectra of obtained compound not found OH and NH groups bands. The ¹H NMR spectra shows a six-proton singlet at 3,09 ppm, which is interpreted as signal of NMe₂ group protons, and a nine-proton multiplet assigned to aromatic hydrogens. Thus, obtained substance is 3-dimethylamino-benzanthrone (16), the structure of which was proved by elemental analysis data and alternative synthesis.



We decided to examine the possibilities of use of other aminoalcohols -2-amino-2-methylpropanol (a), 1-aminopropanol-3 (b), 2-amino-1-phenylethanol (c), 2-(n-butylamino)ethanol (d), 2-amino-2-methylpropanediol-1,3 (e) and triethanolamine (f) in the nucleophilic substitution reaction of 3-bromobenzanthrone. In the reaction with aminoalcohols a both the substitution product - 17 and amine 16 were obtained. 3-Bromobenzanthrone reacts with aminoalcohols b and c producing only the products of substitution: 3-(3-hydroxypropyl)aminobenzanthrone (18) and 3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)aminobenzanthrone (19), but no reaction with compounds d, e and f occurs under these conditions.

Table 1. Reaction of 3-bromobenzanthrone with some aminoalcohols

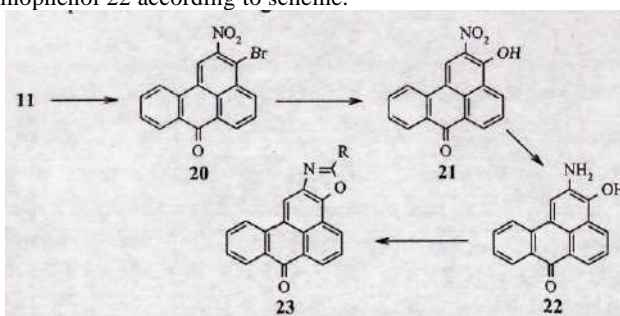
Aminoalcohol	Substituent at 3-position	Compound	Yield, %
NH ₂ CH ₂ CH ₂ OH (a)	-NHCH ₂ CH ₂ OH	14	43
NH(CH ₂ CH ₂ OH) ₂ (b)	-NMe ₂	16	48
NH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH (c)	-NMe ₂	16	37
	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	17	19
NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH (d)	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	18	20
NH ₂ CH ₂ CH(Ph)OH (e)	-NHCH ₂ CH(Ph)OH	19	14

We assume that the dimethylamination reaction consists of two stages - formation of nucleophilic substitution product (may be it is unisolated admixture with violet luminescence) initially with further its degradation to dimethylamino derivative according to retroaldol destruction mechanism in the presence of diethanolamine as base.

2.5. Synthesis of disubstituted and condensed azaderivatives of benzanthrone [7,8]

We were interested in synthesis of new benzanthrone derivatives with longer conjugation chain and larger aromatic system - that are derivatives with oxazole and imidazole fragments, which have been little studied.

According to literature data nitration of 3-bromobenzanthrone in nitrobenzene leads to 2-nitro-3-bromo benzanthrone (20). We proposed to obtain nitroderivative 20, from which by hydrolysis to synthesized 2-nitro-3-hydroxybenzanthrone (21) and to give 2-amino-3-hydroxybenzanthrone (22) by reduction of nitroderivative 21. The corresponding oxazole 23 may synthesized by condensation of given aminophenol 22 according to scheme:



But in literature were found data about nitration of 3-bromobenzanthrone, when 9-nitroderivative was formed.

We decided to make clear this problem on orientation of nitro group into 3-bromobenzanthrone molecule as well as to investigate the properties of possible isomers- 2,3-un 3,9-disubstituted derivatives of benzanthrone.

Yellow product was obtained by nitration of 3-bromobenzanthrone in acetic acid at 50°C temperature. Hydrolysis of obtained nitroderivative in water-alkaline (NaOH) solution resulted in formation of green crude product, which after crystallisation from dioxane forms yellow crystalline compound. Dark red compound was given by reduction of synthesized nitrophenol with Na₂S by analogy with 3-nitrobenzanthrone. Obtained product has orange red luminescence in organic solvents. Attempts to realize cyclization of this aminophenol failed.

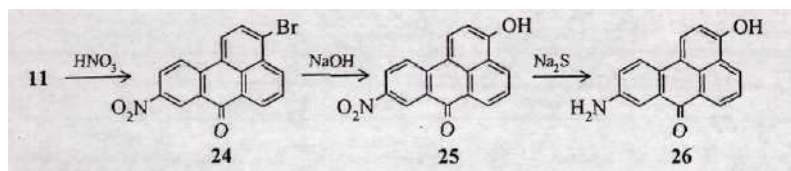
The treatment of obtained aminophenol with an acetylhydride at room temperature resulted in the formation of acetylaminoderivative, but at 110-120°C temperature - in the formation of acetyl-amino-3-acetyloxybenzanthrone, from which by heating with conc. Sulphuric acid or P₂O₅ nothing were formed.

Obtained N-acetyl derivative has vivid yellow luminescence in solid state and in organic solvents. N,O-Diacetyl derivative has green luminescence in crystalline state and yellow luminescence in organic solvents. Corresponding

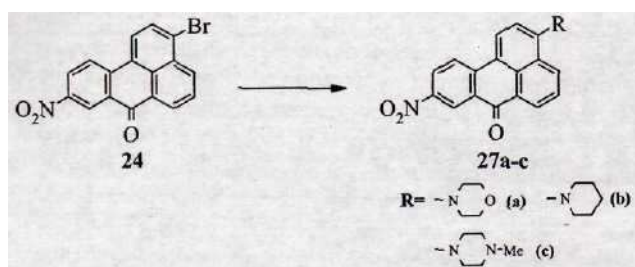
benzoylderivatives were synthesized in reaction with benzoylchloride. Obtained compounds have yellow green luminescence in organic solvents.

Unsuccessful attempts to synthesize benzoxazole derivatives show that electrophilic substitution reactions of 3-bromobenzanthrone not occur at 2-position.

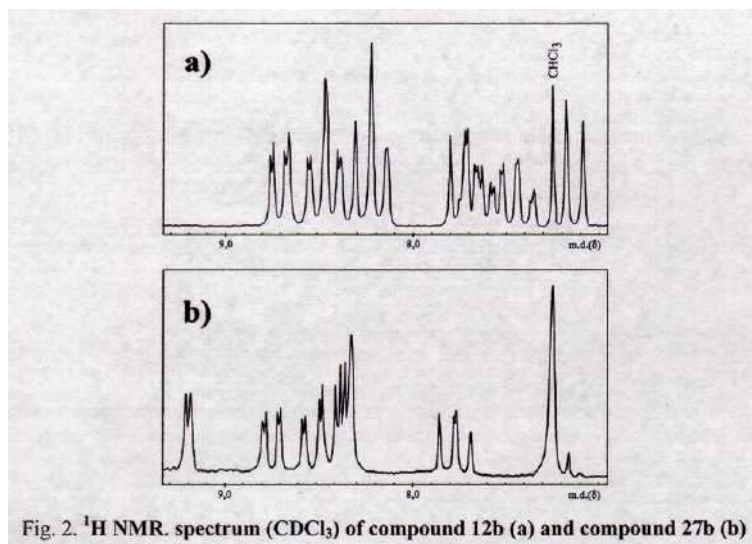
In order to get more extensive information about electrophilic substitution reactions on 3-bromobenzanthrone, the quantum chemical calculation of its molecule using the semiempirical method AM1 was accomplished. The obtained results (table 2) lead us to conclusion that the electrophiles should attack C9-position of the investigated molecule. Like that all above-mentioned reactions proceed according to scheme:



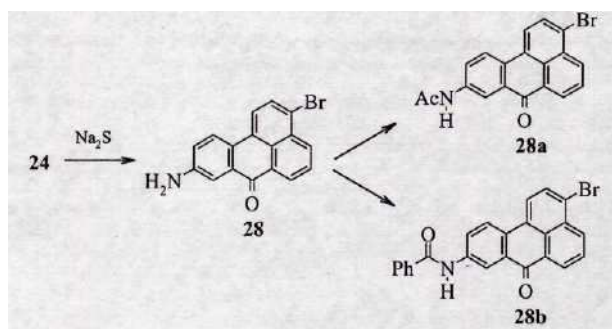
We investigated properties of obtained 3,9-disubstituted compounds. We found out that compound **24** has good reactivity in nucleophilic substitution reactions due to influence of nitro group. New aminoderivatives **27a-c** were obtained in reaction between compounds **24** and appropriate secondary amines. The identification of prepared substances were realised using IR and ¹H NMR spectra.



The signal of C8-H proton of amines **27a** and **b** in ¹H NMR spectra are shifted in weak field - at 9.11 and 9.20 ppm respectively in comparison with those of the same proton in analogous amine **12b** (fig 2). Besides the signal of C8-H in amines **27a** and **b** is doublet with coupling constant $J=1,5$ Hz, what testify that is coupling between C8-H and C10-H, but no exist coupling between C8-H and C9-H (in other benzanthrone derivatives $J_{C8-H-C9-H}=7-8$ Hz). It is one more evidence of nitro group situation at C9 atom. Obtained amines **27a-c** have bright orange red luminescence in organic solvents.



Reduction of nitroderivative **24** by Na₂S resulted in formation of 3-bromo-9-aminobenzanthrone (**28**), acylation of which provide 3-brom-9-acetylaminobenzanthrone (**28a**) un 3-brom-9-benzoylaminobenzanthrone (**28b**). The identification of prepared derivatives were realised using IR and ¹H NMR spectra.



We have found that nucleophilic substitution reactions in compounds **28**, **28a** and **b** with amines in contrast to analogous reaction with 3-bromo-benzanthrone and 3-bromo-9-nitrobenzanthrone not occur. Therefore bromo atom in 9-aminoderivatives are less mobile.

With the aim to prepare condensed azaderivatives of benzanthrone, we developed a new method using 3-acetylaminobenzanthrone as starting compound. According to literature data nitration of compound **3a** leads to formation of 2-nitro-3-acetylaminobenzanthrone (**29**). The quantum chemical

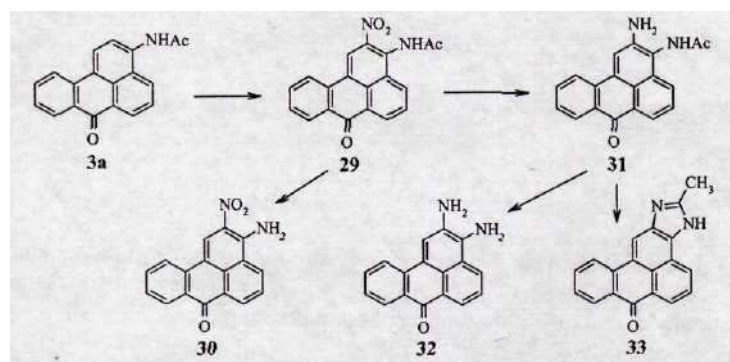
calculation of 3-acetylaminobenzanthrone molecule confirm that electrophilic substitution reaction in compound **3a** happen in 2-position (table 2).

Table 2. Calculated (AM1) charges at atoms in 3-bromobenzanthrone (**11**) and 3-acetylaminobenzanthrone (**3a**)

Atom	11	3a
C1	-0,103	-0,061
C2	-0,108	-0,185
C4	-0,086	-0,091
C5	-0,113	-0,152
C6	-0,047	-0,048
C8	-0,073	-0,069
C9	-0,139	-0,148
C10	-0,103	-0,099
C11	-0,135	-0,143

Hydrolysis of compound **3a** gave 2-nitro-3-aminobenzanthrone (**30**), which is more soluble in organic solvents than initial derivative.

In the next stage reduction of nitro group in compound **29** was provided. But unlike to nitroderivatives **2**, **24**, **25** attempt to reduce compound **29** using Na₂S failed. For reduction was developed method with 44% yield by the treatment of compound **29** with hydrazine hydrate and Raney nickel. Hydrolysis of obtained 2-amino-3-acetylaminobenzanthrone (**31**) gave 2,3-diaminobenzanthrone (**32**). Synthesized amine **31** has yellow green luminescence, but amine **32** has orange luminescence in organic solvents. The identification of these compounds were realized using IR and ¹H NMR spectroscopy.



Cyclization of compound **31** by heating with acetic acid resulted in formation with 84% yield of 2-methylbenzanthreno[2,3-d]imidazol-7-one (**33**) as light brown compound with bright yellow luminescence in organic solvents. The structure of obtained imidazole was confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy.

Realization of this synthesis provide wide possibilities for obtaining of various polycyclic systems in range of heterocyclic compounds.

2. Fluorescent properties of synthesized compounds [9-11]

With aim to obtain new potential fluorescent proves the optical properties of synthesized compounds were investigated.

Different nitrogen containing derivatives of benzantrone have differing luminescent properties: prepared azoderivatives not luminescent, synthesized imines with the exception of some of them (**9a**, **d**, **e**) don't have luminescent properties also, but aminoderivatives show significant fluorescence and parametrs of fluorescence depend on structure of substance (table 3).

Fluorescence study of 3-aminoderivatives has shown that fluorescence bands of these compounds are shifted to longer wavelength with increasing solvent polarity. Compound **12d** shows bigger bathochrome shift from benzene to ethanol solution (80 nm), aminoderivative **12a** has higher intensity of luminescence in ethanol solution. The fluorescent parameters of prove binding with biological objects allow to obtain valuable information about this object structure and properties.

In this connection spectral characteristics of some synthesized aminoderivatives binding with human albumin and liposomes were investigated.

Blue shifts in the fluorescence origin are generally observed for aminoderivatives binding with protein (except for **12d**). And fluorescence intensity decrease in 2-3 times in comparison with the data in ethanol. When adding these compounds to liposomes, the fluorescence zone shift to the short-wave region of spectrum, what testify that prove enters into a less polar and more viscose environment as compared to the initial ethanol solution.

In the case of aminoderivatives with 1,3-dichlorotriazma fragment (**5**) there is a shift of luminescence band to short-wave region (in benzene solution) as compared with spectrum of unsubstituted amine **3**. In ethanol solution luminis cence spectra of compound **5** has two broad bands. Substituted triazinyl-derivatives also have broad bands of fluorescence (compounds **6a** has one band, compounds **6b** - two), but fluorescence of derivative **6b** is more intensive than fluorescence of compounds **5** and **6a**.-

The luminescent properties of iminoderivative **9a** were studied. There is unexpressed fluorescence with low intensity and great bathochrome shift from benzene solution to ethanol. The fluorescence spectrum of imine **9a** binding with protein and liposomes remains almost unchanged.

Table 3. Luminescent properties of benzanthrone derivatives in organic solvents and binding with biological objects

Compound	S p e k t r a l c h a r a c t e r i s t i c s									
	In organic solvent				Binding with albumin			Binding with liposomes		
	Solv.	λ_{ex} nm	λ_{fl} nm	I_{fl} rel.u.	λ_{ex} nm	λ_{fl} nm	I_{fl} rel. u.	λ_{ex} nm	λ_{fl} nm	I_{fl} rel. u.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3	C ₆ H ₆	501	570	7,19						
	EtOH	608	659	1,69						
4	C ₆ H ₆	514	580	8,72						
	EtOH	552	653	2,08	540	628	0,79	513	648	6,50
5	C ₆ H ₆	467	519	0,73						
	EtOH	462	564	0,36						
			657	0,67						
6a	C ₆ H ₆	487	626	0,91						
	EtOH	461	650	0,27						
6b	C ₆ H ₆	505	551	9,77						
	EtOH	485	555	1,46						
			650	1,19						
12a	C ₆ H ₆	593	615	5,50						
	EtOH	633	661	4,62	569	648	2,11	537	648	1,38
12b	C ₆ H ₆	534	593	9,45						
	EtOH	530	670	2,09	498	649	1,04	479	646	2,21
12d	C ₆ H ₆	501	577	9,29						
	EtOH	474	657	0,99	480	657	0,25			
12c	C ₆ H ₆	507	587	7,90						
	EtOH	525	653	3,19	474	648	0,73	474	630	2,62
12e	C ₆ H ₆	514	570	8,03						
	EtOH	nefluorescē								
12f	C ₆ H ₆	565	616	7,68						
	EtOH	620	661	2,13	540	643	0,64	531	649	2,43
14	C ₆ H ₆	528	617	6,83						
	EtOH	607	661	1,94	540	647	0,54	513	649	1,14
15	C ₆ H ₆	531	580	6,22						
	EtOH	577	654	1,98	531	632	0,58	569	645	1,18
16	C ₆ H ₆	501	584	5,16						
	EtOH	510	657	2,52	499	647	0,75			
17	C ₆ H ₆	583	627	0,23						
	EtOH	642	669	0,99						
19	C ₆ H ₆	562	615	1,38						
	EtOH	533	658	0,46						
9a	C ₆ H ₆	488	585	0,13						
	EtOH	505	650	0,40	499	650	0,17	503	646	0,58
10a	C ₆ H ₆	511	581	7,27						
	EtOH	556	647	3,77	535	628	0,87			

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
26	C ₆ H ₆	533	614	0,63						
	EtOH	620	651	2,87						
		650	673	0,88						
26a	C ₆ H ₆	474	521	0,63						
	EtOH	508	570	0,60						
		626	626	0,60						
27a	C ₆ H ₆	504	577	1,07						
	EtOH	553	651	0,28						
27b	C ₆ H ₆	503	580	1,88						
	EtOH	532	651	0,35						
27c	C ₆ H ₆	502	579	1,40						
	EtOH	501	648	0,18						

Fluorescence study of 3,9-disubstituted derivatives of benzanthrone derivatives has shown that fluorescence of compounds **26**, **26a**, **27a-c** is sensitive to polarity changes in micro-environment, but fluorescence of compounds **27a-c** have low intensity. Results of fluorescence study testify that the greater part of investigated compounds (except of **9a**, **12e**, **27a-c**) can regard as potential fluorescent probes, because the fluorescence of these substances are sensitive to changes on polarity of surrounding and fluorescence in the red region of spectrum contributes to the high analytical sensitivity of the method.

In consequence of our work we have elaborated new method for estimation of organism immune status during pathological phenomena (tuberculosis, multiple sclerosis, cancer diseases). In this method the spectral characteristic of one of obtained compound 3-morpholybenzanthrone binding with lymphocytes were determined. Strong correlation between fluorescence intensity and membrane microviscosity and blast transformation reaction were obtained. These compound is perspective for determination of proliferative activity of lymphocytes.

Fluorescence characteristics of 3-morpholybenzanthrone allow to detect contents and correlation between subpopulations of lymphocytes in peripheral blood. Fluorescence intensity in suspensions of lymphocytes qualitatively characterize the structural and functional alteration of cellular membranes and correlate directly with the clinic of diseases. The elaborated method is useful for differential diagnostics, for prognosis of disease course and for control of undertaking therapy.

Taking into consideration obtained results in optical properties we suppose that others synthesized compounds may find application for fluorescent analysis methods, what requires further investigations.

4. CONCLUSIONS

1. There were developed synthetic methods for the preparation of new benzanthrone 3-aminoderivatives by alkylation of 3-aminobenzanthrone and nucleophilic substitution of bromo atom in 3-bromobenzanthrone.
2. There was realized the synthesis of new benzanthrone iminoderivatives from 3-aminobenzanthrone by condensation with appropriate aldehydes. Synthesis of new benzanthrone azoderivatives was carried out from 3-aminobenzanthrone by diazo coupling. There were investigated the physical and chemical properties of obtained compounds.
3. It was found abnormal dimethylamination reaction, unknown till now, takes place between 3-bromobenzanthrone and diethanolamine or 2-amino-2-methylpropanol leading to 3-dimethylaminobenzanthrone.
4. There were investigated the luminiscent properties of synthesized benzanthrone derivatives in various solvents as well as their binding with proteins (human serum albumin) and model lipid membranes (liposomes). The results testify that the fluorescence of compounds is sensible to the changes on polarity of surrounding. It was shown that most of obtained compounds meet the requirements settled down for substances as potential fluorescent probes and it providing wide possibilities for uses of these compounds.
5. New fluorescent analytical methods for estimation of immune state of organism using one of synthesized compounds - 3-morpholybenzanthrone were elaborated. It was concluded that mentioned probe can be used to assess the changes in membrane properties as well as for screening methods in clinics of different pathologies.
6. It was shown by experimental data together with quantum chemical calculations using AMI method that electrophilic substitution reaction on 3-bromobenzanthrone takes place at 9-position, but on 3-acetylaminobenzanthrone - at 2-position.
7. There was realized the synthesis of new 2,3- and 3,9-disubstituted derivatives of benzanthrone and physical and chemical properties of obtained compounds were determined. There were studied the nucleophilic substitution reaction on 3-bromo-9-nitrobenzanthrone and 3-bromo-9-aminobenzanthrone and its derivatives.
8. There was prepared first benzanthrone condensed azaderivative with imidazole fragment - 2-methylbenzanthreno[2,3-d]imidazol-7-one. The elaborated method provide extensive possibilities for synthesis of various fused systems in range of nitrogen containing heterocyclic compounds.

5. LITERATŪRAS SARAKSTS/REFERENCES

1. Мейрович И.А., Рашкина Е. М. *Азотсодержащие производные бензантрона*, Latvijas Ķīmijas Žurnāls, 1999, 1, 3
2. Kalnina I., Meirovics I., Rashkina E. *Some benzanthrone aminoderivatives as potential fluorescent probes*, Functional Materials, Institute for Single Crystals, Kharkov, Ukraine, 1996, 3 (4), 551
3. Kirilova E., Meirovics I., Kalnina I. *Synthesis and investigation of benzanthrone derivatives as potential fluorescent probes*. In: 37th IUPAC Congress/27th GDCh General Meeting, Berlin, Germany, 1999, 113(APP-1)
4. Кирилова Е.М., Мейрович И.А., Белякова С. В. *Получение и свойства азапроизводных бензантрона с гетероциклическими фрагментами*, ХГС, 2002, 7, 896
5. Кирилова Е.М., Мейрович И.А. *Аномальная реакция диметиламинирования 3-бромбензантрона* 2-ая Международная конференция молодых ученых. *Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры*, Саркт-Петербург, Россия, 1999, 121b
6. Kirilova E., Meirovics I. *Reactions of 3-bromobenzanthrone with some aminoalcohols*, Latvijas Ķīmijas Žurnāls, 2000, 4, 64
7. Raskina J., Meirovics I. *Jaunu benzantrona atvasinājumu sintēze un izpēte*, 40. RTU Studentu Zinātniskās un Tehniskās Konferences materiāli, Rīga, 1999, 21
8. Кирилова Е.М., Мейрович И.А. *Синтез 2-метилбензантрено[2,3-d]-имидазол-7она*, ХГС, 2002, 7, 900
9. Kalnina I., Meirovics I., Rashkina J. *Some benzanthrone aminoderivatives as potential fluorescent probes*. In: Physics and Chemistry of Organic Luminophores-95, Kharkov, Ukraine, 1995, 139
10. Kalnina I., Meirovics I., Rashkina E. *Some benzanthrone aminoderivatives as potential fluorescent probes and their approbation in clinics*. In: Synthesis, Optical Properties and Applications of Near-Infrared Dyes in High Technology Fields, Trest, Czech Republik, 1997, P20
11. Kalniņa I., Meirovics I., Raškina J. *Fluorescenta ekspresanalīzes metode šūnu membrānu strukturāli-funkcionālo īpašību un organisma imunitātes izvērtēšanai*, Latvijas Republikas Pat. Nr 12328, 2000