

**Universitatea „Babeş-Bolyai“ Cluj-Napoca**  
**Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică**

**PhD Thesis Abstract**

**Synthesis and characterization of novel  
electron-rich phenothiazines**

**Autor:**

**Iani Sergiu Perețeanu**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu**

**Referenți:**

**Președinte: Conf. Dr. Castelia Cristea („Babeş-Bolyai” University Cluj-Napoca)**

**Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu („Babeş-Bolyai” University Cluj-Napoca)**

**Prof. Dr. Thomas J. J. Müller (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf)**

**Prof. Dr. Ing. Eleonora-Mihaela Ungureanu (Politehnica University of Bucharest)**

**Prof. Dr. Mircea Dărăbanțu („Babeş-Bolyai” University Cluj-Napoca)**

**Cluj-Napoca, 29<sup>th</sup> of Noiembrie 2012**

**Universitatea „Babeş-Bolyai“ Cluj-Napoca**  
**Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică**

**PhD Thesis Abstract**

**Synthesis and characterization of novel  
electron-rich phenothiazines**

**Autor:**

**Iani Sergiu Perețeanu**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu**

**Referenți:**

**Președinte: Conf. Dr. Castelia Cristea („Babeş-Bolyai” University Cluj-Napoca)**

**Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu („Babeş-Bolyai” University Cluj-Napoca)**

**Prof. Dr. Thomas J. J. Müller (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf)**

**Prof. Dr. Ing. Eleonora-Mihaela Ungureanu (Politehnica University of Bucharest)**

**Prof. Dr. Mircea Dărăbanțu („Babeş-Bolyai” University Cluj-Napoca)**

**Cluj-Napoca, 29 Noiembrie 2012**

## Table of Contents

1. Summary .....	7
2. Abstract.....	13
3. Introduction.....	19
4. General part.....	20
4.1. Phenothiazine chemistry.....	20
4.2. Aniline based compounds for material science.....	23
4.3. Diaza-crown ethers as chemosensors .....	25
4.4. The <i>Buchwald-Hartwig</i> coupling procedure .....	28
4.5. Original contributions.....	31
4.5.1. Electronrich 3,7-diaminophenothiazines.....	31
4.5.1.1. Synthesis of the diaminophenothiazine derivatives.....	31
4.5.1.2. Spectroscopic characterization .....	34
4.5.1.3. Electrochemical characterization.....	40
4.5.1.4. DFT modelling and correlations with measured data.....	48
4.5.2. Phenothiazine-diazacrown ethers .....	58
4.5.2.1. Synthesis of the phenothiazine-diazacrown ethers.....	58
4.5.2.2. Electrochemical characterization.....	61
4.5.2.3. Spectroscopic characterization .....	64
4.5.3. Electrochemical characterization of phenothiazinyl-porphyrins .....	71
4.5.4. Synthesis and DFT calculations of alkynylated phenothiazines.....	80
4.5.5. Microwaves assisted <i>N</i> -alkylation of phenothiazine.....	82

4.6. Conclusions .....	85
5. Experimental part .....	87
5.1. General considerations .....	87
5.2. Synthesis of the precursors .....	89
5.2.1. Synthesis of 10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (2) <sup>□</sup> .....	89
5.2.2. Synthesis of 3,7-dibromo-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (3) <sup>□</sup> .....	90
5.2.3. Synthesis of methyl 4-aminobenzoate (4a) <sup>□</sup> .....	91
5.2.4. Synthesis of 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane (4b) <sup>□</sup> .....	92
5.3. Synthesis of the diaminophenothiazine derivatives .....	93
5.3.1. General procedure A .....	93
5.3.2. Synthesis of <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -bis(4-( <i>tert</i> -butyl)phenyl)-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diamine (5a) .....	93
5.3.3. Synthesis of dimethyl 4,4'-((10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diyl)bis(azanediyl))dibenzoate (5b) .....	94
5.3.4. Synthesis of <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>1'</sup> -(10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diyl)bis( <i>N</i> <sub>4</sub> , <i>N</i> <sub>4</sub> -dimethylbenzene-1,4-diamine) (5c) .....	95
5.3.5. Synthesis of 10-hexyl- <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -bis(4-methoxyphenyl)-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diamine (5d) .....	96
5.3.6. Synthesis of 3,7-di(9 <i>H</i> -carbazol-9-yl)-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (5e) .....	97
5.3.7. Synthesis of 10-hexyl-3,7-di(pyrrolidin-1-yl)-10 <i>H</i> -phenothiazine (5f) .....	98
5.3.8. Synthesis of 10-hexyl- <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -tetraphenyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diamine (5g) .....	99
5.3.9. Synthesis of 10-hexyl- <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -tetrakis(4-methoxyphenyl)-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diamine (5h) .....	100
5.3.10. Synthesis of 10-hexyl- <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -dimethyl- <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -diphenyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diamine (5i) .....	101
5.3.11. Synthesis of 10-hexyl- <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -bis(4-methoxyphenyl)- <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -dimethyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diamine (5j) .....	102

5.3.12. Synthesis of 10-hexyl-3,7-di(piperidin-1-yl)-10 <i>H</i> -phenothiazine (5k).....	103
5.3.13. Synthesis of <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> , <i>N</i> <sup>7</sup> -tetraethyl-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-3,7-diamine (5l) 104	104
5.4. Synthesis of the (mono)amino-(mono)brominated-phenothiazine derivatives.....	105
5.4.1. General procedure B.....	105
5.4.2. Synthesis of 3-bromo-10-hexyl-7-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-10 <i>H</i> -phenothiazine (6a) 105	105
5.4.3. Synthesis of methyl 4-((7-bromo-10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl)amino)benzoate (6b) .....	106
5.5. Synthesis of the phenothiazine-diazacrown ethers.....	107
5.5.1. General procedure C.....	107
5.5.2. Synthesis of 7,16-bis(10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-yl)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane (7a).....	108
5.5.3. Synthesis of 7,7'-(1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-diyl)bis(10-hexyl- <i>N</i> -(4-methoxyphenyl)- <i>N</i> -methyl-10 <i>H</i> -phenothiazin-3-amine) (7b) .....	109
5.5.4. Synthesis of dimethyl 4,4'-((7,7'-(1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-diyl)bis(10-hexyl-10 <i>H</i> -phenothiazine-7,3-diyl))bis(azanediyl))dibenzoate (7c)....	110
5.6. Synthesis of ethynyl phenothiazine.....	111
5.6.1. Synthesis of 10-methyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (10).....	111
5.6.2. Synthesis of 3-bromo-10-methyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (11).....	111
5.6.3. Synthesis of 3-ethynyl-10-methyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (12) .....	112
5.7. Synthesis of <i>N</i> -alkyl phenothiazines under microwave irradiation .....	113
5.7.1. General procedure D.....	113
5.7.2. Synthesis of 10-methyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (10).....	113
5.7.3. Synthesis of 10-ethyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (13).....	114
5.7.4. Synthesis of 10-isopropyl-10 <i>H</i> -phenothiazine (14).....	115
Appendix (A).....	116

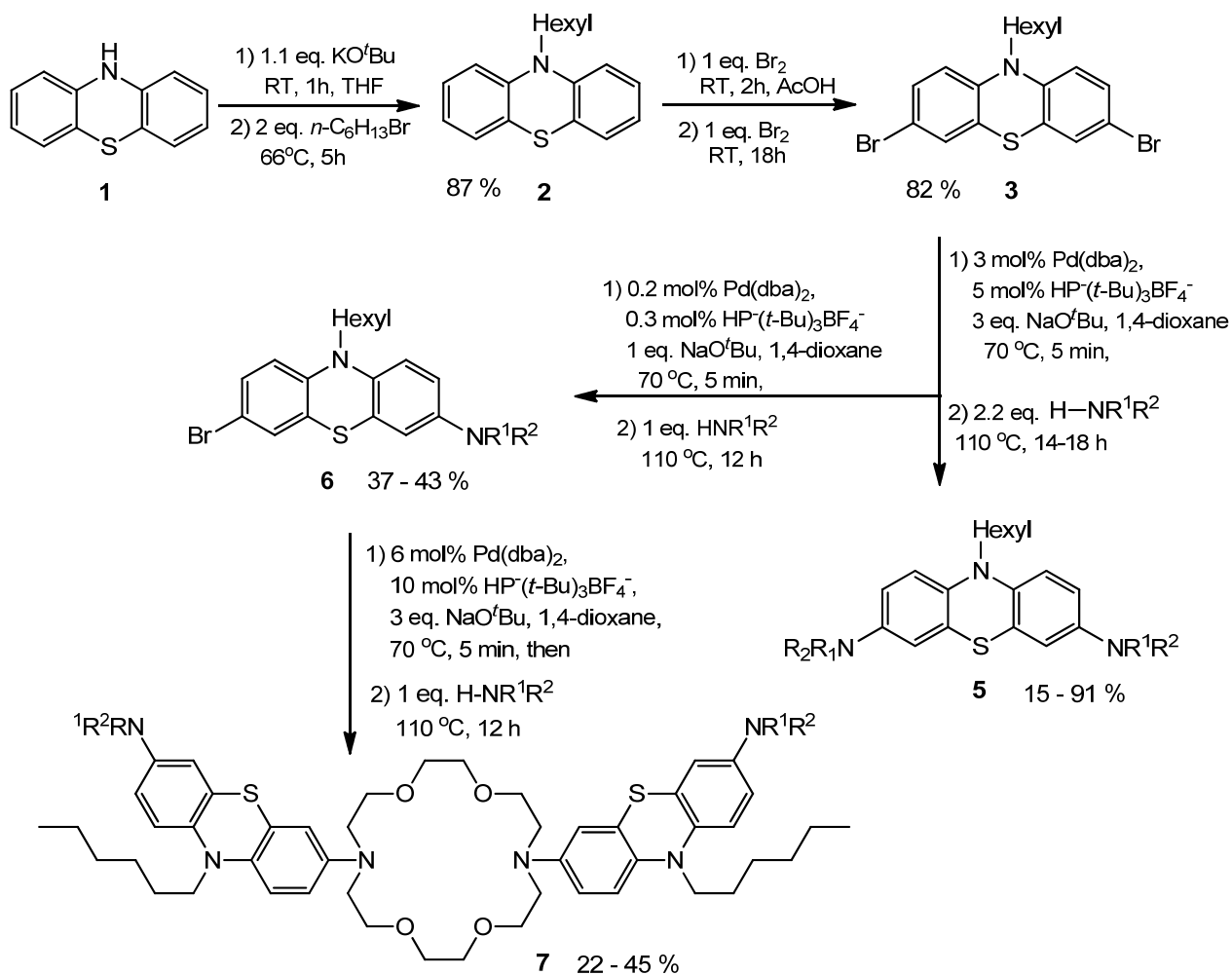
<b>A.1. List of synthesized compounds</b> .....	116
<b>A.2. List of abbreviations</b> .....	121
<b>A.3. NMR spectra</b> .....	123
<b>A.4. Coordinates of the computed compounds</b> .....	143
<b>A.5. List of scientific communications and publications</b> .....	170
<b>6. References</b> .....	171

**Cuvinte cheie:** fenotiazine bogate în electroni, polianiline, amino-fenotiazine, cuplare *Buchwald-Hartwig*, diaza eteri coroană, voltametrie ciclică, calcule DFT, materiale pentru hole-transport, chemosenzori.

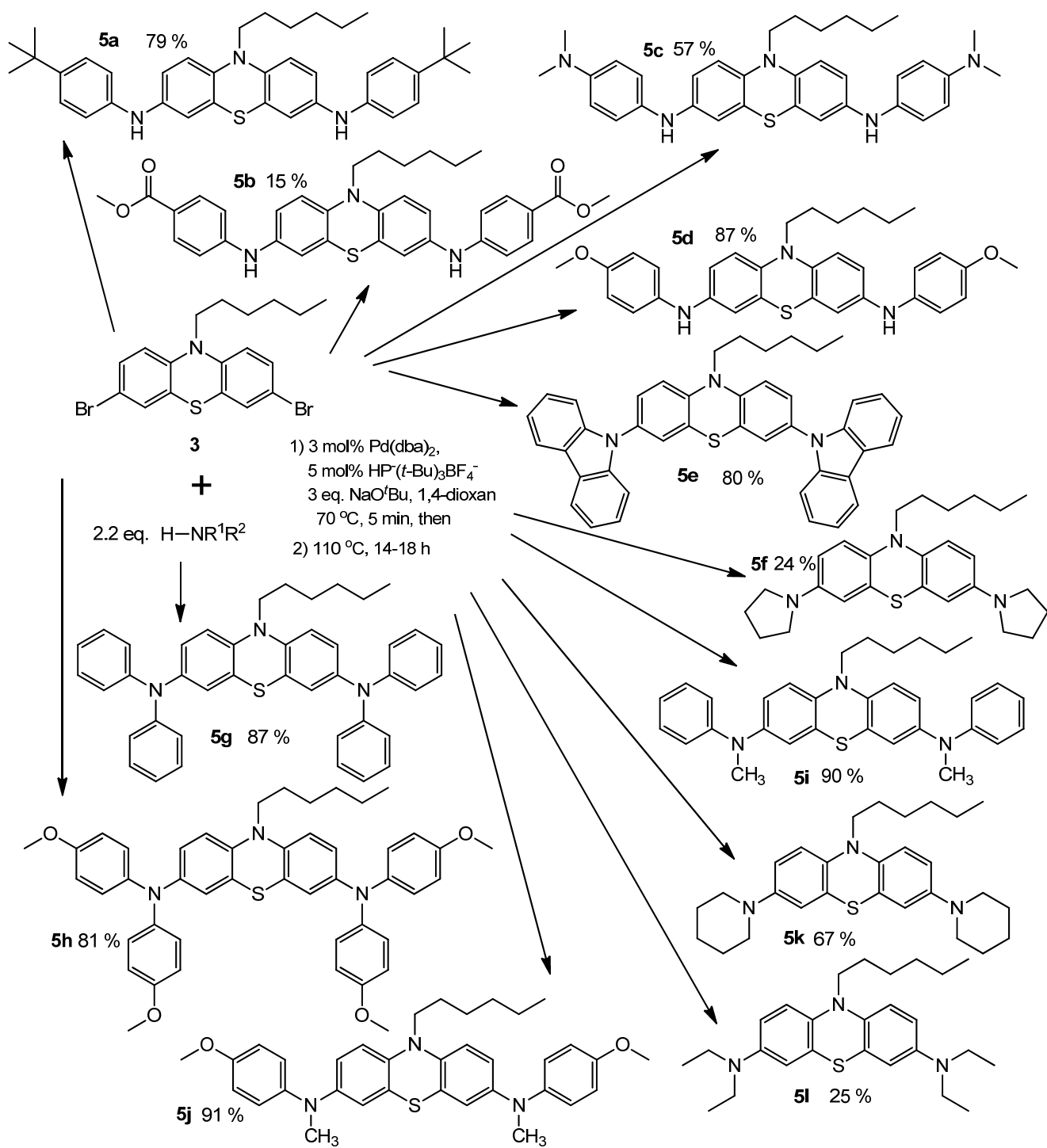
## Abstract

Derivații de fenotiazină<sup>[1]</sup> au fost folosiți intens în industria coloranților, <sup>[2]</sup> în farmacologie<sup>[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12]</sup> iar studiile recente se axează în principal pe aplicațiile lor în știința materialelor.<sup>[13],[14],[15]</sup> Aceasta se datorează activității lor redox și predispoziției de a forma radicali cationici stabili.<sup>[16]</sup>

Începând de la 10*H*-fenotiazina **1**,<sup>[17]</sup> o gamă largă de *N*-amino-fenotiazine<sup>[18]</sup> poate fi produsă în doar câțiva pași direcți (**Schema 1**). Pentru a îmbunătăți solubilitatea, se introduc prin substituție nucleofilă substituenți *n*-hexil la atomul de azot al fenotiazinei deprotonate. După bromurare, **2** este convertit direct în 3,7-dibromo derivativul **3** prin substituție electrofilă aromatică.



**Scheme 1:** Sinteza generală a derivaților de amino-fenotiazină



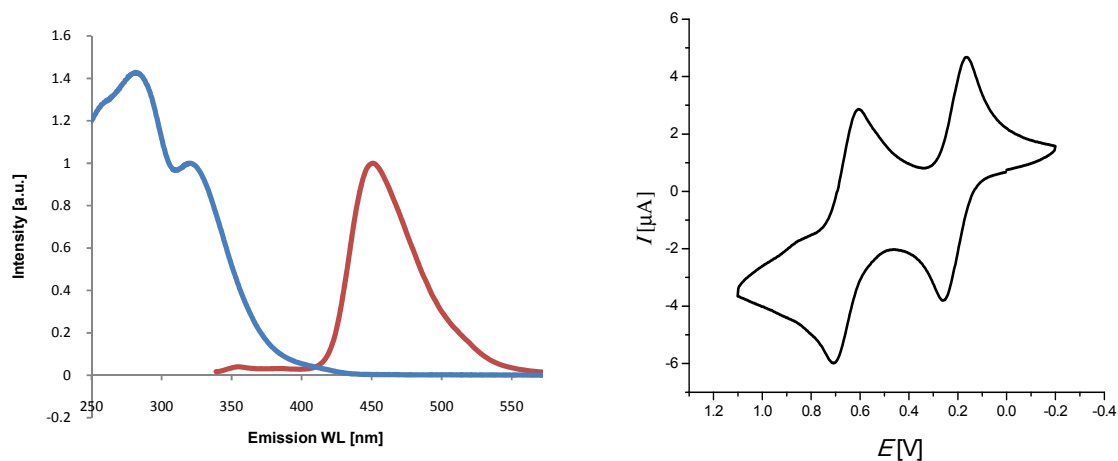
**Scheme 2:** Sinteza di-amino fenotiazinelor **5 a - l**



3,7-dibromo-10-hexil-10*H*-fenotiazina **3** este o materie primă deosebit de interesantă ce poate fi cuplată cu o serie largă de amine printr-o metodă de aminare *Buchwald-Hartwig* (**Schema 1** și **Schema 2**).

Compușii **5 a – I** absorb în UV/Vis în zona cuprinsă între 316 nm și 348 nm și emit între 444 nm și 496 nm cu deplasări Stokes de 7000 până la 11000 cm<sup>-1</sup> (**Figura 1**). Randamentele cuantice variază între 0.1 și 19 %.

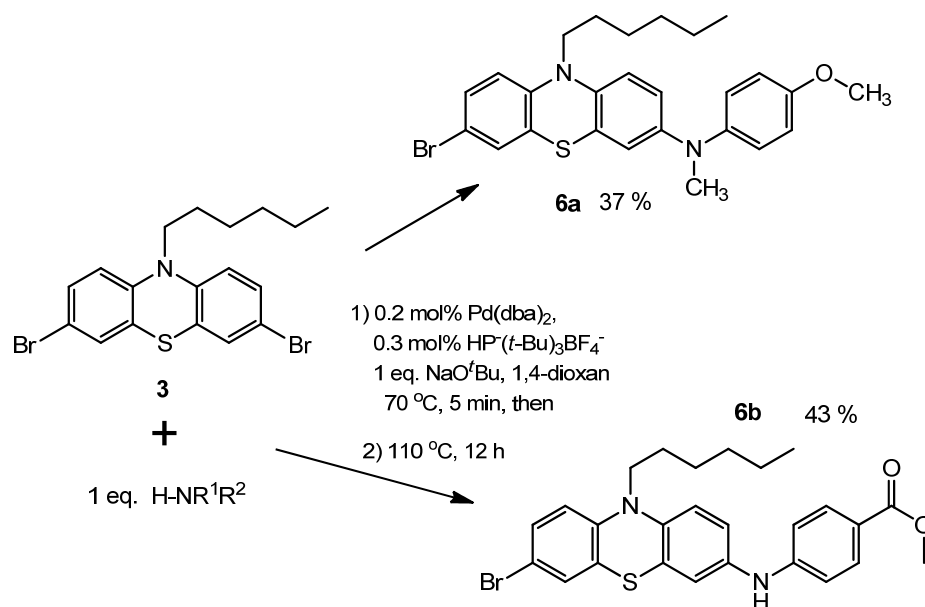
Rezultatele cele mai interesante provin din voltametria ciclică unde potențialul de oxidare al primei stări variază între 0 mV (pentru compușii **5f** și **5l**) și 770 mV iar potențialul de oxidare al celei de-a doua stări variază între 360 mV și 1060 mV (**Figura 1**). Compușii **5e** și **5h** prezintă și o a treia stare de oxidare cvasi-reversibilă la 1250 mV respectiv 1210 mV.



**Figure 1:** Absorbția, emisia și ciclo-voltamograma compusului **5d**

Compusul **5l** prezintă cea mai mare valoare a constantei de formare a *semichinonei* și anume  $14.2 \times 10^8$ , ceea ce reprezintă o măsură a cantității de semichinonă formată (radicalul cation intermediar) înainte de apariția stării complet oxidate.<sup>[19]</sup>

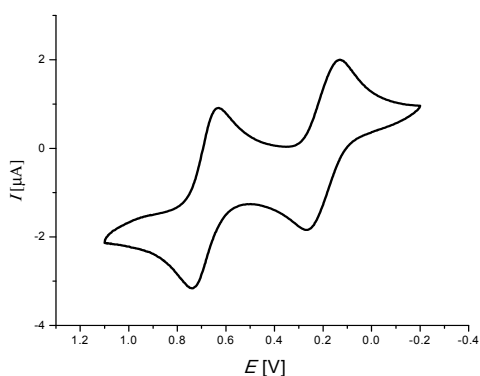
Calcululele DFT<sup>[20]</sup> realizate au arătat o bună corelare între energia HOMO și potențialele de oxidare ale primei stări, la fel și între diferența HOMO-LUMO și energia de absorbție din UV/Vis.



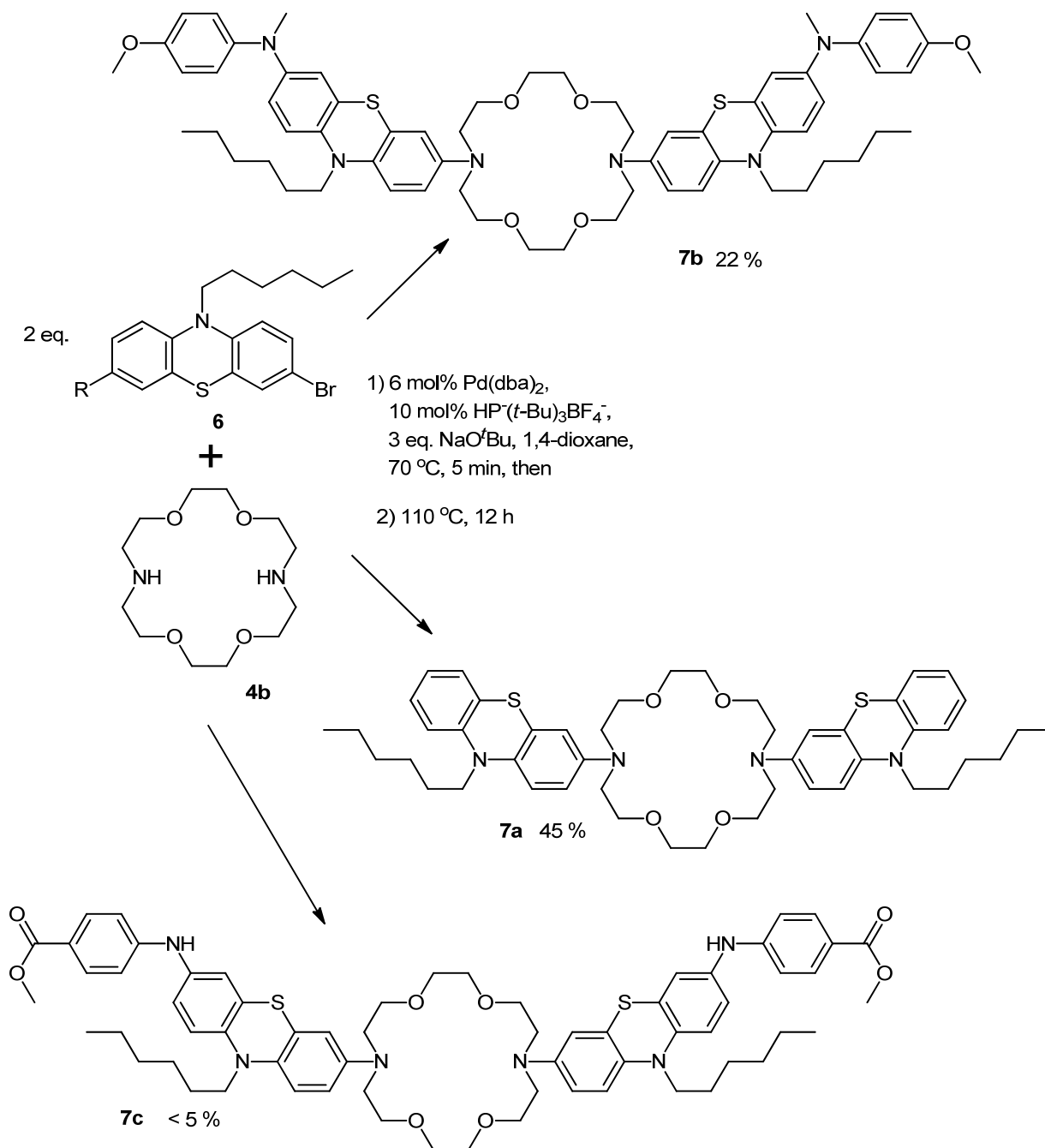
**Scheme 3:** Sinteza fenotiazinelor mono-bromurate-mono-aminatate **6 a, b**

Pornind tot de la fenotiazina dibromurată **3**, și utilizând o metodă modificată pentru cuplarea *Buchwald-Hartwig*, se pot obține fenotiazinele mono-bromurate-mono-aminatate **6** (**Schema 3**). Acești compuși reprezintă intermediari deosebit de valoroși în sinteza de compuși nesimetriți.

Cu ajutorul compușilor mono-bromurați **6**, o nouă procedură de tip *Buchwald-Hartwig* a fost realizată pentru cuplarea acestora cu eterul diaza-18-coroană-6 **4b**. Astfel s-a obținut o nouă clasă de compuși, cea a fenotiazinelor bogate în electroni cuplate cu diaza-eteri coroană **7** (**Schema 4**).



**Figure 2:** Cyclo-voltamograma compusului **7b**



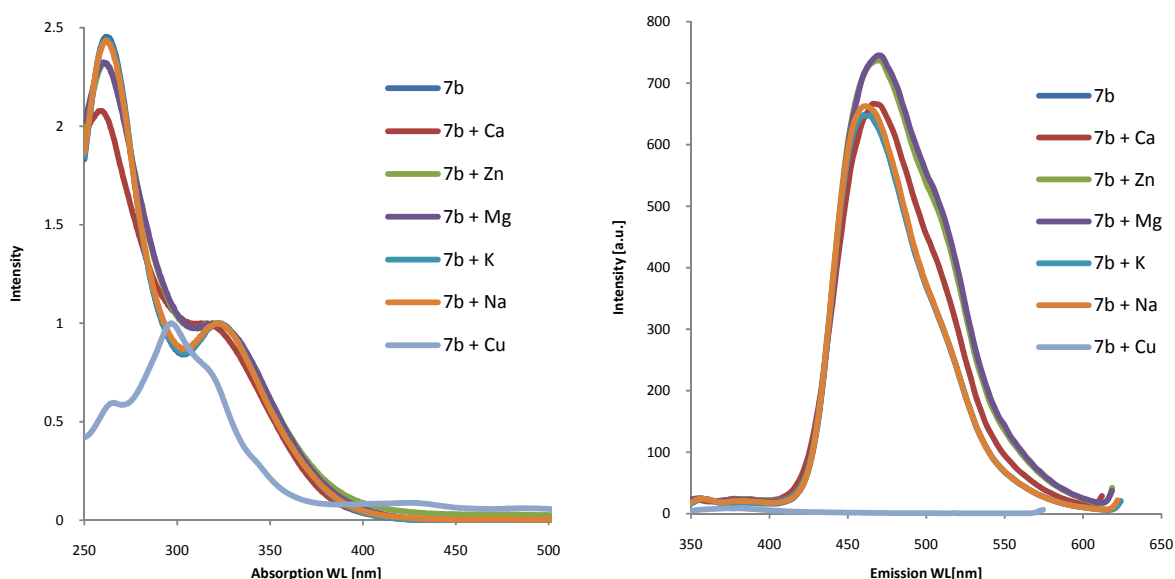
**Scheme 4:** Sinteza fenotiazinelor cuplate cu diaza-eteri coroană **7 a - c**

Compușii **7a** și **7b** prezintă două oxidări reversibile la 330 mV și 915 mV, respectiv 120 mV și 610 mV (**Figura 2**).

Maxima de absorbție în UV/Vis este situată la 321 nm pentru ambii produși iar emisiile la 464 nm și 461 nm cu randamente cuantice de 0.9 și 0.6 %.

Cuplarea metalelor (triflați de Ca, Zn, Mg, K și Na) a fost de asemenea realizată și determinată cu ajutorul măsurătorilor de absorbție și emisie din UV/Vis (**Figura 3**). Complecșii metalici ai compusului **7a** prezintă o ușoară deplasare hypsochromică de până la 8 nm pentru absorbție și de până la 21 nm pentru emisie cu o creștere a randamentelor cuantice de până la 2.3 %.

Aceiași complecși metalici ai **7b** prezintă tot o deplasare hypsochromică de până la 9 nm în spectrul de absorbție și o deplasare bathochromică de până la 8 nm la emisie cu randamente cuantice mărite până la 1 %.



**Figure 3:** Spectrele de absorbție și emisie ale compusului **7b** cu diverse săruri metalice

În cazul complecșilor cu triflat de cupru, au apărut bande largi de absorbție în regiunea 400 - 550 nm și o dispariție a fluorescenței, datorate reducerii  $\text{Cu}^{\text{II}}$ .<sup>[21]</sup>

## Concluzii

O metodă pentru **di**-cuplarea de tip *Buchwald-Hartwig* a dibromo-fenotiazinei cu diverse amine primare, secundare, aromatice, ciclo-alifatică sau mixte a fost creată și 12 compuși noi sintetizați cu randamente între 15 % și 91 %; structurile acestor compuși au fost stabilite prin măsurători de masă, RMN, analiză elementală și IR.

Caracterizarea spectroscopică a fost efectuată, ducând la deplasări Stokes între 7000 și 11000  $\text{cm}^{-1}$  și randamente cuantice de până la 19 %. Măsurătorile electrochimice au fost de asemenea satisfăcătoare cu potențialele de oxidare ale primei (de la 0 mV la 390 mV) și celei de a doua stări de oxidare (de la 524 mV la 813 mV) joase pentru 11 din 12 compuși. Modelarea moleculară la nivel DFT a fost realizată și toate măsurătorile practice au fost corelate la și susținute de aceste modele.

În concluzie, compușii nou sintetizați reprezintă foarte buni candidați pentru aplicații în știința materialelor.

O nouă metodă pentru **mono**-cuplarea *Buchwald-Hartwig* a dibromo-fenotiazinei cu diverse amine a fost creată și 2 produși noi sintetizați cu randamente între 37 % și 43 %. Aceste fenotiazine mono-bromurate-mono-aminatate au fost mai departe cuplate cu succes la diaza eteri coroană obținându-se 2 noi compuși cu randamente de 22 %, respectiv 45 %. Toate structurile compușilor au fost stabilite prin analize de masă, RMN și IR.

Caracterizarea spectroscopică a condus la deplasări Stokes de la 9400 până la 9600  $\text{cm}^{-1}$  și randamente cuantice de 0.9 și 0.6 %. Măsurătorile electrochimice au arătat potențialele ale primei (330 mV și 120 mV), respectiv celei de a doua stări de oxidare (915 mV și 610 mV).

Complecșii metalici ai acestor compuși cu 6 metale au fost investigați prin măsurători de absorbție și emisie în UV/Vis. Maxima de absorbție a acestor complecși a prezentat o deplasare spre roșu de până la 9 nm pentru ambii compuși, în timp ce maxima de emisie a suferit o deplasare spre roșu de până la 20 nm pentru unul din compuși și o deplasare spre albastru pentru celălalt de până la 8. Randamentele cuantice s-au majorat de la 0.9 până la 2.3 și de la 0.6 până la 1.

Astfel, nou sintetizații eteri coroană prezintă capacitatea de a complexa metale și de a fi investigați în continuare ca și chemosenzori pentru metale.

## Referințe bibliografice

- 
- <sup>1</sup> A. Bernthsen, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 230, 73.
- <sup>2</sup> C. Lauth, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **1883**, 16, 2896.
- <sup>3</sup> a) L. E. Swanson, D. A. Porter, J.W. Connelly *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1940**, 96, 704-707. b) H. A. Oelbers, *Arznein. Forsch.* **1951**, 5 (II), 139-42.
- <sup>4</sup> F.L. Campbell, W. N. Sullivan, L.E. Smith, H. L. Haller, *J. Econ. Entomol.* **1934**, 27, 1176-85.
- <sup>5</sup> N. Motohashi, H. Sahaganni, F. Kurihara, L. Ferenczy, *Anticancer Res.*, **1992**, 12(4), 1207-1210.
- <sup>6</sup> N. Fujimoto, *Bull. Chem Soc. Japan* **1959**, 32(3), 276-299.
- <sup>7</sup> A. Balestrieri, *Arch. Intern. Pharmacodynamie* **1955**, 100, 361-367.
- <sup>8</sup> a) R. Hazard, E. Corteggiani, A. Cornec, *Compt. Rend. Soc. Biol.* **1949**, 143, 906-907. b) Y. Kase, T. Yuizonto, *Chem. Pharm. Bull.* **1959**, 7, 378-382.
- <sup>9</sup> J. Tripod, *Brit. J. Pharmacol.* **1949**, 4, 323-328.
- <sup>10</sup> a) P. Viaud, *J. Pharm. Pharmacol.* **1954**, 6, 361-389. b) K.Sakagami, H. Takahashi, I. Yoshida, *Anticancer Res.* **1995**, 15 (6B), 2907-2911.
- <sup>11</sup> a) V. G. Longo, D. Bovet, *Farm. Sci. e Techn.* **1940**, 4, 515-25. b) J. Mahaux, K. K. Kowalewski, J. Mahaux, K. K. Kowalewski, *Arch. Intern. Pharmacodynamie* **1949**, 80, 464-469.
- <sup>12</sup> A. H. Beckett, G. E. Navas, A.J. Hutt, *Xenobiotica* **1998**, 18 (1), 61-74.
- <sup>13</sup> K. Okada, T. Imakura, M. Oda, H. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3047-3048.
- <sup>14</sup> a) R. Duesing, G. Tapolski, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5378. b) W. E. Jones, P. Chen, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 387. c) J. Daub, R. Engl, J. Kurzawa, S. E. Miller, S. Schneider, A. Stockmann, M. R. Wasielewski, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 5655
- <sup>15</sup> M. Sailer, A. W. Franz, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 2602.
- <sup>16</sup> a) A. Sighanbandhu, P. D. Robindon, J. H. Fang, W. E. Geiger, *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 318 - 323. b) T. Uchida, M. Ito, K. Kozawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 577-582.
- <sup>17</sup> M. Sailer, A. W. Franz, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2602 - 2614.
- <sup>18</sup> a) J. P. Sadighi, J. G. Winter, T. W. Mackewitz, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Polym. Mat. Sci. Eng.* **1999**, 80, 43; b) J. F. Hartwig, F. E. Goodson, J. Louie, S. Hauck, *Polym. Mat. Sci. Eng.* **1999**, 80, 41. c) A. Begouin, S. Hesse, M. João, R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Synthesis*

---

**2005**, 14, 2373–2378; d) K. R. J. Thomas, J. T. Lin, Y.-T. Tao, C.-W. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9404-9411.

<sup>19</sup> L. Michelis, *Chem. Rev.*, **1935**, 16, 243-286.

<sup>20</sup> TURBOMOLE V6.3 2011, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989-2007, TURBOMOLE GmbH, since 2007; available from <http://www.turbomole.com>.

<sup>20</sup> A.J. Bard, R. Parsons, and J. Jordan, *Standard Potentials in Aqueous Solutions*, IUPAC (Marcel Dekker), New York, USA, 1985.

### **Prezentări de poster**

1. “Novel electronrich amino substituted phenothiazine derivatives with tunable electronic properties”, Iani S. Pereteanu, Thomas J. J. Müller, poster prezentat la ICPOC 21: 21<sup>st</sup> IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, 9 – 13 September 2012, Durham University, UK.
2. “Synthesis and DFT calculations of Alkynylated Phenothiazines”, Iani Pereteanu, Luiza Gaina, Luminita Silaghi-Dumitrescu, poster prezentat la Conferința Internațională MOLMOD – Molecular Modelling in Chemistry and Biochemistry, 28 Mai 2010, Cluj – Napoca, Romania.

### **Publicații**

1. L. Gaina, T. Dallos, C. Cristea, T. Lovasz, I. Pereteanu, M. Surducan, L. Silaghi-Dumitrescu, “Microwaves assisted *N*-alkylation of phenothiazine”, *Studia Universitatis Babeș-Bolyai, Chemia*, **2010**, 2, 97 – 102.

- manuscripts still in progress.