

Agnieszka Bodzioch^a, Piotr Bałczewski^{a,b}

^a *Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych, Polska Akademia Nauk,
90-363 Łódź, Sienkiewicza 112, Polska*

^b *Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza,
42-200 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska,
e-mail: pbalczew@bilbo.cbmm.lodz.pl*

Synteza policyklicznych, skondensowanych węglowodorów heteroaromatycznych zawierających w pierścieniu atomy azotu i siarki

Abstrakt

W przeglądzie zaprezentowano metody syntezy policyklicznych, liniowo skondensowanych węglowodorów heteroaromatycznych zawierających w pierścieniu aromatycznym atomy siarki i azotu. W ostatnich latach związki te znalazły praktyczne zastosowanie w syntezie produktów czynnych biologicznie oraz w badaniach nad najnowszej generacji organicznymi elementami elektronicznymi, takimi jak diody, tranzystory, ogniwa, lasery, bramki logiczne, koncentratory słoneczne, itp.

Słowa kluczowe: organiczna elektronika; liniowo skondensowane, policykliczne węglowodory heteroaromatyczne; związki czynne biologicznie, synteza

Wstęp

W ostatnich latach jedną z klas związków chemicznych, która bezsprzecznie zyskała największe zainteresowanie w segmencie badań podstawowych i stosowanych stanowią policykliczne, skondensowane węglowodory aromatyczne i heteroaromatyczne ze względu na ogromny rozwój jaki dokonał się w dziedzinie syntezy i możliwości modyfikacji tych połączeń (np. poprzez kilkadziesiąt typów reakcji krzyżowego sprzęgania) oraz ze względu na rozwój technologiczny w dziedzinie elektroniki i badań nad nowymi związkami czynnymi biologicznie. O ile zapotrzebowanie na nowe leki jest czymś naturalnym, o tyle użycie związków organicznych w elektronice wymaga komentarza.

Organiczna elektronika, w której wykorzystuje się organiczne materiały półprzewodzące o dużej liczbie sprzężonych wiązań typu π , stanowi przedmiot zainteresowania zarówno fizyków jak i chemików od ponad 50 lat. Przez długie lata prace prowadzone w tej dziedzinie opierały się głównie o badania podstawowe, dalekie od ich praktycznego zastosowania. Gorsze parametry elektryczne

i optyczne urządzeń zbudowanych w oparciu o materiały organiczne w porównaniu z urządzeniami wykorzystującymi półprzewodniki krzemowe, stanowiły początkowo trudną do pokonania przeszkodę w powszechnym użyciu tego typu układów. Przełomem okazały się zaprezentowane w latach osiemdziesiątych XX wieku prace dotyczące niskonapięciowych diod elektroluminescencyjnych. Urządzenia te nadal nie były wystarczająco wydajne, aby móc konkurować z komercyjnie stosowanymi urządzeniami, niemniej jednak stworzyły silną podstawę do rozwoju optoelektroniki opartej o materiały organiczne. Realna możliwość wykorzystania tych diod do budowy ekranów barwnych nastąpiła dopiero po 2000 roku.

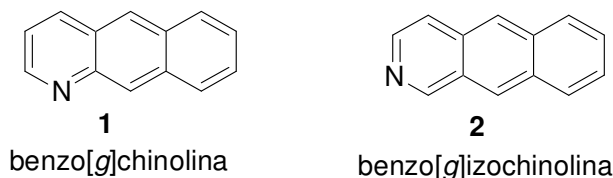
Wśród nowej generacji urządzeń optoelektronicznych największy postęp dokonał się w konstrukcji nie tylko organicznych diod elektroluminescencyjnych (*Organic Light Emitting Diodes OLED*), ale także organicznych tranzystorów wysokopolowych (*Organic Thin Film Transistors OTFT* lub *Organic Field Effect Transistors OFET*), organicznych ogniw fotowoltaicznych (*Organic Photovoltaics OPV*) oraz innych elementów elektronicznych, takich jak lasery, bramki logiczne, koncentratory słoneczne. Rozwój organicznej elektroniki pociąga za sobą ciągłe poszukiwanie nowych materiałów dla tych urządzeń o coraz to lepszych właściwościach optycznych i elektrycznych, a także poszukiwanie nowych, wydajnych metod ich syntezy.

Zapotrzebowanie na rozwijanie tematyki ułożonej w obszarze badań nad nowymi organicznymi i organiczno-nieorganicznymi materiałami, które mogłyby zastąpić krzem lub konkurować z nim w urządzeniach elektronicznych, wynika z ostatniego trendu w światowych badaniach nad nowymi technologiami wykorzystującymi tańsze i wydajniejsze źródła światła, efektywniejsze sposoby przetwarzania i wzmacniania sygnałów elektrycznych i optycznych oraz pozyskiwania taniej energii słonecznej. Dlatego zainteresowanie poszukiwaniem wydajnych metod syntezy nowych pochodnych skondensowanych, policyklicznych węglowodorów aromatycznych i heteroaromatycznych jako materiałów o zadanych właściwościach jest nadal rozwijane.

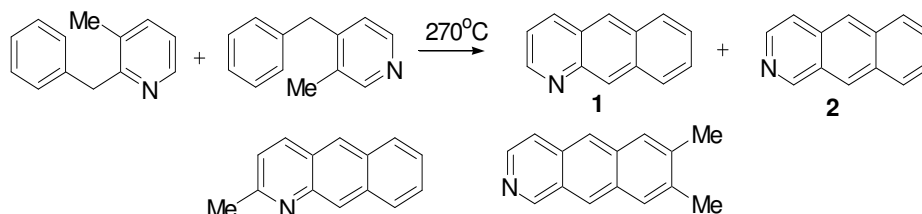
Poniżej omówione zostaną wybrane literaturowe metody otrzymywania policyklicznych, liniowo skondensowanych węglowodorów heteroaromatycznych zawierających atom azotu i siarki.

Synteza benzo[g]chinoliny, benzo[g]izochinoliny i ich pochodnych

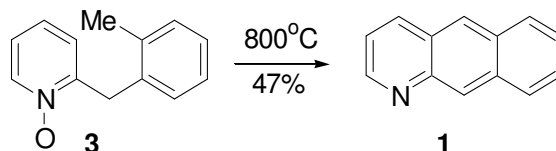
Benzo[g]chinolina **1**, benzo[g]izochinolina **2** oraz ich pochodne stanowią interesującą pod względem biologicznym klasę policyklicznych, skondensowanych węglowodorów heteroaromatycznych zawierających atom azotu. Układy te badane były m.in. jako inhibitory kinazy Src¹ czy też związki o działaniu przeciwmalarycznym². Znane są również przykłady naturalnych alkaloidów posiadających szkielet benzo[g]chinolinowy³.



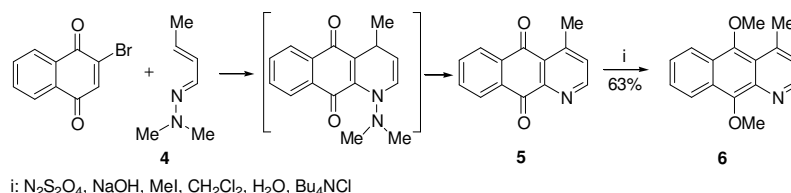
Benzo[g]chinolina **1** i benzo[g]izochinolina **2** zostały otrzymane w wyniku reakcji cyklizacji prowadzonej w temperaturze 270°C mieszaniny 3-metylo-2-benzylpirydyny i 3-metylo-4-benzylpirydyny (Schemat 1). W podobny sposób zostały również otrzymane metylowe pochodne benzo[g]chinoliny i benzo[g]izochinoliny, takie jak np. 2-metylobenzo[g]chinolina czy 7,8-dimetylobenzo[g]izochinolina⁴.



Użycie w reakcji pirolizy w temperaturze 800°C *N*-tlenku **151** dostarczyło niepodstawioną benzo[g]chinolinę z wydajnością 47% (Schemat 2)^{5,6}.

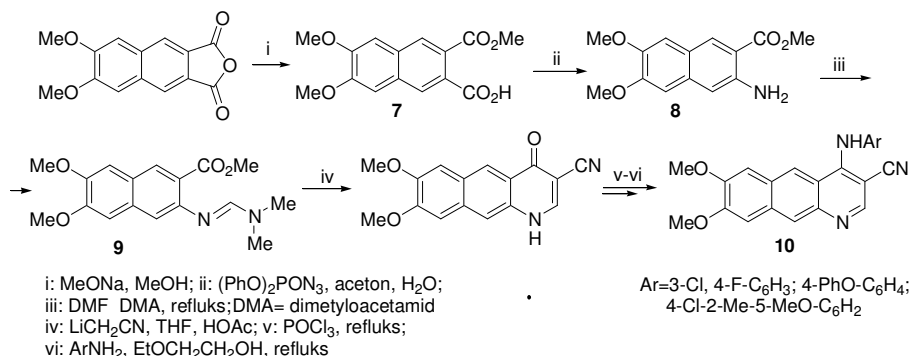


Synteza annofoliny **6**, alkaloidu wyizolowanego z *Annonu huyesrr*, zawierającego szkielet benzo[g]chinoliny, została opracowana przez Casselsa i współpracowników⁷. Kluczowym substratem w syntezie **6** był 9,10-dion **5**, który został otrzymany w reakcji hetero-Dielsa-Aldera 2-bromo-1,4-naftochinonu z *N,N*-dimetylohydrazonem **4**. Jednoetapowa reakcja redukcji grup karbonylowych i metylowania **5** dostarczyła 4-metylo-9,10-benzo[g]chinolinę **6** z wydajnością 63% (Schemat 3). Metoda ta została również z powodzeniem rozszerzona na syntezę pochodnych 9,10-dietoksylowych i 9,10-diacetylowych.



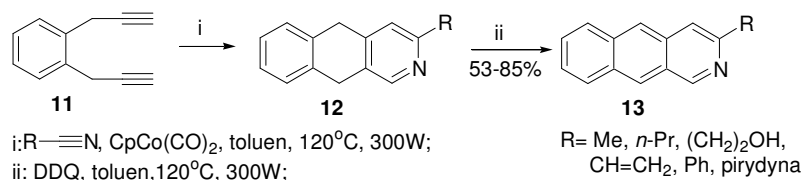
Schemat 3

4-Arylamino-3-cyjanobenzo[*g*]chinoliny **10** zostały otrzymane w sekwencji reakcji, z których pierwsza obejmowała reakcję bezwodnika 6,7-dimetoksynaftaleno-2,3-dikarboksylowego. Bezwodnik ten, poddany działaniu metanolanu sodu, ulegał reakcji otwarcia pierścienia dając pochodną **7**. Przegrupowanie Curtiusa w **7** dostarczyło pochodną aminową **8**, która w następnym etapie reakcji w obecności DMF i DMA została przekształcona w pochodną **9**. W kolejnym etapie, reakcja **9** z $LiCH_2CN$, cyklizacja w środowisku kwasowym, a następnie reakcja chlorowania przy użyciu $POCl_3$ i wymiany chloru na grupę aminową przy użyciu odpowiedniej pochodnej aniliny dostarczyły benzo[*g*]chinoliny **10** (Schemat 4)¹.



Schemat 4

Reakcja [2+2+2] cyklotrimeryzacji została wykorzystana w syntezie pochodnych benzo[*g*]izochinoliny **13**. Reakcja diynu **11** z nityrami w obecności katalizatora kobaltowego i mikrofal (300 W) dostarczyła tricykliczną pochodną **12**, która poddana w następnym etapie aromatyzacji z DDQ dostarczyła pochodne **13** z wydajnościami w zakresie 53-85% (Schemat 5)⁸.

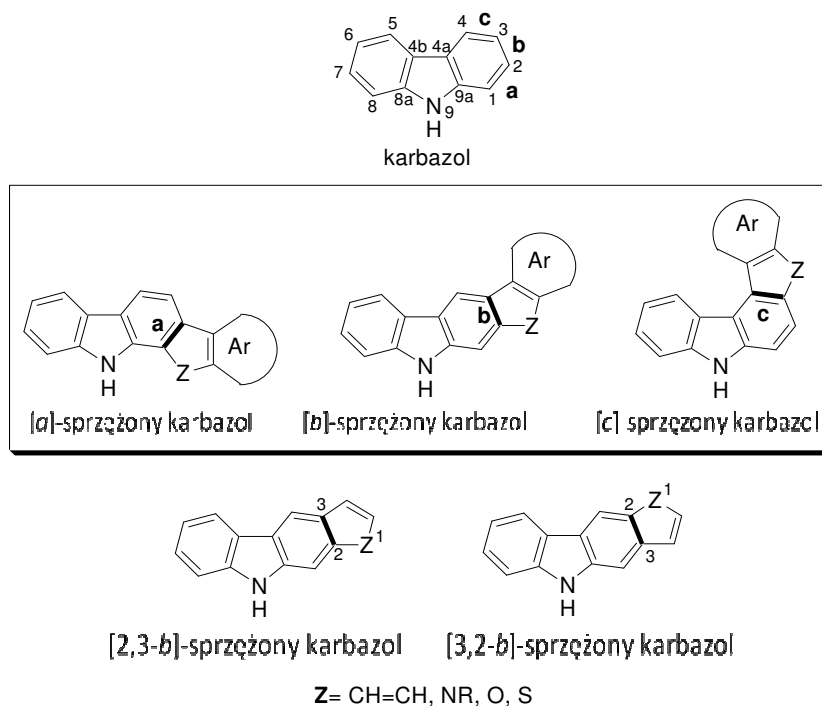


Schemat 5

Synteza układów aromatycznych zawierających szkielet karbazolowy

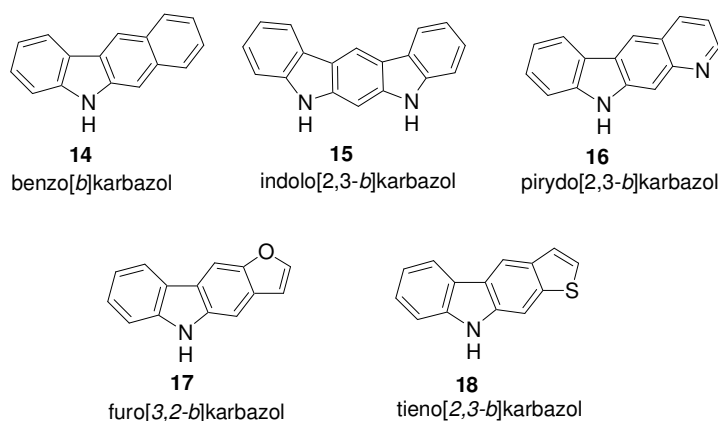
Karbazol po raz pierwszy został wyizolowany ze smoły węglowej w 1872 roku przez Graebe i Glazara⁹. W 1965 roku, Chakraborty i współpracownicy¹⁰ opisali właściwości antybiotyczne murrayaniny wyizolowanej z *Murraya koenigii*. Związek ten był pierwszym opisanym naturalnym alkaloidem zawierającym szkielet karbazolowy. Od tego czasu nastąpił wzrost zainteresowania w obszarze chemii i biologii alkaloidów karbazolowych. To szczególne zainteresowanie, wynikające z ciekawej struktury i obiecujących właściwości biologicznych tej klasy związków, znalazło swoje potwierdzenie w ogromnej liczbie publikacji i przeglądów jakie pojawiły się w literaturze w ciągu ostatnich dziesięcioleci¹¹. Karbazol stanowi także ważny blok budulcowy w syntezie nowych półprzewodnikowych materiałów dla elektroniki organicznej^{12,13}, takich jak organiczne diody emitujące światło¹⁴, materiały elektroluminescencyjne¹⁵ a także polimery o właściwościach elektrycznych¹⁶⁻¹⁹.

Związki aromatyczne, w których szkielet karbazolowy sprzężony jest z systemem arylowym lub heteroarylowym klasyfikowane są jako [a]-, [b]- lub [c]-sprzężone układy. W przypadku pochodnych heteroarylowych w nazwie związku pojawia się dodatkowo numeracja wskazująca na położenie heteroatomu Z, jak w przypadku [2,3-*b*] i [3,2-*b*]-sprzężonych karbazoli (Rysunek 1).



Rysunek 1. Zasady nazewnictwa układów karbazolowych

Wśród systemów karbazolowych najwięcej uwagi poświęcono układom benzokarbazolowym, indolokarbazolowym, pirydokarbazolowym oraz furokarbazolowym, które reprezentowane są przez związki **14-18**. W literaturze niewiele jest za to przykładów syntezy pochodnych tienokarbazolowych, jak np. **18**.



Synteza pochodnych benzokarbazolu

Struktura benzokarbazolu **14**, jest rzadko spotykanym układem w produktach naturalnych, jednakże połączenia chemiczne zawierające tę jednostkę strukturalną posiadają interesujące właściwości farmakologiczne.¹¹ Szkielet benzokarbazolowy, podobnie jak inne układy karbazolowe, klasyfikowany jest jako benzo[*a*]-, benzo[*b*]- lub benzo[*c*]karbazol, w zależności od położenia pierścienia benzenowego względem karbazolu (Rysunek 1).

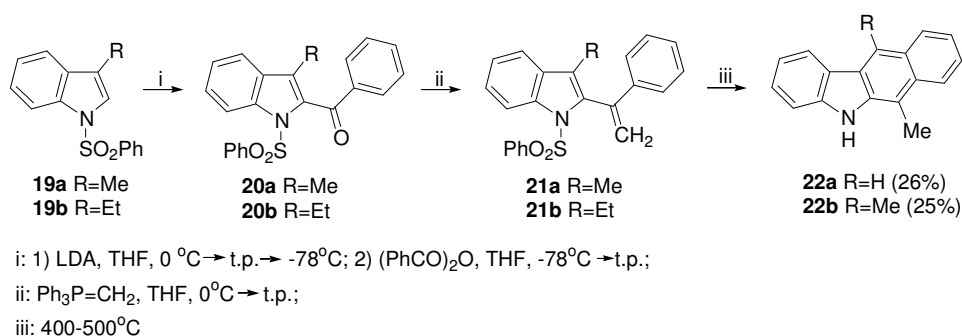
Wśród licznych metod syntezy tego szkieletu, znajdują się zarówno reakcje o charakterze jonowym, rodnikowym jak i reakcje pericykliczne. Ich uzupełnieniem są reakcje wykorzystujące metale przejściowe, takie jak chrom, żelazo, molibden i pallad. W wielu przypadkach produktami tych reakcji jest mieszanina przynajmniej dwóch izomerycznych benzokarbazoli.

Spośród izomerycznych benzokarbazoli najważniejszym i najlepiej poznanym jest układ benzo[*b*]karbazolowy. Synteza tych systemów obejmuje m.in. benzannulację indoli, indolizację Fischera fenylohydrazonu, reakcje typu Dielsa-Aldera oraz cykloaromatyzację ketimin. Wydajności tych syntez wahają się od 22% do 98%.

Synteza benzo[*b*]karbazoli w wyniku reakcji benzannulacji

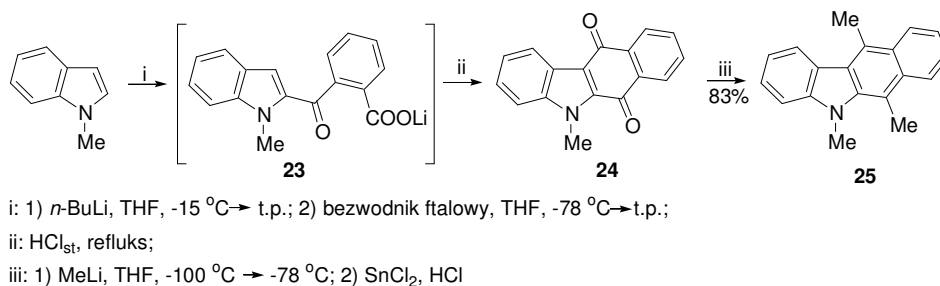
W 1981 roku Kano i współpracownicy²⁰ opublikowali syntezę 6-metylo-5*H*-benzo[*b*]karbazoli **14** z *N*-sulfonilopodstawionych-3-alkiloindoli **19**. Kluczowym etapem tej syntezy była termiczna elektrocyklizacja 3-alkilo-2-(α -

fenylowinyl)indoli **21**. Związki te zostały otrzymane w wyniku litowania *N*-sulfonylopodstawionych 3-alkyloindoli **19** w pozycji 3 pierścienia pirolu, a następnie benzoilowania za pomocą bezwodnika kwasu benzoowego, co prowadziło do otrzymania 2-benzoilindoli **20**. Grupa karbonylowa w pochodnej **20** została następnie przekształcona w ugrupowanie metylenowe na drodze reakcji Wittiga. W końcowym etapie, elektrocyklizacja indoli **21** w temperaturze 400-500°C dostarczyła 6-metylo-5*H*-benzo[*b*]karbazole **22a** i **22b** z wydajnościami, odpowiednio 26% i 25% (Schemat 6).



Schemat 6

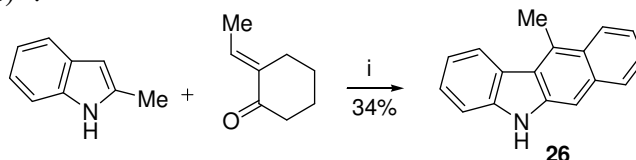
Inna strategia została zastosowana w syntezie trimetylobenzo[*b*]karbazolu **25**, który został otrzymany z wydajnością 83% wychodząc z *N*-metyloindolu. Selektywne deprotonowanie tego substratu w pozycji C-2 przy użyciu *n*-BuLi a następnie reakcja z bezwodnikiem ftalowym dostarczyła produkt przejściowy **23** w postaci soli litowej. Produkt ten poddany działaniu stężonego kwasu solnego ulegał cyklizacji do pochodnej chinonowej **24**, która w wyniku metylowania a następnie redukcji chlorkiem cyny (II) dostarczyła 5,6,11-trimetylo-5*H*-benzo[*b*]karbazol **25** (Schemat 7)²¹.



Schemat 7

Przykładem syntezy monometylopodstawionego benzo[*b*]karbazolu **26** na drodze benzannulacji jest reakcja 2-metyloindolu z 2-etylidencykloheksano-

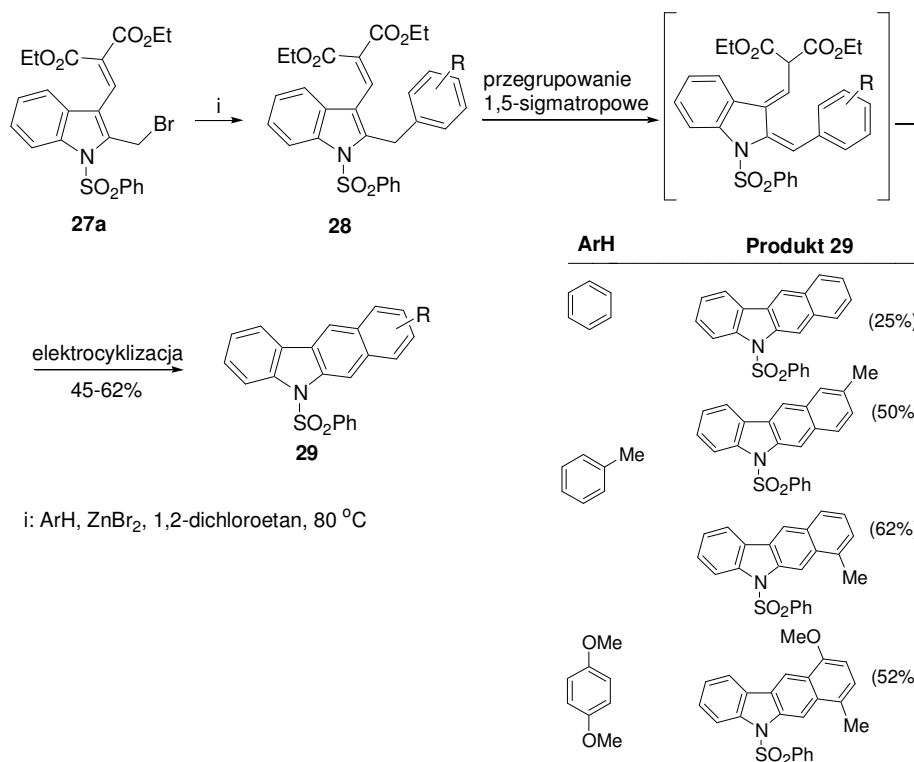
nem w obecności katalitycznych ilości 10% Pd/C, we wrzącym kwasie octowym (Schemat 8)²².



i: 1) kat. 10% Pd/C, AcOH, refluks; 2) sita molekularne

Schemat 8

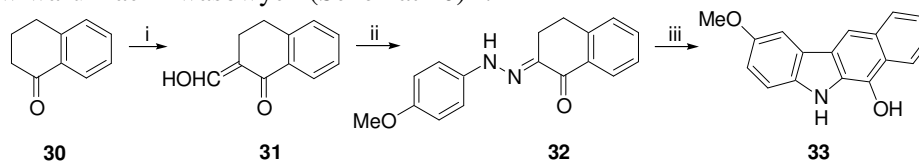
Prostą metodę annulacji podstawionych indoli opracowali Mohanakrishnan i współpracownicy^{23,24}. W pierwszym etapie katalizowana przez ZnBr₂ reakcja Friedela-Craftsa bromometyloindolu **27a** z pochodnymi benzenu (ArH) prowadziła w temperaturze 80 °C do utworzenia produktów **28**, które w tej samej temperaturze ulegały 1,5-sigmatropowemu przegrupowaniu i następującej po nim elektrocyklizacji. W wyniku tej reakcji cały układ ulegał aromatyzacji dostarczając odpowiednie podstawione benzo[*b*]karbazole **29** z wydajnościami 45-62% (Schemat 9). Najniższą 25% wydajność annulacji, autorzy uzyskali dla niepodstawionego benzokarbazolu **29** (Ar=Ph).



Schemat 9

Synteza benzo[*b*]karbazoli w wyniku reakcji indolizacji Fischera

Reakcja indolizacji Fischera została zastosowana w syntezie 5*H*-benzo[*b*]karbazolu **33** wychodząc z hydrazonu **32** jako kluczowego substratu w tej syntezie. Substrat ten został zsyntetyzowany z α -tetralonu **30**, który najpierw poddano reakcji kondensacji z mrówczanem etylu otrzymując pochodną **31**, a następnie reakcji z chlorkiem 4-metoksyfenyldiazoanionowym oraz cyklizacji w warunkach kwasowych (Schemat 10)²⁵.

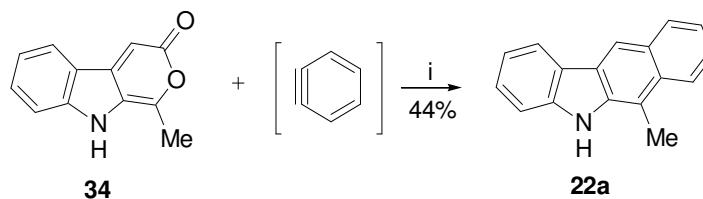


i: HCOOEt, MeONa, toluen; ii: 4-MeO-C₆H₄-N₂⁺ Cl⁻, NaOAc, MeOH; iii: THF, HCl_{st}, refluks

Schemat 10

Synteza benzo[*b*]karbazoli w wyniku reakcji cykloaddycji Dielsa-Aldera

Moody²⁶ opisał syntezę 5*H*-benzo[*b*]karbazolu **22a** na drodze reakcji Dielsa-Aldera pirano[3,4-*b*]indolo-3-onu **34** z benzynem, generowanym *in situ* z benzoesu diazoanionowego. Reakcja przebiegała we wrzącym 1,2-dichloroetanie dostarczając układ benzokarbazolowy **22a** z wydajnością 44% (Schemat 11). Autor zauważył, że duży wpływ na wydajność reakcji ma prekursor benzynu. W przypadku zastosowania kwasu 2-(3,3-dimetylotriazen-1-yl)benzoesowego jako prekursora benzynu reakcja Dielsa-Aldera dostarczała 5*H*-benzo[*b*]karbazol **22a** z niższą 24% wydajnością.

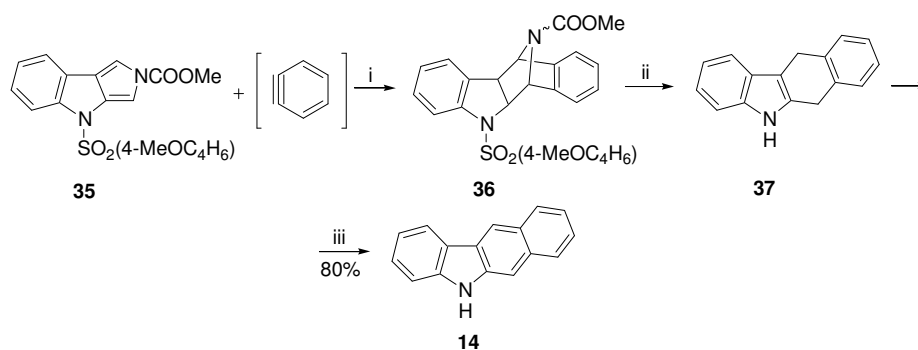


i: 1,2-dichloroetan, refluks

Schemat 11

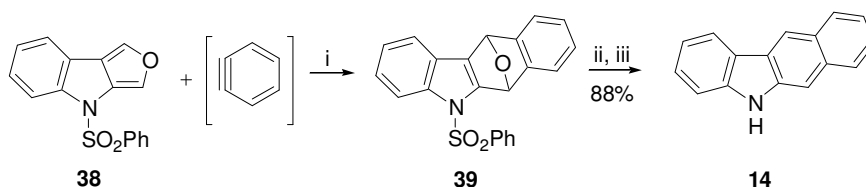
Sha i współpracownicy²⁷ wykorzystali również benzyn jako dienofil w reakcji Dielsa-Aldera z *N*-arylosulfonylo-2,4-dihydropirol[3,4-*b*]indolem **35** w celu syntezy niepodstawionego benzo[*b*]karbazolu **14**. W otrzymanym produkcie cykloaddycji **36** usunięto mostek azotowy i odblokowano indolowy atom azotu otrzymując produkt **37**, którego odwodornienie z użyciem DDQ dostarczyło 5*H*-benzo[*b*]karbazol **14** z wydajnością 57% (Schemat 12).

Dalsze wykorzystanie benzynu, generowanego *in situ* z 1-bromo-2-fluorobenzenu w obecności magnezu, miało miejsce w reakcji jego cykloaddycji do 4-(fenylsulfonylo)-4*H*-furo[3,4-*b*]indolu **38**. Redukcja otrzymanego cykloadduktu **39** za pomocą borowodoru sodu w kwasie trifluorooctowym i aromatyzacja sześciocząłowego pierścienia w wyniku dehydratacji przy użyciu NaOH dostarczyła benzokarbazol **14** z 88% wydajnością (Schemat 13)²⁸.



i: THF, refluks; ii: NH₃/Li, THF, -78 °C → -33 °C; iii: DDQ, benzen, refluks

Schemat 12

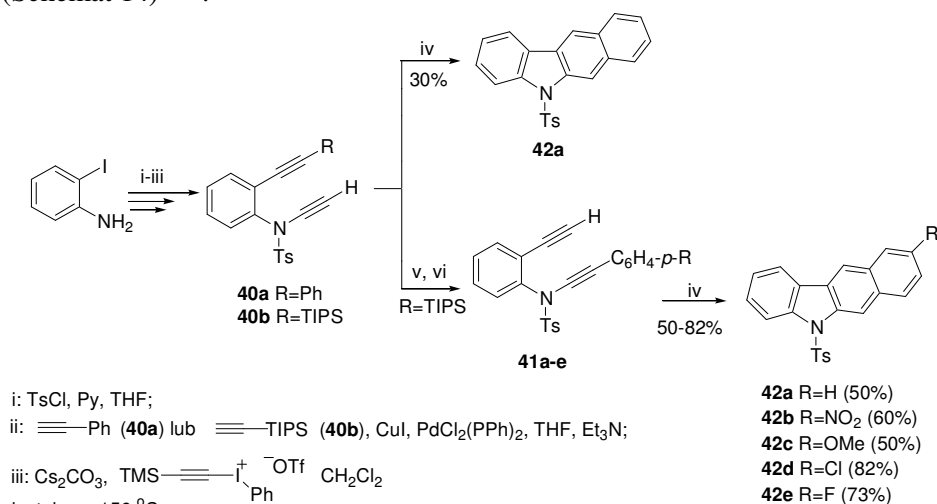


i: Mg, THF, refluks; ii: NaBH₄, CF₃COOH; iii: NaOH_{aq}/MeOH, THF, refluks

Schemat 13

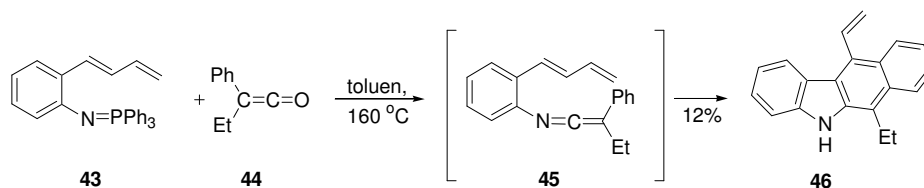
W ostatnich latach grupa Saa²⁹⁻³² opublikowała serię prac dotyczących nowego podejścia do syntezy benzannulowanych układów karbazolowych **42a-e**, otrzymanych w wyniku dwóch alternatywnych podejść polegających na wewnątrzcząsteczkowej reakcji Diels-Aldera *N*-etynylosulfonamidów **40a,b** i **41a-e**. Substraty **40a,b** zostały otrzymane z *o*-jodoaniliny w trzyetapowej syntezie obejmującej *N*-tosylowanie aniliny, reakcję krzyżowego sprzężenia Sonogashiry z odpowiednim alkinem i *N*-etynylowanie otrzymanego połączenia. W kolejnej reakcji krzyżowego sprzężenia Sonogashiry, *N*-etynylosulfonamid **40b** reagował z *p*-podstawionymi jodkami aryłowymi (*p*-R-C₆H₄I), dając po zdjęciu bloku triizopropylsililowego *N*-aryloetynylosulfonamidy **41a-e**. We-

wnątrzcząsteczkowa cykloaddycja [4+2] sulfonamidów **41a-e** w toluenie przeprowadzona w 150°C, dostarczyła benzo[*b*]karbazole **42a-e** z wydajnościami w zakresie 50%-82%. Zastosowanie tych samych warunków do reakcji Dielsa-Aldera pochodnej **40a**, dostarczyło benzo[*b*]karbazol **42a** z 30% wydajnością (Schemat 14)²⁹⁻³².



Schemat 14

Molina i współpracownicy³³ opublikowali syntezę 6-etylo-11-winylo-5*H*-benzo[*b*]karbazolu **46z** iminofosforanu **43** i ketenu **44**. Ta nowa metoda annulacji została oparta o reakcję cykloaddycji Dielsa-Aldera tworzącej się przejściowo ketenoiminy **45** (Schemat 15).



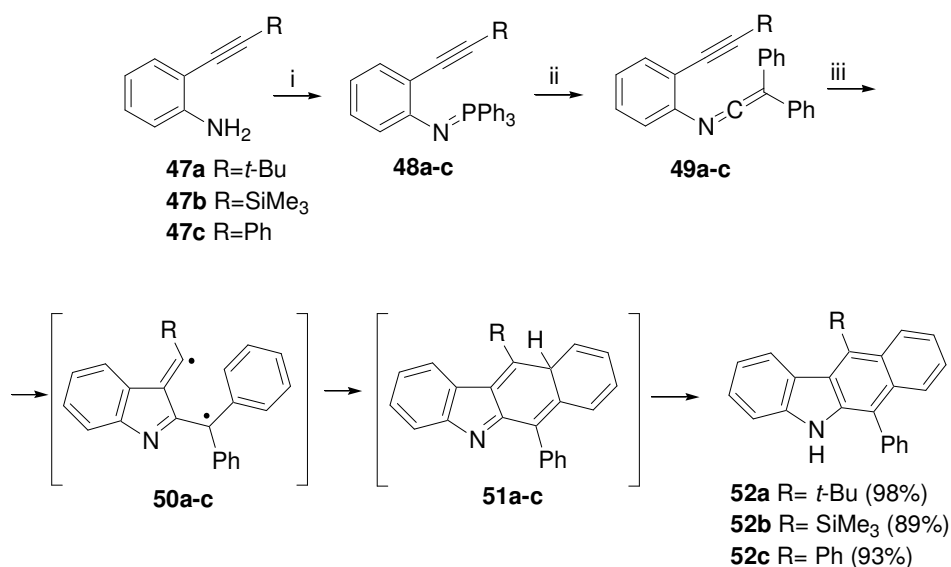
Schemat 15

Inna strategia syntezy pochodnych benzo[*b*]karbazoli na drodze cykloaddycji została zaprezentowana przez Markgrafa i Petersona³⁴. W wyniku reakcji Dielsa-Aldera *N*-metyloindolu i 2,2-ditlenku 1,3-dihydrobenzo[*c*]tيوفenu autorzy otrzymali 5-metylo-5*H*-benzo[*b*]karbazol z 24% wydajnością. Vollhardt

i współpracownicy³⁵ zsyntetyzowali 5-fenylosulfonylo-5*H*-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*b*]karbazol w wyniku katalizowanej kobaltem cykloaddycji typu [2+2+2] *N*-fenylosulfonyloindolu z 1,7-oktadiynem.

*Synteza benzo[*b*]karbazoli w wyniku reakcji cykloaromatyzacji ketenoimin*

Shi i Wang³⁶ opublikowali syntezę 6-fenylo-5*H*-benzo[*b*]karbazoli **52a-c** z 2-alkinylo podstawionych anilin **47**. Kluczowym etapem syntezy było utworzenie reaktywnych dirodników **50**, generowanych w wyniku reakcji cykloaromatyzacji ketenoimin **49**. Związki te zostały otrzymane w wyniku działania Ph_3PBr_2 na pochodne aniliny **47**, co dało iminofosforany **48**, które dalej poddane zostały reakcji aza-Wittiga z difenyloketenem, co prowadziło do otrzymania ketenoimin **49**. Ogrzewanie tych ostatnich we wrzącym benzenie spowodowało zamknięcie 5-członowego pierścienia i utworzenie dirodników **50a-c** ulegających dalszej cyklizacji do przejściowych związków **51**. Związki ten ulegały następnie przegrupowaniu do w pełni aromatycznych benzo[*b*]karbazoli **52** z wydajnościami 89–98% (Schemat 16).

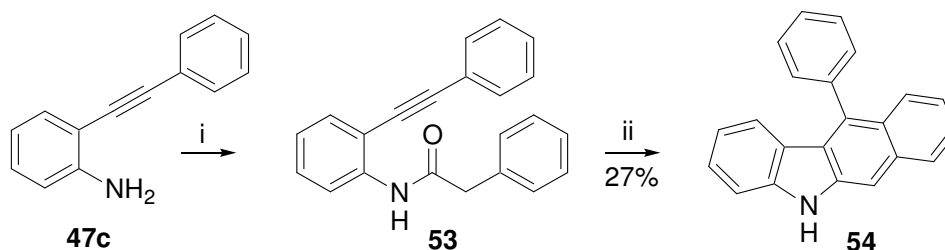


i: Ph_3PBr_2 , Et_3N , benzen, refluks; ii: difenyloketen, Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.p.}$; iii: benzen refluks

Schemat 16

Acetylowanie aniliny **47c** dostarczyło *N*-fenyloacetylową pochodną aniliny **53**, która była kluczowym substratem w alternatywnej syntezie 11-fenylo-5*H*-benzo[*b*]karbazolu **54** (Schemat 17). Pośrednim produktem tej reakcji była ke-

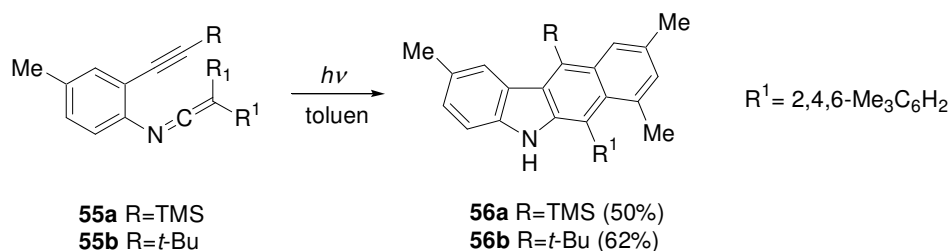
tenoimina, generowana *in situ* w wyniku dehydratacji **53** za pomocą P_2O_5 w temperaturze wrzenia Et_3N i w obecności cykloheksa-1,4-dienu³⁶.



i: chlorek fenylacetynu, Et_3N ; ii: P_2O_5 , Et_3N , refluks

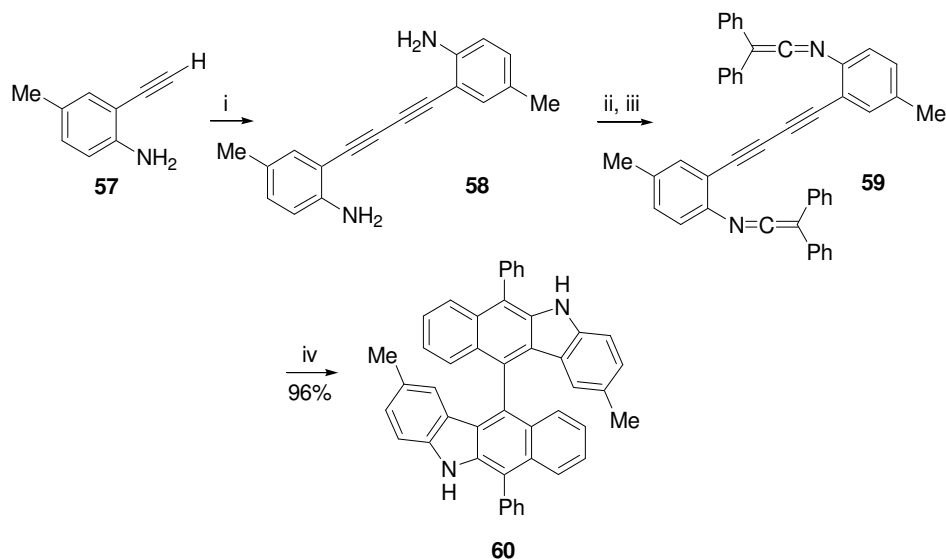
Schemat 17

W 2000 roku grupa Schmittela³⁷ opublikowała fotochemiczną cyklizację ketenoimin **55** do podstawionych *5H*-benzo[*b*]karbazoli **56** (Schemat 18).



Schemat 18

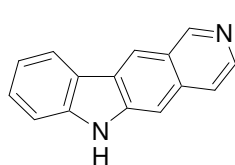
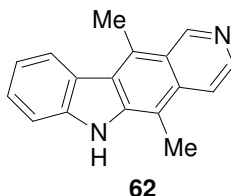
Reakcja cykloaromatyzacji ketenoimin została również wykorzystana w syntezie bis(benzokarbazolu) **60**. W pierwszym etapie dimeryzacja pochodnej aniliny **57** w obecności $Cu(OAc)_2$ dostarczyła produkt **58**, który został następnie przekształcony w bis(ketenoiminę) **59**. Reakcja cyklizacji tej ketenoiminy dostarczyła końcowy produkt bis(benzokarbazol) **60** z 96% wydajnością (Schemat 19)³⁸.



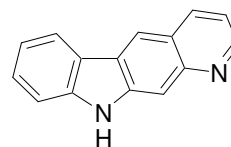
Schemat 19

Synteza pochodnych pirydokarbazolu

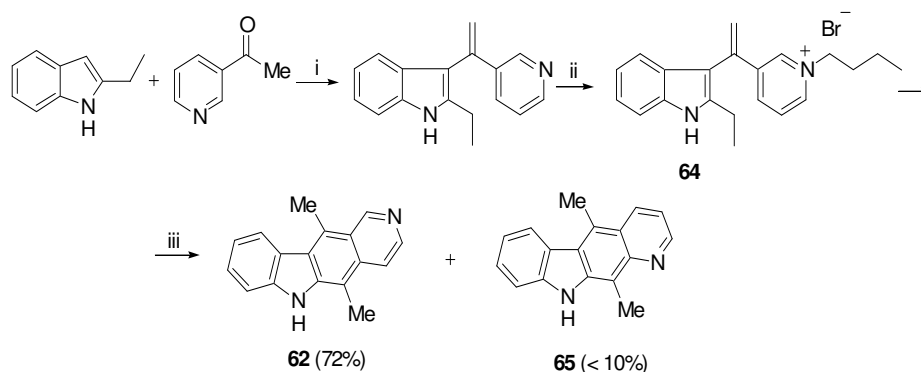
Kolejną, ważną z biologicznego punktu widzenia grupę pochodnych karbazolowych stanowią alkaloidy pirydokarbazolowe. Przedstawiciele tej klasy związków wykazują działanie interkalacyjne DNA i działanie przeciwnowotworowe⁹². Spośród wszystkich możliwych izomerycznych pirydokarbazoli najczęściej uwagi poświęcono systemom pirydo[4,3-*b*]karbazolowym **61**. Najbardziej znaną pochodną tej grupy pirydokarbazoli jest eliptycyzna **62**, wyizolowana po raz pierwszy w 1959 roku przez Goodwina³⁹. Odkrycie niezwyklej właściwości przeciwnowotworowych eliptycyny i jej pochodnych, spowodowało wzrost zainteresowania tą klasą związków, o czym świadczą liczne publikacje i artykuły przeglądowe.

pirydo[4,3-*b*]karbazol

eliptycyzna

pirydo[2,3-*b*]karbazol

Pomimo ogromu pracy włożonej w rozwój nowych metod syntezy układów pirydo[4,3-*b*]karbazolowych, niewiele uwagi poświęcono pozostałym izomerycznym pirydokarbazolom, w szczególności układom pirydo[2,3-*b*]karbazolowym **63**. W literaturze można znaleźć zaledwie kilka prac dotyczących syntezy tego izomeru, brak jest natomiast danych o ich właściwościach biologicznych. Pierwsze doniesienia o systemach pirydo[2,3-*b*]karbazolowych **63** pochodzą z 1952 roku. Układ ten został wówczas zsyntetyzowany z zaledwie 10% wydajnością wychodząc z 1-acetylo-1,2,3,4-tetrahydro-7-chinolinohydrazonu cykloheksanonu⁴⁰. Kolejne wzmianki dotyczące układu pirydo[2,3-*b*]karbazolu pojawiły się dopiero w 1977 roku. Bergman i Clarsson⁴¹ opisali wówczas syntezę eliptycyny **62** w wyniku termicznej elektrocyklizacji adduktu **64**, powstającego z 2-etyloindolu i 3-acetylopirydyny. Piroliza **64** w temperaturze >350 °C dostarczyła eliptycynę **62** z wysoką 72% wydajnością, której towarzyszył izomeryczny produkt scharakteryzowany jako dimetylowa pochodna pirydo[2,3-*b*]karbazolu **65** (Schemat 20)⁴¹.

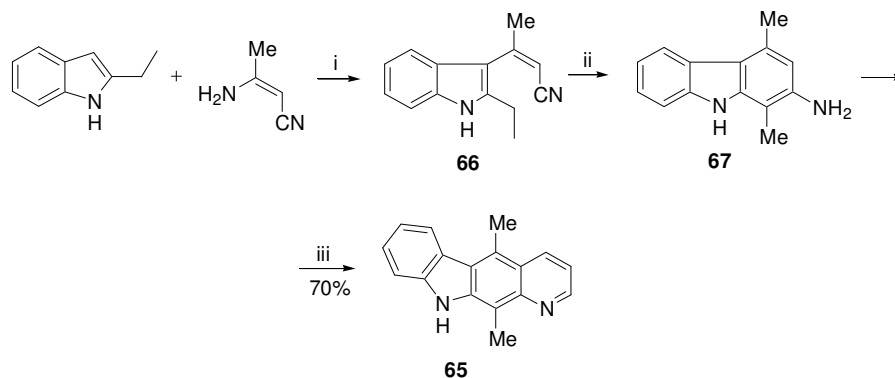


i: HBr, MeOH, refluks; ii: *n*-BuBr; iii: >350 °C

Schemat 20

W celu potwierdzenia struktury powstającego produktu ubocznego **65**, autorzy podjęli próbę jego syntezy na niezależnej drodze wychodząc z 2-etyloindolu i 2-amino-3-nitrylo-2-propenu. Cyklizacja otrzymanego adduktu **66** w obecności NaH w eterze difenylowym dostarczyła aromatyczny aminokarbazol **67**, który z kolei w reakcji cyklizacji Skraupa dostarczył 5,11-dimetylopirydo[2,3-*b*]karbazol **65** z wysoką 70% wydajnością (Schemat 21)⁴².

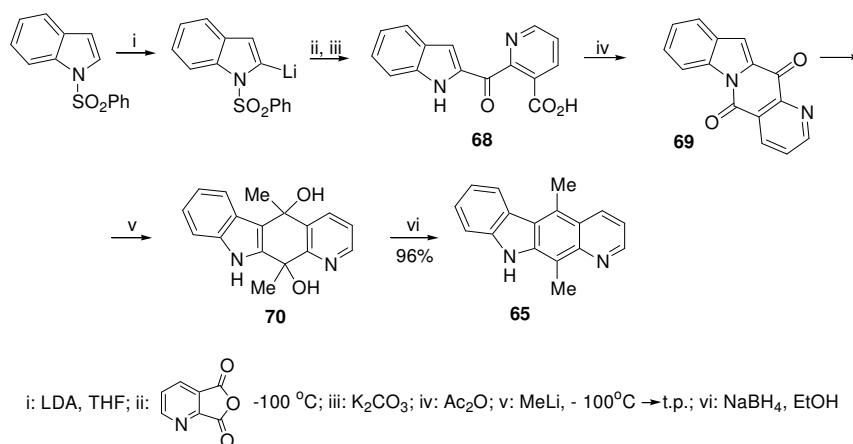
Grupa Gribbla⁴³ opisała w 1989 roku syntezę 10*H*-pirydo[2,3-*b*]karbazolu **65**, której kluczowym etapem było regiospecyficzne litowanie *N*-fenylo-sulfonylopodstawionego indolu przy użyciu LDA.



i: HBr, EtOH, refluks; ii: NaH, PhOPh, 220 °C; glicerol, C₆H₅NO₂, H₂SO₄, AcOH

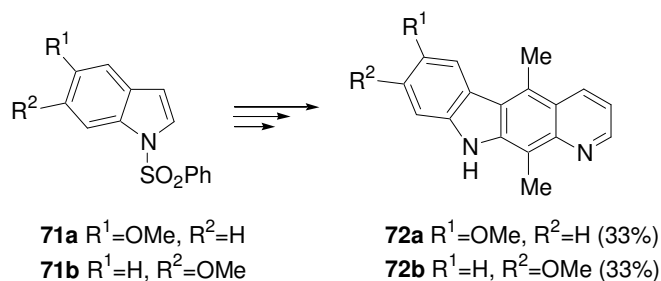
Schemat 21

Reakcja 2-litopochodnej indolu z bezwodnikiem 2,3-pirydynokarbonylowym dostarczyła ketokwas **68**, który po odblokowaniu indolowego atomu azotu uległ w obecności bezwodnika octowego cyklizacji do laktamu **69**. Działając na laktam **69** metylolitem autorzy otrzymali diol **70**, który poddany został następnie redukcji borowodorkiem sodu dając 5,11-dimetylopyrido[2,3-*b*]karbazolu **65** z wysoką wydajnością 96% (całkowita wydajność syntezy 29%) (Schemat 22).



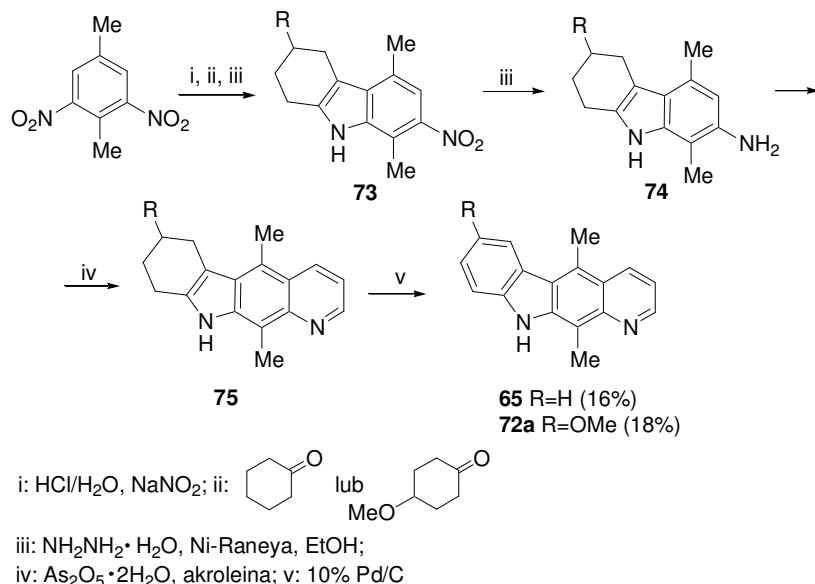
Schemat 22

Tą samą strategię autorzy zastosowali również w syntezie dwóch metoksylowych pochodnych 5,11-dimetylo-pyrido[2,3-*b*]karbazoli **72a** i **72b**, wychodząc odpowiednio z 5-metoksy i 6-metoksy podstawionych indoli **71a** i **71b** (Schemat 23)⁴³.



Schemat 23

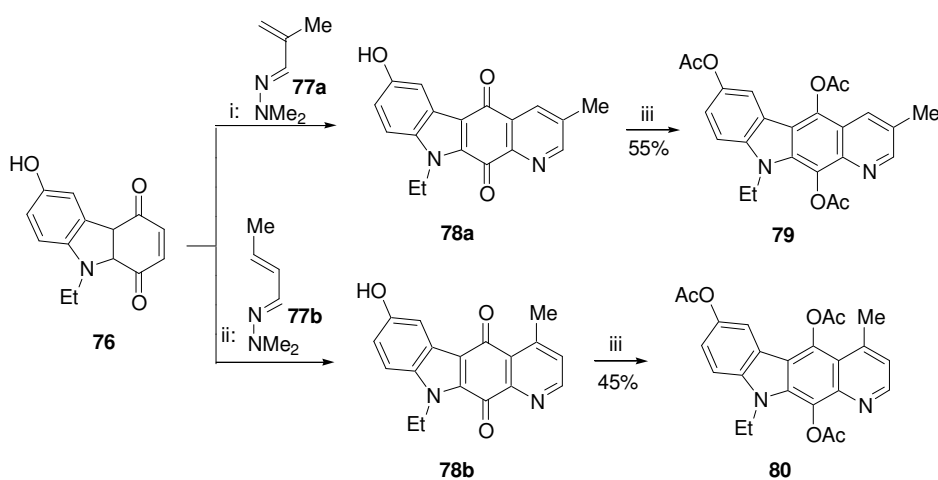
Kolejną próbę syntezy pirydokarbazolu **65** i jego metoksylovej pochodnej **72a** podjął w 1992 roku Lescot wraz ze współpracownikami⁴⁴. Wychodząc z 2,5-dinitroaniliny, autorzy otrzymali tetrahydronitrokarbazole **73**, które po redukcji grupy nitrowej dostarczyły połączenia **74** jako substraty do reakcji Skraupa z akroleiną. Aromatyzacja otrzymanych w ten sposób tetrahydropirydokarbazoli **75** za pomocą 10% Pd/C dała pirydokarbazole **65** i **72a** z wydajnościami odpowiednio 16% i 18% (Schemat 24). Autorzy zaobserwowali, że synteza liniowych pirydo[2,3-*b*] i pirydo[4,3-*b*]karbazoli możliwa jest jedynie wtedy, gdy pierścień pirydynowy tworzony jest w końcowym etapie reakcji, w tym przypadku w wyniku cyklizacji Skraupa.



Schemat 24

Ostatnie doniesienia literaturowe dotyczące pirydo[2,3-*b*]karbazoli pochodzą z 2002 roku. Cykloaddycja [4+2] 6-hydroksykarbazolochinonu **76** z azadie-

nen **77a** dostarczyła chinon **78a**, który poddany reakcji reduktywnego acylowania z bezwodnikiem octowym w obecności cynku i octanu sodu dał aromatyczny 3-metylopirydokarbazol **79**. W podobny sposób została zsyntetyzowana pochodna 4-metylopirydokarbazolowa **80**, jednakże w tym przypadku karbazolochinon **76** ulegał cykloadaddycji do azadienu **77b**. Obie pochodne pirido[2,3-*b*]karbazolu **79** i **80** zostały zsyntetyzowane z wydajnościami odpowiednio 55% i 45% (Schemat 25)⁴⁵.



i: EtOH, refluks; ii: 1) toluen, refluks, 2) Al₂O₃, refluks; iii: Ac₂O, Zn/AcONa

Schemat 25

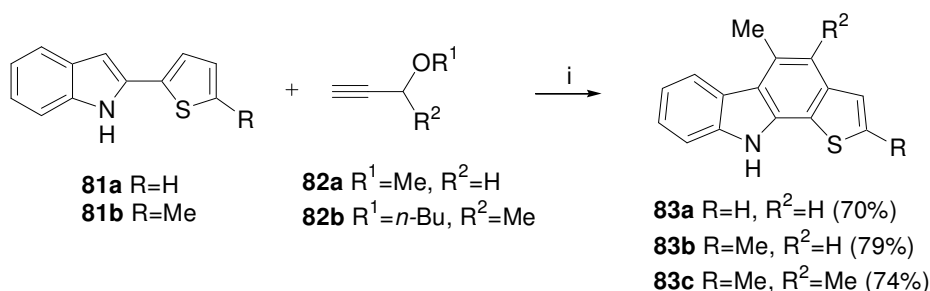
Synteza pochodnych tienokarbazolu

Wśród wszystkich systemów zawierających szkielet karbazolowy układy tienokarbazolowe są najmniej znane. W literaturze można znaleźć zaledwie kilka prac odnoszących się do syntezy tego typu związków.

W 2008 roku grupa Tsuchimoto⁴⁶ opublikowała syntezę serii tieno[*a*]karbazoli otrzymanych na drodze annulacji 2-(2-benzotieno)indoli **81** z eterami propargilowymi **82** w *n*-Bu₂O i w obecności In(ONf)₃. Autorzy otrzymali odpowiednie tetracykliczne tieno[2,3-*a*]karbazole **83** z wydajnościami 70–79%. Sukcesem zakończyła się również synteza pentacyklicznego benzotienokarbazolu **85**. Układ ten został zsyntetyzowany z 61% wydajnością w wyniku reakcji annulacji 2-(2-benzotienylo)indolu **84** z eterem **82a** (Schemat 26).

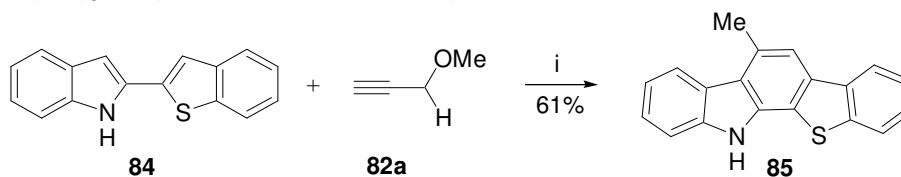
Dla wszystkich zsyntetyzowanych tieno[*a*]karbazoli autorzy zarejestrowali widma absorpcyjne i fluorescencyjne oraz obliczyli wydajności kwantowe fluorescencji Φ_F . Jak się okazało układ tieno[3,2-*a*]karbazolowy **87** wykazywał wyższą fluorescencję w roztworze CH₂Cl₂ ($\Phi_F=0.053$) w porównaniu z odpo-

wiednimi układami tieno[3,2-*a*]karbazolowymi **83a** i **83b** (odpowiednio $\Phi_F=0.037$ i $\Phi_F=0.047$). Najlepszą wydajność kwantową fluorescencji, $\Phi_F=0.053$, wykazywał pentacykliczny benzotieno[2,3-*a*]karbazol **85**. Niemniej jednak w porównaniu z analogicznymi układami furokarbazolowymi, benzotienokarbazole wykazują zdecydowanie niższe fluorescencje⁴⁶.



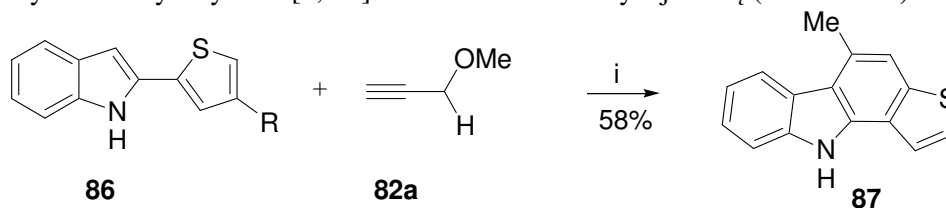
i: In(ONf)₃, Bu₃O, 70-100 °C

In(ONf)₃= tris(nonafluorobutanosulfonian) indu



Schemat 26

Natomiast reakcja annulacji 2-(3'-tienylo)indolu **86** z eterem **82a** dostarczyła izomeryczny tieno[3,2-*a*]karbazol **87** z 58% wydajnością (Schemat 27)⁴⁶.

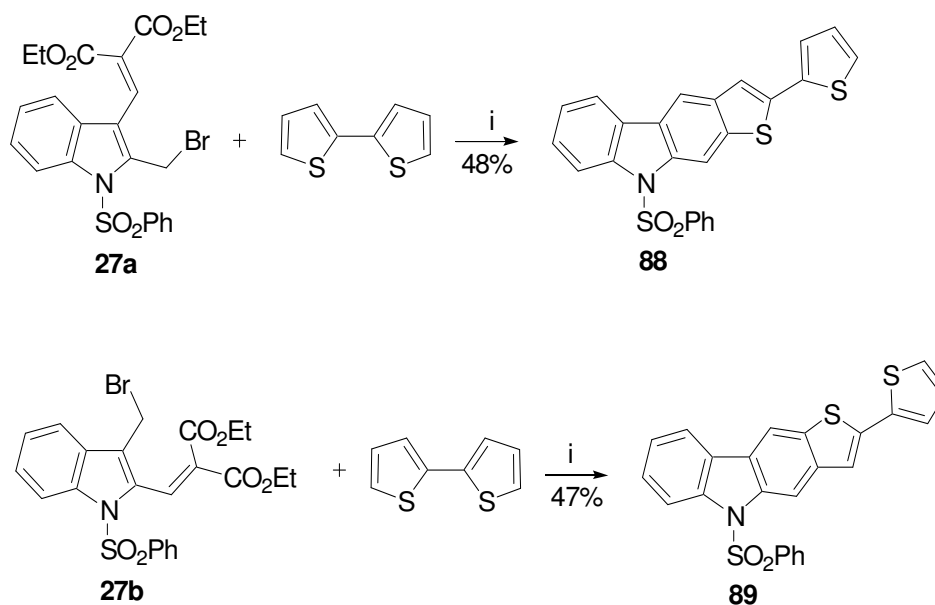


i: In(ONf)₃, *n*-Bu₂O, 70-100 °C

Schemat 27

Mohanakrishnan i współpracownicy^{23,24} opisali syntezę pochodnych tieno[*b*]karbazolowych na drodze annulacji izomerycznych bromometyloindoli **27a** i **27b**. Metoda ta, wykorzystana w syntezie szkieletu benzo[*b*]karbazolowego, sprawdziła się również doskonale w syntezie sprzężonych ukła-

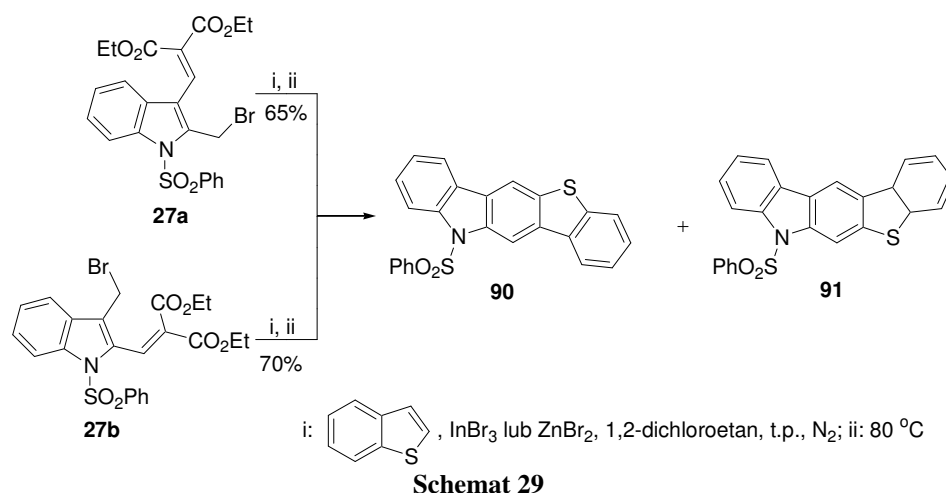
dów tienokarbazolowych. Reakcja annulacji indolu **27a** z bitienylem w obecności ZnBr_2 dostarczyła tieno[2,3-*b*]karbazol **88** z wydajnością 48%. Izomeryczny tieno[3,2-*b*]karbazol **89** został otrzymany w ten sam sposób z indolu **27b** (Schemat 28)^{23,24}.



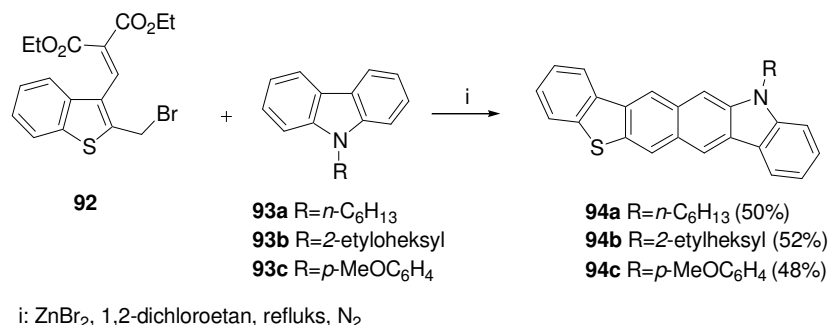
i: ZnBr_2 , 1,2-dichloroetan, 80 °C

Schemat 28

Dla porównania reakcja heteroannulacji indolu **27a** z benzo[*b*]tiofenem w temperaturze wrzenia 1,2-dichloroetanu okazała się nieskuteczna. Natomiast reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej a następnie w temperaturze 80°C dostarczyła mieszaninę dwóch trudnych do rozdzielania izomerycznych benzotieno[2,3-*b*] - **80** i benzotieno[3,2-*b*]karbazoli **81** w stosunku 1:0.4. Ta sama reakcja z wykorzystaniem indolu **27b** również dostarczyła mieszaninę obu benzotienokarbazoli **80** i **81**, tym razem w stosunku 0.4:1 (Schemat 29)^{23,24}.



Ci sami autorzy zsyntetyzowali również heksacykliczny skondensowany układ heteroaromatyczny **94**. Wyjściowym substratem w tej syntezie był 2-bromometylobenzo[*b*]tiefen **92**, który z *N*-podstawionymi karbazolami **93** w obecności ZnBr₂ dostarczył karbazole **94** z wydajnościami 48-52% (Schemat 30)²⁴.

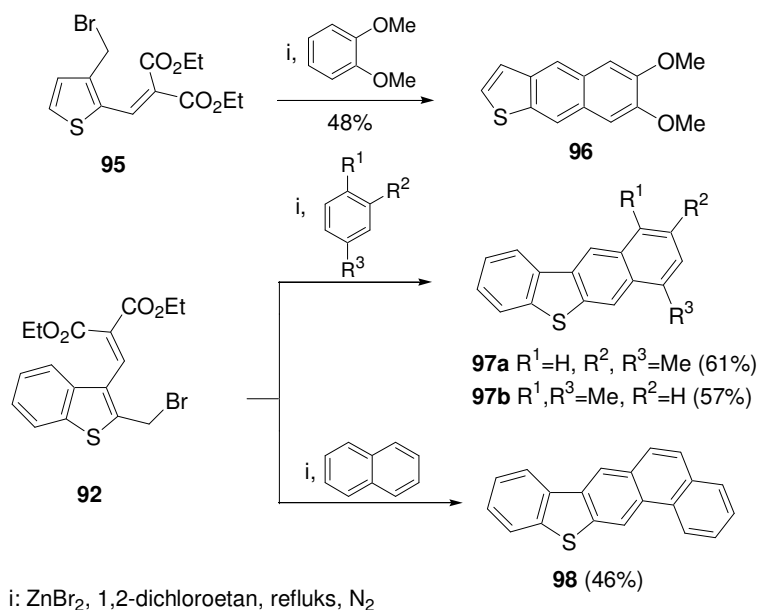


Schemat 30

Synteza policyklicznych, skondensowanych węglowodorów aromatycznych zawierających tylko pierścień tiefenowy

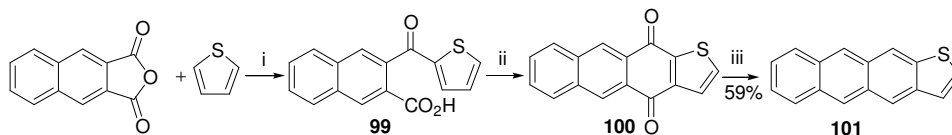
Ważną klasę materiałów w konstrukcji urządzeń optoelektronicznych stanowią policykliczne, skondensowane węglowodory heteroaromatyczne zawierające atom siarki. Najwięcej uwagi poświęca się syntezie układów antraceno[2,3-*b*]tiefenu, tetraceno[2,3-*b*]tiefenu oraz pentaceno[2,3-*b*]tiefenu, jako materiałów o większej stabilności termicznej, fotochemicznej i lepszej rozpuszczalności w porównaniu z systemami antracenu, tetracenu i pentacenu.

Rozwijając metodę syntezy skondensowanych, węglowodorów heteroaromatycznych grupa Mohanakrishnana²⁴ zsyntetyzowała serię tri-, tetra- i pentacyklicznych związków zawierających pierścień tiofenowy. W tym celu wykorzystane zostały bromometylowe pochodne tiofenu **95** oraz benzotiofenu **92**. Mimo szerokiej gamy mono- i di podstawionych arenów, jakich autorzy użyli w reakcjach anulacji związków **92** i **95**, tylko w kilku przypadkach reakcje zakończyły się sukcesem. Annulacja 3-bromometylotiofenu **95** zachodziła jedynie z arenami posiadającymi podstawniki elektronodonorowe, np. z 1,2-dimetyloksybenzenem. W ten sposób nafto[*b*]tiofen **96**, jako przykład układu tricyklicznego został zsyntetyzowany z 48% wydajnością. Reakcja **92** z *m*-ksylenem i *p*-ksylenem dostarczyła natomiast pochodne nafto[*b*]benzotiofenu **97** z wydajnościami odpowiednio 61% i 57%. Sukcesem zakończyła się również synteza pentacyklicznego nafto[*b*]dibenzotiofenu **98** w wyniku reakcji **92** i naftalenu (Schemat 31).



Schemat 31

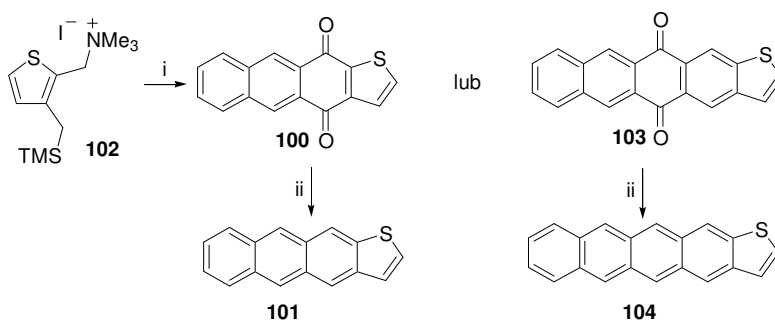
Synteza antraceno[2,3-*b*]tiofenu **101** została oparta o katalizowaną przez AlCl₃ reakcję Friedela-Craftsa tiofenu z bezwodnikiem naftaleno-2,3-dikarboksylowym. Otrzymany w ten sposób kwas **99** ulegał w środowisku H₂SO₄ cykliczacji do antraceno[2,3-*b*]tiofeno-9,10-dionu **100**, który dalej poddany redukcji za pomocą Al(OC₆H₁₁)₃ dostarczył antra[2,3-*b*]tiofen **101** z 59% wydajnością (Schemat 32)^{47,48}.



i: AlCl_3 ; ii: H_2SO_4 ; iii: $\text{Al}(\text{OC}_6\text{H}_{11})_3$, cykloheksanol

Schemat 32

Bao i współpracownicy⁴⁹ opisali jednoetapową syntezę antraceno[2,3-*b*]tiofeno-9,10-dionu **100** w wyniku reakcji Dielsa-Aldera tiofenu **102** z naftochinonem. Związek ten poddano dalej redukcji połączonej z aromatyzacją układu, co dostarczyło antraceno[2,3-*b*]tiofen **101**. Ta sama strategia została z powodzeniem zastosowana do syntezy tetraceno[2,3-*b*]tiofenu **104**, który został otrzymany w wyniku sekwencji reakcji Dielsa-Aldera **102** z antrachinonem, redukcji grup karbonylowych w otrzymanym chinonie **103**, a następnie aromatyzacji (Schemat 33). Cienkie warstwy, które wytworzono z pochodnych tiofenu **101** i **104** wykazywały dużą ruchliwość ładunku i stabilność termiczną, dzięki czemu stanowiły doskonały materiał do konstrukcji organicznych tranzystorów wysokopolowych *OFET*.

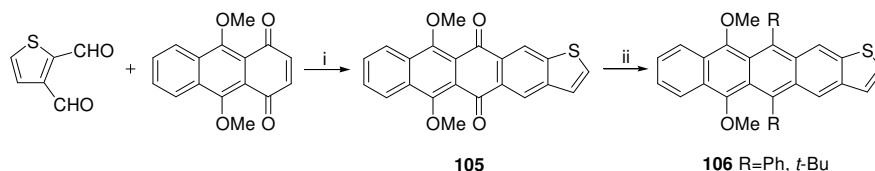


i: naftochinon dla **101** lub antrachinon dla **104**, TBAF; THF, DMF; ii: Al, HgCl_2 , CBr_4 , cykloheksanol

TBAF= fluorek tetrabutylamoniumowy

Schemat 33

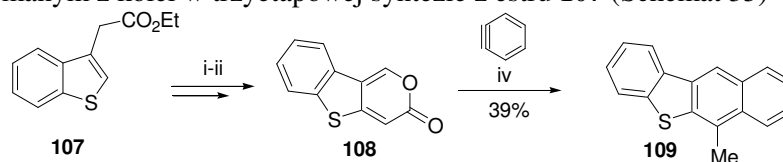
Dobrze rozpuszczalne i odporne na utlenianie tetrapodstawione pochodne tetraceno[2,3-*b*]tiofenu **106** zostały otrzymane w wyniku podwójnej reakcji kondensacji aldolowej 2,3-dihydro-9,10-dimetoksy-1,4-antracenedionu z 2,3-tiofenodikarbaldehydem, prowadzącej do otrzymania 5,12-dionu **105**. Związki te poddane dalej reakcji z PhLi lub $t\text{-BuLi}$, po wykwaszeniu w obecności HCl i SnCl_2 ulegały reakcji eliminacji dwóch cząsteczek wody, co w konsekwencji dawało w pełni aromatyczny układ **106** (Schemat 34)⁵⁰.



i: KOH, THF; ii: 1) PhLi lub *t*-BuLi, 2) SnCl₂, HCl

Schemat 34

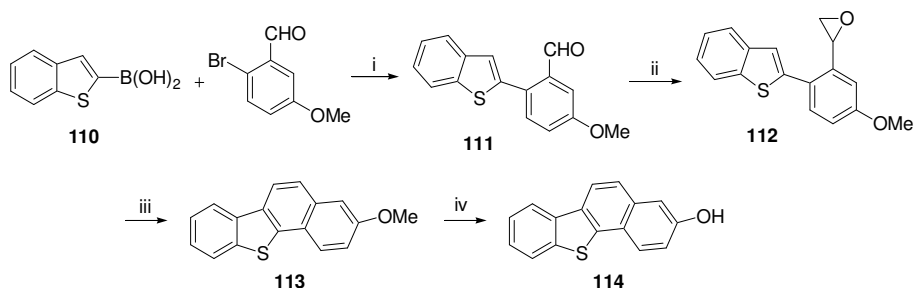
Benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]tiofen **109** został otrzymany z 39 % wydajnością w wyniku reakcji Dielsa-Aldera benzynu z benzotieno[2,3-*c*]piran-3-onem **108**, otrzymanym z kolei w trzyetapowej syntezie z estru **107** (Schemat 35)⁵¹.



i: Cl₂CHOMe, SnCl₄, CH₂Cl₂; ii: KOH, H₂O, THF; iii: Ac₂O, refluks; iv: bromobenzen, refluks

Schemat 35

Kluczowym etapem w syntezie benzo[*b*]nafto[2,1-*d*]tiofenu **114** była reakcja krzyżowego sprzęgania Suzuki-Miyaura kwasu benzo[*b*]tiofeno-2-borowego **110** z 2-bromo-5-metoksybenzaldehydem. Reakcja otrzymanego w ten sposób aldehydu **111** z jodkiem trimetylosulfoniowym w obecności KOH dostarczyła nietrwałą pochodną tlenku etylenu **112**, który w pod wpływem BF₃·Et₂O ulegał cyklizacji do 3-metoksybenzo[*b*]nafto[2,1-*d*]tiofenu **113**. Demetylacja **113** przy użyciu BBr₃ dostarczyła natomiast 3-hydroksy-benzo[*b*]nafto[2,1-*d*]tiofen **114** (Schemat 36)⁵².



i: Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DME, H₂O, refluks; ii: Me₃SI, KOH, MeCN; iii: BF₃·EtO₂, EtO₂; iv: BBr₃, CH₂Cl₂

Schemat 36

Podziękowania

Praca finansowana ze środków przeznaczonych na naukę w latach 2008–2010 w ramach grantów MNiSzW N204 02232/0620 i N204 030036.

Literatura

1. Zhang N., Wu B., Wissner A., Powell D.W., Rabindran S.K., Kohler C., Boschelli F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 2002, 423.
2. Kozyreva N.P., Bekhli A.F., Moshkovskii S.D., Rabinovich S.A., Maksakovskaya E.V., *Pharm. Chem. J.*, 12, 1978, 73.
3. Lang S., Groth U., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 2009, 911.
4. Prostackov S., Kuznetsov V.I., Datta Rai, G. *Chem. Het. Compd.*, 16, 1980, 525.
5. Ohsawa A., Kawaguchi T., Igeta H., *Chem. Lett.*, 1981, 1737.
6. Ohsawa A., Kawaguchi T., Igeta H., *J. Org. Chem.*, 47, 1982, 3497.
7. Vallejos G., Cassels B.K., Rezende M.C., Sepulveda S., *Synth. Comm.*, 29, 1999, 809.
8. Zou Y., Young D.D., Cruz-Montanez A., Deiters A., *Org. Lett.*, 10, 2008, 4661.
9. Graebe C., Glazer C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 5, 1872, 12;
10. Chakraborty, D.P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron*, 1965, 21, 681.
11. Knölker H.-J., Reddy K.R., *Chem. Rev.* 102, 2002, 4303 i odnośniki w nim cytowane.
12. Wakim S., Bouchard J., Simard M., Drolet N., Tao Y., Leclerc M., *Chem. Mater.*, 16, 2004, 4386.
13. Wakim S., Bouchard J., Blouin N., Michaud A., Leclerc M., *Org. Lett.*, 6, 2004, 3413.
14. Van Dijken A., Bastiaansen J.J.A.M., Kiggen N.M.M., Langeveld B.M.W., Rothe C., Monkman A., Bach I., Stössel P., Brunner K., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 2004, 7718.
15. Thomas K.R.J., Lin J.T., Tao Y.-T., Ko C.-W., *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 2001, 9404.
16. Kawamura, Y.; Yanagida, S.; Forrest, S.R.J. *Appl. Phys.* 2002, 92, 87.
17. Gong X.; Robinson, M.R.; Ostrowski, J.C.; Moses, D.; Bazan, G.C.; Heeger, A., *J. Adv. Mater.* 2002, 14, 581;
18. Lamansky S., Kwong R.C., Nugent M., Djurovich P.I.; Thompson M.E., *Org. Electron.*, 2, 2001, 53.
19. Lee C. L., Lee K.B., Kim J.J., *Appl. Phys. Lett.*, 77, 2000, 2280.
20. Kano S., Sugino E., Shibuya S., Hibino S., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2979.
21. Boogaard A.T., Pandit U.K., Koomen G.J., *Tetrahedron*, 1994, 50, 4811.
22. Bergman J., Pelcman B., *Tetrahedron*, 44, 1988, 5215.
23. Mohanakrishnan A.K., Dhayalan V., Arul Clement J., Balamurugan R., Sureshbabu R., Senthil Kumar N., *Tetrahedron Lett.* 49, 2008, 5850.;
24. Dhayalan V., Arul Clement J., Jagan R., Mohanakrishnan A.K., *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 531.
25. Martarello L., Joseph D., Kirsch G., *Heterocycles*, 43, 1996, 367.
26. Moody C.J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, 2505.

27. Sha C.-K., Young K.-S., Chuang S.-J., Wey, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, 977.
28. Gribble G.W., Keavy D.J., Davis D.A., Saulnier M.G., Pelcman B., Barden T.C., Sibi M.P., Olson E.R., BelBruno J.J., J. Org. Chem. 57, 1992, 5878.
29. Rodríguez D., Navarro A., Castedo L., Domínguez D., Saá C., Org. Lett. 2, 2000, 1497.
30. Martínez-Esperón M.F., Rodríguez D., Castedo L., Saá C., Org. Lett., 7, 2005, 2213.
31. Martínez-Esperón M.F., Rodríguez D., Castedo L., Saá C., Tetrahedron, 62, 2006, 3843.
32. Martínez-Esperón M.F., Rodríguez D., Castedo L., Saá C., Tetrahedron, 64, 2006, 3674.
33. Molina P., Alajarin M., Vidal A., Sánchez-Andrada P., J. Org. Chem. 57, 1992, 929.
34. Markgraf J.H., Patterson D.E., J. Heterocycl. Chem. 33, 1996, 109.
35. Boese R., Van Sickle A.P., Vollhardt K. P. C., Synthesis 1994, 1374.
36. Shi C.; Wang K.K. J., Org. Chem. 63, 1998, 3517.
37. Schmittel M., Rodríguez D., Steffen J.-P., Angew. Chem., 112, 2000, 2,236.
38. Alajarin M., Bonillo B., Vidal A., Bautista D., J. Org. Chem. 73, 2008, 291.
39. Goodwin S., Smith A. F., Horning E.C.J., Am. Chem. Soc., 1959, 81, 1903.
40. Kulka M., Manske R.H.F., Can. J. Chem., 1952, 711.
41. Bergman J., Clarsson R., Tetrahedron Lett., 52, 1977, 4663.
42. Bergman J., Clarsson R., Tetrahedron Lett., 52, 1978, 4051.
43. Gribble G.W., Fletcher G.L., Ketcha D.M., Rajopadhye M., J. Org. Chem., 54, 1989, 3264.
44. Alunni-Bistocchi G., Orvietani P., Mauffret O., El Antri S., Deroussent A., Jacquignon P.C., Femandjian S., Riccia A., Lescot E., J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 1992, 2935.
45. Bouaziz Z., Ghérardi A., Régnier F., Sarcion M.-E., Bertheau X., Fenet B., Walchshofer N., Fillion H., Eur. J. Chem., 2002, 1834.
46. Tsuchimoto T., Matsubayashi H., Kaneko M., Nagase Y., Miyamura T., Shirakawa E., J. Am. Chem. Soc., 130, 2008, 15823.
47. Lindley W.A., MacDowell D.W.H., J. Org. Chem., 47, 1982, 705.
48. Lindley W.A., MacDowell D.W.H., Petersen J. L., J. Org. Chem., 48, 1983, 4419.
49. Tang M.L., Okamoto T., Bao Z., J. Am. Chem. Soc., 128, 2006, 16002.
50. Palayangoda S.S., Mondal R., Shah B.K., Neckers D.C., J. Org. Chem., 72, 2007, 6584.
51. Jackson P.M., Moody C.J., J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1990, 681.
52. Kumar S., Kim T.-Y., J. Org. Chem. 65, 2000, 3883.

Agnieszka Bodzioch^a, Piotr Bałczewski^{a,b}

Synthesis of polycyclic, linearly fused heteroaromatic hydrocarbons containing nitrogen and sulfur atoms

Abstract

In this review, methods of syntheses of polycyclic, linearly fused heteroaromatic hydrocarbons containing nitrogen and sulfur atoms are presented. These compounds have recently found applications in synthesis of biologically active compounds and in research on the newest generation of organoelectronic devices, like diodes, transistors, photovoltaics, lasers, logic gates, solar concentrators, etc.

Keywords: organic electronics; linearly fused, policyclic heteroaromatic hydrocarbons; biologically active compounds, synthesis