

REGIOSELEKTIVE SYNTHESE OXYGENIERTER CARBAZOLE

D I S S E R T A T I O N

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Dresden

von

Diplomchemiker Micha P. Krahl

geboren am 02. Juli 1978 in Bautzen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Hans-Joachim Knölker
 2. Prof. Dr. Peter Metz
 3. Prof. Dr. Dieter Schinzer

Eingereicht am: 19. Oktober 2006

Tag der Verteidigung: 20. Dezember 2006

meinen eltern

**kochen können nur
musische menschen**

(wolf uecker)

I.	Theoretischer Teil.....	1
1	Einleitung.....	3
1.1	Vorwort.....	3
1.2	Carbazole: Vorkommen, Anabolismus und Katabolismus.....	4
1.3	Verwendung und Synthesen von Carbazolderivaten	11
2	Aufgabenstellung	18
3	Hauptteil	19
3.1	Synthese 1-oxygenierter Carbazolalkaloide.....	19
3.1.1	Isolierung	19
3.1.2	Bekannte Synthesen 1-oxygenierter Carbazolalkaloide	20
3.1.3	Verbesserte Synthese vom Mukonin	21
3.1.4	Biomimetische Transformation des Mukonins in Koenolin, Murrayanin, Murrayafolin A und Mukoninsäure.....	24
3.1.5	Dimere 1-oxygenierter tricyclischer Carbazolalkaloide	24
3.1.5.1	Isolierung 1-oxygenierter dimerer tricyclischer Carbazolalkaloide	24
3.1.5.2	Bisherige Synthesen dimerer 1-oxygenierter Carbazolalkaloide	25
3.1.5.3	Versuche zur gezielten Synthese dimerer 1-oxygenierter Carbazolalkaloide	26
3.1.6	1-Oxygenierte Carbazole: Diskussion der Ergebnisse und Ausblick	30
3.2	Synthese 7-oxygenierter Carbazolalkaloide.....	32
3.2.1	Isolierung	32
3.2.2	Bekannte Synthesen 7-oxygenierter Carbazolalkaloide	32
3.2.3	Synthese der 7-oxygenierten Carbazolalkaloide: 3-Formyl-7-hydroxycarbazol, Clausin M, -N, -C (Clauszolin L), Clauszolin K und Siamenol.....	33
3.2.4	7-Oxygenierte Carbazole: Zusammenfassung und Vergleich spektroskopischer Daten	39
3.3	Synthese 6-oxygenierter Carbazolalkaloide.....	43
3.3.1	Isolierung	43
3.3.2	Bekannte Synthesen 6-oxygenierter Carbazolalkaloide	44

3.3.3	Die palladiumkatalysierte Synthese 6-oxygenierter Carbazolalkaloide	46
3.3.4	6-Oxygenierte Carbazole: Zusammenfassung und Vergleich spektroskopischer Daten	50
3.4	Synthese 2,7-dioxygenierter Carbazolalkaloide.....	55
3.4.1	Isolierung	55
3.4.2	Bekannte Synthesen 2,7-dioxygenierter Carbazolalkaloide	56
3.4.3	Die eisenvermittelte Synthese 2,7-dioxygenierter Carbazolalkaloide	56
3.4.4	Die palladiumkatalysierte Synthese 2,7-dioxygenierter Carbazolalkaloide	58
3.4.5	2,7-Dioxygenierte Carbazole: Zusammenfassung und Vergleich spektroskopischer Daten	62
3.4.6	Weiterführende Syntheserversuche und Ausblick	65
3.5	Synthese lipophiler Carbazole	68
3.5.1	Domänen, Caveolen und Rafts	68
3.5.2	Syntheseplanung	70
3.5.3	Lipophile Carbazole: Zusammenfassung und Ausblick.....	73
3.6	Zusammenfassung und Ausblick	74
II.	Experimenteller Teil.....	75
4	Allgemeine Angaben	77
4.1	Messverfahren	77
4.2	Reagenzien und Chemikalien	78
5	Synthesen	79
5.1	1-Oxygenierte Carbazole	79
5.2	7-Oxygenierte Carbazole	87
5.3	6-Oxygenierte Carbazole	104
5.4	2,7-Dioxygenierte Carbazole	115
5.5	Lipophile Carbazole	125
III.	Literatur Teil	131

I. THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung

1.1 VORWORT

Es ist schon erstaunlich, dass trotz großer Erfolge auf dem Gebiet der modernen medizinischen und pharmazeutischen Forschung immer noch viele Menschen an lange bekannten Krankheiten sterben. In den vergangenen Jahrhunderten zogen Bakterien- und Viruserkrankungen, zum Beispiel Tuberkulose (TB), Cholera, Pest und Pocken, Typhus, Diphtherie und Fleckfieber, wie die apokalyptischen Reiter über die Erde und vereitelten nicht selten die Pläne großer Feldherren und Politiker. Damals waren die Erreger häufig nicht bekannt und so war es erst mit der Entdeckung des Penicillins, 1928 durch FLEMING, gelungen, viele Krankheiten zu heilen, sowie gezielt und wirkungsvoll gegen Bakterienerkrankungen vorzugehen.

Heute stellen vor allem multiresistente Krankheitserreger eine große Herausforderung an die Wirkstoffforschung dar. Noch sterben an der Tuberkulose jährlich etwa 1.7 Millionen Menschen, davon 69000 allein in Europa (WHO-Angaben, 2004).^[1] Die Tuberkulose verursacht neben AIDS die meisten Todesfälle unter den Infektionskrankheiten. Bereits fünfzig Millionen Menschen sind mit multiresistenten Stämmen infiziert, und jährlich werden etwa dreihunderttausend Neuerkrankungen erfasst, die mit herkömmlichen Mitteln nicht mehr behandelt werden können. Ein weiteres nicht zu vernachlässigendes Problem stellen zunehmende Medikamentenallergien dar.^[2] Somit ist ein wichtiges Gebiet der Wirkstoffforschung, neben der Weiterentwicklung bekannter Medikamente deren Neuentwicklung. Dabei leistet die Natur eine unentbehrliche Orientierungshilfe.

In letzter Zeit ist auf dem Gebiet der Carbazolforschung eine Reihe von Arbeiten veröffentlicht worden, welche sich mit den medizinischen Wirkungen dieser Stoffklasse befassen. So entdeckten Wissenschaftler im Sud der thailändischen Medizinalpflanze *Clausena excavata* Burm. f. eine Reihe von Carbazolalkaloiden, die zweifelsfrei gegen das HI-Virus aktiv sind.^[3] Aus dem entsprechenden Wurzelextrakt isolierten sie unter anderem das

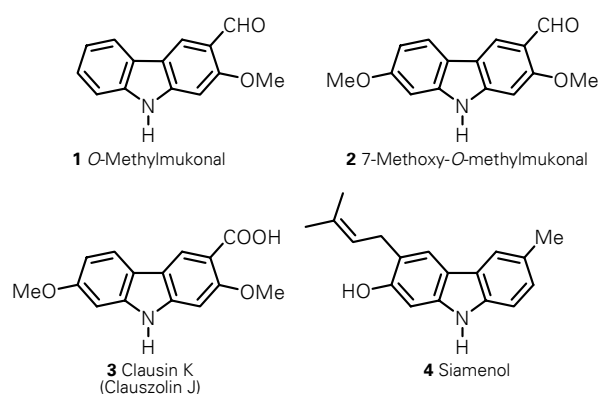


Abbildung 1: einige anti-HIV-aktive Carbazolalkaloide

O-Methylmukonal (**1**), 7-Methoxy-*O*-methylmukonal (**2**) und das Clausin K (Clauszolin J) (**3**), die sich als anti-HIV-aktiv erwiesen (Abbildung 1). Auch in anderen Pflanzen wurden gegen HI-Viren aktive Carbazole entdeckt.^[4, 5] MERAGELMAN et al. gelang beispielsweise erst kürzlich die Isolierung des Siamenols (**4**) aus der asiatischen Pflanze *Murraya siamensis* Craib.^[6]

Einige Carbazolalkaloide besitzen auch inhibierende Wirkung gegen das *Mycobacterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose.^[5, 7, 8] Nachgewiesen wurde diese Eigenschaft unter anderem bei

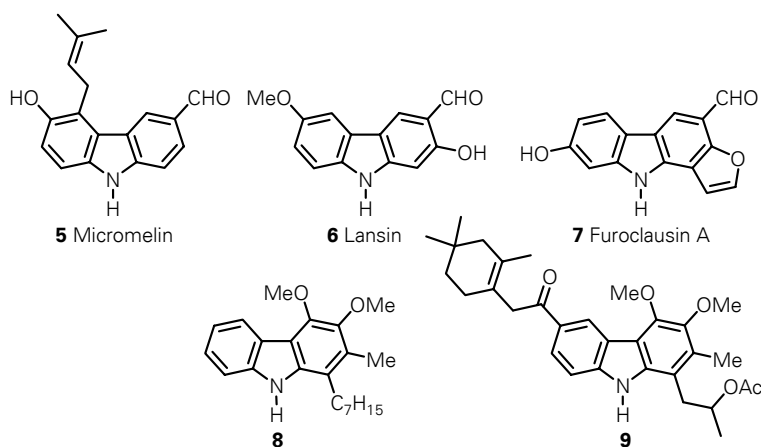


Abbildung 2: einige anti-TB-aktive Carbazole

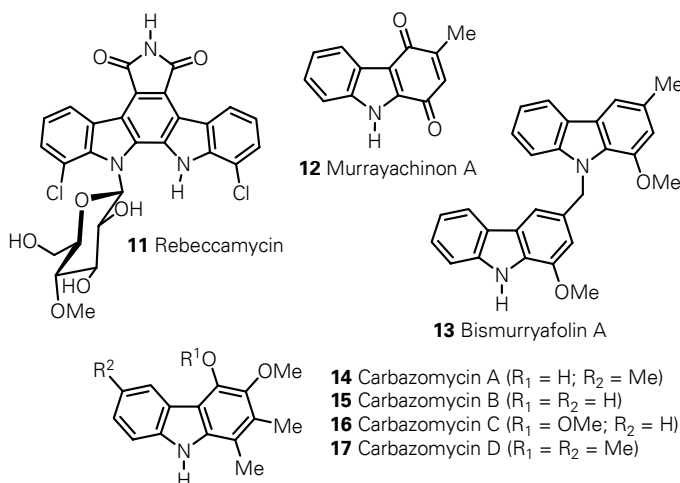


Abbildung 3: einige biologisch aktive Carbazolalkaloide

Wirkstoffe in klinischen Studien getestet.^[15] Antimikrobielle Wirkungen besitzen unter anderem die Carbazomycine A (**14**), B (**15**), C (**16**) und D (**17**). Diese waren auch die ersten Carbazolantibiotika (Abbildung 3).^[16, 17]

1.2 CARBAZOLE: VORKOMMEN, ANABOLISMUS UND KATABOLISMUS

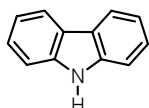


Abbildung 4: 18 Carbazol

Als GRÄBE und GLASER 1872 im Steinkohlenteer einen mehrkernigen Aromaten fanden, entdeckten sie nicht nur einen weiteren Heteroaromaten, sondern den einfachsten Vertreter einer ganzen Substanzklasse – das Carbazol (**18**) (Abbildung 4).^[18]

Micromelin (**5**), Lansin (**6**) und Furoclausin A (**7**). Eine recht hohe inhibierende Wirkung besitzen aber vor allem die Carbazole **8** (ein Zwischenprodukt auf dem Weg zum Carbazomycin C) und **9**^[9] (ein Nebenprodukt in der Synthese von Lavanduquinocin (**10**) (vgl. Abbildung 13) (Abbildung 2)).^[10, 11]

So vielfältig die Carbazolstrukturen sind, so unterschiedliche biologische Wirkungen weisen sie auf. Einige Carbazolalkaloide wirken antitumoral, antiplasmodisch^[12] oder antioxidativ. Antitumoral wirken beispielsweise das Indolo[2,3-*a*]carbazol Rebeccamycin (**11**)^[13] sowie eine Reihe Carbazolchinone, wie zum Beispiel das Murrayachinon A (**12**) oder auch das dimere Carbazol Bismurrayafolin A (**13**).^[14] Einige Derivate des Rebeccamycins (**11**) werden bereits als antitumorale

Obwohl das Reich der Pflanzen ein fast unerschöpfliches Reservoir an Alkaloiden enthält, wurden Carbazolalkaloide bisher nur in wenigen Gattungen entdeckt. SCHMUTZ und seinen Mitarbeitern gelang es 1958, aus einer Pflanze der Pflanzengattung *Aspidosperma olivaceum* Müll. Arg. das erste pflanzliche Carbazolalkaloid – das Olivacin (**19**) – zu isolieren (Abbildung 5).^[19, 20] Es stellte sich heraus, dass das Olivacin (**19**) antitumorale Eigenschaften besitzt.

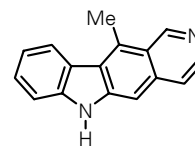


Abbildung 5: **19** Olivacin

Nahezu alle entdeckten pflanzlichen Carbazole stammen aus höheren Pflanzen, den *Anthophytae* (Blütenpflanzen). Aus der Ordnung der *Rutales* Perleb ist die Familie der *Rutaceae* Juss. (Rautengewächse) die reichhaltigste Quelle für Carbazolalkaloide. Die *Rutales* gehören zur Klasse der *Rosopsida* Bartsch und darüber hinaus zur Division der *Magnoliophytae* Cronquist. Die *Rutaceae* sind eine sehr weit verbreitete Familie der zweikeimblättrigen Pflanzen. Man findet sie in tropischen und subtropischen Teilen der Welt ebenso wie in trockenen Gebieten. Wenige Arten besiedeln auch die nördlichen gemäßigten Zonen.

Bis heute konnten etwa zweihundert Gattungen mit über 1650 Arten der Familie der *Rutaceae* zugeordnet werden. Es sind überwiegend Bäume, kleine bis mittelgroße Sträucher, seltener auch Kräuter. Unter anderem gehören zu dieser Familie sämtliche Zitrusfrüchte. Aufgrund der zahlreich enthaltenen ätherischen Öle werden etliche Arten als Arzneipflanzen genutzt. Ihre Kultivierung als Nutzpflanzen verdanken sie jedoch den schmackhaften Früchten.

Die meisten bisher aus den *Rutaceae* isolierten Carbazolalkaloide entstammen den Gattungen *Clausena* Burm. f., *Glycosmis* Correa, *Murraya* (L.) und *Micromelum* Blume.

Die Gattung *Clausena* Burm. f. war 1768 erstmals beschrieben worden. Ihr gehören etwa dreißig Arten an. Diese in Asien, Afrika und Australien vorkommenden Sträucher oder Bäume sind wegen ihres besonders großen Reichtums an Carbazolen und Coumarinen bekannt.

Da zahlreiche im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Carbazolalkaloide aus *Clausena excavata* Burm. f. isoliert wurden, soll diese Pflanze kurz vorgestellt werden. *C. excavata* ist ein in Indien, Burma, Südchina, Taiwan, Indochina, Malaysia und auf den Philippinen beheimateter bis zu zehn Meter hoher Baum mit einem Stammdurchmesser von etwa zwanzig Zentimetern. Die Bewohner dieser Gegenden nennen die Pflanze „sun soak tree“ – Sonnenschwamm, was nicht zuletzt auf die länglichen, leuchtenden Beeren zurückgeführt werden kann. In der südostasiatischen Volksmedizin hat *C. excavata* eine große Bedeutung bei der Bekämpfung verschiedener gesundheitlicher Beschwerden. So werden die Rinde, Blätter, Blüten und Wurzeln zum



Abbildung 6: *Clausena excavata* Burm. f. (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Pei-Fen Lee, Institute of Ecology and Evolutionary Biology, National Taiwan University, Taipei)

Beispiel zur Behandlung von Schlangenbissen, Magenverstimmungen, Bandwurminfektionen, Lähmungen und als Entgiftungsmittel eingesetzt.

Zur Gattung *Glycosmis* Correa zählen etwa vierzig Arten. Das Verbreitungsgebiet der zu den *Glycosmis* gehörenden Sträucher und Bäume ist der süd- und südöstliche Teil Asiens, Neu-Guinea und Nord-Australien.



Abbildung 7: *Glycosmis pentaphylla* (Retz.) DC (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Pei-Fen Lee, National Taiwan University, Taipei)

Die indische Medizinalpflanze *Glycosmis pentaphylla* (Retz.) DC, auch Jamaikanische Mandarinen-Orange genannt, ist reich an Acridonen, Carbazolen, Chinolinen, Chinazolinen, Flavonoiden und Terpenoiden. Deswegen war sie häufig Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Dieser im südöstlichen Asien und nordöstlichen Australien beheimateter, etwa zwei bis vier Meter hoher Strauch blüht fast das gesamte Jahr hindurch. Aus den weißen Blüten entwickeln sich später durchsichtige kugelförmige

pink- bis rotfarbene Beerenreben. Die Früchte und Blätter dieser Pflanze werden in der indischen Volksmedizin insbesondere in Aufgüssen als Heilmittel gegen Ekzeme, Leberleiden, Fieber oder Schlangenbisse eingesetzt. Reich an Carbazolalkaloiden ist vor allem die Rinde. Die chemischen Inhaltsstoffe schwanken je nach geographischer Herkunft auch innerhalb eines Individuums derselben Population sehr stark. Die Pflanze hat keine wirtschaftliche Bedeutung.

Die Gattung *Murraya* (L.) umfasst ca. dreißig Pflanzenarten. Beheimatet ist diese Gattung im südöstlichen asiatischen Raum und in Australien. *Murraya* ist die ergiebigste Quelle natürlich vorkommender Carbazole. Insbesondere aus der Art *Murraya koenigii* (L.) Spreng. gelang es, eine Vielzahl dieser Naturstoffe zu isolieren.



Abbildung 8: *Murraya koenigii* (L.) Spreng. (mit freundlicher Genehmigung von Calvin Lemke, Department of Botany and Microbiology, University of Oklahoma)

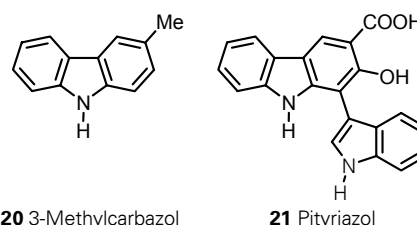
Der botanische Name *Murraya koenigii* (L.) erinnert an zwei Botaniker des achtzehnten Jahrhunderts und Zeitgenossen LINNÉs: den Schweden Johann Andreas MURRAY (1740–1791) und den Deutschen Johann Gerhard KÖNIG (1728–1785). Heimisch ist dieser bis zu 2.5 Meter hohe Strauch in Indien. Man findet ihn vor allem als Unterholz in Laubwäldern. Verwildert kommt er auf dem gesamten Subkontinent, mit Ausnahme der höheren Lagen des Himalayas, bis nach Burma vor. Der Strauch blüht etwa von April bis Juni weiß. Danach bilden sich kugelförmige pink- bis rotfarbene Beerenreben aus. Die glänzend schwarzen

Früchte sind sowohl gut schmeckend als auch aufgrund ihrer zahlreichen Inhaltsstoffe sehr gesund. Insbesondere die Blätter dieser Pflanze besitzen einen intensiven eigentümlichen Geruch und

Geschmack. Frisch gepflückt sind sie als Curry ein sehr beliebtes Gewürzmittel. Im Tamil, der bedeutendsten Sprache Südindiens, wird *M. koenigii* als „kariveppilai“ bezeichnet. Das Wort „kari“ (tamilisch: Suppe) übernahmen die Briten als Curry. Deswegen ist *M. koenigii* bei uns unter dem Namen Curryblatt bekannt.^[21] Die Blätter, Wurzeln und die Rinde dieser indischen Medizinalpflanze werden als Aufputsch- und Magenmittel verwendet. Während die Essenz der Blätter antibakteriell und antifungal wirkt, helfen Auszüge der Wurzeln und der Rinde gegen Giftbisse von Schlangen. Neben den Gattungen *Clausena* Burm. f., *Glycosmis* Correa und *Murraya* (L.) konnten Carbazolalkaloide auch aus einigen Arten der Gattung *Micromelum* Blume isoliert werden. Ihr gehören etwa zwanzig Arten an, welche ebenfalls im asiatischen Raum beheimatet sind. Allerdings hat *Micromelum* in der Carbazolforschung noch keine größere Bedeutung erlangt.^[22]

Zahlreiche Carbazolalkaloide wurden auch aus Bakterien, Hefen, Pilzen oder marinen Schwämmen isoliert.

In höheren Pflanzen findet man fast ausschließlich Carbazole, die sich vom 3-Methylcarbazol (**20**) ableiten lassen.^[23] Carbazole aus niederen Pflanzen und Mikroorganismen bzw. Pilzen besitzen diese Leitstruktur nicht. Jedoch gibt es Ausnahmen von dieser Regel.



20 3-Methylcarbazol **21** Pityriazol

STEGELICH berichtete im Jahr 2005 über die Isolierung eines Carbazols aus der Hefe *Malassezia furfur*, dessen Struktur sich vom 3-Methylcarbazol (**20**) ableitet: das Pityriazol (**21**) (Abbildung 9).^[24] *M. furfur* ist Teil der normalen menschlichen Hautflora und gilt als Auslöser der *Pityriasis versicolor* (Kleienpilzflechte). Obwohl der genaue Anabolismus des 3-Methylcarbazols (**20**) nicht bekannt ist, wird vermutet, dass er sich vom Anthranilsäureweg ableitet. Bereits 1969 schlug CHAKRABORTY zu dessen Biogenese in den *Rutaceae* einen Mechanismus vor.^[23, 25]

Das Konzept basiert auf der Photocyclisierung von Diarylaminen, wobei zunächst Anthranilsäure (**22**) am Stickstoff phenyliert wird. Nach Abspaltung von Kohlendioxid und Wasser erhält man als zentrales Intermediat eine 2-(Phenylamino)benzoesäure (**23**), welche abhängig vom Cyclisierungsmechanismus zum Carbazol (**18**) oder Acridon (**24**) weiter reagiert. Da in Carbazolen das C-3-Kohlenstoffatom sehr reaktiv ist, könnte diese Position nachträglich mit einer C₁-Einheit

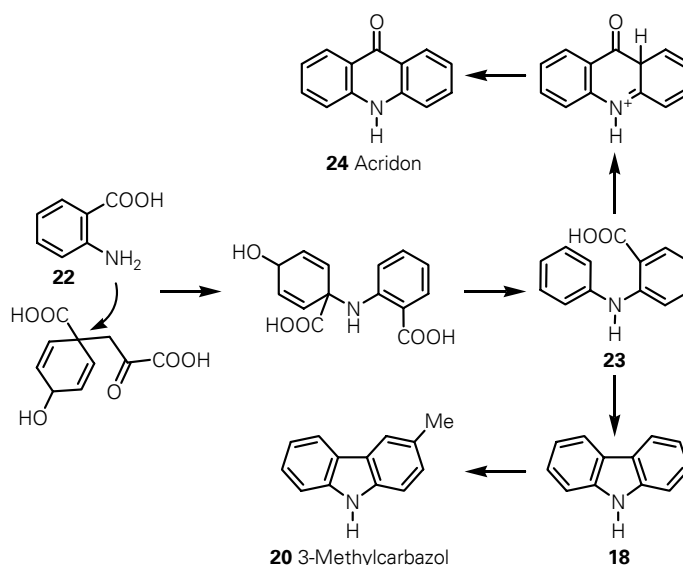


Abbildung 10: mögliche Biogenese von Carbazolen und Acridonen aus Anthranilsäure (**22**)

versehen werden, welche dann weiter zur Formyl- bzw. Carboxylgruppe oxidiert wird (Abbildung 10). Gegen die Annahme, dass die Carbazolbiosynthese über ein Diphenylamin verläuft, spricht die Tatsache, dass bisher keine Diarylamine aus höheren Pflanzen isoliert werden konnten. Bereits 1966 diskutierten BATTERSBY et al. den Aufbau eines aromatischen Ringes in Indolalkaloiden aus Mevalonat.^[26] LEISTNER und ZENK führten ähnliche Untersuchungen zur Biogenese von Anthrachinonen in Pflanzen der Klasse *Rosopsida* Bartsch (*Rubiaceae* Juss., *Verbenaceae* J. St.-Hil., *Bignoniaceae* Juss.) durch.^[27] Auch sie kamen zu der Erkenntnis, dass möglicherweise ein aromatischer Ring dieser Systeme aus dem Mevalonatweg stammt. Daher wäre es einleuchtend, dass auch das Mevalonat bei der Carbazolbiogenese eine wichtige Rolle spielt.

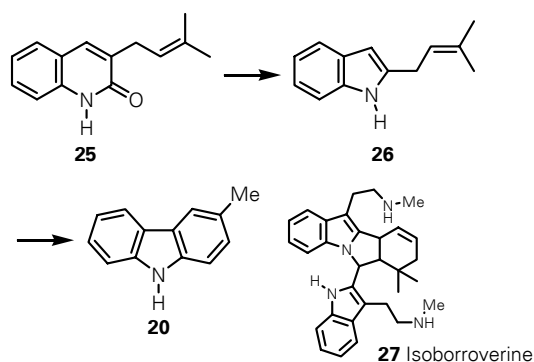
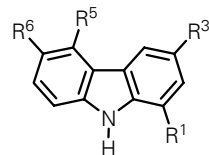


Abbildung 11: mögliche Bildung von 3-Methylcarbazol (**20**) aus 3-Prenylchinolon (**25**)

Auch KONG et al. entwickelten einen Vorschlag eines möglichen Carbazolanabolismus. Danach wird aus einem 3-Prenylchinolon (**25**) zunächst durch Abspaltung von Kohlenmonoxid ein 2-Prenylindol (**26**) gebildet, welches anschließend zum 3-Methylcarbazol (**20**) cyclisiert. 2-Prenylindole konnten bisher zwar aus Pflanzen nicht isoliert werden, aber deren Existenz war zum Beispiel in Form des dimeren Indols Isoboroverine (**27**) nachgewiesen worden (Abbildung 11).^[28]

Im weiteren Anabolismus werden die tricyclischen Carbazole an unterschiedlichen Positionen substituiert. Zu diesen Substitutionen gehören vor allem Oxygenierungen, Prenylierungen und Geranylierungen. Diesen können wiederum die Oxidation der Methylgruppe zum Alkohol, Aldehyd oder zur Säure bzw. zum Ester, weitere Cyclisierungen zu tetracyclischen Carbazolen oder Dimerisierungen folgen (Tabelle 1).



Carbazolalkaloid	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶
Murrayafolin A (28)	OMe	Me	H	H
Koenolin (29)	OMe	CH ₂ OH	H	H
Murrayanin (30)	OMe	CHO	H	H
Mukoninsäure (31)	OMe	COOH	H	H
Mukonin (32)	OMe	COOMe	H	H
Clausin Z (33)	OH	CHO	H	OH
Micromelin (5)	H	CHO	Prenyl	OH
Eustifolin D (34)	H	Me	-CH=CH-O-	

Tabelle 1: Derivate des 3-Methylcarbazols (**20**)

In Mikroorganismen werden Carbazole wahrscheinlich über den Polyketid- oder Tryptophanweg anabolisiert. So wurde beispielsweise die Biosynthese des antibiotisch wirkenden Carbazomycins B (**35**) von YAMASAKI et al. mit Hilfe von ^{13}C und ^{14}C angereicherten Vorläuferverbindungen eingehend untersucht. Das Carbazol **36** hatten sie 1983 aus dem Bakterium *Streptoverticillium ehimense* H 1051-MY 10 isoliert. In späteren Studien konnten sie nachweisen, dass das Tryptophan (**36**) nach Decarboxylierung und Desaminierung mit Acetyl-CoA und einem unbekanntem C_2 -Baustein reagiert. Anschließende

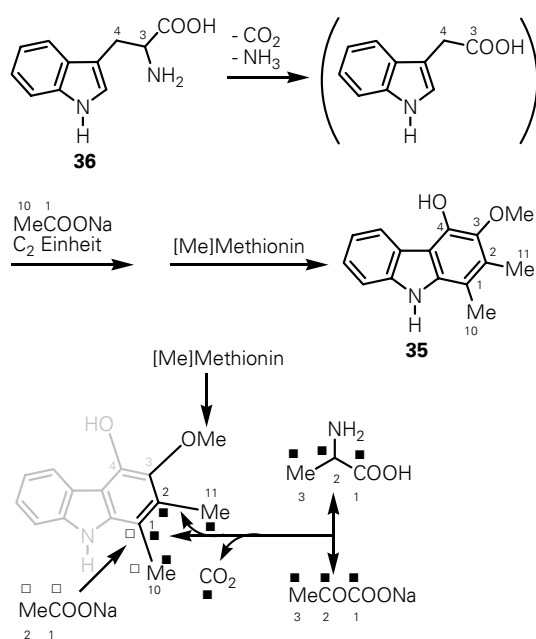


Abbildung 12: Biosynthese des Carbazomycins B (**35**)

O -Methylierung durch Methyl-Methionin ergibt schließlich das fertige Carbazomycin B (**35**). Die Herkunft des C_2 -Bausteins für die beiden Kohlenstoffatome C-2 und C-11 am fertigen Carbazol **35** konnten sie jedoch zunächst nicht klären.^[29] Erst in folgenden Untersuchungen fanden sie heraus, dass diese unbekannte C_2 -Einheit vom Alanin stammt (Abbildung 12).^[30]

Besonders aus verschiedenen Streptomyceten, Actinomyceten und Cyanobakterien sind in jüngerer Zeit Carbazolalkaloide mit interessanten Substitutionsmustern und biologischen Eigenschaften isoliert worden. Das gemeinsame Struktur-

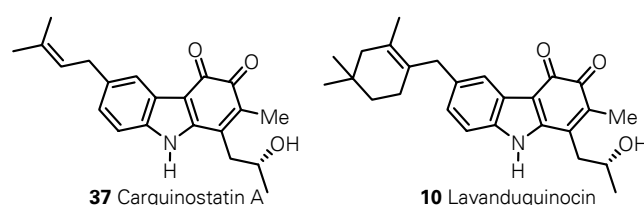


Abbildung 13: Carquinostatin A (**37**), Lavanduquinocin (**10**)

merkmal hier ist eine Methylgruppe in 2-Position (Tabelle 2). SETO und seine Mitarbeiter isolierten 1997 aus dem Mikroorganismus *Actinomadura madureae* 2808-SV1 die Carbazomadurine A und B, welche als Antioxidantien wirken und Nervenzellen vor dem durch L-Glutamat induzierten Zelltod schützen.^[31] Auch das Carquinostatin A (**37**) und das strukturell ähnliche Lavanduquinocin (**10**) haben nervenzellschützende Eigenschaften. Das Carquinostatin A (**37**) entdeckte SETO in dem Bakterium *Streptomyces exfoliatus* 2419-SVT2^[32], während das Lavanduquinocin (**10**) aus *Streptomyces viridochromogenes* 2942-SVS3 isoliert wurde (Abbildung 13).^[33]

Carbazolalkaloid	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶
Carbazomycin A (38)	Me	OMe	OMe	H
Carbazomycin B (39)	Me	OMe	OH	H
Carbazomycin C	Me	OMe	OH	OMe
Carbazomycin D	Me	OMe	OMe	OMe
Carbazomycin E	CHO	OMe	OH	H
Carbazomycin F	CHO	OMe	OH	OMe
Hyllazol (40)	Ph	OMe	H	H
6-Chlorhyllazol (41)	Ph	OMe	Cl	H

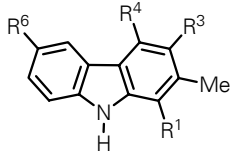
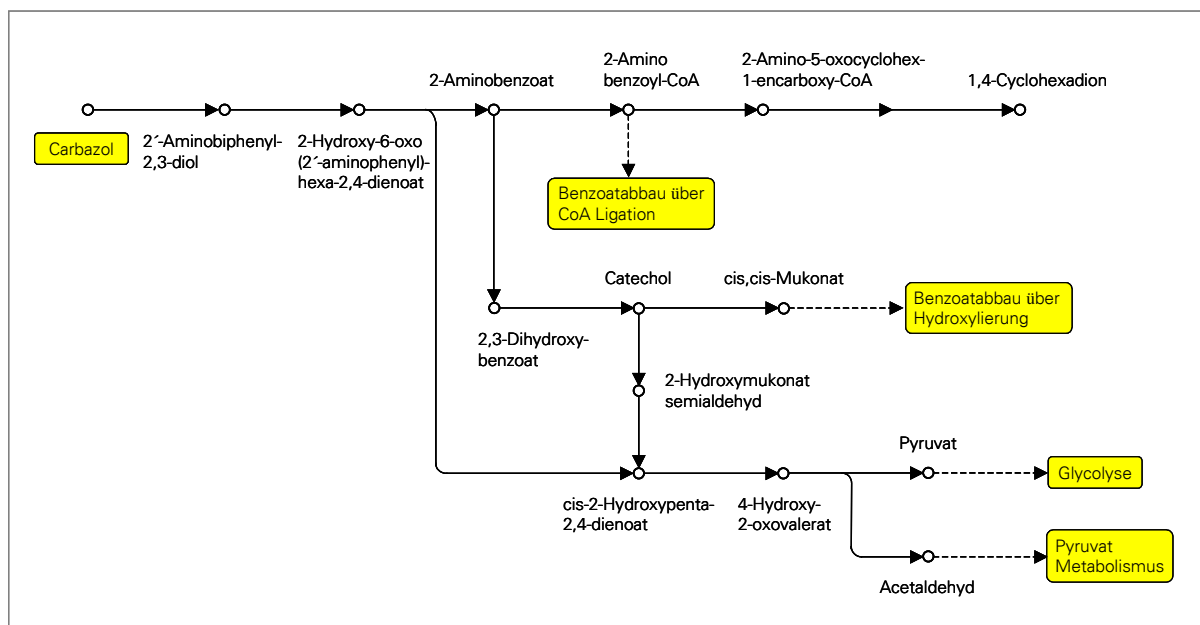


Tabelle 2: Derivate des 2-Methylcarbazols

Besser bekannt als der Anabolismus von Carbazolen ist deren Katabolismus. Gut untersucht ist vor allem der Abbau im Bakterium *Escherichia coli*. Im *E. coli* wird Carbazol (**18**) zunächst von der Carbazol-1,9a-dioxygenase zum 2'-Aminobiphenyl-2,3-diol gespalten, welches im Weiteren durch die 2'-Aminobiphenyl-2,3-diol-1,2-dioxygenase zum 2-Hydroxy-6-oxo(2'-aminophenyl)hexa-2,4-dienoat oxidiert und schließlich in Anthranilsäure (**22**) und das *cis*-2-Hydroxypenta-2,4-dienoat zerlegt wird. Aus dem *cis*-2-Hydroxypenta-2,4-dienoat wird durch Hydroxylierung das 4-Hydroxy-2-oxovalerat, dessen weiterer Abbau zum Pyruvat und Acetaldehyd führt. Das Pyruvat kann danach der Glycolyse zugeführt werden, während der Abbau des Acetaldehyds im Pyruvatmetabolismus erfolgt. Die Anthranilsäure (**22**) wird im Gegensatz zum *cis*-2-Hydroxypenta-2,4-dienoat auf verschiedenen Wegen metabolisiert. Entweder erfolgt die Umsetzung über das Katechol ebenfalls zum 4-Hydroxy-2-



Schema 1: Carbazolabbau im Bakterium *Escherichia coli*.

oxovalerat oder sie wird dem Benzoesäure-Metabolismus zugeführt. Sie kann aber auch bis zum 1,4-Cyclohexadion umgesetzt und dann weiter metabolisiert werden (Schema 1).

1.3 VERWENDUNG UND SYNTHESEN VON CARBAZOLDERIVATEN

Auch heute noch ist die Gewinnung von Carbazol (**18**) aus dem Steinkohlen-Hochtemperatur-Teer bedeutsam, wo es als Nebenprodukt bei der Anthracengewinnung in großen Mengen anfällt. Nach der Weiterverarbeitung zum 9-Ethenylcarbazol (**42**) (Abbildung 14) kann das Carbazol (**18**) zur Herstellung von Polymeren und Copolymeren verwendet werden. Diese dienen aufgrund ihrer thermischen Beständigkeit zur Produktion von Isoliermaterialien und Kopierfolien. Verwendung finden Carbazole auch zur Bräunung von Haaren und zum Färben von Kunststoffen.^[34]

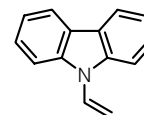
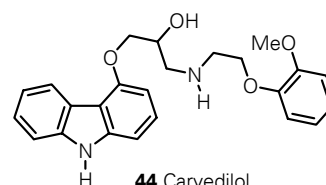
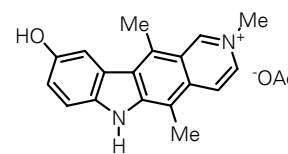


Abbildung 14: **42** 9-Ethenylcarbazol

Die positive biologische Wirkung einiger Carbazolalkaloide konnte auch in wirksamen Medikamenten umgesetzt werden. So wurde beispielsweise der Wirkstoff *N*-Methyl-9-hydroxyellipticiniumacetat (Ellipticiniumacetat) (**43**), ein Derivat des Ellipticins, in Frankreich auf den Markt gebracht und bei myeloblastischer Leukämie und fortgeschrittenem Brustkrebs therapeutisch eingesetzt.^[35-37] Das Auftreten beträchtlicher Nebenwirkungen erforderte allerdings dessen Anwendung einzuschränken. Das Carvedilol (**44**), ein 4-oxygeniertes Carbazol aus der Gruppe der Betablocker, findet als Arzneimittel bei der Behandlung von Hypertonie, Angina pectoris und chronischer Herzinsuffizienz Verwendung. Es unterscheidet sich von anderen Betablockern durch zusätzliche Wirkungen als Alphablocker und Vasolidator (Abbildung 15).^[38]



44 Carvedilol

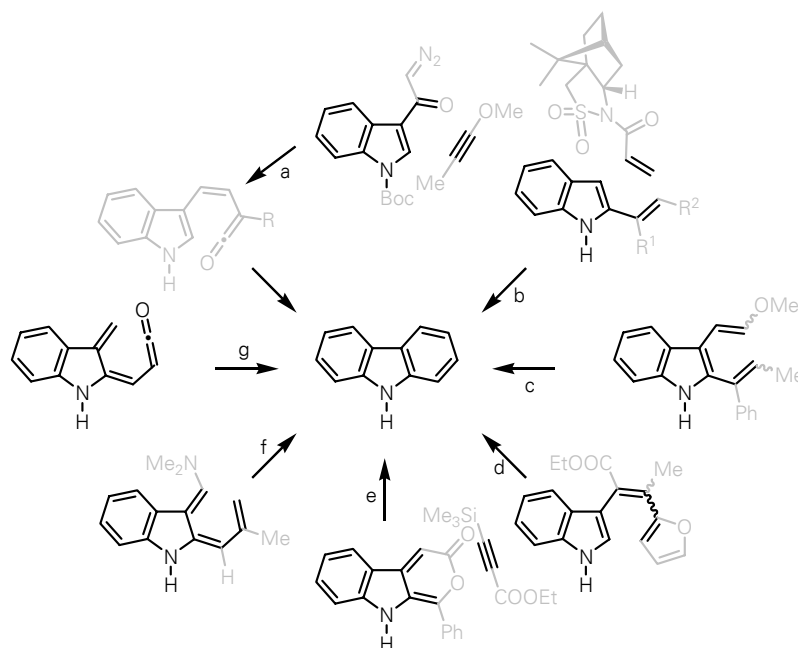


43 Ellipticiniumacetat

Abbildung 15: Carvedilol (**44**) und Ellipticiniumacetat (**43**)

Dass Carbazole nicht nur von akademischem sondern auch industriellem Interesse sind, zeigt die relativ hohe Anzahl an Publikationen, die sich mit der Isolierung und der Synthese von Carbazolderivaten beschäftigen.^[15]

Synthetisch lassen sich Carbazole prinzipiell auf zwei Wegen herstellen. Entweder erfolgt die Annelierung eines benzoiden Rings in 2,3-Stellung an ein bereits vorhandenes Indolsystem, oder der zentrale Pyrrolring wird durch eine intramolekulare Ringschlussreaktion aus einer geeigneten Vorstufe aufgebaut. Die Literatur bietet zu beiden Strategien sehr viele Beispiele. Auffallend ist, dass besonders bei der Annelierung eines benzoiden Rings an ein vorhandenes Indolgerüst pericyclische Reaktionen eine große Rolle spielen. Einige Beispiele zu solchen Reaktionen, die in der Carbazolsynthese verwendet wurden, sind im Schema 2 zusammengefasst.



Scheme 2: Aufbau des Carbazolgerüsts über pericyclische Reaktionen

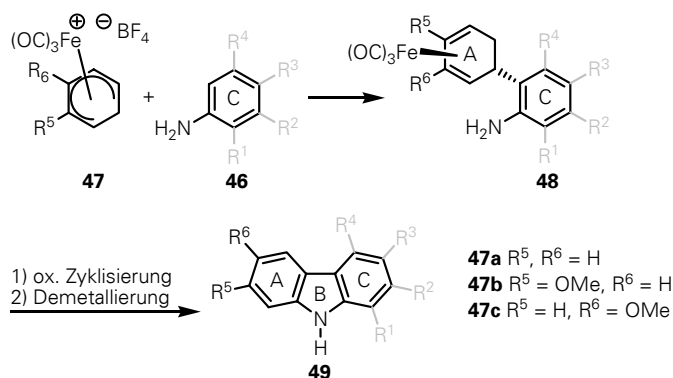
Eine sehr wichtige Methode für den Aufbau von Carbazolen über pericyclische Reaktionen ist die DIELS-ALDER-Cycloaddition. Zu dieser wurden sehr unterschiedliche Ansätze entwickelt. DANHEISER hatte die [4+2]-Addition eines azotierten 3-Indoloketons mit einem Alkin in der Synthese des marinen Carbazolalkaloids Hyellazol (**40**) untersucht und angewandt (Weg a). Dabei bildet sich zunächst durch eine photochemisch induzierte WOLFF-Umlagerung ein α,β -ungesättigtes Keten, das sich anschließend in einer Umlagerungskaskade zum Carbazolgrundgerüst umwandelt.^[39] Eingehende synthetische und mechanistische Untersuchungen zur [4+2]-Addition von 2-Vinylindolen mit Alkenen führten EITEL und PINDUR (Weg b) durch. Obwohl diese Methode in der Naturstoffsynthese keine größere Bedeutung erlangte, stellten sie durch asymmetrische Cycloaddition von Vinylindolen mit chiralen Carbodienophilen chirale Dihydrocarbazole her.^[40] Auch die Cycloaddition von 2,3-Divinylindol-systemen fand Verwendung zur Synthese des Carbazolgerüsts. Diese Variante wählten KANO et al. zur Synthese des Hyellazols (**40**) und des 6-Chlorhyellazols (**41**). Durch den Einsatz des Dehydrierungskatalysators Palladium auf Aktivkohle konnten die unmittelbar entstehenden Dihydrocarbazole zu den Carbazolen reduziert werden (Weg c).^[41, 42] Bereits in den 1970er Jahren hatten JUTZ et al. die DIELS-ALDER-Cycloaddition zum Aufbau aromatischer und heteroaromatischer Verbindungen benutzt (Weg d). Ihnen gelang es nachzuweisen, dass mit dieser Methode auch Carbazole aufgebaut werden können. Das hierfür benötigte 3-substituierte Indolsystem bauten sie über eine ZIEGLER-HAFNER-Azulensynthese auf, welches unter thermischen Bedingungen zum Carbazol cyclisiert.^[43] Später benutzten BECCALI et al. dieses Prinzip für ihre Synthese des Furostifolins (**45**)^[44] und des Carbazomycins B (**39**)^[45]. YASUHARA et al. bauten das Furostifolin (**45**) auf ähnliche Weise aus dem 2-substituierten Indolgerüst auf. Dieses erhielten sie über eine SONOGASHIRA-Kupplung eines Alkins mit Anilin und anschließender TBAF-vermittelter Cyclisierung.^[46] KAWASAKI et al. gelangen mit der DIELS-ALDER-

Reaktion der Aufbau des Carbazolgerüsts des Hyellazols (**40**) und des 4-Deoxycarbazomycins B.^[47, 48] Durch die Reaktion eines Pyrano[3,4-*b*]indol-3-ons mit einem Alkin und anschließender Abspaltung von Kohlendioxid konnten beispielsweise das Ellipticin^[49, 50], die Carbazomycine A (**38**) und B (**39**)^[51, 52], das Hyellazol (**40**)^[51, 52] und das Carazostatin^[53] synthetisiert werden (Weg e). BERGMAN et al. erhielten 2-Methylcarbazole, indem sie Vorläuferverbindungen verwendeten, die unmittelbar zum Dihydrocarbazol cyclisierten (Weg f).^[54] BENZIES et al. synthetisierten Carbazole unter den recht harschen Bedingungen einer Flash-Vakuum-Pyrolyse. Sie setzten Indolcarbaldehyde in einer KNOEVENAGEL-Kondensation mit Maleinsäureestern um, die anschließend *in situ* durch Flash-Vakuum-Pyrolyse-bedingte Fragmentierung Ketene bilden und schließlich zum Carbazol umlagern (Weg g).^[55]

R ¹	R ²	R ³	Bedingungen	Methode nach
OH, OR'	OH, OR'	H, Alkyl, Aryl	R-NH ₂ , Δ, p	PAAL-KNORR
NO ₂ , NO	H	H	P(OEt) ₃ , Δ	CADOGAN
NH ₂	NH ₂	H	Lewis Säure, Δ	TÄUBER
N ₃	H	H	Δ oder <i>h·ν</i>	

Tabelle 3: Carbazole aus Biphenylderivaten

Um den zentralen Pyrrolring des Carbazolgerüsts aufzubauen, können prinzipiell zwei Vorläuferverbindungen verwendet werden. Einerseits sind es Biphenyle, andererseits können Diarylamine zum Einsatz kommen. Ausgehend von Biphenylderivaten bieten sich zunächst die klassischen Synthesemethoden nach PAAL-KNORR^[34], CADOGAN^[56, 57] oder TÄUBER^[58] an (Tabelle 3). Die Methode von CADOGAN wurde beispielsweise erfolgreich bei den Totalsynthesen des Mahanimbins^[59], Koenimbins^[60], Girinimbins^[60], Mahanimbicins^[60] und auch des Furostifolins (**45**)^[61] eingesetzt. Die geringe Regioselektivität bei der Cyclisierung unsymmetrisch substituierter Biphenyle, die drastischen Reaktionsbedingungen und damit die geringe Akzeptanz funktioneller Gruppen führen zu einer eingeschränkten Anwendbarkeit der in Tabelle 3 genannten Methoden.



Schema 3: eisenvermittelte Carbazolsynthese

Häufig lässt sich ein wesentlich komplizierteres Carbazolgerüst mit Hilfe von Übergangsmetallen aufbauen. Die eisenvermittelte Carbazolsynthese wurde von BIRCH initiiert^[62] und von KNÖLKER^[63-68] verfeinert. Bei dieser Methode wird ein hochsubstituiertes Arylamin **46** mit einem Eisenkomplexsalz **47** zum Eisenkomplex **48** entsprechend der DAVIES-GREEN-MINGOS-Regeln^[69]

umgesetzt und schließlich in einer oxidativen C–N-Verknüpfungsreaktion mit anschließender Demetallierung zum Carbazol **49** cyclisiert (Schema 3). Ein wesentlicher Vorteil der eisenvermittelten Carbazolsynthese gegenüber den oben genannten Synthesemethoden ist deren hohe Konvergenz und hervorragende Regioselektivität. Eingeschränkt ist man bei dieser Methode bezüglich des Substitutionsmusters im A-Ring. So lassen sich nur das unsubstituierte Eisensalz kation **47a** und das 2-Methoxyeisensalz kation **47b** einfach und in großen Mengen über die azabutadien-katalysierte Komplexbildung der entsprechenden Cyclohexadiene mit Pentacarbonylisen und anschließender Hydridabstraktion durch Triphenylcarbeniumtetrafluorborat (**50**) herstellen.^[70] Erst in jüngster Zeit ist es gelungen, 2,7-dioxygenierte Carbazole in sehr guten Ausbeuten über den eisenvermittelten Weg zu synthetisieren.^[71-73] Das 3-Methoxykation (**47c**) hingegen ist nur schwer herstellbar. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die Tatsache, dass sich nur elektronenreiche Arylamine mit den Eisenkomplexsalzen in sehr guten Ausbeuten umsetzen lassen.

Ausgehend von Diarylaminen lassen sich Carbazole über sehr viele Wege synthetisieren (Tabelle 4). Auch hier steht zunächst eine Reihe klassischer Methoden zur Verfügung wie die von GOMBERG-BACHMANN^[74], HEY^[75, 76], PSCHORR^[34], GRAEBE-ULLMANN^[34] oder von CHAKRABORTY^[34]. Über die GRAEBE-ULLMANN-Synthese werden Carbazole im technischen Maßstab hergestellt. Dabei wird ein *o*-Aminodiphenylamin mit HNO₂ zu einem 1-Phenyl-1,2,3-benzotriazol umgesetzt, welches in der Hitze Stickstoff abspaltet und so zum Carbazol cyclisiert.^[77] In der GOMBERG-BACHMANN-Reaktion werden Diaryldiazoniumsalze unter basischen Bedingungen zum Carbazol umgesetzt. Im Gegensatz dazu wird die PSCHORR-Reaktion im stark sauren unter Zusatz von Kupferpulver durchgeführt. Setzt man die Diazonium-Verbindung nicht mit Alkalihydroxid, sondern mit Natriumacetat um, bezeichnet man diese Variante als HEY-Reaktion. Die oxidative Cyclisierung von Diarylaminen mit Jod nutzte CHAKRABORTY beispielsweise zur Synthese des Glycozolidines^[78] und des Glycozolin (**51**)^[79], wenn auch nur mit mäßigem Erfolg. Die photochemische Cyclisierung wendeten MILLER und MOOCK zur Synthese des 1,4-Dimethylcarbazols an.^[80] Die Verfahren nach HEY, GOMBERG-BACHMANN und PSCHORR besitzen keine Bedeutung für die Synthese von Carbazolalkaloiden.

X	R ¹	R ²	R ³	Reaktionsbedingungen	Methode nach
F	H, Me	H, F	H, Me	<i>h · ν</i>	
NH ₂	Alkyl, Aryl	H	H	NaNO ₂ , NaOAc, Δ	HEY
NH ₂	Alkyl, Aryl	H	H	NaNO ₂ , NaOH, Δ	GOMBERG-BACHMANN
NH ₂	H	H	H	NaNO ₂ , H ⁺ , Cu	PSCHORR
NH ₂	H	H, CN, Ac, NO ₂	H, Cl	NaNO ₂ , Δ	GRAEBE-ULLMANN
H	H	H, Me, OMe	H, OMe	I ₂ , Δ	CHAKRABORTY
H	H, Me, Ph	H, Me, cy	H, Me	<i>h · ν</i>	

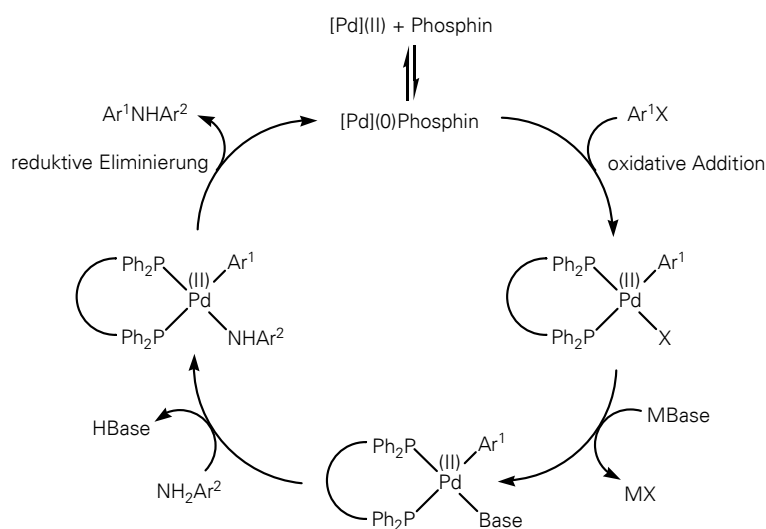
Tabelle 4: Carbazole aus *N,N*-Diarylaminderivaten

Das wohl bekannteste klassische Verfahren zur Synthese von Carbazolen ist das von FISCHER und BORSCHKE. Hier geht man von Cyclohexanonphenylhydrazonen aus, die mit LEWIS- oder BRÖNSTEDT-Säuren zu den entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazolen umgewandelt und anschließend durch Behandlung mit oxidierenden Reagenzien zu den Carbazolen umgesetzt werden. Die Phenylhydrazone sind wiederum durch Kondensation aus Cyclohexanonen und Phenylhydrazinen oder über die JAPP-KLINGEMANN-Reaktion aus diazotierten Arylaminen und 2-Formylcyclohexanonen zugänglich. Ihre große Bekanntheit verdankt sie vor allem der Tatsache, dass die Strukturen zahlreicher neu isolierter Carbazolalkaloide durch diese Synthese bestätigt werden konnten.^[81-84] Allerdings sind auch diese klassischen Methoden auf einfach substituierte Carbazole beschränkt.

In den letzten Jahren wurde auf dem Gebiet der C–H-Aktivierung durch Palladium(II) intensiv geforscht.^[85] Diese Aktivierung lässt sich auch nutzen, um aus Diarylaminen das Carbazolgrundgerüst aufzubauen.^[68] Erfolgreich zum Einsatz kam diese Methode beispielsweise bei der Synthese von Carbazomadurinen und Epocarbazolinen.^[86] Ein entscheidender Nachteil dieser Methode liegt jedoch im Einsatz stöchiometrischer Mengen Pd(OAc)₂. Synthetische Erfolge mit katalytischen Mengen an Pd(OAc)₂ konnten bisher nur in einigen Synthesen von Carbazolchinonen erzielt werden.^[87-89] Als Reoxidanz kamen dabei oftmals Kupfer(II)-Salze zum Einsatz. Damit lässt sich diese Synthesemethode mit der WACKER-Oxidation vergleichen. In einer neueren Arbeit von ÅKERMARK gelang auch die Cyclisierung mit Diarylaminen und katalytischen Mengen an Pd(OAc)₂. Als Reoxidanz setzte er Sn(OAc)₂ oder *tert*-Butylhydroperoxid unter Sauerstoff ein.^[87, 90]

Ein großer Vorteil den zentralen Pyrrolring über *N,N*-Diarylamine zu synthetisieren, ist deren gute Zugänglichkeit. *N,N*-Diarylamine lassen sich beispielsweise über die ULLMANN-Reaktion herstellen.^[91] Der Begriff ULLMANN-Reaktion beschrieb ursprünglich eine kupfer(I)-katalysierte Kupplung eines

Nucleophils mit einem Arylhalogenid. Da diese Kupplungen oft nur unter drastischen Reaktionsbedingungen (üblicherweise bei 200 °C) durchgeführt werden, ist ihre Anwendbarkeit stark eingeschränkt.^[92] In neueren Arbeiten gelang es nachzuweisen, dass ULLMANN-Kupplungen unter milderen Bedingungen und mit katalytischen Mengen Kupfer(I)-Salzen durchführbar sind.^[93] Dieses Erkenntnis ist vor allem für die industrielle Produktion von Interesse, da Kupfer vergleichsweise teuer ist. Auf diese Weise lassen sich nicht nur *N,N*-Diarylamine darstellen, sondern auch Arylalkyl- oder Arylbenzylverbindungen.



Schema 4: Mechanismus zur BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung

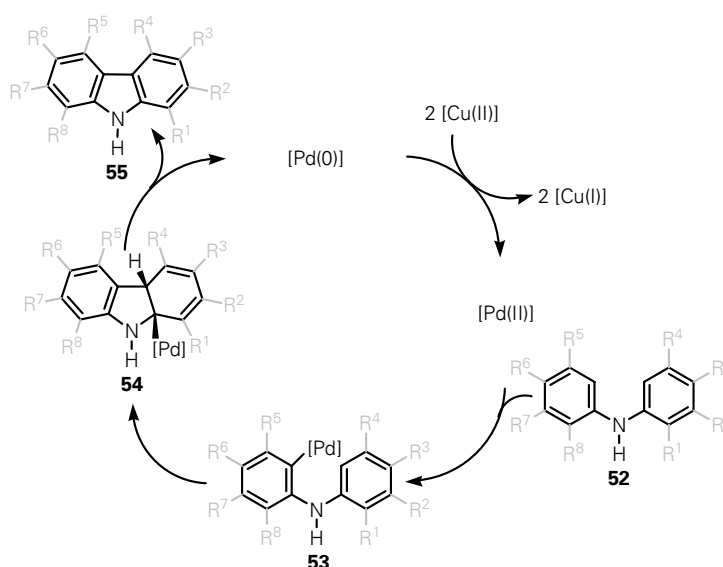
Eine weitere sehr wertvolle Methode zur Darstellung von Diarylaminen ist die BUCHWALD-HARTWIG-Kupplung. Diese palladium(0)-katalysierte Reaktion ermöglicht nicht nur die Synthese sekundärer und tertiärer Arylamine aus Arylhalogeniden oder -triflaten und primären oder sekundären Aminen, sondern auch die Synthese von Aryl-ethern.^[94-96] Bezüglich der Arylamine erstreckt sich die Spann-

breite der Reaktion von Mono- und Dialkylanilinen bis hin zu Diaryl- und Triarylaminen. Dabei können beide Aromaten hoch substituiert sein und sowohl Akzeptor- als auch Donorsubstituenten tragen. Erst durch den Einsatz hochwirksamer Palladium(0)-Spezies in Kombination mit hochwirksamen Phosphanliganden ließen sich sogar Arylchloride mit sehr hohen Ausbeuten zu den entsprechenden *N,N*-Diarylaminen umsetzen (Schema 4). Kürzlich, 2006, berichteten HARTWIG et al. über die Umsetzung von Arylhalogeniden mit Ammoniak.^[97] Obwohl die BUCHWALD-HARTWIG-Kupplung eine hochwirksame Methode zur Herstellung von Aminen darstellt, ist sie in der industriellen Produktion nur eingeschränkt anwendbar, da sie nicht ohne den Einsatz teurer, luftempfindlicher Liganden auskommt.

Neben der ULLMANN- und der BUCHWALD-HARTWIG-Kupplung können Diarylamine auch über die CHAN-LAM-Kupplung erhalten werden. Bei dieser Reaktion wird eine Arylboronsäure, ein Arylstannan oder Arylsilan mit einem Arylamin unter Einsatz stöchiometrischer Mengen Kupfer(II)-Acetat miteinander verknüpft. Der Vorteil der CHAN-LAM-Kupplung gegenüber der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung ist deren Durchführbarkeit bei Raumtemperatur an der Luft, da keine luftsensitiven Liganden eingesetzt werden.^[98]

Wie bereits erwähnt, ist es möglich, aus Diarylaminen das Carbazolgerüst mit Hilfe von Palladium(II)-Salzen über eine C–H-Bindungsaktivierung aufzubauen. Im folgenden wird der Reaktionsmechanismus kurz vorgestellt (Schema 5).

Zunächst erfolgt die Aktivierung der zur Aminfunktion des Diarylamins **52** *ortho* stehenden C–H-Bindung, indem das Palladium(II) in diese Bindung insertiert. Anschließend findet eine Migration des Palladiumrestes unter gleichzeitiger Knüpfung einer neuen C–C-Bindung statt (**53**). Es entsteht ein [4a,9a]Dihydrocarbazol **54**, welches nach β -Hydrideliminierung des Palladiumrestes zum Carbazol **55** oxidiert. Das aus dem Palladium(II) entstandene Palladium(0) reoxidiert danach durch den Einsatz von Kupfer(II)-Salzen zum Palladium(II), das Kupfer(II) wird zu Kupfer(I). Obwohl diese Reaktion analog zum WACKER-Prozess nicht unter Luftausschluss durchgeführt wird, misslang es bisher, die Cyclisierungsreaktion auch bezüglich des eingesetzten Kupfers katalytisch zu führen.



Schema 5: Mechanismus der palladium(II)-katalysierten *N,N*-Diarylamincyclisierung

Auch Palladium(0)-katalysierte Reaktionen lassen sich zur Darstellung von Carbazolen verwenden. KIBAYASHI und seine Mitarbeiter wandelten mit verschiedenen Palladium(0)-Spezies 3-((2-Bromaryl)amino)-cyclohex-2-en-1-one zu den entsprechenden 1,2-Dihydrocarbazolen in guten Ausbeuten um. Der Mechanismus verläuft entsprechend der HECK-Reaktion.^[99] AMES^[100] bzw. SAKAMOTO^[101] war es gelungen, Diarylamine, die in 2-Position einen Jod- bzw. Bromsubstituenten trugen, mit Hilfe katalytischer Mengen Palladium unter basischen Bedingungen zu den entsprechenden Carbazolen zu cyclisieren. Da die Ausgangsstoffe jedoch eine zusätzliche Funktionalisierung benötigen, wird deren Synthese aufwendiger.

Neben den Möglichkeiten, Carbazole aus Diarylaminen mit Palladiumspezies zu synthetisieren, haben andere Forschergruppen dazu Alternativen entwickelt. Über die DÖTZ-Reaktion, ausgehend von 2-Indolylchromcarben-Komplexen, war es BAUTE et al. gelungen, verschiedene Indolalkaloide, darunter auch Carbazole, aufzubauen.^[102] KNÖLKER et al. entwickelten neben der eisenvermittelten auch die

molybdänvermittelte Synthese von Carbazolen. Über diesen Weg konnten 2-oxygenierte Carbazole^[103] und die Alkaloide Girinimbin, Dihydroxygirinimbin und das Murrayacin aufgebaut werden.^[104]

So groß die Vielzahl an bisher entdeckten Carbazolalkaloiden ist, so zahlreich sind die Möglichkeiten, sie zu synthetisieren. KNÖLKER et al. haben die bisher angewandten Synthesemethoden biologisch aktiver Carbazolalkaloide in einem sehr breiten Überblick zusammengefasst.^[105]

2 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese natürlich vorkommender Carbazolderivate. Dabei soll das bereits in anderen Totalsynthesen erfolgreich angewandte Konzept der eisenvermittelten Carbazolsynthese angewendet werden. Darüber hinaus soll als Alternative zur eisenvermittelten die palladiumvermittelte Carbazolsynthese weiterentwickelt werden. Die *N,N*-Diarylamine, die über eine BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung hergestellt werden, sollen zu den entsprechenden Carbazolen cyclisiert werden. Schließlich sollen beide Methoden gegenübergestellt und besonders hinsichtlich ihrer Ausbeuten und Syntheseeffizienz verglichen werden.

Nach erfolgreicher Synthese der Naturstoffe sollen diese auf ihre biologische Wirksamkeit gegen das *Mycobacterium tuberculosis* (bei Herrn Prof. S. G. Franzblau am „*Institute for Tuberculosis Research (Chicago)*“) und das HI-Virus (bei Herrn Prof. Kräuslich am „*Hygiene-Institut, Abteilung Virologie (Heidelberg)*“) getestet werden. Ebenfalls untersucht werden soll deren mögliche Telomerase-Inhibitoreigenschaft (bei Herrn Prof. H. O. Gutzeit am „*Institut für Zoologie (Dresden)*“). Um Struktur-Wirkungs-Beziehungsstudien durchführen zu können, sollen bei Bedarf Derivate der Naturstoffe synthetisiert werden.

Zur Untersuchung von Carbazolen auf ihre selektive Interaktion mit Mikrodünen der Zellmembran sollen im Rahmen einer Industriekooperation mit *JADO Technologies, Dresden*, lipophile Carbazole mit C₁₈-Alkylketten synthetisiert werden.

3 Hauptteil

3.1 SYNTHESE 1-OXYGENIERTER CARBAZOLALKALOIDE

3.1.1 Isolierung

Sämtliche hier beschriebenen Carbazole, leiten sich vom 3-Methylcarbazol (**20**) ab. Da sie als zusätzliches gemeinsames Strukturelement einen Methoxysubstituenten am C-1-Kohlenstoffatom des Carbazolgrundgerüsts besitzen, werden sie hier als 1-oxygenierte Carbazole bezeichnet (Abbildung 16).

CHAKRABORTY und seinen Mitarbeitern gelang 1965 die Isolierung des 1-Methoxy-3-formylcarbazols (**30**) aus der Pflanze *Murraya koenigii* (L.) Spreng. Sie nannten es in Anlehnung an den botanischen Namen des Curryblattes Murrayanin (**30**).^[106] Murrayanin (**30**) war das erste isolierte pflanzliche tricyclische Carbazolalkaloid. Später fand man diese Substanz auch in zahlreichen anderen Pflanzenarten der Gattungen *Clausena* Burm. f. (*C. excavata*^[107, 108], *C. dunniana*^[109], *C. heptaphylla*^[110], *C. indica*^[111], *C. lansium*^[112]), *Glycosmis* Correa (*Glycosmis stenocarpa*^[113]) und *Murraya* (*M. kwangiensis*^[114], *M. euchrestifolia* Hayata^[115]). Die erste Carbazolcarbonsäure,

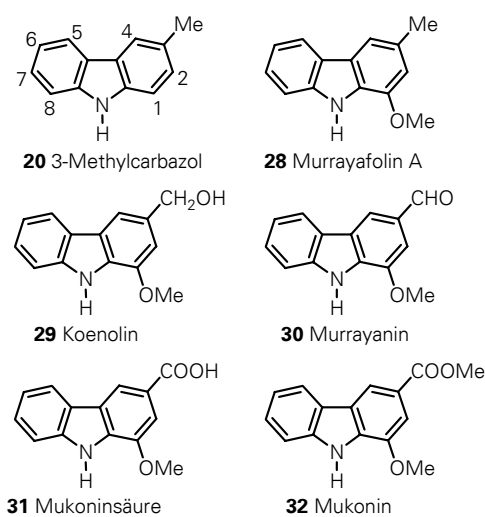


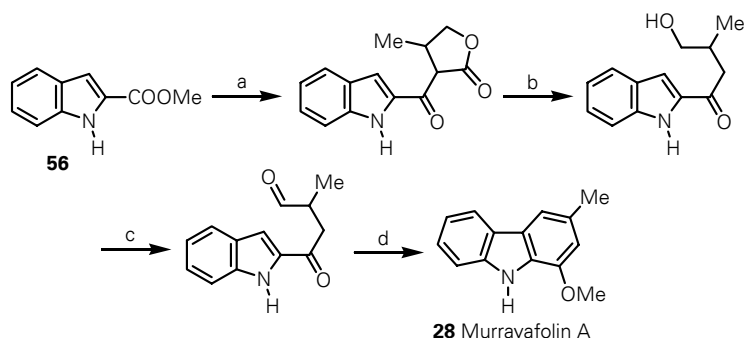
Abbildung 16: 1-oxygenierte Carbazole

welche isoliert werden konnte, war die 1-Methoxycarbazol-3-carbonsäure (**31**). CHOWDHURY et al. entdeckten sie 1969 im alkoholischen Extrakt der Stammrinde von *M. koenigii* und nannten sie Mukoninsäure (**31**).^[116, 117] FURUKAWA^[115] und WU^[118] extrahierten diese Säure später auch aus *M. euchrestifolia*. Einige Jahre danach berichteten CHAKRABORTY et al. über die Isolierung des korrespondierenden Methylesters – dem Mukonin (**32**) – aus *M. koenigii*^[119]; WU fand das Mukonin (**32**) auch in *C. excavata*.^[107, 108] Erst 1985 entdeckten amerikanische Forscher im Chloroformextrakt der Pflanzenwurzel der *M. koenigii* das 1-Methoxy-3-hydroxymethylcarbazol (**29**), welches sie Koenolin (**29**) nannten.^[120] Das synthetische Koenolin (**29**) war allerdings bereits bekannt.^[106] Das einfachste 1-oxygenierte Carbazol, das 1-Methoxy-3-methylcarbazol (**28**), wurde 1983 von WU aus *M. euchrestifolia* isoliert und Murrayafolin A (**28**) genannt.^[121] Bis heute wurde dieses Carbazolalkaloid aus zahlreichen *Clausena*, *Glycosmis* und *Murraya* Spezies isoliert.

Durch die Isolierung des Murrayafolins A (**28**), Koenolins (**29**), Murrayanins (**30**) und der Mukoninsäure (**31**) sowie des Mukonins (**32**), konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass in Pflanzen die 3-Methylcarbazole sowohl zum Alkohol als auch zum Aldehyd und zur Carbonsäure oxidiert werden können.

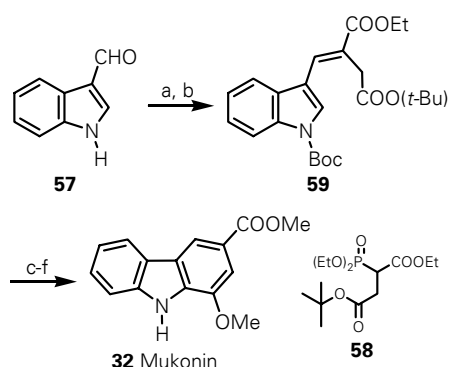
3.1.2 Bekannte Synthesen 1-oxygener Carbazolalkaloide

Die 1-oxygenierten Carbazole Murrayafolin A (**28**), Koenolin (**29**), Murrayanin (**30**), Mukonin (**32**) und Mukoninsäure (**31**) wurden bereits von zahlreichen Arbeitsgruppen erfolgreich synthetisiert. Im Folgenden werden einige ausgewählte Synthesen kurz vorgestellt. Die erste bekannte Synthese des Murrayanins (**30**) stammt von CRUM et al. Sie hatten 4-Brom-2-methoxyanilin durch Diazotierung und anschließender Reduktion zum 4-Brom-2-methoxyphenylhydrazin umgewandelt. Durch Kondensation des Hydrazins mit Cyclohexanon und anschließender Cyclisierung zum 1-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbazol, erhielten sie nach Dehydrierung und Formylierung das Murrayanin (**30**).^[83] CHAKRABORTY und seine Mitarbeiter erhielten das Murrayanin (**30**) über die FISCHER-BORSCHKE-Synthese und anschließende Dehydrierung des intermediär erhaltenen Tetrahydrocarbazols. Das dazu benötigte Hydrazon hatten sie über eine JAPP-KLINGEMANN-Kondensation hergestellt.^[84] Auf ähnliche Weise war



Schema 6 Reagenzien und Bedingungen: a) Dihydro-5-methylfuran-2(3H)-on NaOMe, Dioxan, (72%); b) H₂O, NaOH, Dioxan, 101 °C (73%); c) PCC, CH₂Cl₂ (83%); d) BF₃ · MeOH (58%)

es ihnen auch gelungen, das Mukonin (**32**) herzustellen.^[119] Die erste Totalsynthese des Murrayafolins A (**28**) gelang MOODY und Martin im Jahr 1985. In ihren Studien entwickelten sie eine Methode zur Synthese 1-oxygener Carbazole, ausgehend von 2-Carboxylindolsystemen **56**. Das Murrayafolin A (**28**) erhielten sie in fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 25% (Schema 6).^[122-124]



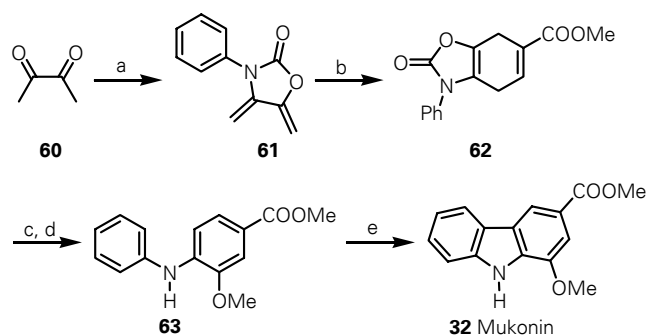
Schema 7 Reagenzien und Bedingungen: a) Boc₂O, DMAP (96%); b) **58**, NaH (69%); c) TFA; d) NaOAc, Ac₂O (86%, 2 Stufen); e) K₂CO₃; f) DMS (80%, 2 Stufen)

Das Mukonin (**32**) stellten BRENNAN et al., ausgehend von 3-Formylindol (**57**), her. Dieses setzten sie mit Dimethylsuccinat in einer STOBBE-Kondensationsreaktion und anschließend mit Ethylchloroformiat unter basischen Bedingungen um. Unter Abspaltung von Kohlendioxid entsteht intermediär ein Keten, welches zum Mukonin (**32**) umlagert. Durch Verseifung des Methylesters stellten sie anschließend die Mukoninsäure (**31**) her.^[125] Einen ähnlichen Weg verfolgten BRINGMANN und seine Mitarbeiter bei ihrer Synthesevariante des Mukonins (**32**). Sie setzten 3-Formylindol (**57**) in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit dem Phosphorsäureester **58** zum Indol **59** um, welches

in einer Stufe in einer Ausbeute von 87% synthetisiert werden kann.^[126] Sie erhielten das Mukonin (**32**)

in sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 46%. Dieses Carbazol benutzten sie als zentrales Molekül für weitere Transformationen zum Murrayafolin A (**28**), Koenolin (**29**), Murrayanin (**30**) und der Mukoninsäure (**31**) (Schema 7).^[127]

Die Mexikaner TAMARIZ et al. stellten 2002 die erste palladiumvermittelte Synthese des Mukonins (**32**) vor. Dazu hatten sie über mehrere Stufen die Methyl-(3-methoxy-4-(phenylamino))benzoesäure (**63**), ausgehend vom Butan-2,3-dion (**60**), hergestellt, welche im anschließenden finalen Schritt zum Mukonin (**32**) umgewandelt wird. Sie erhielten das Mukonin (**32**) in einer Gesamtausbeute von 11% über fünf Stufen (Schema 8).^[128] Auf vergleichbare Weise stellte die Arbeitsgruppe später auch das Murrayafolin A (**28**), Koenolin (**29**) und Murrayanin (**30**) her.^[129]



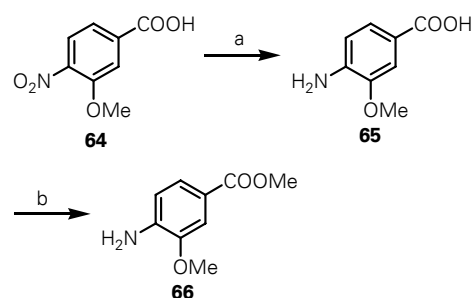
Schema 8 Reagenzien und Bedingungen: a) Ph-N=C=O, Et₃N (54%); b) ≡-COOMe (50%); c) KOH, MeOH; d) Me₂SO₄, K₂CO₃ (65% über 2 Stufen); e) Pd(OAc)₂, Eisessig (63%)

KNÖLKER und seine Mitarbeiter benutzten die eisenvermittelte oxidative Cyclisierung zur Synthese der 1-oxygenierten Carbazolalkaloide. Dazu verwendeten sie das Tricarbonyl[(1-5- η)cyclohexadienyl]eisen-tetrafluoroborat (**47a**), welches sie mit den entsprechend voll funktionalisierten Anilinen umsetzten.^[130-133] Nach dieser Methode wurde auch im Rahmen dieser Arbeit das Mukonin (**32**) als zentrales Molekül für weitere Transformationen synthetisiert (vgl. Abschnitt 3.1.3).

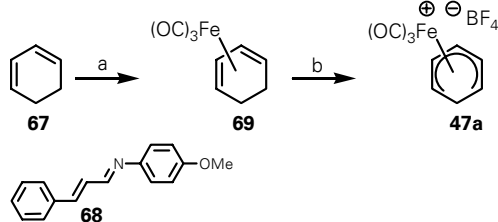
3.1.3 Verbesserte Synthese vom Mukonin

Das Mukonin (**32**) lässt sich über eine eisenvermittelte Carbazolsynthese in wenigen Schritten aus dem Tricarbonyl[(1-5- η)cyclohexadienyl]eisen-tetrafluoroborat (**47a**) und der Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (**66**) aufbauen. Das Tricarbonyl[(1-5- η)cyclohexadienyl]eisen-tetrafluoroborat (**47a**) ist in sehr guten Ausbeuten und in sehr großen Mengen aus 1,4-Cyclohexadien (**67**) durch eine katalytische Komplexierung mit Pentacarbonyleisen und anschließender Hydridabstraktion mit Triphenylcarbenium-tetrafluoroborat (**50**) zugänglich.

Die 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (**64**) wird zunächst in einer Wasserstoffatmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle zur 4-Amino-3-methoxybenzoesäure (**65**) reduziert und anschließend mit Methanol verestert. Man erhält die Methyl-(4-amino-3-methoxy)-benzoesäure (**66**) in einer Gesamtausbeute von 98% (Schema 9).



Schema 9 Reagenzien und Bedingungen: a) Pd/C, H₂, MeOH, RT, 22 h (99%); b) MeOH, kat. H₂SO₄, 65 °C, 21 h (99%)

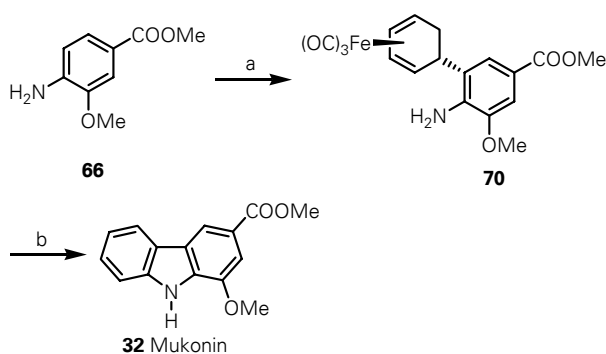


Schema 10 Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Fe}(\text{CO})_5$, **68**, 1,4-Dioxan, 101 °C (100%); b) **50**, CH_2Cl_2 , RT (100%)

Das Eisenkomplexsalz **47a** kann, ausgehend vom kommerziell erhältlichen Cyclohexa-1,3-dien (**67**), in einer katalytischen Komplexierung mit Pentacarbonyleisen hergestellt werden. Der Katalysator **68** wird durch Kondensation aus Zimtaldehyd und *p*-Anisidin in quantitativer Ausbeute synthetisiert. Durch anschließende Reaktion des erhaltenen

Komplexes **69** mit Triphenylcarbeniumtetrafluoroborat (**50**) in Dichlormethan erhält man das Eisenkomplexsalz **47a**. Durch Überführen der Reaktionsmischung in Diethylether wird das Eisenkomplexsalz **47a** ausgefällt.^[70, 134-136]

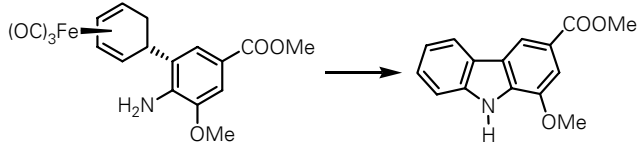
Die Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (**66**) wird danach mit dem Tricarbonyl[(1-5- η)cyclohexadienyl]eisentetrafluoroborat (**47a**) umgesetzt. Dabei erfolgt ein elektrophiler Angriff des Eisensalzes am Anilinderivat, wobei sich zunächst das *N*-alkylierte Produkt bildet. Durch den Einsatz eines zweiten Äquivalents des Anilins lagert sich der gebildete Komplex intermolekular zum gewünschten *C*-alkylierten Eisenkomplex **70** um.^[64] Aufgrund der Elektronenarmut des Anilins ist dieser Angriff erschwert. BAUERMEISTER erreichte lediglich Ausbeuten bis 36%.^[130, 131] Folgt man jedoch dem Protokoll von WOLPERT, so lassen sich Ausbeuten bis 61% erzielen.^[132, 133] WOLPERT hatte diese hohe Ausbeute bei der C–C-Verknüpfung im Gegensatz zu BAUERMEISTER mit Hilfe eines Temperaturgradienten erzielt.



Schema 11 Reagenzien und Bedingungen: a) **47a**, MeCN, 35 °C bis 85 °C, 5,5 d (68%); b) 46 Äq h. a. MnO_2 , Toluol, RT, 2 d (71%)

Der entstandene Eisenkomplex **70** kann in einer eisenvermittelten oxidativen Cyclisierung direkt in das Mukonin (**32**) umgewandelt werden. Als wirksames Oxidationsmittel hatte sich hochaktives (h. a.) MnO_2 erwiesen (Schema 11).^[130, 131] Dieses wird nach einem Protokoll von FATIADI aus KMnO_4 und $\text{MnCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in einer Komproportionierungsreaktion hergestellt.^[137] Die Ausbeuten der Cyclisierung schwanken

jedoch sehr stark und hängen direkt von der Qualität des in der Reaktion eingesetzten hochaktiven MnO_2 ab. Es lassen sich Ausbeuten zwischen 9 und 71% erzielen (Tabelle 5). Schwierig wird die Aufarbeitung großer Reaktionsansätze, da für die oxidative Cyclisierung des Eisenkomplexes **70** üblicherweise etwa 10 Massenäquivalente MnO_2 benötigt werden. Da das feinverteilte MnO_2 das Filtermaterial sehr schnell verstopft, müssen zum Teil erhebliche Ausbeuteverluste in Kauf genommen werden.

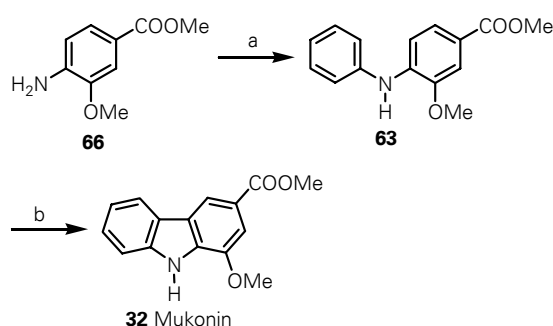


Eintrag	Eduktmenge	MnO ₂ Menge	Ausbeute (%)
1	55 mg	550 mg	54 ^[131]
2	4 g	38 g	9
3	3 g	30 g	30
4	3 g	30 g	71
5	1.8 g	18 g	19
6	2.6 g	27 g	62

Tabelle 5: Ausbeutereproduzierbarkeit bei der eisenvermittelten Cyclisierung mit MnO₂ zum Mukonin (**32**)

Die Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (**66**) ist kommerziell erhältlich. Deswegen wird sie in der Ausbeutebilanz nicht berücksichtigt. Man erhält somit über die verbesserte eisenvermittelte Carbazolcyclisierung das Mukonin (**32**) in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 48%.

Alternativ zur eisenvermittelten Synthese wurde eine palladium(II)-katalysierte Synthese des Mukonins (**32**) entwickelt. Dazu wird zunächst die Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (**66**) mit *m*-Jodbenzen (**71**) in einer palladium(0)-katalysierten BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung zur Methyl-(3-methoxy-4-(phenylamino))benzoesäure (**63**) umgesetzt. Diese erhält man in einer Ausbeute von 70%. Die anschließende Carbazolcyclisierung war bereits von TAMARIZ et al. mit stöchio-metrischen

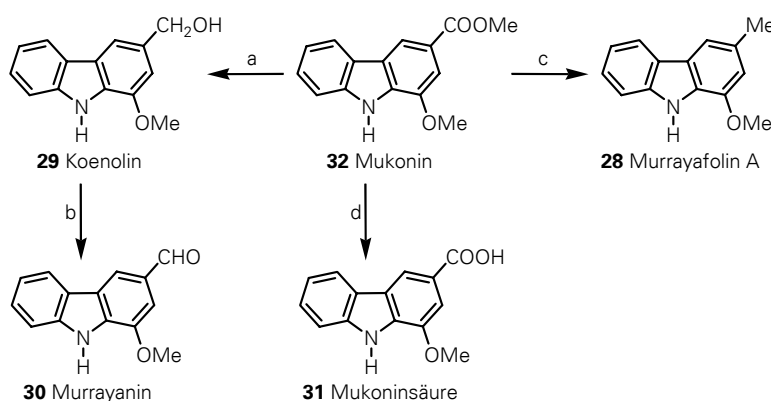


Schema 12 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) **71**, 8 mol% *rac*-BINAP, 6 mol% Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, Toluol, 111 °C, 2 d (70%); b) 20 mol% Pd(OAc)₂, 5 eq. Cu(OAc)₂, Eisesig, 117 °C, 60 h (51%)

Mengen Palladium(II) durchgeführt worden. Sie isolierten das Mukonin (**32**) in einer Ausbeute von 63%.^[128] Mit katalytischen Mengen Palladium(II)-Acetat und stöchiometrischen Mengen Kupfer(II)-Acetat als Reoxidanz kann Mukonin (**32**) in einer Ausbeute von 51% hergestellt werden. Man erhält auf diese Weise Mukonin (**32**) in zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 36%. Obwohl die Ausbeute an Mukonin (**32**) im Vergleich zum Eisenweg um 12% geringer ist, ist sie besser reproduzierbar, und Mukonin (**32**) kann in großen Mengen hergestellt werden.

3.1.4 Biomimetische Transformation des Mukonins in Koenolin, Murrayanin, Murrayafolin A und Mukoninsäure

Als zentraler Baustein lässt sich das Mukonin (**32**) über biomimetische Transformationen in die 1-oxygenierten Carbazolalkaloide Murrayafolin A (**28**), Koenolin (**29**), Murrayanin (**30**) und die Mukoninsäure (**31**) in kurzen Sequenzen und guten Ausbeuten überführen.^[127]



Schema 13 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) 4 Äq DIBAL, Diethylether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 7 h, (82%); b) 26 Äq MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 6.5 h (100%); c) LiAlH_4 , CH_2Cl_2 , RT, 4.5 h (76%); d) KOH , EtOH , H_2O , Rückfluss, 30 min (84%)

Durch Reduktion der Esterfunktion mit DIBAL gelangt man direkt zum Koenolin (**29**). Anschließende Oxidation des Benzylalkohols **29** mit MnO_2 (Merck, Schuchardt) führt zum Murrayanin (**30**). Die Hydrolyse des Methylesters **32** in ethanolischer KOH -Lösung liefert die Mukoninsäure (**31**). Über die Reduktion des Mukonins (**32**)

mit LiAlH_4 ist schließlich auch Murrayafolin A (**28**) erhältlich (Schema 13).

3.1.5 Dimere 1-oxygenierte tricyclische Carbazolalkaloide

3.1.5.1 Isolierung 1-oxygenierter dimerer tricyclischer Carbazolalkaloide

Neben monomeren Carbazolalkaloiden brachte die Natur eine Vielzahl dimerer Carbazole hervor, die aus monomeren Carbazolen aufgebaut und über eine C–C- oder über eine C–N-Bindung miteinander verknüpft sind. Diese Dimere können entweder aus zwei identischen oder unterschiedlichen Monomeren aufgebaut sein. In jedem Fall sind die Monomere auch als eigenständige Naturstoffe bekannt. Unter den dimeren Carbazolen, die über eine Methylenbrücke miteinander verbunden sind, können insgesamt fünf als Derivate des Murrayafolins A (**28**), Koenolins (**29**) bzw. Murrayanins (**30**) betrachtet werden.

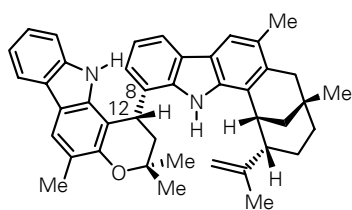


Abbildung 17: **72** Murrayafolin A (\pm)
Murrayafolin)

Das erste dimere Carbazolalkaloid, das Murrayafolin A (\pm -Murrayafolin) (**72**), isolierten FURUKAWA und seine Mitarbeiter 1983 aus der Pflanze *M. euchrestifolia* Hayata. Das Murrayafolin A (**72**) besteht aus einer Dihydrogirinimbineinheit, dessen C-12-Kohlenstoffatom mit dem C-8-Kohlenstoffatom eines Cyclomahanimbins verknüpft ist. Neben dem Dimer sind auch beide Monomere aus *M. euchrestifolia*

isoliert worden (Abbildung 17).^[138]

Im selben Jahr gelang es FURUKAWA et al., aus *M. euchrestifolia* zwei weitere dimere Carbazolalkaloide, die Bismurrayafolin A (**13**) und B, zu isolieren.^[139] Im Bismurrayafolin A (**13**) sind zwei Murrayafolin A (**28**) Einheiten über eine gemeinsame Methylengruppe zwischen dem C-3-Kohlenstoffatom und dem 9-N-Carbazolstickstoff miteinander verknüpft. Die gleiche C-N-Verknüpfung wie im Bismurrayafolin A (**13**) findet man auch in den beiden dimeren Carbazolalkaloiden Bismurrayafolinol (**72**)^[140] und Chrestifolin D (**73**)^[141]. Im Bismurrayafolinol (**72**) ist die Methylgruppe des Murrayafolins A (**28**) mit dem Carbazolstickstoff eines Koenolins (**29**) verbunden, im Chrestifolin D (**73**) ist diese mit dem Carbazolstickstoff eines Murrayanins (**30**) verknüpft. Dimere Carbazolalkaloide, an denen die Methylgruppe mit dem Carbazolstickstoff einer Mukoninsäure (**31**) oder eines Mukonins (**32**) verknüpft ist, sind bisher nicht isoliert worden. Das Chrestifolin A (**74**) isolierten FURUKAWA und seine Mitarbeiter 1990 aus *M. euchrestifolia*.^[142, 143] Es besteht aus einer Murrayafolin A (**28**) Einheit, dessen C-4-Kohlenstoffatom über die Methylgruppe eines weiteren Murrayafolins A (**28**) verknüpft ist (Abbildung 18).

Das Oxydimurrayafolin (**75**) ist das erste in der Natur gefundene dimere Carbazol, dessen Monomere über einen Sauerstoff miteinander verknüpft sind.^[140] Das Alkaloid ist symmetrisch aus zwei miteinander kondensierten Koenolin (**29**) Einheiten aufgebaut.

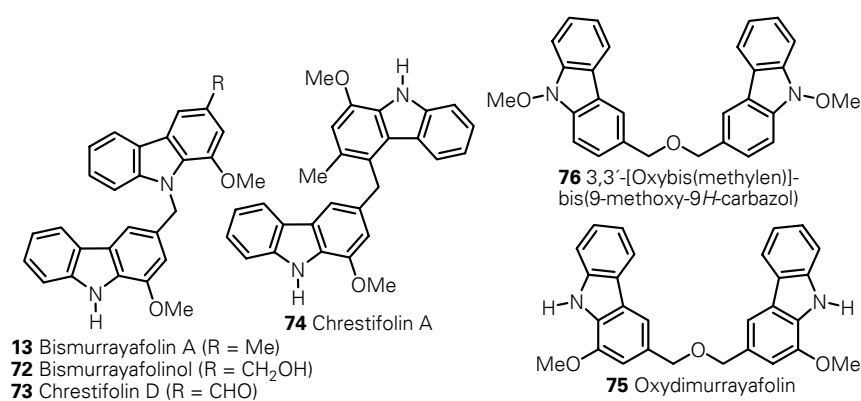


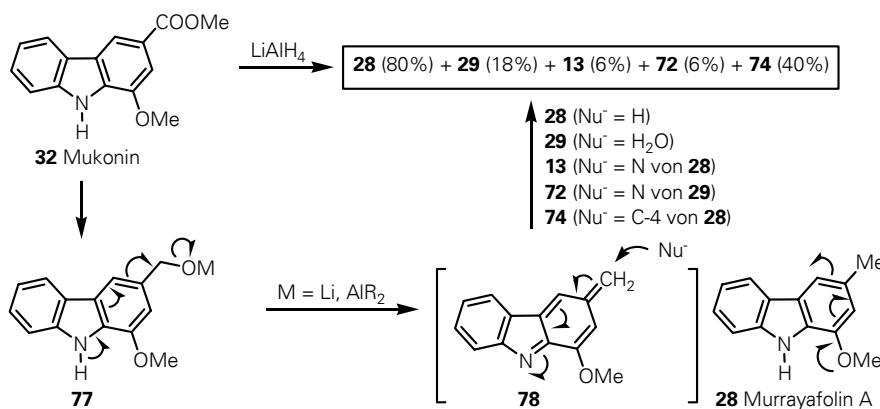
Abbildung 18: dimere Carbazolalkaloide

Erst im Jahr 2005 war es RAHMAN et al. gelungen, aus *M. koenigii* ein weiteres dimeres Carbazol zu isolieren, dessen Monomere miteinander über einen Sauerstoff verbrückt sind, das 3,3'-[Oxybis(methylen)]bis(9-methoxy-9H-carbazol) (**76**).^[144] Im Gegensatz zum Oxydimurrayafolin (**75**) trägt das 3,3'-[Oxybis(methylen)]bis(9-methoxy-9H-carbazol) (**76**) die Methoxysubstituenten am Carbazolstickstoff.

3.1.5.2 Bisherige Synthesen dimerer 1-oxygenierter Carbazolalkaloide

Bis heute konnten nur das Bismurrayafolin A (**13**), Chrestifolin A (**74**) und das Bismurrayafolinol (**72**) synthetisch hergestellt werden. Eine gezielte Synthese des Chrestifolins A (**74**) gelang BRINGMANN et al. Beschrieben haben sie auch die erste Totalsynthese des Bismurrayafolins A (**13**) und des Bismurrayafolinols (**72**), obwohl beide nur als Reaktionsnebenprodukte entstanden. Isoliert hatten sie

die dimeren Carbazole **13** und **72** aus einem Gemisch aus Murrayafolin A (**28**), Koenolin (**29**) und Chrestifolin A (**74**) nach Reduktion von Mukonin (**32**) mit LiAlH_4 (Schema 14).



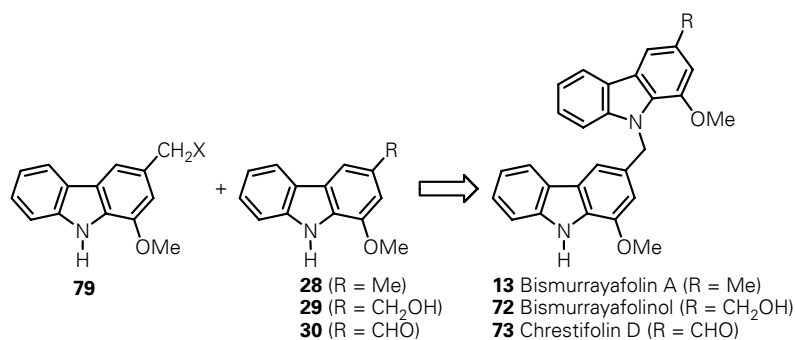
Schema 14: Synthese dimerer Carbazole nach BRINGMANN^[145]

BRINGMANN vermutet, dass das Mukonin (**32**) zunächst durch LiAlH_4 zum Koenolin (**29**) reduziert wird und dieses als zentrales Carbazol für etliche Nebenreaktionen verantwortlich ist. Durch Abspaltung eines Metalloxids aus dem Koenolin-Anion (**77**) entsteht zunächst das 1-Methoxy-3-methylen-9*H*-carbazol (**78**). Dieses kann sich über die Addition eines Hydridions zum Murrayafolin A (**28**) stabilisieren. Am 1-Methoxy-3-methylene-9*H*-carbazol (**78**) kann auch ein bereits gebildetes Murrayafolin A (**28**) mit dessen deprotoniertem Carbazolstickstoff als Nukleophil angreifen. Als Produkt erhält man das Bismurrayafolin A (**13**). Das 1-Methoxy-3-methylene-9*H*-carbazol (**78**) kann aber auch vom Carbazolstickstoff des Koenolins (**29**) angegriffen werden. Auf diese Weise ist das Entstehen des Bismurrayafolinols (**72**) erklärbar. Den recht hohen Anteil an Chrestifolin A (**74**) erklärt BRINGMANN durch den Angriff des elektronenreichen C-4-Kohlenstoffatoms eines Murrayafolins A (**28**) an der Methylengruppe des 1-Methoxy-3-methylene-9*H*-carbazols (**78**). Der Anteil an den unterschiedlichen Carbazolen ist jedoch stark von den gewählten Reaktionsbedingungen abhängig.

3.1.5.3 Versuche zur gezielten Synthese dimerer 1-oxygenierter Carbazolalkaloide

Retrosynthetische Betrachtungen

Die 1-oxygenierten dimeren Carbazole Bismurrayafolin A (**13**), Bismurrayafolinol (**72**) und Chrestifolin D (**73**) lassen sich retrosynthetisch auf das 1-Methoxy-3-methylene-9*H*-carbazol (**78**) zurückführen. In den Dimeren ist die Methylengruppe mit dem Carbazolstickstoff eines Murrayafolins A (**28**), Koenolins (**29**) bzw. Murrayanins (**30**) verknüpft. Das 1-Methoxy-3-methylene-9*H*-carbazol (**78**) kann auf das Koenolin (**29**) oder das Murrayafolin A (**28**) zurückgeführt werden. Um die Methylengruppe zu maskieren, müsste die Hydroxygruppe des Koenolins (**29**) bzw. die Methylgruppe des Murrayafolins A (**28**) in eine Abgangsgruppe und somit in eine Verbindung **79** umgewandelt werden (Schema 15).



Schema 15: Retrosynthese dimerer 1-oxygener Carbazolalkaloide

Versuche zur Überführung der Hydroxyfunktion des Koenolins (**29**) in eine Abgangsgruppe

Zur Überführung benzylicher Hydroxyfunktionen in unterschiedliche Abgangsgruppen stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung. Häufig angewandt wird das Überführen in ein Bromid. Diese Transformation kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. An Carbazolen bereits erfolgreich angewendet wurde die Umsetzung benzylicher Alkohole mit HBr.^[146] In Anlehnung daran wurde Koenolin (**29**) in Eisessig gelöst und mit HBr (48%) tropfenweise versetzt. Statt des gewünschten 3-(Brommethyl)-1-methoxy-9*H*-carbazols (**80**) konnte jedoch ausschließlich die Zersetzung des Edukts **29** festgestellt werden. Auch die Umsetzung von Koenolin (**29**) mit Ph₃PBr₂ in Dichlormethan beziehungsweise mit Ph₃P und CBr₄ in Dichlormethan führte nur zur Zersetzung des Edukts **29**. Das gleiche Ergebnis konnte bei der Umsetzung mit PBr₃ und Pyridin in Diethylether beobachtet werden (Tabelle 6).

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	HBr (48%), Eisessig, RT	Zersetzung
2	Ph ₃ PBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -15 °C	Zersetzung
3	PPh ₃ , CBr ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -6 °C	Zersetzung
4	PBr ₃ , Pyridin, Diethylether, -5 °C	Zersetzung

Tabelle 6: Versuche zur Überführung des Koenolins (**29**) in 3-(Brommethyl)-1-methoxy-9*H*-carbazol (**80**)

Weiterführende Versuche (Tabelle 7): TAJBAKSH und seine Mitarbeiter berichteten 2004 über die selektive Jodierung von Alkoholen in Acetonitril.^[147] Ihnen war es auch gelungen, benzyliche Alkohole, die mit Amberlyst 15 aktiviert worden waren, in Jodide umzuwandeln. Als Jodquelle verwendeten sie Natriumjodid. Die Umsetzung von Koenolin (**29**) zum 3-(Iodmethyl)-1-methoxy-9*H*-carbazol (Eintrag 1)

gelang nicht, sondern führte ausschließlich zur Zersetzung des Ausgangsstoffes **29**. Auch die Umsetzung von Koenolin (**29**) mit Methansulfonylchlorid (MsCl) (Eintrag 2) und 4-Methylbenzen-1-sulfonylchlorid (TsCl) (Eintrag 3) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen führten stets zur Zersetzung. Jedoch konnte das Koenolin (**29**) mit Essigsäureanhydrid in das entsprechende 1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-ylacetat (Eintrag 4) bzw. mit Pivaloylchlorid in das 1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-ylpivalat (Eintrag 5) überführt werden. Allerdings wurde auch bei höheren Temperaturen kein Umsatz des Acetats bzw. des Pivalats mit Murrayanin (**30**) oder Koenolin (**29**) zum Dimer festgestellt.

Ein sehr vielversprechendes Reagenz zur Aktivierung von Alkoholen ist das 2,2,2-Trichloracetonitril, welches auch als BUNDLES-Reagenz bekannt ist.^[148, 149] In einigen Synthesen konnten mit Hilfe dieses Reagenzes benzyliche Alkohole erfolgreich aktiviert und anschließend mit Nucleophilen umgesetzt werden. Die Umsetzung des Koenolins (**29**) mit BUNDLES-Reagenz führte jedoch ebenfalls zur Zersetzung des Eduktes (Eintrag 6).

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Amberlyst 15, NaI, MeCN, RT	Zersetzung
2	MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
3	TsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
4	(Ac) ₂ O, DMAP, 1 h, RT	97%
5	PivCl, DMAP, MeCN, 10 min, RT	90%
6	Cl ₃ CCN, NaH, Et ₂ O, 0 °C	Zersetzung

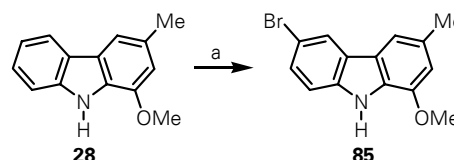
Tabelle 7: Versuche zur Aktivierung des Koenolins (**29**)

Neben der direkten Umwandlung der benzylichen Hydroxygruppe des Koenolins (**29**) in eine Abgangsgruppe ist auch eine *in situ* Aktivierung denkbar. Dazu wurde das Koenolin (**29**) unter MITSUNOBU-Bedingungen mit Triphenylphosphan und Diisopropylazodicarbonsäure (DIAD) bei 0 °C in THF behandelt und anschließend mit einem weiteren Äquivalent Koenolin (**29**) umgesetzt. Die Aktivierung gelang jedoch nicht, sondern führte lediglich zur Zersetzung (50%) des Ausgangsstoffes **29**. Nach chromatographischer Reinigung konnten etwa 50% des Ausgangsstoffes **29** reisoliert werden.

Versuche zur Einführung einer Abgangsgruppe in Murrayafolin A (**28**)

Ausgehend vom Murrayafolin A (**28**) sollte die Einführung einer Abgangsgruppe durch radikalische benzyliche Bromierung der Methylgruppe erzielt werden. Dazu wurde das Carbazol **28** in Tetrachlormethan gelöst und mit *N*-Bromsuccinimid sowie einer Spatelspitze AIBN versetzt.

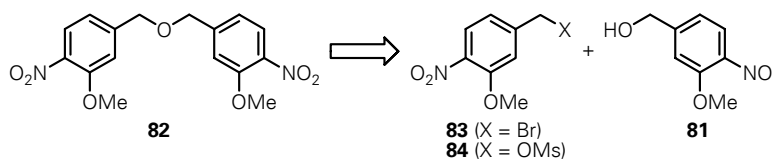
Neben überwiegender Zersetzung erfolgte ausschließlich die Substitution am Carbazolkern. Das 6-Brom-1-methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**85**) konnte in einer Ausbeute von 43% isoliert werden (Schema 16).



Schema 16 Reagenzien und Bedingungen: a) AIBN, NBS, CCl₄, Rückfluss (43%)

Versuche zum Aufbau des Oxydimurrayafolins (**75**)

Das Oxydimurrayafolin (**75**) lässt sich nach retrosynthetischer Analyse auf das (3-Methoxy-4-nitrophenyl)methanol (**81**) zurückführen. Wenn es gelingen würde, dieses zum symmetrischen Benzylether **82** umzusetzen, hätte man einen guten Zugang zum dimeren Carbazol **75** (Schema 17).



Schema 17: Retrosynthese des zentralen Bausteins **82** des Oxydimurrayafolins **75**

Die Umsetzung von (3-Methoxy-4-nitrophenyl)methanol (**81**) mit 4-(Brommethyl)-2-methoxy-1-nitrobenzen (**83**) bzw. Methyl-(3-methoxy-4-nitrophenyl)methansulfonsäure (**84**) und NaH in DMF unter Rückfluss zum 4-((3-Methoxy-4-nitrobenzyloxy)methyl)-2-methoxy-1-nitrobenzen (**82**) gelingt nicht. Nach 16-stündiger Reaktionszeit lassen sich beide Ausgangsstoffe fast quantitativ reisolieren.

In einer neueren Arbeit von Li et al. wurden symmetrische Benzylether mit Hilfe von Nafion H synthetisiert.^[150] Dazu setzten sie Benzylalkohole zu Benzoxytrimethylsilanen um und dimerisierten sie anschließend zu den Dibenzylethern mit Hilfe von Nafion H. Im Falle des (3-Methoxy-4-nitrophenyl)methanols (**81**) gelang zwar die Synthese des Trimethylsilans, die weitere Umsetzung mit Nafion H führte jedoch nicht zur Bildung des Dibenzylethers **82**, sondern zur Abspaltung der Silylschutzgruppe. Der gleiche Effekt konnte auch beim Umsetzen mit kieselschwefliger Säure beobachtet werden.^[151]

3.1.6 1-Oxygenierte Carbazole: Diskussion der Ergebnisse und Ausblick

Im Rahmen des Projekts zur Synthese 1-oxygenerter Carbazole wurde die eisenvermittelte Synthese vom Mukonin (**32**) weiter- und eine palladium(II)-katalysierte Synthese neu entwickelt. Das Mukonin (**32**) wurde als zentrales Molekül für Transformationen in das Murrayafolin A (**28**), Koenolin (**29**), das Murrayanin (**30**) und die Mukoninsäure (**31**) verwendet. In folgender Tabelle sind bereits bekannte Synthesen des Mukonins (**32**) der verbesserten eisenvermittelten und der neuen palladium(II)-katalysierten Synthese gegenübergestellt (Tabelle 8).

Eintrag	Gruppe	Jahr	Schlüsselschritt im Carbazolaufbau	Stufen	Ausbeute	Q ^[a]
1	CHAKRABORTY et al. ^[119]	1978	Hydrazoncyclisierung	5	9	1.8
2	KNÖLKER et al. ^[130, 131]	1990	Eisenvermittelte oxidative Cyclisierung	2	19	9.5
3	KNÖLKER et al. ^[132, 133]	1997	Eisenvermittelte oxidative Cyclisierung	2	33	16.5
4	BRENNAN et al. ^[125]	1998	Basenvermittelte [4+2] Cycloaddition	3	32	10.7
5	BRINGMANN et al. ^[127]	1998	Basenvermittelte [4+2] Cycloaddition	3	40	13.3
6	ZEMPOALTECA et al. ^[128]	2002	Palladium(II)-vermittelte oxidative Cyclisierung	5	11	5.5
7	KUWAHARA et al. ^[152]	2005	Palladium(0)-katalysierte oxidative Cyclisierung	5	40	8
8	neu	2006	Eisenvermittelte oxidative Cyclisierung	2	48	24
9	neu	2006	Palladium(II)-katalysierte oxidative Cyclisierung	2	36	18

Tabelle 8: Synthese von Mukonin (**32**); ^[a]Q = Gesamtausbeute/Stufenanzahl

Mit einer Gesamtausbeute von 48% über zwei Stufen, ausgehend von kommerziell erhältlicher Methyl-(4-Amino-3-methoxy)carbonsäure (**66**), ist die verbesserte eisenvermittelte Synthese von Mukonin (**32**) (Eintrag 8) den anderen in Tabelle 8 genannten Methoden überlegen. Allerdings ist die Ausbeute der Cyclisierung des Eisenkomplexes **70** stark von der Qualität des eingesetzten hochaktiven MnO₂ abhängig (vgl. Tabelle 5). So schwanken die erzielten Gesamtausbeuten an Mukonin (**32**) zwischen 6 und 48%. Diese Schwankungen können bei der palladium(II)-katalysierten Cyclisierung nicht festgestellt werden. Die Gesamtausbeute ist aber mit 36% gegenüber dem Eisenweg schlechter. Die von BRINGMANN^[127] und KUWAHARA^[152] veröffentlichten Synthesen des Mukonins (**32**) sind hinsichtlich ihrer Gesamtausbeute dem Palladiumweg zwar ebenfalls überlegen, zeichnen sich jedoch durch einen längeren Syntheseweg aus. Damit ist die palladium(II)-katalysierte Synthese des Mukonins (**32**) vor allem bei der Herstellung großer Mengen eine empfehlenswerte Alternative.

Die geplante Dimerisierung der 1-oxygenierten Carbazole gelang nicht, da die Einführung einer Abgangsgruppe an das Koenolin (**29**) bzw. an das Murrayafolin A (**28**) fehlschlug. Um dennoch eine gezielte Dimerisierung zu erreichen, sollte in weiteren Versuchen zunächst der Stickstoff geschützt

und damit dessen Donoreffekt herabgesetzt werden. Alternativ zur direkten Dimerisierung sollten Untersuchungen durchgeführt werden, ob es möglich ist, aus dem Säurechlorid der Mukoninsäure (**31**) durch Kupplung mit dem Carbazolstickstoff eines weiteren Carbazols ein Amid aufzubauen, welches anschließend zum Amin reduziert wird. Bei der Synthese des Bismurrayafolinols (**72**) wäre weiterhin zu beachten, dass die freie Hydroxyfunktion geeignet geschützt wird. Hingegen sollte der Carbazolstickstoff bei der Synthese des Oxydimurrayafolins (**75**) geschützt werden.

3.2 SYNTHESE 7-OXYGENIERTER CARBAZOLALKALOIDE^[153]

3.2.1 Isolierung

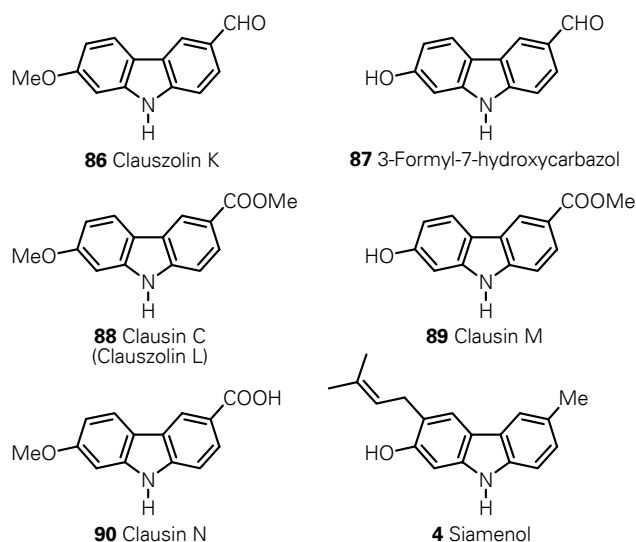
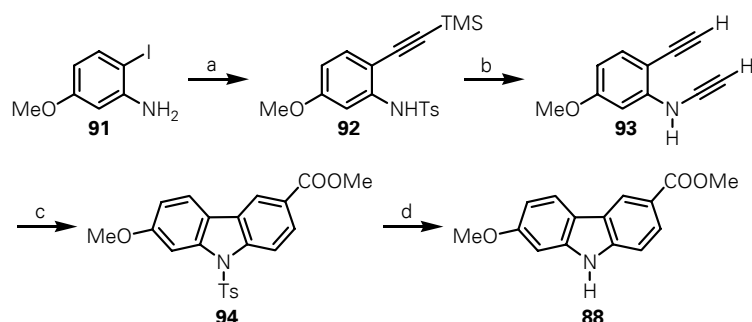


Abbildung 19: 7-oxygenierte Carbazolalkaloide

Wu et al. bereits ein Jahr zuvor im Methanolextrakt von *C. excavata*. Wu nannte dieses Carbazol jedoch entsprechend seiner Nomenklatur: Clausin C (**88**).^[155] Das Siamenol (**4**), ein prenyliertes Carbazol, war aus einem Extraktionsgemisch der in Thailand gesammelten Blüten, Blätter und Äste der *Murraya siamensis* isoliert worden.^[6] MERAGELMAN et al. war aufgefallen, dass der organische Extrakt der *M. siamensis* eine erhebliche anti-HIV-Aktivität aufwies. Das Siamenol (**4**) konnte in einem gleichzeitig durchgeführten XTT-Tetrazolium-Assay mit einem EC₅₀-Wert von 2.6 µg/mL als eindeutig anti-HIV-aktiv identifiziert werden.

3.2.2 Bekannte Synthesen 7-oxygenierter Carbazolalkaloide



Schema 18 Reagenzien und Bedingungen: a) 1. H≡C-TMS, 5 mol% [PdCl₂(PPh₃)₂], 10 mol% CuI, NEt₃ (60-98%); 2. TsCl, Pyridin, THF (70-92%); b) KHMDs, Toluol, 0 °C, H≡C-I-PhOTf, TBAF (93%); c) H≡C-COOMe, 5 mol% [RhCl(PPh₃)₃], RT, (62% **94**, 16% **95**); d) **94**, TBAF, THF, 62 °C (98%)

Das erste 7-oxygenierte Carbazol, das 3-Formyl-7-hydroxycarbazol (**87**), isolierten ITO et al. 1992 aus dem Acetonextrakt der Wurzelrinde von *Clausena excavata*.^[141] 1999 berichteten Wu und seine Mitarbeiter in einem großen Übersichtsartikel über die Isolierung neun neuer Clausine, die sie im Acetonextrakt von *C. excavata* entdeckt haben, darunter auch die Clausine M (**89**) und N (**90**).^[108] 1997 entdeckten ITO et al. das Clauszolin K (**86**) und Clauszolin L (**88**) im Acetonextrakt der Rinde von *C. excavata*.^[154] Das Clauszolin L (**88**) fanden

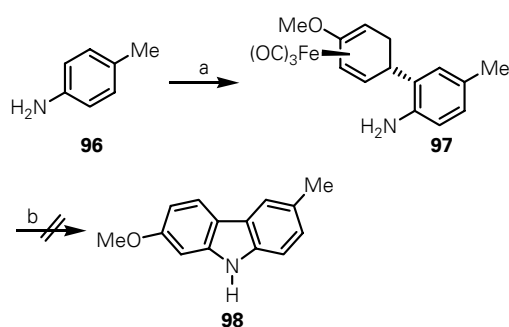
Die erste Totalsynthese des Clausins C (Clauszolin L) (**88**) war WITULSKI et al. gelungen.^[156] Sie entwickelten zur Synthese von Carbazolen eine effiziente und flexible rhodiumkatalysierte Methode. Um das Clausin C (Clauszolin L) (**88**) herzustellen, hatten sie zunächst ausgehend

von 2-Iod-5-methoxybenzenamin (**91**) über eine SONOGASHIRA-Kupplung mit anschließender Alkinylierung am Stickstoff das *N*-(2-Diethinyl-5-methoxybenzen)amin (**93**) hergestellt. Dieses setzten sie mit Hilfe katalytischer Mengen des WILKINSON-Katalysators $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ mit Methylpropiolat in einer [4+2] Cycloaddition um. Dabei erhielten sie das *N*-Tosyl-Clausin C (**94**) und dessen Regioisomer die Methyl-(7-methoxy-9-tosyl-9*H*-carbazol)-2-carbonsäure (**95**) in einem Isomerenverhältniss von 3.8:1 (**94:95**). Durch anschließende Esterspaltung mit TBAF erhielten sie schließlich das Clausin C (Clauszolin L) (**88**) in einer Gesamtausbeute von 40% (Schema 18).

Totalsynthesen der anderen hier beschriebenen 7-oxygenierten Carbazolalkaloide sind bisher nicht bekannt.

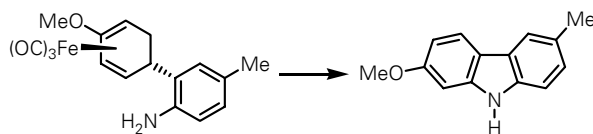
3.2.3 Synthese der 7-oxygenierten Carbazolalkaloide: 3-Formyl-7-hydroxy-carbazol, Clausin M, -N, -C (Clauszolin L), Clauszolin K und Siamenol

Aufbauend auf dem Syntheserfolg des Furoclausins A (**7**)^[71], eines 2,7-dioxygenierten Carbazolalkaloids, wurde eine eisenvermittelte Synthese der 7-oxygenierten Carbazolalkaloide angestrebt. Der zur Carbazolcyclisierung benötigte Eisenkomplex **97** war bereits von BIRCH et al. in sehr guten Ausbeuten ausgehend vom Eisenkomplexsalz **47b** und *p*-Toluidin (**96**) hergestellt worden. Seiner Vorschrift folgend wurde das Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-5-methyl-



Schema 19 Reagenzien und Bedingungen: a) **47b**, MeCN, 65 °C, 30 min (32%); b) siehe Tabelle

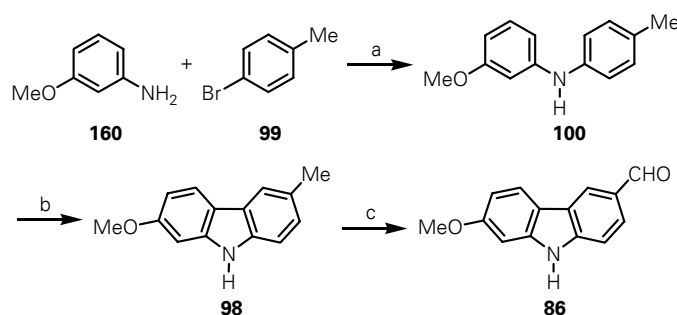
phenyl)-2-methoxycyclohexa-1,3-dien]eisen (**97**) hergestellt (Schema 19). Die von BIRCH angegebene Ausbeute (62%) war nicht reproduzierbar.^[157, 158] In Tabelle 9 sind die Versuche zur Cyclisierung des Eisenkomplexes zum 2-Methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**98**) zusammengefasst.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	I ₂ , Pyridin, 90 °C	Zersetzung
2	MnO ₂ (nach FATIADI), Toluol, RT	Zersetzung
3	MnO ₂ (Merck), Toluol, RT	Zersetzung
4	MnO ₂ (nach PEARSON), Toluol, RT	Zersetzung
5	Cp ₂ Fe ⁺ PF ₆ ⁻ , Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung

Tabelle 9: Versuche zur Cyclisierung des Eisenkomplexes **97** zum 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol **98**

Da sämtliche Versuche zur Cyclisierung des Eisenkomplexes **97** zum 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**98**) fehlschlugen, wurde eine neue Strategie zur Synthese der 7-oxygenierten Carbazolalkaloide entwickelt.



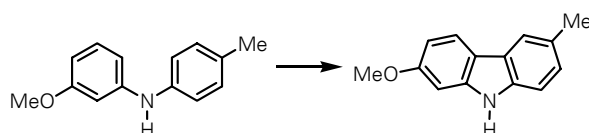
Schema 20 Reagenzien und Bedingungen: a) 6 mol% Pd(OAc)₂, 5 mol% *rac*-BINAP, Cs₂CO₃, Toluol, 111 °C (100%); b) 10 mol% Pd(OAc)₂, 2.5 Äq Cu(OAc)₂, Luft, Eisessig, 117 °C (72%); c) 4.2 Äq DDO, MeOH, H₂O, RT (79%)

Ausgehend von *m*-Anisidin (**160**) und *p*-Bromtoluol (**99**) lässt sich das 3-Methoxy-*N-p*-tolylbenzenamin (**100**) quantitativ mit Hilfe der palladium(0)-katalysierten BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung herstellen. Die Herstellung des Diarylamins **100** gelingt auch unter Standardbedingungen, ausgehend vom *p*-Toluidin (**96**) und 1-Chlor-3-methoxybenzen, in einer Ausbeute von 78%. Allerdings

verlängert sich die Reaktionszeit erheblich. Die Aminierung des 1-Chlor-3-methoxybenzens mit *p*-Toluidin (**96**) mit Hilfe von Pd₂(dba)₃ und hoch reaktiver Phosphanliganden war bereits von VERKADE et al. untersucht worden. Sie erzielten Ausbeuten zwischen 69 und 86%.^[159, 160]

Dass eine Carbazolcyclisierung durch C–H-Aktivierung von Diarylaminen mit Hilfe von Pd(OAc)₂ möglich ist, hatte bereits ÅKERMARK gezeigt. In einigen Totalsynthesen konnte dies bestätigt werden. Zur Cyclisierung des 3-Methoxy-*N-p*-tolylbenzenamin (**100**) zum 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**96**) mit katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ wurden deshalb intensive Untersuchungen vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Während man durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen Pd(OAc)₂ einen erheblichen Anteil an Zersetzung feststellt, lässt sich die Ausbeute durch den Einsatz katalytischer Mengen Pd(OAc)₂ und stöchiometrischer Mengen Cu(OAc)₂ deutlich steigern. In einem Zersetzungsversuch, bei dem das Carbazol **98** den Reaktionsbedingungen der

stöchiometrischen Cyclisierung ausgesetzt worden war, konnte festgestellt werden, dass 52% (1.2 Äq Pd(OAc)₂, Eisessig, 117 °C, 2 h) des Carbazols **98** zersetzt werden (vgl. Eintrag 1). Bei Verringerung der Katalysatormengen verlängert sich zwar die Reaktionszeit, allerdings lässt sich die turnover number bis auf 26.5 (Eintrag 5) steigern. Bei der optimalen Katalysatormenge von 10 mol% Pd(OAc)₂ verdoppelt sich die Ausbeute (72%) (Eintrag 3) gegenüber dem Einsatz stöchiometrischer Mengen Pd(OAc)₂ (36%) (Eintrag 1).

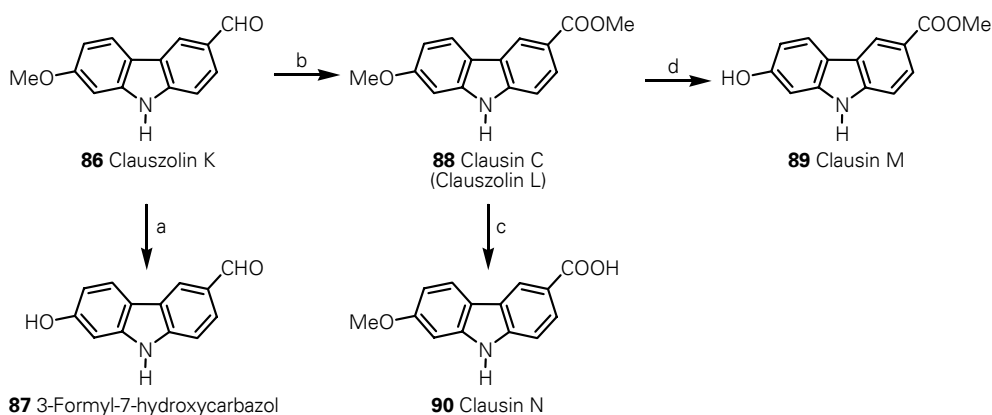


Eintrag	Pd(OAc) ₂	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)	TON ¹
1	1.2 Äq	Eisessig, 117 °C, Argon, 2 h	36	–
2	10 mol%	2.5 Äq Cu(OAc) ₂ , Eisessig, Luft, 117 °C, 23 h	64	6.4
3	10 mol%	2.5 Äq Cu(OAc) ₂ , Eisessig, Luft, 117 °C, 2 d	72	7.2
4	5 mol%	2.5 Äq Cu(OAc) ₂ , Eisessig, Luft, 117 °C, 40 h	61	12.2
5	2 mol%	2.5 Äq Cu(OAc) ₂ , Eisessig, Luft, 117 °C, 6 d	53	26.5

Tabelle 10: Palladium(II)-katalysierte Cyclisierung des Diarylamins **100** zum Carbazol **98**; ¹TON = turnover number

Durch Oxidation der Methylgruppe des 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazols (**98**) mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in wässrigem Methanol erhält man das Clauszolin K (**86**) in einer Gesamtausbeute von 57% (Schema 20).

Das 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**86**) kann als zentrales Carbazol leicht in die verwandten 7-oxygenierten Carbazolalkaloide 3-Formyl-7-hydroxycarbazol (**87**), Clausin C (Clauszolin L) (**88**), Clausin M (**89**) und Clausin N (**90**) überführt werden. Durch Etherspaltung mit BBr₃ erhält man neben einem erheblichen Anteil an Zersetzung das 3-Formyl-7-hydroxycarbazol (**87**) in einer Ausbeute von 34%. Versuche, den Methylether mit anderen Reagenzien, wie 9-I-BBN oder Pyridiniumhydrochlorid,

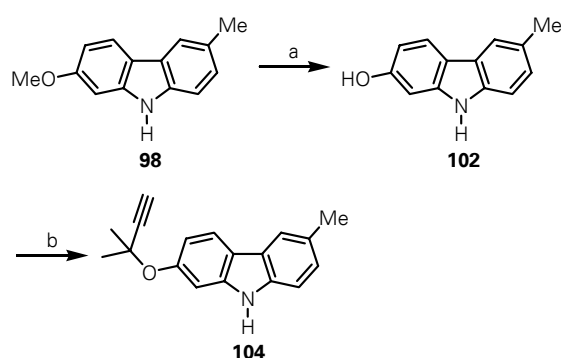


Schema 21 Reagenzien und Bedingungen: a) 2.5 Äq BBr₃, CH₂Cl₂, –78 °C auf –20 °C (34%); b) 26 Äq MnO₂, 4.8 Äq KCN, MeOH, RT (100%); c) KOH, EtOH, H₂O (99%); d) 4.5 Äq BBr₃, CH₂Cl₂, –78 °C auf RT (52%)

zu spalten, endeten in Totalzersetzung des Edukts **86**.

Der Aldehyd **86** kann quantitativ über die COREY-Oxidation mit MnO_2 (Merck, Schuchardt) und KCN in Methanol in das Clausin C (Clauszolin L) (**88**) überführt werden, durch dessen Hydrolyse in ethanolischer KOH-Lösung das Clausin N (**90**) erhältlich ist. Durch Spaltung des Methylethers des Clausins C (Clauszolin L) (**88**) mit BBr_3 erhält man das Clausin M (**89**). Es wurde auch die Bildung eines noch polaren Produktes beobachtet. Möglicherweise handelt es sich dabei um die 7-Hydroxy-9H-carbazol-3-carbonsäure. Diese in reiner Form zu isolieren gelang jedoch nicht, sodass sie spektroskopisch nicht belegt wurde (Schema 21).

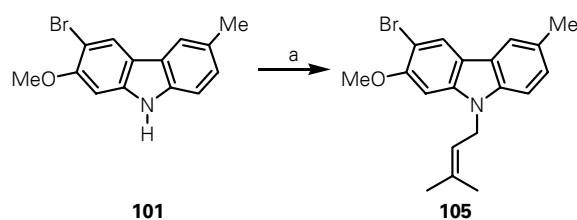
Um das Siamenol (**4**) aufzubauen, muss das 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**98**) regioselektiv prenyliert werden. Zu Prenylierungsreaktionen findet man in der Literatur zahlreiche Möglichkeiten. So gelang beispielsweise YAHASHI et al. die Prenylierung von 1-Bromnaphthyl mit 2,3,3-Trimethylpent-4-en-2-ol, 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 20 mol% $\text{P}(t\text{-tolyl})_3$ und Cs_2CO_3 bei 111 °C in Toluol.^[161] Allerdings fand unter den Reaktionsbedingungen mit 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**101**) keine Prenylierung statt. Das 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**101**) ist durch selektive elektrophile Bromierung des 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazols (**98**) am C-6-Kohlenstoffatom mit NBS in Tetrachlormethan quantitativ erhältlich (vgl. Schema 25).



Schema 22 Reagenzien und Bedingungen: a) 2 Äq BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C auf RT (92%); b) DBU, CuCl_2 , **103**, MeCN, 0 °C (77%)

NICOLAOU et al. bauten in ihrer Synthese vom 1-O-Methylateriflorone eine Prenylgruppe über eine Kaskade von O-Alkylierung mit 2-Methylbut-3-en-2-yl-2,2,2-trifluoroacetat, Hydrierung der Dreifachbindung mit Wasserstoff mit Hilfe des LINDLAR-Katalysators und Chinolin und anschließender thermischer Umlagerung auf.^[162] Die O-Alkylierung des 2-Hydroxy-6-methyl-9H-carbazols (**102**) mit 2-Methylbut-3-en-2-yl-2,2,2-acetat (**103**) zu **104** war zwar erfolgreich

(77%), jedoch gelang die anschließende Hydrierung und Umlagerung nicht, sondern führte ausschließlich zur Zersetzung des Edukts **104** (Schema 22).



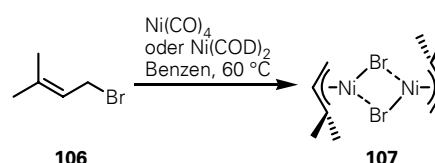
Schema 23 Reagenzien und Bedingungen: a) PhLi , DMPU, Prenylbromid (**106**), -78 °C auf RT (84%)

Umfangreiche Untersuchungen zu Allylierungen aromatischer Verbindungen unter STILLE-Bedingungen führten FU et al. durch^[163], die SCHMALZ et al. bei der Prenylierung von 2-Brom-3,5-bis(methoxymethoxy)benzaldehyd mit Tributyl-3-methylbut-2-enyl)stannan bei ihrer Synthese des Pestalones erfolgreich einsetzen.^[164]

Unter den von FU und SCHMALZ beschriebenen optimierten Reaktionsbedingungen fand jedoch keine

Prenylierung des 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9*H*-carbazols (**101**) statt. Auch der Versuch eines Halogen-Metallaustausches mit PhLi und anschließender Umsetzung mit Prenylbromid war nicht erfolgreich.^[165] Mit dem freien Carbazolstickstoff konnte nur das *N*-prenylierte Carbazol **105** isoliert werden (Schema 23), während unter den gleichen Reaktionsbedingungen nach Schützung des Stickstoffs mit Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester (Boc₂O) und anschließender Umsetzung mit *s*-, *n*-, *t*-BuLi bzw. PhLi entweder nur die Zersetzung des Edukts **101** beobachtet oder dieses reisoliert werden konnte.

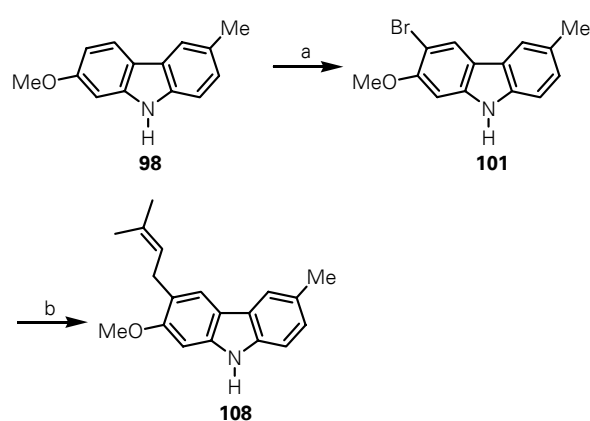
Eine erfolgreiche Einführung des Prenylrestes gelingt mit Hilfe eines Reagenzes, welches sowohl Carbonylfunktionen als auch acide Protonen toleriert und in einigen Carbazol-synthesen bereits erfolgreich eingesetzt worden



Schema 24: Bildung des dimeren Nickelkomplexes **107**

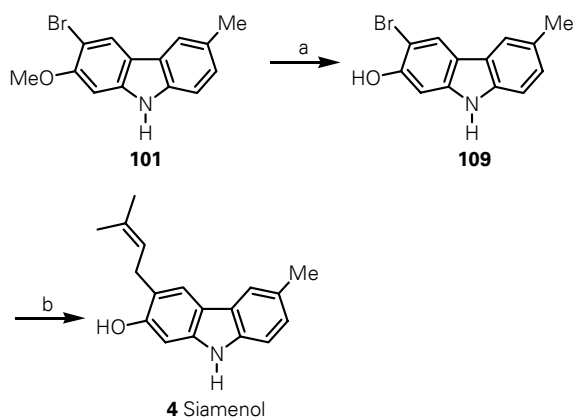
war: das Bis[μ -brom-(1,1-dimethylallyl)nickel] (**107**).^[166-173] Der Komplex **107** ist, ausgehend von Prenylbromid (**106**), mit drei Äquivalenten Nickelcarbonyl in Benzen bei 60 °C in der Glovebox herstellbar. Das Reaktionsende zeigt sich durch das Auftreten der dunkelroten Farbe des dimeren Nickelkomplexes (**107**). Da es für präparative Zwecke nicht erforderlich ist, den hoch oxidationsempfindlichen Komplex (**107**) rein darzustellen, wird er lediglich durch Entfernen des Benzens und überschüssigen Ni(CO)₄ im Vakuum gereinigt. Aufgrund der sehr hohen Giftigkeit des Nickelcarbonyls wurden auch Versuche zur Synthese des Nickelkomplexes **107** aus Prenylbromid und Ni(COD)₂ in Benzen durchgeführt. Jedoch konnte unter den gleichen Reaktionsbedingungen nur die Bildung eines Nickelspiegels, nicht aber die des Komplexes **107** beobachtet werden (Schema 24). Die Herstellung von **107** aus Ni(COD)₂ und Prenylbromid (**106**) gelingt aber *in situ*.

Die Kreuzkupplung zwischen dem Komplex **107** und dem 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**101**) erfolgt in DMF bei 65 °C. Nach der Kreuzkupplung erhält man quantitativ das 2-Methoxy-6-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)-9*H*-carbazol (*O*-Methylsiamenol) (**108**). Die anschließende Methyletherspaltung zum Siamenol (**4**) ist sowohl mit BBr₃ als auch mit 9-*I*-BBN nicht erfolgreich durchführbar. Sie endet ausschließlich mit der Zersetzung des Edukts **108** (Schema 25).

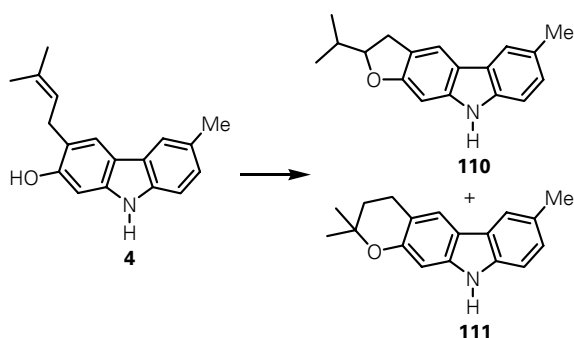


Schema 25 Reagenzien und Bedingungen: a) 1.1 Äq NBS, CCl₄, 77 °C (100%); b) 7 Äq **107**, DMF, 65 °C (100%)

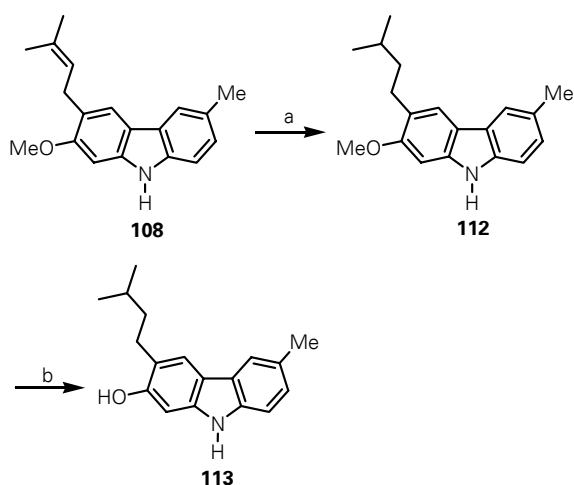
Um das Siamenol (**4**) zu synthetisieren, muss daher die Reaktionssequenz umgekehrt werden. Ausgehend vom 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**101**) erhält man durch Methyletherspaltung mit BBr_3 quantitativ das 3-Brom-6-methyl-9*H*-carbazol-2-ol (**109**). Dieses wird der Lösung aus $\text{Ni}(\text{COD})_2$ und Prenylbromid (**106**) in DMF zugegeben. Durch Reaktion des $\text{Ni}(\text{COD})_2$ mit Prenylbromid (**106**)



Schema 26 Reagenzien und Bedingungen: a) 2 Äq BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C auf RT (100%); b) Glovebox, 1. 9.5 Äq **106**, 12 Äq $\text{Ni}(\text{COD})_2$, DMF, RT; 2. 1 Äq **101**, DMF, RT, HPLC (47%)



Schema 27: Produkte bei der chromatographischen Reinigung des Siamenols (**4**) an Kieselgel



Schema 28 Reagenzien und Bedingungen: a) Pd/C , H_2 , MeOH , RT (90%); b) 2 Äq BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C auf RT (94%)

in DMF bei Raumtemperatur in der Glovebox bildet sich zunächst der Komplex **107**. Die Bildung des Komplexes **107** kann anhand der Farbänderung der Reaktionslösung beobachtet werden und ist innerhalb einer halben Stunde abgeschlossen. Die anschließende Kreuzkupplung liefert das Siamenol **4** (Schema 26). Die relativ geringe Ausbeute von 47% ist auf die Bildung beachtlicher Mengen an **102** (bis zu 30% Hydrodebromierung) zurückzuführen.

Die chromatographische Reinigung des Produkts kann nicht an Kieselgel erfolgen, da die Cyclisierung der Prenylgruppe mit der benachbarten Hydroxyfunktion zum Furan bzw. Pyran beobachtet werden kann. Beide, das Furano- (**110**) bzw. Pyranocarbazol (**111**), sind in ihren R_f -Werten identisch (Schema 27). Daher ist die Isolierung des Siamenol (**4**) aus dem Rohprodukt der Kreuzkupplung mit Hilfe der Umkehrphasen-HPLC erforderlich. Danach erhält man den Naturstoff in einer Gesamtausbeute von 34% über fünf Stufen.

Aufgrund der sehr guten Zugänglichkeit des Siamenols (**4**) und dessen besonders hoher anti-HIV-Aktivität ist es sinnvoll zu prüfen, ob sich die biologische Aktivität verbessern lässt, wenn die Prenylgruppe hydriert ist. Deshalb wurde das *O*-Methylsiamenol (**108**) mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle zum Dihydro-*O*-methylsiamenol (**112**) umgewandelt. Die anschließende Methyletherspaltung liefert das Dihydro-O-methylsiamenol (**113**), welches man in einer Gesamtausbeute von 61% über sechs Stufen erhält (Schema 28).

3.2.4 7-Oxygenierte Carbazole: Zusammenfassung und Vergleich spektroskopischer Daten

Im Rahmen des Projekts zur Synthese 7-oxygenerter Carbazolalkaloide ist es gelungen, das Clauszolin K (**86**), 3-Formyl-7-hydroxycarbazol (**87**), Clausin M (**89**), Clausin N (**90**) und das Siamenol (**4**) erstmals totalsynthetisch herzustellen sowie eine verbesserte Synthese des Clausins C (Clauszolin L) (**88**) zu entwickeln. Ausgehend vom 2-Methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**98**) als zentraler Verbindung sind diese Carbazole durch biomimetische Transformationen in sehr guten Ausbeuten zugänglich. Für die Herstellung des 2-Methoxy-6-methyl-9*H*-carbazols (**98**) konnte im Vergleich zu bereits bekannten Synthesen^[174-176] eine sehr effektive palladium(II)-katalysierte Cyclisierung des 3-Methoxy-*N-p*-tolylbenzenamins (**100**), welches über eine palladium(0)-katalysierte BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung erhältlich ist, entwickelt werden.

Die Synthese des Siamenols (**4**) ist von herausragendem Interesse, da es im HIV-1 XTT-Tetrazolium Assay mit einer Inhibitoraktivität von $EC_{50} = 2.6 \mu\text{g/mL}$ als besonders aktiv aufgefallen war.^[6] Retrosynthetisch lässt sich das Siamenol auf das 2-Methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**98**) zurückführen, dessen regioselektive Bromierung durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte.

Die spektroskopischen Daten (UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS und HRMS) der synthetisch hergestellten Carbazole stimmen mit den für die Naturstoffe publizierten Daten völlig überein. In den nachfolgenden Tabellen sind die charakteristischen ¹H NMR-Spektren (500 MHz) der synthetischen Carbazole den für die Naturstoffe publizierten ¹H NMR-Daten gegenübergestellt. Lediglich die NMR-Daten des 7-Hydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyds (**87**) lassen sich nicht direkt vergleichen, da der Naturstoff in CDCl₃ gemessen wurde, das synthetische Carbazol **87** aber in CDCl₃ unlöslich ist. Im ¹H NMR-Spektrum mit Aceton-*D*₆ als Lösungsmittel findet man die freie Hydroxyfunktion am C-7-Kohlenstoffatom als scharfes Singulett bei 8.59 ppm. Dieses Signal findet man auch im ¹H NMR-Spektrum (Aceton-*D*₆) des Clausins O (**143**) bei 8.54 ppm. Als zusätzlicher Strukturbeleg des 3-Formyl-7-hydroxycarbazols (**87**) dient eine Röntgenstrukturanalyse.

Proton von C- Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[154] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (CDCl ₃)
H-1	7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H-2	7.91 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz)	7.89 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz)
3 CHO	10.08 (s)	10.07 (s)
H-4	8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz)	8.49 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz)
H-5	8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-6	6.94 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz)	6.92 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz)
7 OMe	3.92 (s)	3.90 (s)
H-8	6.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	6.95 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)
9 NH	8.29 (br s)	8.38 (br s)

Tabelle 11: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clauszolin K (**86**)

Proton von C- Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[141] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (Aceton- <i>D</i> ₆)
H-1	7.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H-2	7.98 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.7 Hz)	7.89 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz)
3 CHO	10.10 (s)	10.09 (s)
H-4	8.62 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz)	8.57 (m)
H-5	8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz)	8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H-6	7.33 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.5 Hz)	6.88 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz)
7 OH	–	8.59 (br s)
H-8	7.48 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz)	7.04 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz)
9 NH	8.41 (br s)	10.66 (br s)

Tabelle 12: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom 3-Formyl-7-hydroxycarbazol (**87**)

Proton von C- Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[155] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)	¹ H NMR Literatur ^[154] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (CDCl ₃)
H-1	7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.39 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)	7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-2	7.98 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz)	8.04 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz)	8.06 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz)	8.05 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz)
3 COOMe	3.89 (s)	3.94 (s)	3.97 (s)	3.96 (s)
H-4	8.68 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz)	8.73 (m)	8.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	8.69 (m)
H-5	8.09 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)	8.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)	7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-6	6.87 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz)	6.93 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz)	6.91 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz)	6.89 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz)
7 OMe	3.87 (s)	3.92 (s)	3.91 (s)	3.89 (s)
H-8	7.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	7.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	6.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	6.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)
9 NH	10.65 (s)	10.64 (br s)	8.18 (br s)	8.27 (br s)

Tabelle 13: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clausin C (Clauszolin L) (**88**)

Proton von C- Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[108] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.56 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-2	8.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz)	8.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz)
3 COOH	–	–
H-4	8.73 (br s)	8.77 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz)
H-5	8.09 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)	8.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)
H-6	6.88 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz)	6.93 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz)
7 OMe	3.88 (s)	3.92 (s)
H-8	7.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz)	7.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)
9 NH	10.60 (br s)	10.11 (br s)

Tabelle 14: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clausin N (**90**)

Proton von C- Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[108] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-2	7.96 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz)	8.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz)
3 COOMe	3.89 (s)	3.94 (s)
H-4	8.64 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz)	8.69 (m)
H-5	8.01 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H-6	6.81 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz)	6.87 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz)
7 OH	8.51 (s)	8.59 (s)
H-8	6.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	7.02 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz)
9 NH	10.48 (br s)	10.55 (br s)

Tabelle 15: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clausin M (**89**)

Proton von C- Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[6] (MeOH-D ₄)	¹ H NMR gefunden (MeOH-D ₄)	¹ H NMR Literatur ^[6] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (CDCl ₃)
H-1	7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	7.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.13 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)
H-2	7.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz)	7.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	7.18 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)
3 Me	2.42 (s)	2.52 (s)	2.49 (s)	2.50 (s)
H-4	7.63 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz)	7.68 (s)	7.73 (s)	7.72 (s)
H-5	7.62 (s)	7.71 (s)	7.70 (s)	7.75 (s)
7 OH	–	–	–	5.29 (br s)
H-8	6.81 (s)	6.87 (s)	6.74 (s)	6.77 (s)
9 NH	–	–	7.68 (s)	7.69 (br s)
1' CH ₂	3.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz)	3.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz)	3.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz)	3.50 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz)
2' CH	5.43 (tq, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz)	5.50 (m)	5.39 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz)	5.40 (m)
4' Me	1.75 (s)	1.84 (s)	1.79 (s)	1.81 (s)
5' Me	1.75 (s)	1.84 (s)	1.82 (s)	1.84 (s)

Tabelle 16: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Siamenol (**4**)

3.3 SYNTHESE 6-OXYGENIERTER CARBAZOLALKALOIDE

3.3.1 Isolierung

Das einfachste 6-oxygenierte Carbazol, das 3-Methyl-6-methoxycarbazol (**114**), wurde 1965 aus *Glycosmis pentaphylla* (Retz.) DC isoliert. CHAKRABORTY nannte dieses antibiotisch und antifungizid wirkende^[177, 178] Alkaloid in Anlehnung an den Pflanzennamen Glycozolin (**115**).^[82, 179] Später isolierte man das Glycozolin (**115**) auch aus den Wurzeln von *Murraya koenigii*^[143, 180], *G. arborea*^[181], *G. mauritiana* (Lam.) Tanaka^[182] und auch aus den Wurzeln des im tropischen Westafrika

beheimateten Baums *Zanthoxylum lemairie* (Rutaceae Juss.).^[183] Wesentlich stärkere antibiotische Wirkung zeigt jedoch das 3-Methyl-6-hydroxycarbazol (**116**)^[177, 178], welches ebenfalls als Naturstoff in *G. pentaphylla* entdeckt wurde. BHATTACHARYYA et al. nannten es Glycozolinol (**116**)^[184], während MUKHERJEE et al. ihm den Namen Glycozolinin (**116**) gaben.^[185] In Studien konnte bewiesen werden, dass das Glycozolinol (**116**) im Gegensatz zum *O*-methylierten Derivat **115** stark toxisch gegen die Larven des *Culex quinquefasciatus*, der südlichen Hausmücke, wirkt. Wie die Gelbfiebersmücke ist sie ein Schädling in tropischen, subtropischen und auch mediterranen Klimazonen. Hausmücken sind unter anderem Überträger des West-Nil-Virus.^[186] Aus *Clausena lansium* isolierten 1991 LI et al. neben dem 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**117**) auch die Methyl-6-methoxycarbazol-3-carbonsäure (**118**).^[112, 187] Die korrespondierende freie Carbonsäure ist in Pflanzen bisher noch nicht entdeckt worden (Abbildung 20).

Vom Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) ist auch das am C-5-Kohlenstoffatom prenylierte Derivat bekannt. KUMAR et al. entdeckten dieses Carbazolalkaloid im Stammrindenextrakt des in Sri Lanka wachsenden Baumes *G. mauritiana* und nannten es Glycomaurrol (**119**).^[188] Amerikanische Wissenschaftler isolierten im Jahr 2004 das 3-Formyl-

6-methoxycarbazol (**117**) erneut aus der Stammrinde von *Micromelum hirsutum* Oliv. Sie hatten die Pflanze zum Gegenstand ihrer Untersuchungen zur Isolierung neuer anti-TB-aktiver Substanzen gewählt. Zugleich entdeckten sie auch ein vom 3-Formyl-6-hydroxycarbazol (**117**) abgeleitetes Derivat, welches analog zum Glycomaurrol (**119**) am C-5-Kohlenstoffatom prenyliert ist. Sie nannten es in Anlehnung zum Pflanzennamen Micromelin (**5**) (Abbildung 21). Wie sich in anschließenden

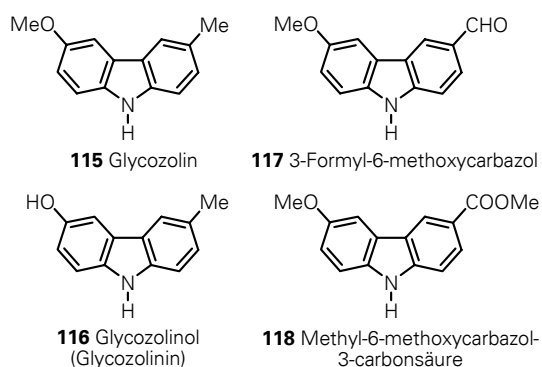


Abbildung 20: 6-oxygenierte Carbazolalkaloide

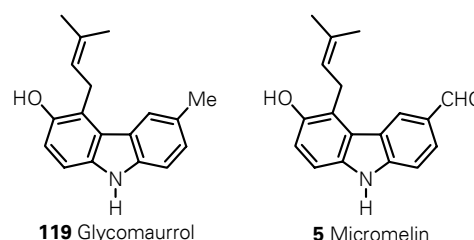


Abbildung 21: prenylierte 6-oxygenierter Carbazole

Untersuchungen herausstellte, ist das Micromelin (**5**) gegen das *Mycobacterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose, aktiv.^[10]

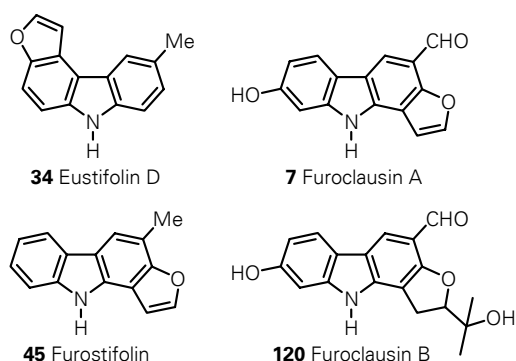
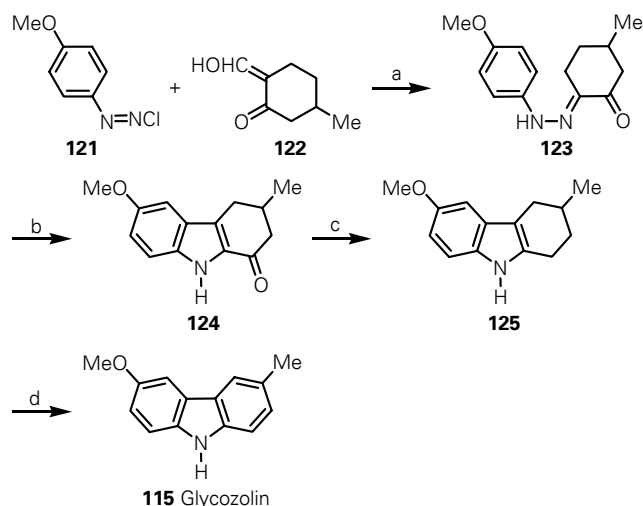


Abbildung 22: natürlich vorkommende Furocarbazol-Alkaloide

Das strukturell sehr interessante Carbazolalkaloid Eustifolin D (**34**) leitet sich ebenfalls vom 3-Methyl-6-hydroxycarbazol (**116**) ab. Bisher konnten insgesamt nur vier Furocarbazole aus Pflanzen isoliert werden: ITO et al. isolierten 1990 aus der Wurzelrinde von *M. euchrestifolia* das Furostifolin (**45**) und dessen Regioisomer Eustifolin D (**34**)^[189], während WU und seine Mitarbeiter das Furoclausin A (**7**) und Furoclausin B (**120**) im Extrakt der Wurzelrinde von *C. excavata* entdeckten.^[190] Obwohl Furocarbazole synthetisch bereits hergestellt worden waren, gelang es bisher nur die Carbazolalkaloide Furostifolin (**45**) und Furoclausin A (**7**) totalsynthetisch herzustellen (Abbildung 22).^[73]

3.3.2 Bekannte Synthesen 6-oxygener Carbazolalkaloide

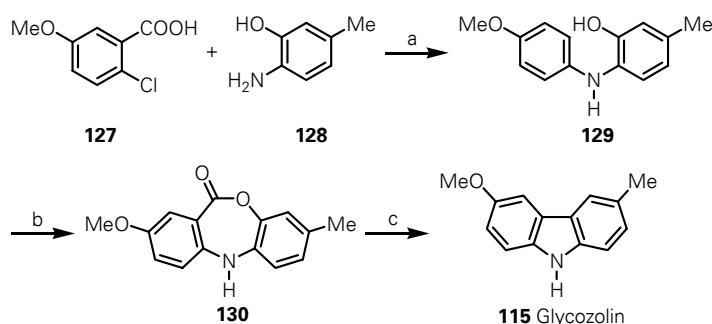


Schema 29 Reagenzien und Bedingungen: a) NaOAc, MeOH; b) HOAc, konz. HCl; c) (CH₂OH)₂, N₂H₄, KOH; d) Chloranil, Xylen

Die erste Totalsynthese des Glycozolin (**115**) stammt von CHAKRABORTY et al. aus dem Jahr 1966.^[191, 192] In einer verbesserten Synthesevariante setzten sie zunächst 2-Methoxybenzodiazoniumchlorid (**121**) mit 2-Hydroxymethyl-5-methylcyclohexanon (**122**) in einer JAPP-KLINGEMANN-Reaktion zum 4-Methylcyclohexan-1,2-dion-1-(4'-methoxy)phenylhydrazon (**123**) um. Das Hydrazon **123** cyclisierten sie in Anwesenheit von Essigsäure und konzentrierter Salzsäure zum 1-Oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxycarbazol (**124**), welches mit der HUANG-MINLON-Variante der WOLFF-KISHNER-Reduktion zum 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxycarbazol (**125**) reduziert wurde. Durch Dehydrierung mit Chloranil erhielten sie das Glycozolin (**115**). Zu den erzielten Ausbeuten machten sie keine Angaben (Schema 29).^[82] Im gleichen Jahr gelang auch CARRUTHERS die Synthese des Glycozolin (**115**). Er hatte das Alkaloid **115** durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht aus 4-Methoxy-*N-p*-tolylbenzenamin (**126**) erhalten.^[193] Die oxidative Cyclisierung von 4-Methoxy-*N-p*-

tolybenzenamin (**126**) mit elementarem Jod in einem Schmelzrohr bei 350 °C beschrieben 1976 BHATTACHARYYA et al. Die von ihnen erzielte Ausbeute ist ebenfalls nicht veröffentlicht worden.^[194]

Eine weitere Synthese des Glycozolin (**115**) hatten 1994 KUDAV et al. publiziert. Sie setzten 2-Chlor-5-methoxybenzoesäure (**127**) mit 2-Amino-5-methylphenol (**128**) mit Kupferpulver um und erhielten das 2-(4-Methoxyphenylamino)-5-methylphenol (**129**) in einer Ausbeute von 63%. Dieses cyclisierten sie mit

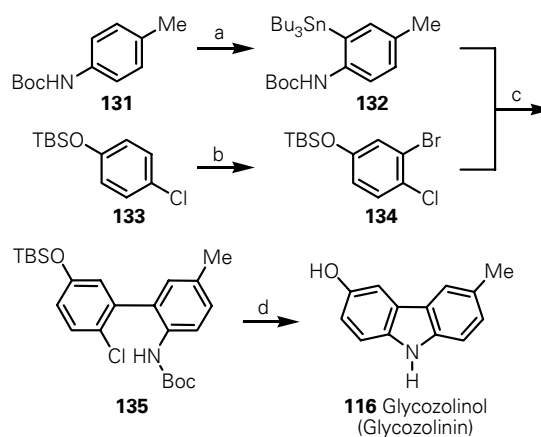


Schema 30 Reagenzien und Bedingungen: a) Cu-Pulver, Pentanol, 139 °C; b) PPE, CHCl_3 , 61 °C; c) Benzen, $h\nu$ (450 W)

Polyphosphorsäureethylester (PPE) zum Diarylaminester **130** (72%), welcher sich durch Bestrahlung (450 W) unter Abspaltung von Kohlendioxid zum Glycozolin (**115**) umwandelt (33%). Somit erhielten sie das Carbazolalkaloid **115** über drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 15% (Schema 30).^[195]

Die erste Synthese des Glycozolinols (Glycozolinin) (**116**) war 1984 von BHATTACHARYYA et al. publiziert worden. Sie folgten dem gleichen Weg, den bereits CHAKRABORTY et al. zur Synthese des Glycozolin (**115**) beschrieben hatten. Als Ausgangsstoffe wählten sie das 4-Hydroxybenzondiazoniumchlorid und 2-Hydroxymethylen-5-methylcyclohexanon (**122**) (vgl. Schema 29). Sie erhielten das Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) nach vier Stufen in einer Gesamtausbeute von nur 4%.^[184] Problematisch war vor allem die Dehydrierung des Tetrahydrocarbazols mit Palladium auf Aktivkohle, die lediglich eine Ausbeute von 8% erbrachte. BHATTACHARYYA demonstrierte später am Beispiel der Synthese des Glycozolin (**115**), dass Oxotetrahydrocarbazole mit Natrium und Kaliumhydroxid in Ausbeuten bis 80% zu den Carbazolen reduziert werden können.^[196]

Eine sehr interessante palladiumkatalysierte Synthese des Glycozolinols (Glycozolinin) (**116**) stammt von IWAO et al. Als Ausgangsstoff wählten sie am Stickstoff geschütztes *p*-Toluidin (**131**), welches sie durch *ortho*-Lithiierung und anschließender Umsetzung mit Bu_3SnCl in das Stannan **132** überführten. Dieses wurde anschließend in einer STILLE-Kupplung mit dem Bromid **134** umgesetzt, welches wiederum durch *ortho*-Lithiierung des (4-Chlorphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilans (**133**) und anschließender Bromierung erhältlich ist. Das synthetisierte Biphenyl **135** wandelten sie



Schema 31 Reagenzien und Reaktionsbedingungen: a) 1. $t\text{-BuLi}$, THF, -78 auf -20 °C, 2. Bu_3SnCl ; b) 1. $s\text{-BuLi}$, THF, -105 °C, 2. $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$; d) KNH_2 , NH_3 (l)

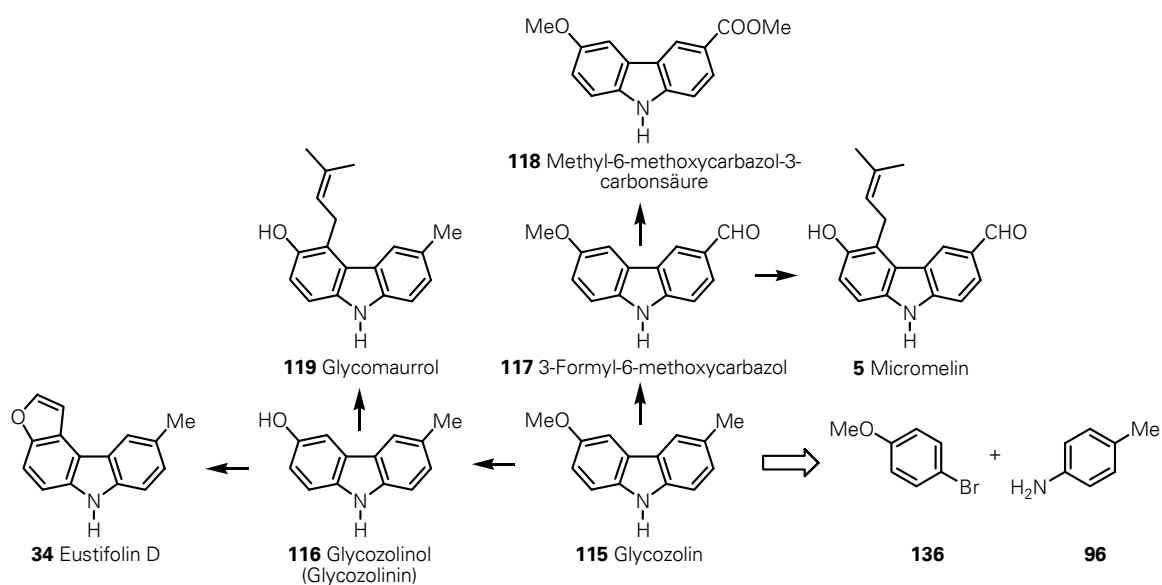
schließlich mit KNH_2 und Ammoniak in das Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) um. IWAO et al. erzielten nach vier Stufen eine Gesamtausbeute von 21 % (Schema 31).^[197]

Die erste Totalsynthese des 3-Formyl-6-methoxycarbazols (**117**) stammt von KAPIL et al. Sie stellten es durch Oxidation von 3-Methyl-6-methoxycarbazol (**115**) mit DDQ her.^[198] CHOWDHURY et al. synthetisierten das 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**117**) über eine Photoformylierung von 3-Methoxycarbazol, die mit einer Ausbeute von 11 % gelang.^[199]

3.3.3 Die palladiumkatalysierte Synthese 6-oxygenerter Carbazolalkaloide

Retrosynthetische Überlegungen

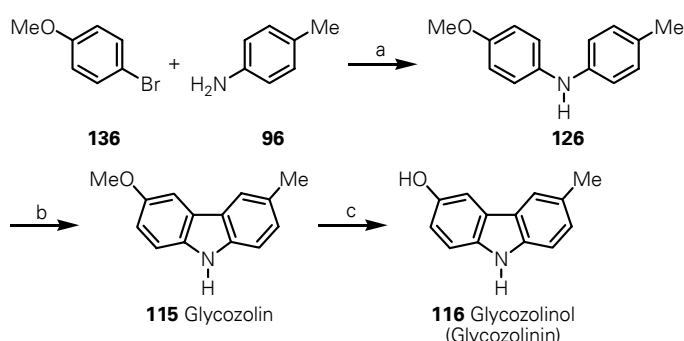
Retrosynthetisch lassen sich die 6-oxygenierten Carbazolalkaloide auf das 3-Methyl-6-methoxycarbazol (Glycozolin) (**115**) als zentrales Molekül zurückführen. Dieses kann aus *p*-Toluidin (**96**) und 1-Brom-4-methoxybenzen (**136**) über eine BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung mit anschließender Cyclisierung hergestellt werden (Schema 32).



Schema 32: Retrosynthese und Derivatisierung des Glycozolins (**115**): Aufbau 6-oxygenerter Carbazole

Synthese 6-oxygenerter Carbazolalkaloide

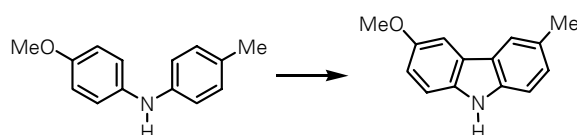
Das 4-Methoxy-*N*-*p*-tolylbenzenamin (**126**) kann auf unterschiedliche Weise hergestellt werden. Einen einfachen Zugang zu dieser Verbindung bietet die palladium(0)-katalysierte BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung von *p*-Toluidin (**96**) und 1-Brom-4-methoxybenzen (**136**).



Diese Reaktion ist bereits von URGOANKAR et al. beschrieben worden – sie erzielten eine Ausbeute von 77%.^[159]

Schema 33 Reagenzien und Bedingungen: a) 8 mol% *rac*-BINAP, 7 mol% Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, Toluol, 110 °C, 6 d (97%); b) 10 mol% Pd(OAc)₂, 2.5 Äq Cu(OAc)₂, Eisessig, 117 °C, 24 h (60%); c) 2 Äq BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C auf RT, 4 h (97%)

Die Ausbeuten lassen sich unter optimierten Reaktionsbedingungen auf 97% steigern und sind auch bei sehr großen Ansatzmengen hervorragend (47 mmol *p*-Toluidin (**96**); 82%). Zentrales Problem der Synthese des Glycozolins (**115**) war die palladium(II)-katalysierte Cyclisierung des Diarylamins **126**, da sich die Ausbeute am Carbazol **115** anfänglich nicht über 20% steigern ließ und neben Edukt nur Zersetzung beobachtet werden konnte. Nach einem Zersetzungsversuch des Glycozolins (**115**) (1.2 Äq Pd(OAc)₂, Eisessig 117 °C, 6 h) konnten lediglich 46% des Edukts **115** reisoliert werden. In folgender Tabelle sind einige Optimierungsversuche zusammengefasst (Tabelle 17).

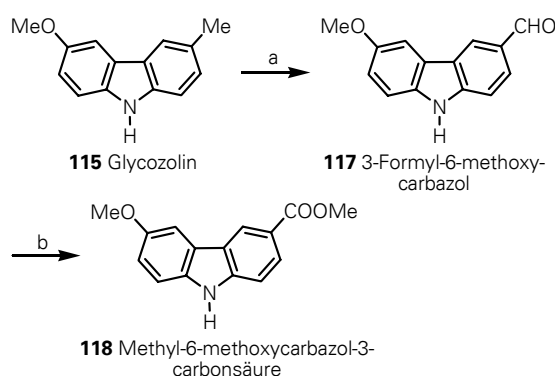


Eintrag	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	1.2 Äq	–	Eisessig, 117 °C, 6 h	23
2	1.2 Äq	–	MeCN, 80 °C, 5 d	21
3	10 mol%	2.5 Äq	Eisessig, 117 °C, 1 d	15
4	10 mol%	2.5 Äq	Eisessig, 117 °C, 18 h	26
5	10 mol%	2.5 Äq	MeCN, 50 - 80 °C, 5 d	21
6	10 mol%	2.5 Äq	1,4-Dioxan, 70 - 110 °C, 1 d	26
7	10 mol%	2.5 Äq	Eisessig, MW, 300 W, 130 °C, 2 h	32 (34 RA) ^{a)}
8	10 mol%	2.5 Äq	Eisessig, MW, 300 W, 130 °C, 3 h	51 (25 RA)
9	10 mol%	2.5 Äq	Eisessig, MW, 300 W, 130 °C, 4 h	44 (13 RA)
10	10 mol%	2.5 Äq	Eisessig, Pd(OAc) ₂ und Cu(OAc) ₂ in Siedehitze dazu, 117 °C, 1 d	60 (15 RA)

Tabelle 17: Optimierung der Cyclisierung zum Glycozolin **115**; a) RA = reisoliertes Startmaterial

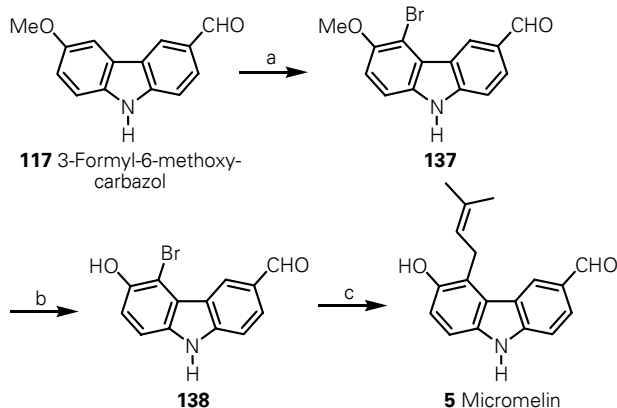
Die Variation des Lösungsmittels hat ebenso wenig Einfluss auf die Ausbeute, wie die Variation der Temperatur (Einträge 3-6). Durch den Einsatz der Mikrowelle konnte die Cyclisierung in etwas höheren Ausbeuten und kürzeren Reaktionszeiten durchgeführt werden, deren Einsatz bleibt aber auf kleine Ansatzgrößen beschränkt (Einträge 7-9). Da ein beachtlicher Vorteil der Mikrowelle in der verkürzten Aufwärmphase liegt, wurde $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in späteren Versuchen nicht von Anfang an der Reaktionslösung zugesetzt, sondern erst nach der Aufwärmphase. Dadurch war es gelungen, die Ausbeute der Cyclisierung des Diarylamins **126** zum Glycozolin (**115**) bis auf 60% zu steigern (Eintrag 10). Ein vollständiger Umsatz bedingt gleichzeitig niedrigere Ausbeuten. Nach zwei Stufen ist das Carbazol **115** mit einer Gesamtausbeute von 58% erhältlich. Das Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) kann durch anschließende Methyletherspaltung mit BBr_3 in Dichlormethan in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Gesamtausbeute: 56%, 3 Stufen) (Schema 33).

Das 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**117**) ist durch Oxidation der Methylgruppe des Glycozolins (**115**) mit



Schema 34: Reagenzien und Bedingungen: a) 4.2 Äq DDQ, MeOH, H_2O , RT, 85 min (76%); b) 5 Äq KCN, 26 Äq MnO_2 , MeOH, RT, 17 h (97%)

DDQ in wässrigem Methanol mit einer Ausbeute von 76% erhältlich (Gesamtausbeute: 44%, 3 Stufen).^[200-203] Der Aldehyd lässt sich mit Hilfe der COREY-Oxidation leicht in den Methylester umwandeln.^[204] Dazu wird das 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**117**) mit MnO_2 (Merck, Schuchardt) und KCN in Methanol versetzt. Man erhält die Methyl-6-methoxy-carbazol-3-carbonsäure (**118**) in einer Ausbeute von 97% (Gesamtausbeute: 43%, 4 Stufen) (Schema 34).



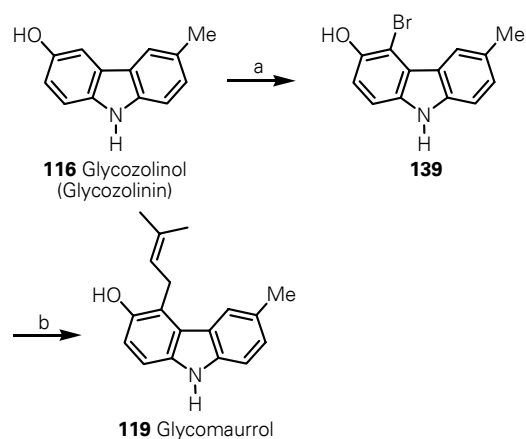
Schema 35 Reagenzien und Bedingungen: a) 1.1 Äq NBS, kat. HBr, MeCN, RT, 3 h (82%); b) 3.4 Äq BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C auf -20°C , 3 d (50%); c) 15 Äq $\text{Ni}(\text{COD})_2$, 10 Äq Prenylbromid, DMF, RT, 6 d, Glovebox (HPLC-Reinigung) (52%)

Das 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**117**) ist ein wichtiges Molekül für die Synthese des Micromelins (**5**). Das Micromelin (**5**) ist am C-5-Kohlenstoffatom prenyliert. Obwohl in der Literatur zahlreiche Prenylierungsmethoden bekannt sind, führten an Carbazolen nur wenige zum synthetischen Erfolg. Eine wichtige Methode ist die von WILKE.^[166-170] Die Prenylierung erfolgt durch Umsetzung eines Bromids mit einem zweikernigen Nickelkomplex (**117**), der *in situ* aus Prenylbromid (**116**) und [Bis(cycloocta-1,5-dien)]-

nickel(0) herstellbar ist. In einigen Synthesen war es auch gelungen, Chloride mit dem zweikernigen

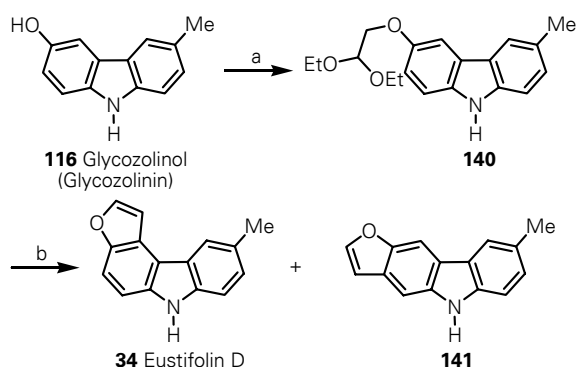
Nickel-Prenylkomplex **107** erfolgreich umzusetzen. Daher wurde zunächst in Analogie zur Synthese des 6-Chlorhyellazols (**41**) der 5-Chlor-6-methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**137a**) hergestellt. Eine Reaktion des Carbazolchlorids **137a** mit dem WILKE-Komplex war nicht festgestellt worden. Daraufhin wurde der 5-Brom-6-methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**137b**) durch selektive elektrophile Substitution des 3-Formyl-6-methoxycarbazols (**117**) mit *N*-Bromsuccinimid synthetisiert. Die anschließende Methyletherspaltung mit BBr_3 liefert den stark oxidations- und lichtempfindlichen 5-Brom-6-hydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**138**), welcher durch Reaktion mit dem Komplex **107** zum Micromelin (**5**) umgesetzt werden kann (Gesamtausbeute: 9%, 6 Stufen) (Schema 35). Auch hier kann Hydrodebromierung zu **115** beobachtet werden (etwa 30%). Da sich das Micromelin (**5**) an Kieselgel zersetzt, muss dessen Aufreinigung an einer Umkehrphasen-HPLC erfolgen.

Das Glycomaurrol (**119**), ein weiteres prenyliertes Carbazolalkaloid, wurde analog zum Micromelin (**5**) aufgebaut. Dazu wurde das Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) in einer elektrophilen Substitution mit *N*-Bromsuccinimid zum 4-Brom-6-methyl-9*H*-carbazol-3-ol (**139**) und anschließend mit dem WILKE-Komplex zum Glycomaurrol (**119**) umgesetzt.^[166-170] Die Umsetzung des 4-Brom-6-methyl-9*H*-carbazol-3-ols (**139**) mit dem Prenylkomplex **107** erwies sich allerdings als äußerst schwierig, da festgestellt wurde, dass sich während der Reaktion der



Schema 36 Reagenzien und Bedingungen: a) 1.1 Äq NBS, CH_2Cl_2 , RT, 6 h (45%); b) 14 Äq $\text{Ni}(\text{COD})_2$, 9 Äq Prenylbromid, DMF, RT, 6 d, Glovebox (HPLC-Reinigung) (25%)

zweikernige Komplex **107** recht schnell zersetzt. Im Komplex **107** liegt zwar Nickel(II) vor, die Farbe des zweikernigen Komplexes **107** ist jedoch rot. Im Gegensatz zur roten Reaktionsfarbe bei der Prenylierung des 5-Brom-6-methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyds (**138**) zum Micromelin (**5**) färbte sich die Reaktionsmischung hier grün. Dies ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass das Nickel nicht mehr am Prenylrest koordiniert vorliegt. Ausgehend vom 4-Brom-6-methyl-9*H*-carbazol-3-ol (**139**) lässt sich das Glycomaurrol (**119**) in einer Ausbeute von 25% herstellen (Gesamtausbeute: 6%, 5 Stufen) (Schema 36).



Schema 37 Reagenzien und Bedingungen: a) K_2CO_3 , 1,1 Äq **142**, DMF, 152 °C, 38 h (75%); b) 10w% Amberlyst 15, PhCl, 120 °C, 1 h (61%), nach HPLC-Reinigung: 48% **34**; 11% **141**

Auch das Eustifolin D (**34**) lässt sich ausgehend vom Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) in wenigen Stufen synthetisieren. Dazu wird zunächst das 3-(2,2-Diethoxy)-6-methyl-9H-carbazol (**140**) synthetisiert. Dieses ist leicht durch Umsetzung von Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) mit (2-Brom-1-diethoxy)ethan **142** unter den Bedingungen einer WILLIAMSON-Ethersynthese zugänglich. Die anschließende Cyclisierung zum Furocarbazol **34** erfolgt mit katalytischen Mengen des stark sauren Kationenaustauschers Amberlyst 15.^[205]

Man erhält das Eustifolin D (**34**) jedoch nicht selektiv, sondern im Gemisch mit dessen Regioisomer *iso*-Eustifolin D (**141**) im Verhältnis von 4.4:1 (48%:11%) zugunsten des Eustifolins D (**34**) nach Auftrennung mit Hilfe der HPLC. Obwohl das natürlich vorkommende Eustifolin D (**34**) als Öl beschrieben ist, erhält man das synthetische Produkt als Feststoff.^[189] Das Eustifolin D (**34**) ist somit über 5 Stufen in einer Gesamtausbeute von 20% erhältlich (Schema 37).

Eine neuartige Synthese von Benzofuranen publizierten SANZ et al. im Jahr 2005. Sie nutzten die SONOGASHIRA-Kupplung, um zunächst in *ortho*-Stellung zu einer Hydroxyfunktion ein Alkin aufzubauen, welches unter den gewählten Reaktionsbedingungen spontan zum Benzofuran cyclisiert.^[206] Die Alkinylierung von 4-Brom-6-methyl-9H-carbazol-3-ol (**139**) mit Ethynyltrimethylsilan und katalytischen Mengen $(PPh_3)_4Pd$ war jedoch nicht erfolgreich.

3.3.4 6-Oxygenierte Carbazole: Zusammenfassung und Vergleich spektroskopischer Daten

Im Rahmen des Projekts zur Synthese 6-oxygenerter Carbazolalkaloide konnten drei verbesserte Synthesen (Glycozolin (**115**), Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) und 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**117**)) sowie vier erste Totalsynthesen (Methyl-6-methoxycarbazol-3-carbonsäure (**118**), Glycomaurrol (**119**), Micromelin (**5**) und Eustifolin D (**34**)) vollendet werden. Insbesondere der schnelle Zugang zum Glycozolin (**115**) als zentralem Molekül für weitere Transformationen über eine BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung und anschließende palladium(II)-katalysierte Carbazolcyclisierung macht die Synthese der 6-oxygenierten Carbazole attraktiv. Das Glycozolin (**115**) ist in nur zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 58% herstellbar.

Da das Eustifolin D (**34**) nicht selektiv hergestellt werden konnte, wäre es wünschenswert, eine selektive Synthesemethode zur Anellierung des Furanrings zu entwickeln. Zwar war die Alkinylierung des Bromcarbazols **139** mit Hilfe der SONOGASHIRA-Kupplung misslungen, jedoch könnte diese Reaktion in weiterführenden Experimenten optimiert werden.

Sehr wichtig ist die Entwicklung neuer Prenylierungsmethoden, um Prenylcarbazole in guten Ausbeuten herstellen zu können. Ein wesentlicher Vorteil der Prenylierungsvariante mit Hilfe des zweikernigen WILKE-Komplexes **107** ist die breite Akzeptanz acider Gruppen. So gelingt die Substitution auch an Carbazolen mit freien Hydroxyfunktionen. Jedoch ist der Einsatz des Komplexes **107** aufgrund der sehr hohen Giftigkeit der zur Synthese benötigten Nickelverbindungen äußerst kritisch.

Erstmals konnte das Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**) mit Hilfe von NMR-Daten vollständig charakterisiert werden. BHATTACHARYYA et al. hatten allerdings zu dem von ihnen isolierten Glycozolinol (**116**) einige ^1H NMR-Daten veröffentlicht.^[184] Ein direkter Vergleich ist aber nicht so einfach möglich, da sie das natürliche Glycozolinol (**116**) in CDCl_3 vermessen haben, das synthetische Alkaloid **116** jedoch nur sehr schlecht in CDCl_3 löslich ist.

Ähnlich verhält es sich mit Glycomaurrol (**119**). Das NMR-Spektrum dieses Naturstoffs war von den Isolierern in CDCl_3 aufgenommen worden.^[188] Das synthetische Carbazol ist jedoch nur schlecht in CDCl_3 löslich und wurde daher in Aceton- D_6 vermessen.

Die spektroskopischen Daten aller in diesem Projekt hergestellten synthetischen Carbazolalkaloide stimmen mit denen der natürlich vorkommenden Alkaloide überein. In den folgenden Tabellen sind die ^1H NMR-Spektren der synthetischen Naturstoffe denen der natürlichen Carbazole gegenübergestellt.

Proton von C-Atom Nr.	^1H NMR Literatur ^[112] (Aceton- D_6)	^1H NMR gefunden (Aceton- D_6)	^1H NMR Literatur ^[181] (CDCl_3)	^1H NMR gefunden (CDCl_3)
H-1	7.56 (d, $J = 8.4$ Hz)	7.41 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.275 (d, $J = 8.2$ Hz)	7.275 (d, $J = 8.2$ Hz)
H-2	7.35 (d, $J = 8.4$ Hz)	7.22 (d, $J = 8.2$ Hz)	7.21 (d, $J = 8.2$ Hz)	7.22 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz)
3 Me	2.65 (s)	2.51 (s)	2.54 (s)	2.52 (s)
4-H	8.05 (s)	7.91 (m)	7.82 (br s)	7.83 (s)
5-H	7.82 (s)	7.67 (d, $J = 2.5$ Hz)	7.52 (d, $J = 2.5$ Hz)	7.53 (d, $J = 2.5$ Hz)
6 OMe	4.06 (s)	3.92 (s)	3.91 (s)	3.92 (s)
7-H	7.19 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.04 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz)	7.03 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz)	7.16 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz)
8-H	7.54 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.39 (d, $J = 8.2$ Hz)	7.23 (d, $J = 8.9$ Hz)	7.279 (d, $J = 8.8$ Hz)
9 NH	10.20 (br s)	10.02 (br s)	7.78 (br s)	–

Tabelle 18: 500 MHz ^1H NMR-Daten vom Glycozolin (**115**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[184] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	~7.8 (d, 2 H, aromatische Protonen)	–	7.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz)
H-2	6.85–7.20 (m, 4 H, aromatische Protonen)	–	7.34 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz)
3 Me	2.5 (s, 3 H)	2.50 (s, 3 H)	2.92 (s)
4-H	~7.8 (d, 2 H, aromatische Protonen)	7.77 (br s, 2 H)	7.82 (m)
5-H	6.85–7.20 (m, 4 H, aromatische Protonen)	7.45 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz)	7.52 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz)
6 OH	11.1 (br s)	–	7.91 (s)
7-H	~7.8 (d, 2 H, aromatische Protonen)	6.94 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz)	6.98 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4 Hz)
8-H	6.85–7.20 (m, 4 H, aromatische Protonen)	7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.19 (dd, <i>J</i> = 8.2, 0.9 Hz)
9 NH	8.81 (br s)	–	9.91 (br s)

Tabelle 19: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**)

Smp.: Glycozolinol (**116**): 230 °C^[184]

Smp.: Glycozolinin (**116**): 231-232 °C^[185]

Smp.: synthetisches Glycozolinol (Glycozolinin) (**116**): 228 – 229 °C

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[112] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)	¹ H NMR Literatur ^[187] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (CDCl ₃)
H-1	7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz)	7.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)
H-2	7.92 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz)	7.96 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz)	7.96 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.5 Hz)	7.94 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz)
3 CHO	10.06 (s)	10.10 (s)	10.10 (s)	10.08 (s)
4-H	8.66 (br s)	8.72 (m)	8.58 (br s)	8.56 (s)
5-H	7.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz)	7.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz)	7.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz)	7.58 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz)
6 OMe	3.90 (s)	3.95 (s)	3.95 (s)	3.93 (s)
7-H	7.10 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz)	7.14 (d, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz)	7.13 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz)	7.12 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz)
8-H	7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.39 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)	7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)
9 NH	10.72 (br s)	10.76 (br s)	8.41 (br s)	8.44 (br s)

Tabelle 20: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom 3-Formyl-6-methoxycarbazol (**117**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[112] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR Literatur ^[187] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	7.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-2	8.27 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz)	8.04 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz)	8.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz)
3 COOMe	4.03 (s)	3.93 (s)	3.96 (s)
4-H	8.93 (br s)	8.80 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz)	8.83 (m)
5-H	7.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	7.84 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz)	7.87 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz)
6 OMe	3.96 (s)	3.91 (s)	3.94 (s)
7-H	7.18 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz)	7.09 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz)	7.12 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz)
8-H	7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.47 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)	7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)
9 NH	10.36 (br s)	10.60 (br s)	10.59 (br s)

Tabelle 21: 500 MHz ¹H NMR-Daten der Methyl-6-methoxycarbazol-3-carbonsäure (**118**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[10] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	7.596 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.5 Hz)	7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-2	7.913 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz)	7.95 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz)
3 CHO	10.054 (s)	10.09 (s)
4-H	8.648 (dd, <i>J</i> = 1.6, 0.5 Hz)	8.69 (s)
6 OH	7.990 (br s)	8.03 (s)
7-H	7.114 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
8-H	7.293 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.33 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
9 NH	10.666 (br s)	10.70 (br s)
1'	4.023 (dq, <i>J</i> = 6.5, 1.3, 0.4 Hz)	4.07 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz)
2'	5.322 (dq, <i>J</i> = 6.5, 1.5, 1.2 Hz)	5.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz)
4'	1.991 (tdq, <i>J</i> = 1.5, 0.4, 0.4 Hz)	2.03 (s)
5'	1.688 (tdq, <i>J</i> = 1.3, 1.2, 0.4 Hz)	1.72 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz)

Tabelle 22: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Micromelin (**5**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[188] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	6.95 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-2	7.13 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.20 (m)
3 Me	2.52 (s)	2.51 (s)
4-H	7.93 (br s)	7.95 (s)
6 OH	4.87 (br s)	9.94 (br s)
7-H	7.19-7.31 (m)	7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz)
8-H	7.19-7.31 (m)	7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
9 NH	7.82 (br s)	7.70 (s)
1'	5.40 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz)	5.37 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz)
2'	3.99 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz)	4.01 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz)
4'	1.95 (s)	1.98 (s)
5'	1.76 (s)	1.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz)

Tabelle 23: 500 MHz ¹H NMR Daten vom Glycomaurrol (**119**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[189] (CDCl ₃)	¹ H NMR gefunden (CDCl ₃)
H-1	7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.36 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz)
H-2	7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz)	7.26 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz)
3 Me	2.58 (s)	2.59 (s)
4-H	7.97 (br s)	7.98 (s)
7-H	7.58 (dd, <i>J</i> = 8.7, 0.7 Hz)	7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)
8-H	7.35 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)	7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)
9 NH	8.12 (br s)	8.03 (br s)
2'	7.32 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.7 Hz)	7.33 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.4 Hz)
3'	7.81 (d, <i>J</i> = 2.0)	7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz)

Tabelle 24: 500 MHz ¹H NMR Daten vom Eustifolin D (**34**)

3.4 SYNTHESE 2,7-DIOXYGENIERTER CARBAZOLALKALOIDE^[72]

3.4.1 Isolierung

Das strukturell einfachste vom 3-Methylcarbazol (**20**) abgeleitete 2,7-dioxygenierte Carbazolalkaloid, das 3-Formyl-2,7-dimethoxy-carbazol (7-Methoxy-*O*-methylnukonal) (**2**), isolierten LANGE et al. 1990 zusammen mit drei weiteren 2,7-dioxygenierten Carbazolalkaloiden aus dem Ethanol-extrakt der Wurzel von *Murraya siamensis*.^[207] In der Thailändischen Medizin wird AIDS-Patienten ein Whiskeyextrakt aus den Wurzeln und Rhizomen von *Clausena excavata* zur Bekämpfung dieser Krankheit verabreicht. Erst kürzlich, 2005, untersuchten

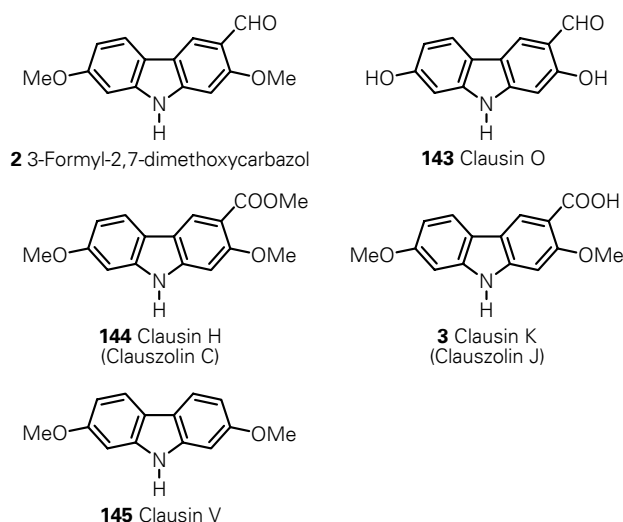
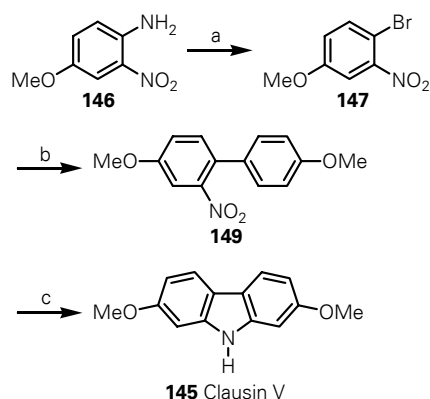


Abbildung 23: 2,7-Dioxygenierte Carbazolalkaloide

Thailändische Wissenschaftler die Pflanze auf enthaltene anti HIV-aktive Substanzen. Dabei entdeckten sie ebenfalls das 3-Formyl-2,7-dimethoxy-carbazol (**2**), welches im Syncytium Assay mit einem EC_{50} Wert von 29.1 μ M als eindeutig anti-HIV-aktiv identifiziert werden konnte.^[208] Wu und seine Mitarbeiter isolierten 1996 aus dem Methanol-extrakt der Wurzelrinde von *C. excavata* neben einer Vielzahl weiterer Carbazole und Coumarine ebenfalls das 3-Formyl-2,7-dimethoxycarbazol (**2**) zusammen mit dem korrespondierenden Methylester, Clausin H (**144**) und der korrespondierenden Carbazolcarbon-säure, dem Clausin K (**3**).^[107] Den gleichen Methylester und die gleiche Carbazolcarbonsäure konnten auch ITO et al. aus *C. excavata* isolieren, sie nannten die Verbindungen jedoch entsprechend ihrer Nomenklatur Clauszolin C (**144**) bzw. Clauszolin J (**3**).^[154, 209] Später wurden das Clausin H (Clauszolin C) (**144**) und Clausin K (Clauszolin J) (**3**) auch aus *C. harmandiana* isoliert.^[210] YENJAI et al. stellten fest, dass das Clausin H (Clauszolin C) (**144**) antiplasmodische Aktivität gegen das *Plasmodium falciparum*, dem Verursacher der Malaria tropica, besitzt.^[210] 2003 wiesen SUNTHITIKAWINSAKUL et al. die Wirksamkeit des Clausins K (Clauszolin J) (**3**) gegen das *Mycobacterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose, nach.^[12]

Eine besonders interessante Struktur besitzt das Clausin V (**145**), welches Wu und seine Mitarbeiter 1999 aus dem Aceton-extrakt der Wurzel von *C. excavata* zusammen mit dem Clausin O (**143**) und einer Vielzahl weiterer Clausin isolieren konnten. Das Clausin V (**145**) besitzt eine C_5 -Symmetrie. Als 3-Demethylcarbazol ist es ein wichtiges Intermediat der Carbazolbiogenese (Abbildung 23).^[108]

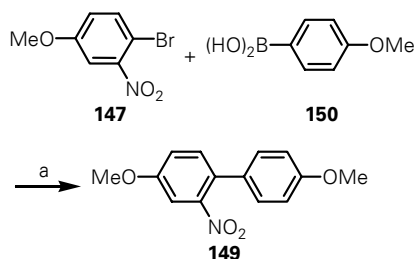
3.4.2 Bekannte Synthesen 2,7-dioxygenerter Carbazolalkaloide



Schema 38 Reagenzien und Bedingungen: a) 1. HBr, NaNO₂, 0 °C auf RT; 2. CuBr, HBr, Rückfluss (74%); b) **148**, Cu, 200-220 °C (52%); c) P(OEt)₃, Rückfluss (81%)

Die erste Totalsynthese des 2,7-Dimethoxycarbazols (**145**) stammt von RAJ et al. aus dem Jahre 1976.^[211] Damals war diese Substanz als Naturstoff noch nicht bekannt; als symmetrisches Carbazol für die Herstellung von Polymeren ist sie aber hoch interessant. Carbazole enthaltende Polymere sind vor allem wegen ihrer elektrischen und photoelektrischen Eigenschaften von besonderer Bedeutung. Die Synthese des 2,7-Dimethoxycarbazols (**145**) von RAJ et al. wurde von HSIEH et al.^[212] und DOBARRO et al.^[213] optimiert. Sie setzten das kommerziell erhältliche 4-Methoxy-2-nitrobenzenamin (**146**) durch Diazotierung und anschließende Substitution zum 1-Brom-4-methoxy-2-nitrobenzen (**147**) um.

In der darauffolgenden ULLMANN-Kupplung wird dieses mit *p*-Iodanisol (**148**) zum 1-Nitro-4,4'-dimethoxybiphenyl (**149**) verknüpft. Durch Cyclisierung des Nitroaromaten **149** in einer CADOGAN-Synthese mit Triethylphosphit erhielten sie das 2,7-Dimethoxycarbazol (**145**) in einer Gesamtausbeute von 31% (Schema 38).



Schema 39 Reagenzien und Bedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, Benzen, 78 °C (90%)

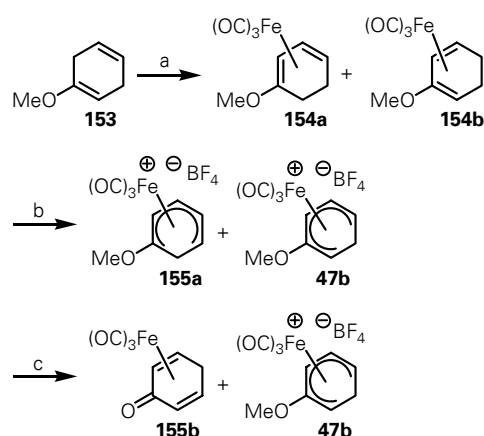
Einen vergleichbaren Weg gingen auch ZOTTI et al., sie synthetisierten das Biphenyl **149** nicht über die ULLMANN-Kupplung, sondern über eine palladium(0)-katalysierte SUZUKI-Kupplung, ausgehend von der 4-Methoxyphenylboronsäure (**150**) und dem 1-Brom-4-methoxy-2-nitrobenzen (**147**). Die Cyclisierung des erhaltenen Biphenyls **149** zum Carbazol **145** erfolgte über die Methode von CADOGAN (Schema 39).^[214]

Synthesen der anderen hier beschriebenen 2,7-dioxygenierten Carbazolalkaloide sind bisher nicht publiziert worden.

3.4.3 Die eisenvermittelte Synthese 2,7-dioxygenerter Carbazolalkaloide

Zur Synthese der 2,7-dioxygenierten Carbazolalkaloide 7-Methoxy-*O*-methylmukonal (**2**), Clausin H (Clauszolin C) (**144**), Clausin K (Clauszolin J) (**3**) und Clausin O (**143**) wurde eine sehr effektive eisenvermittelte Synthese entwickelt. Das 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**), als Stammverbindung, kann retrosynthetisch auf das 2-MethoxyEisenkomplexsalz **47b** und das 3-Methoxy-4-methylbenzenamin (**152**) zurückgeführt werden.

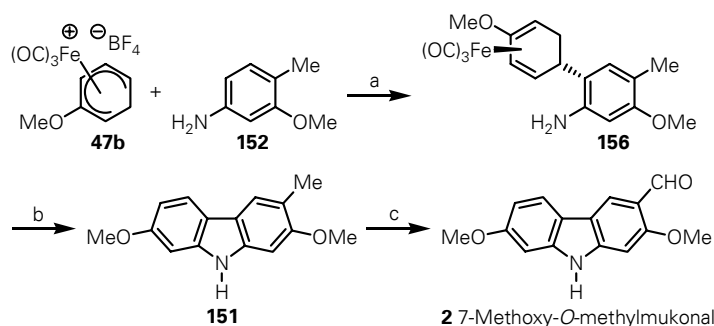
Das 2-Methoxyeisenkomplexsalz **47b** kann ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1-Methoxycyclohexa-1,4-dien (**153**) in einer katalytischen Komplexierung mit dem Katalysator **68** und Pentacarbonyleisen hergestellt werden. Durch anschließende Reaktion der beiden erhaltenen Komplexregioisomere **154a** und **154b** mit Triphenylcarbeniumtetrafluoroborat **50** erhält man die beiden Eisenkomplexsalze **155a** und **47b**. Die Trennung der isomeren Eisenkomplexsalze erfolgt durch Hydrolyse.



Schema 40 Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Fe}(\text{CO})_5$, **68**, 1,4-Dioxan, 101 °C, 5 d (80%); b) **50**, CH_2Cl_2 , RT, 1h, (100%); c) H_2O , 100 °C, 2 h (34% **47b**)

Während unter den wässrigen Bedingungen das Eisenkomplexsalz **47b** weitestgehend stabil bleibt, hydrolysiert das Eisenkomplexsalz **155a** zum Eisenkomplex **155b**. Durch Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether kann der Komplex **155b** vom gewünschten Eisenkomplexsalz **47b** entfernt werden. Da in der nachfolgenden nukleophilen Substitution Wasser stört, empfiehlt es sich, das am Hochvakuum sorgfältig getrocknete Eisensalz **47b** in einem Gemisch aus Acetonitril und Dichlormethan erneut zu lösen und über MgSO_4 nachzutrocknen. Durch Ausfällen in Diethylether kann der Komplex **47b** schließlich in reiner Form erhalten werden (Schema 40).^[215]

Das Eisenkomplexsalz **47b** wird in einer elektrophilen Substitutionsreaktion mit dem 3-Methoxy-4-methylbenzenamin (**152**), welches durch Hydrierung mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle aus 2-Methoxy-1-methyl-4-nitrobenzen quantitativ herstellbar ist, zum Eisenkomplex **156** umgesetzt. Die Synthese des

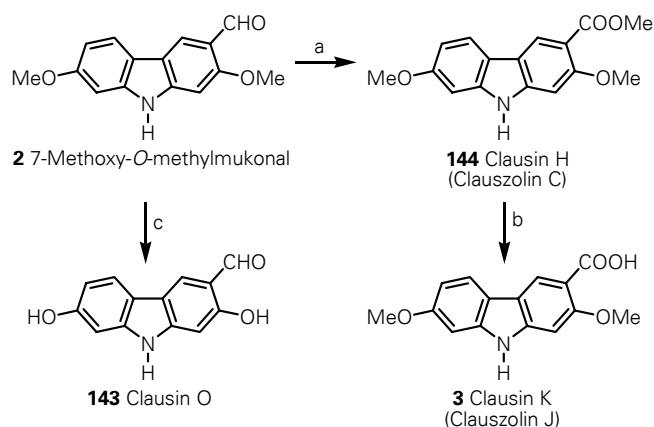


Schema 41 Reagenzien und Bedingungen: a) MeCN, RT, 4.5 h (76%); b) 2.6 Äq I_2 , Pyridin, 90 °C, 5.5 h (68%); c) 4.2 Äq DDQ, MeOH, H_2O , RT, 80 min (67%)

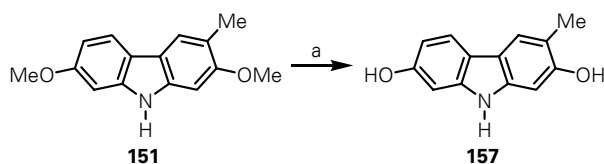
Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4-methoxyphenyl)-2-methoxycyclohexa-1,3-dien]eisens, ausgehend vom 3-Methoxybenzenamin (**160**) und dem Eisenkomplexsalz **47b**, welches durch oxidative Cyclisierung in das Clausin V (**145**) überführbar wäre, gelang nicht. Durch die oxidative eisenvermittelte Cyclisierung des Komplexes **156** mit Jod in Pyridin an Luft erhält man das 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9H-carbazol (**151**). Dabei wird zunächst der Eisenkomplex **156** durch das Jod oxidiert, worauf der intramolekulare Angriff der Aminofunktion am Terminus des gebildeten Tricarbonyl[(1-5- η)]cyclohexadienyl]eisenrestes erfolgt und eine neue C–N-Bindung, somit das Tricarbonyl[(1-4- η)-2,7-dimethoxy-6-methyl-9H-[4a,9a]dihydrocarbazol]eisen, entsteht. Dieses oxidiert unter den Reaktionsbedingungen zum Carbazol **151**, welches spontan demetalliert. Jod hatte sich bereits in der eisenvermittelten Totalsynthese des Furostifolins (**45**) und Furoclausins A (**7**) als hervorragendes Oxidationsmittel in deren oxidativem

Cyclisierungsschritt bewährt. Die Methylgruppe des 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazols (**151**) kann mit DDO erfolgreich und in guten Ausbeuten im wässrigen Methanol zum Aldehyd oxidiert werden. Das 7-Methoxy-*O*-methylmukonal (**2**) ist somit als wichtiges zentrales Molekül für weitere biomimetische Transformationen in drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 35% herstellbar (Schema 41).

Das 7-Methoxy-*O*-methylmukonal (**2**) kann quantitativ über die COREY-Oxidation mit MnO₂ und KCN in



Schema 42 Reagenzien und Bedingungen: a) 30 Äq MnO₂, 4.5 Äq KCN, RT, 16 h (100%); b) KOH, EtOH, 78 °C, 3 h (53%); c) 4.2 Äq BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C auf -30 °C, 3 d (68%)



Schema 43 Reagenzien und Bedingungen: a) 3 Äq BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C auf RT, 4 h (99%)

Das 3-Methyl-9*H*-carbazol-2,7-diol (**157**) haben KAPIL et al. bereits zur Klärung der Struktur des DL-*O*-Methylmahanines synthetisiert. Sie publizierten allerdings keine spektroskopischen Daten.^[216]

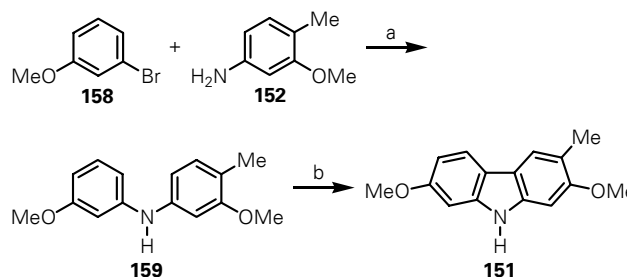
3.4.4 Die palladiumkatalysierte Synthese 2,7-dioxygenerter Carbazolalkaloide

Die Synthese des 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazols (**151**), einer für die Derivatisierung 2,7-dioxygenerter Carbazolalkaloide sehr wichtigen Verbindung, ist über die eisenvermittelte Carbazolsynthese in guten Ausbeuten möglich. Dennoch ist die Synthese relativ lang, da die Herstellung des Eisenkomplexsalzes **47b** nicht ganz trivial ist. Außerdem ist die Synthese des Clausins V (**145**) über den Eisenweg nicht möglich. Daher wurde zur Synthese des 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazols (**151**) und des Clausins V (**145**) eine palladium(II)-katalysierte Synthesevariante entwickelt.

Methanol zum Clausin H (Clauszolin C) (**144**) oxidiert werden. Die anschließende Hydrolyse des Esters ergibt das Clausin K (Clauszolin J) (**3**). Damit ist das Clausin K (Clauszolin J) (**3**) ausgehend vom Eisenkomplexsalz **47b** in fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 18% erhältlich. Ausgehend vom 7-Methoxy-*O*-methylmukonal (**2**) kann durch doppelte Methyletherspaltung mit BBr₃ das Clausin O (**143**) synthetisiert werden (Schema 42).

Für Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung 2,7-dioxygenerter Carbazole wurde das strukturell sehr einfache 3-Methyl-9*H*-carbazol-2,7-diol (**157**) durch doppelte Methyletherspaltung des 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazols (**151**) mit BBr₃ in Dichlormethan synthetisiert.

In einer BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung mit katalytischen Mengen Palladium(0) kann das 1-Brom-3-methoxybenzen (**158**) mit 3-Methoxy-4-methylbenzenamin (**152**) in sehr guten Ausbeuten zum 3-Methoxy-*N*-(3-methoxy-4-methylphenyl)benzenamin (**159**) umgesetzt werden. Die Cyclisierung des 3-Methoxy-*N*-(3-methoxy-4-methylphenyl)benzamins (**159**) zum 2,7-Di-



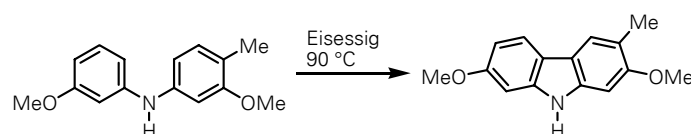
Schema 44 Reagenzien und Bedingungen: a) 6 mol% Pd(OAc)₂, 5 mol% *rac*-BINAP, Cs₂CO₃, Toluol, 111 °C (85%); b) 10 mol% Pd(OAc)₂, 10 mol% Cu(OAc)₂, Eisessig, 90 °C, 5 h (67%)

methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) mit stöchiometrischen Mengen Pd(OAc)₂ ergibt nur mäßige Ausbeuten. Die hohe Empfindlichkeit des Produkts gegenüber dem stark oxidierenden Palladium(II)-Salz konnte in einem Zersetzungsversuch in Eisessig bei 117 °C gezeigt werden. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden konnten nur 25% des Edukts isoliert werden. Ein ähnliches Resultat wurde bereits bei Zersetzungsversuchen mit dem 2-Methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**98**) und dem 3-Methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**115**) beobachtet (Schema 44).

Umfangreiche Untersuchungen zur C–H-Aktivierung von Diarylaminen mit Palladium(II)-Salzen haben bereits KNÖLKER und ÅKERMARK durchgeführt. ÅKERMARK und seine Mitarbeiter zeigten 1975, dass sich Diphenylether, Diphenylamine, Benzophenone und Benzanilide mit stöchiometrischen Mengen Pd(OAc)₂ zu den entsprechenden cyclisierten Produkten umsetzen lassen.^[217] KNÖLKER et al. gelang die erfolgreiche Herstellung eines 7-Deoxyprekinamycin-Isomers, eines Indolochinons, mit Hilfe stöchiometrischer Mengen Pd(OAc)₂, ausgehend von einem 2-Anilino-1,4-naphthochinon.^[88] Die ersten Versuche mit katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ führten KNÖLKER et al. bei der Cyclisierung von Carbazolchinonen durch.^[89] Die Reaktion erfolgte unter Argon; als Reoxidanz setzten sie aber nur 1.1 Äquivalente Cu(OAc)₂ (1 Elektronenüberträger) ein. Sie wiesen aber nach, dass die Reoxidation des Palladiums(0) mit Cu(OAc)₂ möglich ist. Intensivere Untersuchungen zur Cyclisierung von 2-Arylamino-1,4-benzochinonen mit Pd(OAc)₂ und Cu(OAc)₂ führten FRÖHNER et al. durch.^[173] Sie entdeckten, dass eine Cyclisierung mit katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ und stöchiometrischen Mengen Cu(OAc)₂ an der Luft möglich ist. *tert*-Butylhydroperoxid, als neuartiges Reoxidanz von Pd(OAc)₂ in der Carbazolsynthese, verwendeten ÅKERMARK et al. zur Cyclisierung von 2-Arylamino-1,4-benzochinonen. In späteren Untersuchungen gelang ihnen auch die Cyclisierung von Diarylaminen zu Carbazolen. Sie stellten fest, dass die Cyclisierung von 2-Arylamino-1,4-benzochinonen aufgrund deren palladiumkoordinierender Eigenschaften leichter durchzuführen ist. Zur Cyclisierung von Diarylaminen empfehlen sie daher den Einsatz des aktiveren Pd(TFA)₂. In diesen Experimenten setzten sie als Reoxidanz Sn(OAc)₂ in einer Sauerstoffatmosphäre ein. Damit war ihnen erstmals gelungen, das Prinzip der WACKER-Oxidation zur C–H-Aktivierung von Diarylaminen für den Aufbau des Carbazolgerüsts zu nutzen. Ihnen war jedoch auch die Cyclisierung von 2-Arylamino-1,4-benzochinonen mit katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ und Sauerstoff als Reoxidanz gelungen.^[90] In neuen Publikationen zur

C–H-Aktivierung mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ findet man verschiedene Möglichkeiten der Reoxidation des Palladiums(0). YAKOTA et al. beispielsweise nutzten eine neuartige Molybdovanadophosphorsäure^[218], während GONCALVES et al. $\text{M}(\text{OAc})_2$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Co}, \text{Mn}$) oder *p*-Benzochinon einsetzten.^[219]

Da in Zersetzungsversuchen immer wieder festgestellt wurde, dass sich Carbazole aufgrund des starken oxidativen Potentials des Palladiums(II) zersetzen, ist das Entwickeln milderer Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung von Diarylaminen sehr erstrebenswert. Die Ergebnisse zur Optimierung der Katalysebedingungen zur Cyclisierung des 3-Methoxy-*N*-(3-methoxy-4-methylphenyl)benzenamins (**159**) zum 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) sind in Tabelle 25 zusammengefasst.



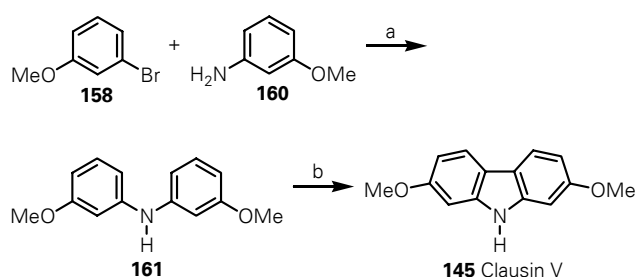
Eintrag	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Reoxidanz	Reaktionsbedingungen		Ausbeute (%)	TON ^{c)}
1	1.2 eq	–	Argon	2 h	55	–
2	10 mol%	2.5 Äq $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Luft	2 d	62	6.2
3	10 mol%	2.5 Äq BC ^{a)}	Luft	3 h	Zersetzung	–
4	10 mol%	2.5 Äq TBHP ^{b)}	Luft	3 h	Zersetzung	–
5	10 mol%	10 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	O_2	6 h	55	5.5
6	5 mol%	10 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	O_2	8 h	54	10.8
7	5 mol%	5 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	O_2	8 h	54	10.8
8	1 mol%	5 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	O_2	20 h	45	45
9	–	10 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	O_2	24 h	77 RA ^{d)}	–
10	10 mol%	–	O_2	12 h	23	2.3
11	10 mol%	10 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Luft	5 h	67	6.7
12	10 mol%	10 mol% $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Luft	6 h	65	6.5
13	5 mol%	10 mol% $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Luft	5 h	55	11
14	10 mol%	10 mol% $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	O_2	5 h	54	5.4

Tabelle 25: Entwicklung einer neuen Pd(II)-katalysierten Cyclisierung des Diarylamins **159** zum Carbazol **151**; a) BC = 1,4-Benzochinon; b) TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid; c) TON = turnover number; d) RA = reisoliertes Ausgangsmaterial

Während die Cyclisierung des 3-Methoxy-*N*-(3-methoxy-4-methylphenyl)benzenamins (**159**) zum 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) durch Einsatz stöchiometrischer Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ unter Argon mit einer Ausbeute von 55% gelingt (Eintrag 1), verläuft die katalytische Cyclisierung mit 10 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 2.5 Äquivalenten $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ an der Luft besser. Die Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung ist jedoch sehr viel länger (Eintrag 2). Auch mit geringeren Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ findet eine

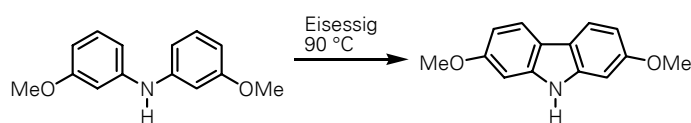
Katalyse statt (Einträge 6 und 7). Bei Einsatz von 1 mol% Pd(OAc)₂ und 5 mol% Cu(OAc)₂ unter Sauerstoff kann sogar eine turnover number von 45 erreichen (Eintrag 8). Bereits ÅKERMARK zeigte, dass sich Diarylamine mit Pd(OAc)₂ in einer Sauerstoffatmosphäre cyclisieren lassen.^[90] Dies konnte zwar bestätigt werden, jedoch wurde hier kaum eine Katalyse festgestellt (Eintrag 10). Mit reinem Cu(OAc)₂ findet keine Cyclisierung, sondern zunehmende Zersetzung statt (Eintrag 9). Nach 24-stündiger Reaktionszeit isoliert man 77% des Edukts. *p*-Benzochinon und *tert*-Butylhydroperoxid hatten sich hier als Reoxidanz nicht bewährt. Beide führten bereits nach wenigen Minuten zur Zersetzung (Einträge 3 und 4). Überraschenderweise kann auch eine Cyclisierung mit katalytischen Mengen Pd(OAc)₂ und Cu(OAc)₂ an der Luft durchgeführt werden (Eintrag 11). Als preiswertes und damit vielversprechendes Reoxidanz stellte sich Mn(OAc)₃ · 2 H₂O heraus. Mit diesem Reagenz können vergleichbare Reaktionszeiten und Ausbeuten wie mit Cu(OAc)₂ erzielt werden (Einträge 12 – 14).

Aufbauend auf diesen Katalyseerfolgen wurde auch das Bis(3-methoxyphenyl)amin (**161**) zum Clausin V (**145**) cyclisiert. Das Diarylamin **161** lässt sich über eine BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung aus 1-Brom-3-methoxybenzen (**158**) und 3-Methoxybenzenamin (**160**) herstellen. Bei der katalytischen Cyclisierung des Bis(3-methoxyphenyl)amins (**161**) zum Clausin V (**145**)



Schema 45 Reagenzien und Bedingungen: a) 6 mol% Pd(OAc)₂, 6 mol% *rac*-BINAP, Cs₂CO₃, Toluol, 111 °C, 2 d (100%); b) 1.2 Äq Pd(OAc)₂ Eisessig, 117 °C, 50 min (67%)

mit 10 mol% Pd(OAc)₂ und 10 mol% Mn(OAc)₃ · 2 H₂O unter Sauerstoff wurde mit einer Ausbeute von 49% das beste Ergebnis erzielt (Schema 45). Erstaunlicherweise ist die Ausbeute bei Einsatz von 10 mol% Pd(OAc)₂ und 10 mol% Cu(OAc)₂ an der Luft mit 37% deutlich geringer. Sie steigt aber bei Durchführung in einer Sauerstoffatmosphäre (Tabelle 26).



Eintrag	Pd(OAc) ₂	Reoxidanz	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)	TON ^{a)}
1	1.2 Äq	–	Luft, 117 °C 50 min	67	–
2	10 mol%	10 mol% Cu(OAc) ₂	Luft 9 h	37	3.7
3	10 mol%	10 mol% Mn(OAc) ₃ · H ₂ O	O ₂ 6 h	47	4.7
4	10 mol%	10 mol% Cu(OAc) ₂	O ₂ 9 h	49	4.9

Tabelle 26: Synthese von Clausin V (**145**); a) TON = turnover number

3.4.5 2,7-Dioxygenierte Carbazole: Zusammenfassung und Vergleich spektroskopischer Daten

Im Rahmen des Projekts zur Synthese 2,7-dioxygenerter Carbazolalkaloide war es gelungen, erstmals das 7-Methoxy-*O*-methylnukonal (**2**), das Clausin H (Clauszolin C) (**144**), Clausin K (Clauszolin J) (**3**) und das Clausin O (**143**) über eine sehr effektive eisenvermittelte Synthese herzustellen.

Darüberhinaus wurde eine neuartige palladium(II)-katalysierte Carbazolsynthese entwickelt und optimiert, deren Effektivität am Beispiel der Synthese des Clausins V (**145**) demonstriert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass neben dem in Carbazolsynthesen bereits eingesetzten Reoxidanz $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ auch $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ verwendet werden kann. Erstmals gelang eine Pd(II)/Cu(II)-katalysierte Cyclisierung eines Diarylamins an Luft.

Das 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) als zentrales Molekül in der Synthese der hier beschriebenen 2,7-dioxygenerter Carbazolalkaloide kann über den Eisenweg in zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 51% ausgehend vom Eisenkomplexsalz **47b** hergestellt werden. Über den Palladiumweg ist das gleiche Molekül ebenfalls in zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 57% herstellbar. Damit sind beide Wege bezüglich der Gesamtausbeute vergleichbar. Da aber das Eisenkomplexsalz **47b** recht aufwendig herzustellen ist, bietet der Palladiumweg einen schnelleren Zugang zu den 2,7-dioxygenierten Carbazolen.

Die spektroskopischen Daten aller in diesem Projekt hergestellten synthetischen Carbazolalkaloide stimmen mit denen der natürlich vorkommenden Alkaloide überein. In den folgenden Tabellen sind die ^1H NMR-Spektren der synthetischen Carbazolalkaloide denen der natürlichen Alkaloide gegenübergestellt.

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[207] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	7.11 (s)	7.16 (s)
2 OMe	3.99 (s)	4.04 (s)
CHO	10.43 (s)	10.49 (s)
H-4	8.37 (s)	8.42 (s)
H-5	7.97 (d, $J = 8.3$ Hz)	8.04 (d, $J = 8.5$ Hz)
H-6	6.83 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz)	6.89 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz)
7 OMe	3.85 (s)	3.90 (s)
H-8	7.02 (d, $J = 2.2$ Hz)	7.07 (d, $J = 2.2$ Hz)
NH	10.64 (br s)	10.55 (br s)

Tabelle 27: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom 7-Methoxy-*O*-methylnukonal (**2**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[108] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	6.82 (s)	6.87 (s)
2 OH	11.42 (s)	11.48 (s)
3 CHO	9.95 (s)	10.00 (s)
H-4	8.26 (s)	8.31 (s)
H-5	7.86 (d, $J = 8.0$ Hz)	7.92 (d, $J = 8.4$ Hz)
H-6	6.77 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz)	6.83 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz)
7 OH	8.46 (s)	8.54 (s)
H-8	6.93 (d, $J = 2.4$ Hz)	6.98 (d, $J = 2.1$ Hz)
9 NH	10.46 (br s)	10.55 (br s)

Tabelle 28: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clausin O (**143**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[107] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR Literatur ^[209] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	7.10 (s)	7.10 (s)	7.15 (s)
2 OMe	3.90 (s)	3.89 (s)	3.93 (s)
3 COOMe	3.83 (s)	3.82 (s)	3.88 (s)
H-4	8.40 (s)	8.40 (s)	8.46 (s)
H-5	7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	7.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz)	7.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-6	6.82 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Hz)	6.82 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.4 Hz)	6.86 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz)
7 OMe	3.85 (s)	3.86 (s)	3.89 (s)
H-8	7.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	7.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz)	7.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)
9 NH	10.34 (br s)	10.36 (br s)	10.46 (br s)

Tabelle 29: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clausin H (Clauszolin C) (**144**)

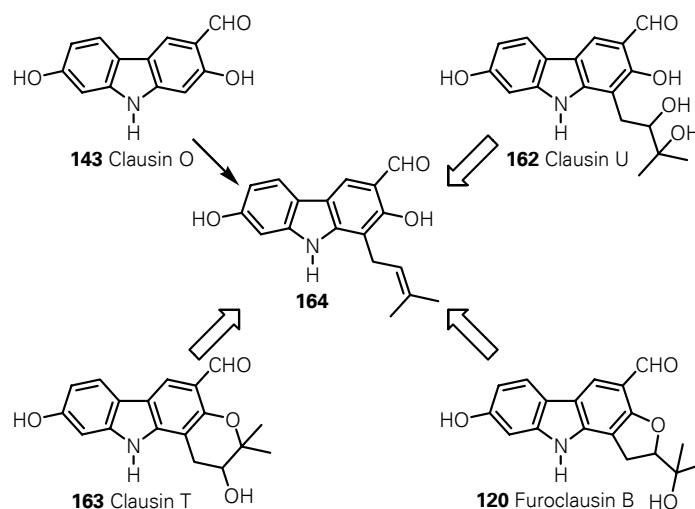
Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR gefunden ^[107] (DMSO-D ₆)	¹ H NMR Literatur ^[154] (DMSO-D ₆)	¹ H NMR gefunden (DMSO-D ₆)
H-1	7.03 (s)	7.01 (s)	7.03 (s)
2 OMe	3.89 (s)	3.88 (s)	3.89 (s)
3 COOH	–	12.05 (br s)	12.15 (br s)
H-4	8.39 (s)	8.38 (s)	8.40 (s)
H-5	7.94 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.94 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-6	6.77 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz)	6.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz)	6.77 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz)
7 OMe	3.83 (s)	3.82 (s)	3.83 (s)
H-8	6.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz)	6.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	6.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)
9 NH	11.27 (br s)	11.26 (br s)	11.28 (s)

Tabelle 30: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clausin K (Clauszolin J) (**3**)

Proton von C-Atom Nr.	¹ H NMR Literatur ^[108] (Aceton-D ₆)	¹ H NMR gefunden (Aceton-D ₆)
H-1	6.98 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz)	7.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)
2 OMe	3.84 (s)	3.88 (s)
H-3	6.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz)	6.80 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz)
H-4	7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-5	7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)
H-6	6.76 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz)	6.80 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz)
7 OMe	3.84 (s)	3.88 (s)
H-8	6.98 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz)	7.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)
9 NH	10.13	10.11 (br s)

Tabelle 31: 500 MHz ¹H NMR-Daten vom Clausin V (145)

3.4.6 Weiterführende Syntheseveruche und Ausblick



Schema 46: Biomimetischer Zusammenhang der 2,7-dioxygenierten Carbazolalkaloide

Die drei Carbazolalkaloide Clausin U (**162**), Clausin T (**163**) und das Furoclausin B (**120**) leiten sich strukturell vom Clausin O (**143**) ab. Durch selektive Einführung einer Prenylseitenkette in das Clausin O (**143**), anschließende Epoxidierung und Öffnung des Epoxids wäre ein einfacher Zugang zu den Carbazolen **120**, **162** und **163** gegeben.

Das 2,7-Dihydroxy-3-formyl-1-(3'-methyl-2'-butenyl)carbazol (1-Prenylclausin O) (**164**), hatten KUMAR et al. 1995 aus dem Dichlormethanextrakt der Wurzelrinde von *C. lansium* isoliert.^[220] Dieselbe Verbindung konnten auch WU et al. zusammen mit dem Clausin T (**163**) und Clausin U (**162**) als auch

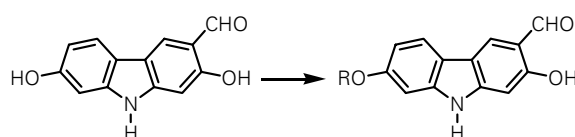
dem Furoclausin B (**7**) aus der Wurzelrinde von *C. excavata* isolieren.^[108] Das Furoclausin B (**120**) hatten sie allerdings bereits zwei Jahre vorher in der gleichen Pflanze entdeckt.^[190]

Das 1-Prenylclausin O (**164**) kann retrosynthetisch auf das Clausin O (**143**) zurückgeführt werden. Die vorangegangene selektive Schützung der 7-Hydroxyfunktion war durch Silylierung erreicht worden. Als günstige Silylschutzgruppe erwies sich Triisopropylsilyl, welche mit Chlortriisopropylsilan (TIPSCI) (**165**) eingeführt wird. Man erhält das TIPS-geschützte Clausin O (**143d**). Allerdings gelingt es nicht, diese Reaktion in größerem Maßstab durchzuführen. Ab Reaktionsansatzgrößen von 100 mg konnte keine Selektion der beiden Hydroxyfunktionen mehr beobachtet werden, und es wurden Produktgemische aus einfach und zweifach geschütztem Clausin O erhalten.

Eine selektive Schützung der 7-Hydroxyfunktion wurde auch mit Chlortriethylsilan (TESCI) (**166**) zum TES-geschütztem Clausin O (**143b**) erzielt. Diese Schutzgruppe ist aber nicht stabil – eine Entschützung konnte bereits durch Chromatographie an Kieselgel erreicht werden.

Auch mit *tert*-Butylchlorodiphenylsilan (TPSCI) (**167**) ist eine selektive Schützung zum TPS-geschützten Clausin O (**143a**) mit einer Ausbeute von 18% möglich (Tabelle 32).

In weiteren Experimenten wurde versucht, eine Schützung der 7-Hydroxyfunktion mit MOMCl, BnCl, und Ac₂O zu erreichen. Dies führte aber entweder zur Zersetzung des Edukts oder zu Doppelschützung (Tabelle 32). Die eisenvermittelte Synthese kann hier jedoch nicht angewendet werden, da man bei der Methyletherspaltung des 7-Methoxy-*O*-methylmukonals (**2**) die Methylgruppen nicht differenzieren und somit nicht selektiv umschützen kann.



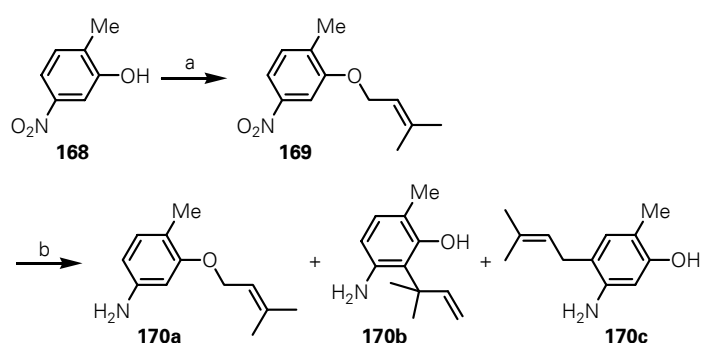
Eintrag	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	TBS	1.2 Äq Hünigbase, 1.1 Äq TBSOTf, THF, -20 °C, 1 h	Zersetzung
2	TPS	9 Äq NaH, 1.3 Äq TPSCI, 16 h, RT	18 (143a)
3	TIPS	10 Äq Imidazol, 1.1 Äq TIPSCI, THF, 20 h, 45 °C	30 bis 50 (143d)
4	TES	1 Äq TESCI, THF/TEA (20:1), 16 h, RT	40 bis 67 (143b)
5	Ac	1.2 Äq Essigsäureanhydrid, DMAP, THF, RT, 2 h	63% (2,7-diacyliert) (143c)
6	Bn	1.1 Äq BnBr, 1.0 Äq Bu ₄ NI, 1.2 Äq Cs ₂ CO ₃ , DMF, 0 °C, 2 h	Zersetzung
7	MOM	1.2 Äq Hünigbase, 1.1 Äq MOMCl, CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 1 h	Zersetzung

Tabelle 32: Versuche zur selektiven Schützung der 7-Hydroxyfunktion von Clausin O (**143**)

Da auch die darauf folgenden Prenylierungsversuche zu undefinierbaren Produkten führten, wurden keine weiteren Versuche zur Synthese des 2,7-Dihydroxy-3-formyl-1-(3'-methyl-2'-butenyl)carbazols (**164**) ausgehend vom Clausin O (**143**) unternommen.

Um das Clausin U (**162**), Clausin T (**163**) und das Furoclausin B (**120**) erfolgreich zu synthetisieren, musste folglich eine neue Strategie entwickelt werden.

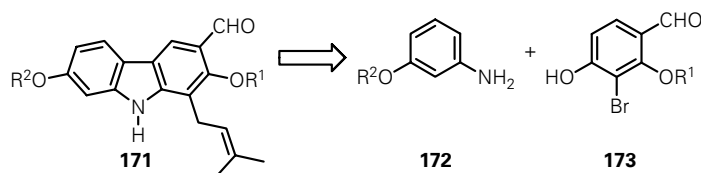
Ausgehend vom 2-Methyl-5-nitrophenol (**168**) wurde die Prenylierung mit Prenylbromid (**106**) über eine WILLIAMSON-Ethersynthese durchgeführt. Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe zum Amin mit Hydrazinhydrat liefert allerdings hauptsächlich CLAISEN-COPE-Umlagerungsprodukte (Schema 47). Da sowohl die



Schema 47 Reagenzien und Bedingungen: a) 2.1 Äq **106**, K_2CO_3 , Aceton, $56\text{ }^\circ\text{C}$, 3.5 h (94%); b) Aktivkohle, $FeCl_3$, $N_2H_4 \cdot H_2O$, MeOH, $65\text{ }^\circ\text{C}$

Carbazolcyclisierung der Eisenkomplexe als auch der Diarylamine bei hohen Temperaturen erfolgt, kann eine Umlagerung der Prenylkette nicht ausgeschlossen werden. Die Prenylierung sollte deswegen zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese erfolgen.

Für eine biomimetische Synthese der Clausin U (**162**) und T (**163**) sowie des Furoclausins B (**120**) müsste ein zentrales Prenylcarbazol **171** aufgebaut werden. Die Prenylgruppe würde



Schema 48: mögliche Retrosynthese des Prenylcarbazols **171**

man anschließend epoxidieren. Durch geeignete Öffnung des Epoxids, würde man die Carbazolalkaloide **120**, **162** und **163** erhalten. Eine einfache Möglichkeit zur Einführung der Prenylgruppe am C-1-Kohlenstoffatom des Carbazolgerüsts ist die Prenylierung eines 1-Bromcarbazols mit Hilfe des zweikernigen Nickelkomplexes **107**. Die Einführung des Bromsubstituenten könnte beispielsweise durch einen Halogen-Metall-Austausch an einem geeignet geschützten Vanillinderivat (**173**) (hydroxy- und formylgeschützt) erfolgen (Schema 48). Die BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung dieses Moleküls mit einem Aminophenol **172** würde ein Diarylamin liefern, welches anschließend zum Carbazol cyclisiert wird. Die Epoxidierung am freien Formylhydroxycarbazol ist nicht zu empfehlen, da die Zersetzung des Produkts zu erwarten ist. Daher wäre es sinnvoll, erst vor den gewünschten Öffnungen des Epoxids die Schutzgruppen zu entfernen.

3.5 SYNTHESE LIPOPHILER CARBAZOLE

3.5.1 Domänen, Caveolen und Rafts

„Historisch gesehen begann alles mit einem „einfachen“ Doppelschichtmodell [...]“.^[221]

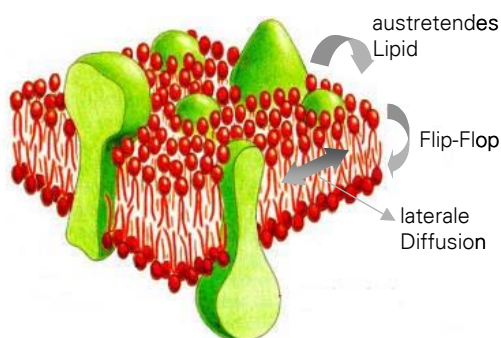


Abbildung 24: Lipidbewegung in der Lipiddoppelschicht (mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, Weinheim und Prof. Wolfgang H. Binder, Institut für Angewandte Synthesechemie, TU-Wien)

Nach diesem Modell kann man sich Zellmembranen als Doppelschichten vorstellen, die aus Lipiden aufgebaut sind. Generell besitzen Lipide einen hydrophilen Kopf und einen hydrophoben Kohlenstoffrest. Durch geeignete Zusammenlagerung der Kohlenstoffreste bilden Lipide durch nicht kovalente Wechselwirkungen Biomembranen aus. Die Kohlenstoffketten ragen dabei in das Innere dieser Doppelschichten. Innerhalb der Membrandoppelschicht sind die einzelnen Lipide jedoch frei beweglich. Je nach Lipid- und Membranaufbau kann sich ein Lipidmolekül innerhalb einer Membranschicht durch laterale Diffusion verschieben oder durch einen Flip-Flop Prozess von einer Schicht zur anderen springen (vertikale Diffusion). Es kann sich aber auch aus der Membran vollständig ablösen (Abbildung 24).

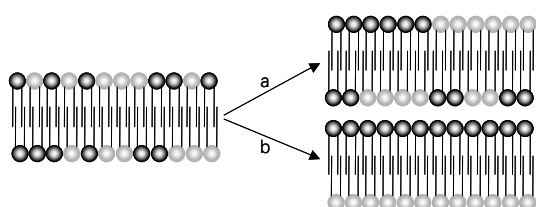


Abbildung 25: gemischte Lipiddoppelschicht mit zwei Typen der Phasenseparation: a) laterale Phasenseparation, b) vertikale Phasenseparation

Zu den membranbildenden Lipiden zählen Phospholipide, Glycerolipide, Sphingolipide, Cholesterin und eine Vielzahl von Nebenkomponten, wie Lysolipide, Glycolipide und Cerebroside. Zusammen mit Proteinen, die in der Membran gebunden sind, entsteht so ein hoch komplexes System, welches, abhängig vom Zelltyp, unterschiedlich ist.^[222-224] Die primäre Funktion der Membranlipide besteht im Aufbau einer Grenzschicht, die eine Zelle oder ein Zellorganyl nach außen abschließt. Die Vielzahl an unterschiedlichen Lipiden legt jedoch die Vermutung nahe, dass sie zusätzliche Funktionen bei biologischen Prozessen ausüben. Obwohl Lipide in Membranen statistisch verteilt sind, ist es möglich, dass sich eine Lipidart zu Lipidaggregaten zusammenlagert und eine Phasenseparation hervorruft.^[225] Durch Entmischung der Lipidschichten kann die Eigenschaft einer Zellmembran maßgeblich beeinflusst werden. Man unterscheidet zwei Arten der Entmischung einer Doppelschichtmembran: 1. die Zusammenlagerung von Lipiden innerhalb einer Schicht (laterale Phasenseparation) und 2. die selektive Anordnung zweier Lipidtypen, so dass sie sich gegenüberstehen (vertikale Phasenseparation) (Abbildung 25). Phasenseparationen können spontan oder durch eine Vielzahl äußerer Stimuli, wie der Änderung der Temperatur, der

ionischen Ladung, des Kompressionsdrucks einer Monoschichtmembran oder auch durch den Einbau von Makromolekülen in eine Doppelschicht ausgelöst werden.

Im engen Zusammenhang mit Phasensegregationsprozessen und damit Lipidaggregaten stehen die Begriffe Domäne, Caveole und Raft. Diese haben drei gemeinsame Eigenschaften: 1. sie besitzen eine eingeschränkte laterale Beweglichkeit, 2. eine vom Rest der Membran abweichende chemische Zusammensetzung und 3. Schwankungen in der Membrandicke.^[227] Die Definition der Domäne ist unspezifisch und umfasst sämtliche Aggregatarten in Lipidmembranen, die entweder aus einzelnen Lipiden

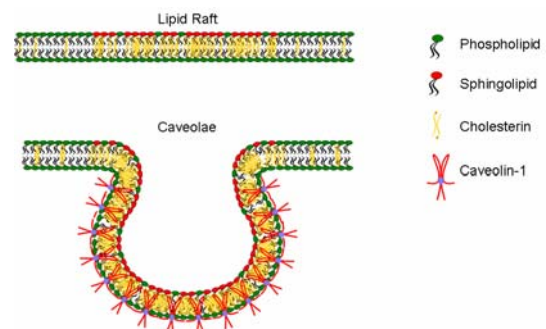


Abbildung 26: schematischer Aufbau von Lipid-Rafts und Caveolen (mit freundlicher Genehmigung von Christian Klenke, Technische Universität Dresden)

oder Lipidmischungen bestehen.^[228] Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Peptide bevorzugt innerhalb solcher Domänen assoziieren oder sich aus diesen herauslösen. Dies wiederum dürfte für biologische Prozesse wie Signaltransduktion, Sortierung von Proteinen und Lipiden, Zelladhäsion sowie für eine Reihe von Krankheiten von großer Bedeutung sein. Voraussetzung dafür ist eine günstige Lipid-Peptid Wechselwirkung in bereits phasenseparierten Membranen. Es konnte auch gezeigt werden, dass durch Peptidclustering in phasenseparierten Domänen ihre Effizienz als Enzym erheblich erhöht wird.^[229] Eine spezielle Klasse der Lipiddomänen sind Caveolen.^[226] Entdeckt wurden sie erstmals in den 1950er Jahren von PALADE^[230] und YAMADA.^[231] Caveolen sind mit Cholesterin, Sphingomyelin, einigen Glycosphingolipiden und weiteren in der Membran verankerten Proteinen angereicherte Domänen und mit dem Protein Caveolin-1 umhüllt, welches maßgeblich für den Aufbau und die Form der Caveolen verantwortlich und an einer Vielzahl von Zellfunktionen beteiligt ist.^[232] Caveolen treten als Membraneinstülpungen auf oder können infolge ihrer Flexibilität als geschlossene Röhren vorliegen. In manchen Organellen befinden sich zwar Domänen, die einen ähnlichen molekularen Aufbau wie Caveolen haben, jedoch kein Caveolin-1 enthalten. Diese Bereiche werden nicht-caveolische Rafts oder schlicht Rafts genannt. Unter dem Begriff Raft versteht man also Membrananteile, die reich an Cholesterin und Sphingolipiden sind, aber kein Caveolin-1 enthalten. Ursprünglich wurde der Begriff Raft als Konzept zur Beschreibung sogenannter „detergent resistant membranes“ oder „detergent resistant microdomains“ eingeführt, da sie bei der kalten Extraktion mit Triton X-100, einem häufig eingesetzten Membrandetergenz, cholesterin- und sphingolipidreiche Lipidfraktionen zurückließen.^[228] Erste Hinweise, dass Rafts in lebenden Zellen vorkommen, konnte in Untersuchungen an Fibroblasten ermittelt und in zahlreichen Folgeuntersuchungen untermauert werden.^[233]

Cholesterin erhöht die Steifheit in Membranen, indem es als „Klebstoff“ zwischen Lipiden wirkt und laterale Bewegungen ermöglicht. Bei einem geringen Cholesteringehalt in Membranen wird eine Phasenseparation behindert, während sehr hohe Konzentrationen die Entmischung der Lipide

verstärkt. Caveolin-1 lagert sich immer an cholesterinreiche Domänen innerhalb einer Membran an und ist direkt am Transport von Cholesterin innerhalb der Zelle beteiligt. Als in der Membran verankertes Trägerprotein wird Caveolin-1 auch bei der Endocytose von exogenem Cholesterin benötigt. Demnach bestimmt das Caveolin-1 den Cholesteringehalt in der Zelle und in der Membran. Da eine Clusterung von Peptiden in Domänen bevorzugt ist, werden viele biologische Prozesse gehemmt, wenn der Cholesteringehalt sehr stark sinkt.

Ebenso wenig, wie der Mechanismus der Proteinassoziation an Rafts noch nicht eingehend erforscht ist, kennt man den Aufbau der Proteine, die an Rafts andocken können. Bekannt ist jedoch, dass viele Krankheitsverläufe (Krebs, Viruserkrankungen usw.) an die Präsenz von Rafts und Caveolen gebunden sind, da diese mit Rezeptoren, die bei der Endocytose eine Rolle spielen, angereichert sind.^[234] Obwohl das Bilden von Vesikeln an Clathrin gebunden ist, wird vermutet, dass auch Caveolen am Transport spezieller Moleküle beteiligt sind und Vesikel bilden können. Da gezeigt wurde, dass der Transport mit Caveolen nicht auf Makromoleküle beschränkt ist, könnten unter Umständen auch Wirkstoffe (Medikamente) auf diesem Weg in die Zelle eingeschleust werden. Beim HI-Virus wurde entdeckt, dass es eine sehr dichte cholesterinreiche Membran besitzt, was wiederum die Vermutung nahe legt, dass es mit cholesterinreichen Domänen, Rafts, wechselwirkt. Durch Verringerung des Cholesteringehalts innerhalb der Wirtsmembran wird die HIV-Produktion beeinträchtigt. Dass es Angriffe auf Rafts durch Viren gibt, konnte am Beispiel des Ebola-Virus eindeutig belegt werden.^[235]

Wenn es gelingt, Wirkstoffe zu entwickeln, die die Domänenbildung fördern (Raftophile) oder diese verhindern (Disrafter bzw. Raftmodulatoren), könnten Krankheiten, wie AIDS, Malaria oder Tuberkulose, möglicherweise besser behandelt werden.

3.5.2 Synthesepanung

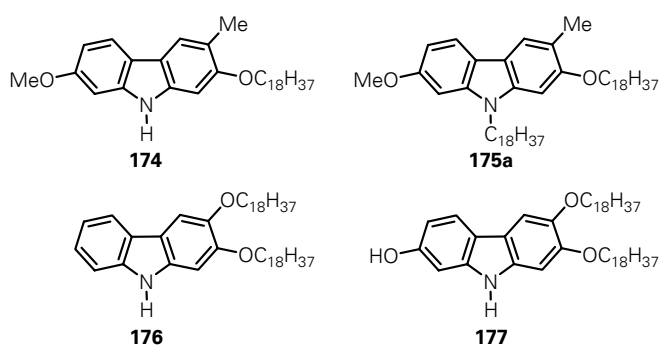


Abbildung 27: lipophile Carbazole

Myristinsäure (14:0), Palmitinsäure (16:0), Stearinsäure (18:0) oder der Ölsäure (18:1; 9) ab.

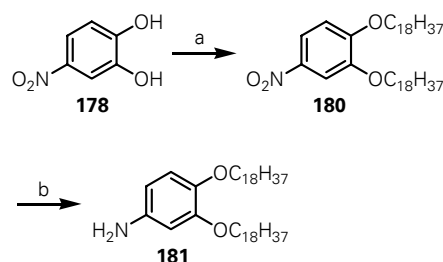
Vorrangiges Ziel dieses Projektes war die Synthese lipophiler Carbazole mit zwei lipophilen Resten, die sich von der Stearinsäure ableiten. Dazu wurden bereits in vorangegangenen Untersuchungen von GUPTA zwei lipophile Carbazole synthetisiert, die sowohl am Carbazolstickstoff als auch am C-2-

Da Lipid-Rafts unter anderem dadurch gekennzeichnet sind, dass sie eine vergrößerte Schichtdicke gegenüber der restlichen Membran aufweisen, ist es sinnvoll, Moleküle als Raftophile bzw. Disrafter zu designen, die längere Seitenketten haben als die membranbildenden Lipide. Membranbildende Lipide leiten sich von der Laurinsäure (12:0),

Kohlenstoffatom alkyliert waren (**174**, **175a**).^[236] Er hatte beide Carbazole über die eisenvermittelte Synthese von Carbazolen aus dem 7-Methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol-2-ol hergestellt. Ihm gelang jedoch die Alkylierung in nur mäßigen Ausbeuten. In Fortführung dieser Untersuchungen sollte eine konvergente Synthese entwickelt werden, um die lipophilen Carbazole **176** und **177** herzustellen.

Synthese des 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamins (**180**)

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Nitrobenzen-1,2-diol (**178**) lässt sich das 4-Nitro-1,2-bis(octadecyloxy)benzen (**180**) in einer WILLIAMSON-Ethersynthese mit 1-Iodoctadecan (**179**) in Aceton unter Rückfluss in sehr guten Ausbeuten doppelt alkylieren. Man erhält das wachsartige, in Aceton unlösliche Produkt als Niederschlag. Dieser kann durch Waschen mit Wasser und Aceton gereinigt werden. Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe zum Amin gelingt

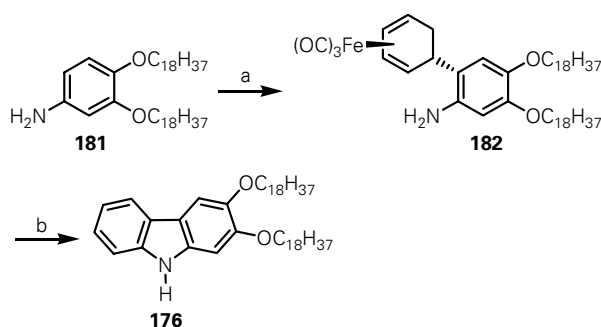


Schema 49 Reagenzien und Bedingungen: a) 3 Äq **179**, K₂CO₃, Aceton, 56 °C, 24 h (82%); b) Pd/C, H₂, CH₂Cl₂, 16 h (85%)

mit Palladium auf Aktivkohle in einer Wasserstoffatmosphäre. Allerdings lässt sich die Hydrierung ausschließlich in Dichlormethan durchführen, da das Edukt in den gängigen mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie Methanol unlöslich ist (aus der Suspension des Edukts in Methanol mit Palladium auf Aktivkohle findet keine Reaktion statt). Man erhält das 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (**181**) als wachsartigen Feststoff, der sich nur in Dichlormethan und Chloroform gut löst (Schema 49).

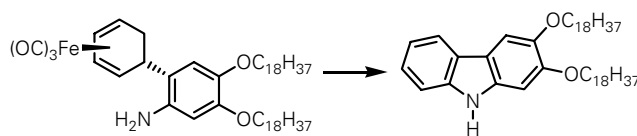
Synthese des 2,3-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazols (**176**)

Das Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4,5-bis(octadecyloxyphenyl)-1,3-cyclohexadien]eisen (**182**) kann durch Reaktion des 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamins (**181**) mit dem Tricarbonyl[(1-5- η)-cyclohexadienyl]eisentetrafluoroborat (**47a**) in Dichlormethan hergestellt werden. Man erhält das Produkt **182** als wachsartigen Feststoff in sehr hohen Ausbeuten. Die anschließende Cyclisierung des Eisenkomplexes **182** zum Carbazol **176** ist nur mit unbefriedigenden Ausbeuten mit MnO₂ (nach PEARSON) möglich (Schema 50). Die Optimierungsversuche sind in Tabelle 33 zusammengefasst. Das 2,3-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazol (**176**) kann über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 7% ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Nitrobenzen-1,2-diol (**178**) hergestellt werden.



Schema 50 Reagenzien und Bedingungen: a) **47a**, CH₂Cl₂, RT, 17 h (100%); b) 50 Äq MnO₂ (PEARSON), CH₂Cl₂, RT, 22 h (10%)

Die anschließende Cyclisierung des Eisenkomplexes **182** zum Carbazol **176** ist nur mit unbefriedigenden Ausbeuten mit MnO₂ (nach PEARSON) möglich (Schema 50). Die Optimierungsversuche sind in Tabelle 33 zusammengefasst. Das 2,3-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazol (**176**) kann über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 7% ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Nitrobenzen-1,2-diol (**178**) hergestellt werden.



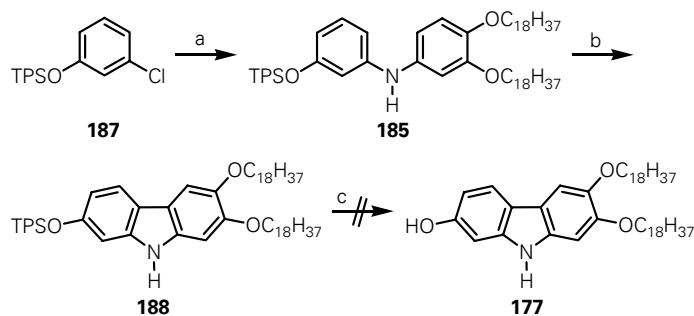
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	Jod, Pyridin, Luft, 90 °C	Schlecht löslich, Zersetzung
2	NBS, CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
3	Cp ₂ Fe ⁺ PF ₆ ⁻ , Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
4	MnO ₂ (Merck, Schuchardt) , CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
5	MnO ₂ (FATIADI) , CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
6	MnO ₂ (PEARSON) , CH ₂ Cl ₂ , RT	10 % Produkt, Rest: Zersetzung

Tabelle 33: Optimierung der Cyclisierung zum 2,3-Bis(octadecyloxy)-9H-carbazol (**176**)

Synthese des 6,7-Bis(octadecyloxy)-9H-carbazol-2-ols (**177**)

Aus den Untersuchungen zur Synthese des 6-Methyl-7-(octadecyloxy)-9H-carbazol-2-ols (**175b**, vgl. **175a**) war bekannt, dass sich der Methylether am C-2-Kohlenstoffatom der Verbindung **175a** in Gegenwart der C₁₈H₃₇-Alkylkette nicht selektiv spalten lässt. Daher kann das 6,7-Bis(octadecyloxy)-9H-carbazol-2-ol (**177**) nicht über die eisenvermittelte Carbazolsynthese hergestellt werden. Folglich wurde eine palladium(II)-vermittelte Synthesestrategie für das lipophile Carbazol **177** entwickelt.

3-Bromphenol (**183**) kann quantitativ mit *tert*-Butylchlorodiphenylsilan (**167**), Imidazol und katalytischen Mengen DMAP in Dichlormethan in das TPS-geschützte 3-Bromphenol (**184**) überführt werden, welches anschließend mit 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (**181**) in einer palladium(0)-katalysierten BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung zum Diarylamin **185** umgesetzt werden sollte. Die Reaktion wird üblicherweise in Toluol bei hohen Temperaturen durchgeführt; das 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (**181**) ist allerdings in Toluol unlöslich. Aus der Suspension konnte auch durch längere Reaktionszeit die Bildung des Diarylamins **185** nicht beobachtet, sondern zunehmend Zersetzung festgestellt



Schema 51 Reagenzien und Bedingungen: a) **181**, 9 mol% *rac*-BINAP, 9 mol% Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, Toluol, 111 °C, 3 d (48%); b) 1.2 Äq Pd(OAc)₂, CH₂Cl₂ – Eisessig (1:3), 70 °C, 50 min (6%); c) TBAF, CHCl₃, 61 °C

werden.

Auch das 3-Chlorphenol (**186**) kann quantitativ mit *tert*-Butylchlorodiphenylsilan (**167**), Imidazol und katalytischen Mengen DMAP in Dichlormethan in das TPS-geschützte 3-Chlorphenol (**187**) überführt werden. Dieses kann als Substrat in einer palladium(0)-katalysierten BUCHWALD-HARTWIG-

Aminierung mit 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (**181**) zum Diarylamin **185** umgesetzt werden. Trotz der Unlöslichkeit des Amins **181** isoliert man nach einer Reaktionszeit von drei Tagen das Diarylamin **185** als wachsartigen Feststoff in einer Ausbeute von 48%. Das Diarylamin **185** ist als hoch lipophiles Molekül in polaren Lösungsmitteln unlöslich. Als sehr gutes Lösungsmittel für eine Carbazolcyclisierung mit Palladium(II)-Acetat hatte sich in vorangegangenen Carbazolsynthesen vor allem Eisessig erwiesen. Aufgrund der Unlöslichkeit des Edukts kann zur Cyclisierung allerdings nur ein Gemisch aus Dichlormethan und Eisessig verwendet werden. Neben einem Großteil an Zersetzungsprodukten lässt sich das TPS-geschützte 6,7-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazol-2-ol (**188**) nach einer Reaktionszeit von fünfzig Minuten in einer Ausbeute von 6% isolieren.

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe zum Carbazol **177** in Chloroform, als einzig verwendbarem Lösungsmittel, bei 61 °C mit TBAF gelingt nicht. Bei Verlängerung der Reaktionszeit kommt es lediglich zur Zersetzung des Edukts **188**.

Biologische Tests mit den synthetisierten lipophilen Carbazolen **174**, **175a**, **176** und **188** zeigten, dass diese Verbindungen als potentielle Pharmaka ungeeignet sind, da sie unter physiologischen Bedingungen ebenfalls unlöslich sind.

Das 2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-geschützte 6,7-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazol-2-ol (**188**) kann in vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 2% ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Nitrobenzen-1,2-diol (**178**) synthetisiert werden.

Neben der Neusynthese der Carbazole war versucht worden, zunächst an ein vorhandenes Carbazolgerüst Octadecylketten zu bauen. Als Ausgangsstoff war das 3-Formyl-2,7-dimethoxycarbazol (**2**) gewählt worden, da dieses in großen Mengen leicht zugänglich ist. Dieses sollte zunächst über eine WITTIG-Reaktion mit dem entsprechenden Octadecyltriphenylphosphaniodid in das Olefin überführt werden. Jedoch konnte kein Umsatz des Olefinierungsreagenzes mit dem Formylcarbazol **2** festgestellt werden. Ebenso wenig war der Versuch der GRIGNARD-Addition an das 3-Formyl-2,7-dimethoxycarbazol (**2**) gelungen, da sich das GRIGNARD-Reagenz aus 1-Iodoctadecan (**179**) nicht bildet.

3.5.3 Lipophile Carbazole: Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen des Projekts zur Synthese hoch lipophiler Carbazole konnten das 2,3-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazol (**176**) und das 2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-geschützte 6,7-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazol-2-ol (**188**) synthetisiert werden. In vorangegangenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass diese Stoffe nicht aus bereits bekannten Carbazolen synthetisierbar sind.

Die geringen Gesamtausbeuten der Carbazole lassen sich vor allem auf die sehr geringe Löslichkeit der in den Reaktionen eingesetzten Edukte in organischen Lösungsmitteln zurückführen.

Hoch lipophile Carbazole sind für biologische Tests aufgrund ihrer voraussagbaren Wechselwirkungen mit biologischen Membranen interessant. Da Carbazole mit C₁₈-Alkylketten nur schwer herstellbar sind, sollten diese in weiterführenden Experimenten möglichst durch kürzere Ketten ersetzt werden.

3.6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Dissertation ist es gelungen, 23 Naturstoffe über die eisenvermittelte und/oder palladium(II)-katalysierte Cyclisierung entsprechender Vorläuferverbindungen zu synthetisieren und für Struktur-Wirkungsbeziehungs-Untersuchungen gezielt Derivate der Naturstoffe herzustellen. Einige dieser Verbindungen zeigten sowohl anti-HIV- als auch anti-TB-Aktivität. Sämtliche spektroskopische Daten der synthetischen Carbazole stimmen mit den publizierten Daten der isolierten Naturstoffe überein.

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Optimierung der Palladium(II)-Katalyse zur Cyclisierung von Diarylaminen. Im Rahmen des Projekts zur Synthese 2,7-dioxygenerter Carbazole konnte dazu eine neuartige Katalyse entwickelt werden.

Da die Gesamtausbeuten des Palladium- und des Eisenwegs vergleichbar sind, ist kein Weg eindeutig zu bevorzugen. Die Herstellung der in den eisenvermittelten Carbazolsynthesen benötigten Eisenkomplexsalze **47** ist jedoch zum Teil aufwendig. Deswegen kann die Herstellung von Carbazolen über den palladium(II)-katalysierten Weg schneller erfolgen. Bei der Synthese 1-oxygenerter Carbazole konnte festgestellt werden, dass akzeptorsubstituierte Arylamine unter den hier verwendeten Bedingungen der BUCHWALD-HARTWIG-Aminierung nur in mäßigen Ausbeuten mit den Arylhaliden verknüpfbar sind. Hier ist der Eisenweg klar überlegen. Das 3-Methoxy-eisenkomplexsalz **47c** ist wiederum nur schlecht zugänglich. Daher ist zur Synthese 6-oxygenerter Carbazole der Palladiumweg sicher zu bevorzugen.

Erstmals konnte die COREY-Oxidation zur Oxidation von Formylcarbazolen zu den korrespondierenden Methylestern breit angewendet und in der Carbazolforschung etabliert werden.

In der Literatur sind nur wenige Prenylierungsmethoden zu finden. Einstufig und damit sehr effektiv lassen sich Prenylfunktionen mit Hilfe des Nickelkomplexes **107** in Carbazole einführen. Problematisch ist aber der überstöchiometrische Einsatz des höchst toxischen und cancerogenen Nickels. Daher ist es wichtig, neue und effektive Prenylierungsmethoden zu entwickeln.

Im Rahmen einer Forschungs Kooperation mit JADO Technologies, Dresden, wurden hoch lipophile Carbazole mit zwei C₁₈-Alkylketten synthetisiert, die als Raftophile bzw. Raftmodulatoren in biologischen Membranen wirken sollen. Aufgrund ihrer geringen Löslichkeit sind diese Moleküle jedoch nur schwer herstellbar. Um dennoch einen guten Zugang zu dieser Substanzklasse zu gewährleisten, wäre es sinnvoll, Carbazole mit kürzeren Ketten zu synthetisieren.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

4 Allgemeine Angaben

4.1 MESSVERFAHREN

Schmelzpunkte

Sämtliche Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät IA9100 der Firma ELEKTROTHERMAL gemessen und sind unkorrigiert.

NMR-Spektren

Die NMR-Spektrenaufnahmen erfolgten mit einem AC300 (300.13 MHz für ^1H und 75.48 MHz für ^{13}C NMR) bzw. DRX500 (500.13 MHz für ^1H und 125.77 MHz für ^{13}C NMR) der Firma BRUKER und wurden von Frau K. BÖHLER, Frau Dr. M. GRUNER beziehungsweise Frau A. RUDOLF durchgeführt. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben und bezieht sich auf das jeweilige Lösungsmittel.

Folgende Abkürzungen kamen bei der Auswertung der ^1H NMR-Signale zur Anwendung: br = breit, s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett vom doppelten Dublett, t = Triplett, dt = doppeltes Triplett, dq = doppeltes Quartett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstante J ist in Herz (Hz) angegeben. Der Substitutionsgrad des jeweiligen Kohlenstoffatoms (CH_3 , CH_2 , CH , C) wurde mit Hilfe von DEPT Messungen ($135^\circ / 90^\circ$) ermittelt.

FT-IR-Spektren

Die FT-IR-Spektren wurden mit einem NICOLET FT-IR 205 der Firma NICOLET und einem Avatar 360 FT-IR der Firma THERMO NICOLET nach der ATR-Methode gemessen. Die Messwerte sind in reziproken Wellenlängen (cm^{-1}) angegeben. Gemessen haben diese Herr Dr. I. BAUER bzw. Frau L. RÖßLER.

UV-Spektren

Für die Aufnahme der UV-Spektren wurde das CARY 3 der Firma VARIAN verwendet. Die angedeuteten Maxima (Wendepunkt im Anstieg) wurden mit sh (Schulter) abgekürzt. Die Aufnahmen der UV-Spektren führte Frau A. PERITZ durch.

Massenspektren

Die Aufnahme der Massenspektren (MS) wie auch die der hoch aufgelösten Massenspektren (HRMS) führten Frau Dr. S. MACHILL bzw. Frau Dr. L. SHAPOVAL mit dem Massenspektrometer MAT95 der Firma FINNIGAN durch. Die Ionisierung der Proben erfolgte durch Elektronenstoßionisation bei 70 eV. Die Auswertung der Massenspektren berücksichtigt sowohl strukturspezifische Fragmentierungen als auch intensive Signale.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen (EA) wurden mit dem EuroEA1108 der Firma EUROVECTOR gemessen und von Frau A. PERITZ durchgeführt.

Röntgenstrukturanalysen

Die Sammlung aller Röntgendaten erfolgte mit einem BRUKER NONIUS Kappa CCD, zu dessen Kühlung das OXFORD Cryosystem benutzt wurde. Die Strahlung wurde durch eine Mo-K α Röhre erzeugt. Folgende Software kam für die Auswertung zur Anwendung: Collect (Nonius BV, 1997 - 2000), Dirax/Isq (Duisenberg & Schreurs, 1989 - 2000), SHELXS - 97 (Sheldrick, 1990), EvalCCD (Duisenberg & Schreurs 1990 - 2000), SADABS 2.03 (Sheldrick, Bruker AXS Inc., 2002), SHELXL - 97 (Sheldrick, 1997), Schakal - 99 (E. Keller 1999). Die Messungen führten Frau A. JÄGER, Frau Dr. O. KATAEVA bzw. Herr Dr. T. KRAUSE durch.

4.2 REAGENZIEN UND CHEMIKALIEN

Färbereagenz

Die Anfärbung der DC-Karten erfolgte mit einem Cer-(IV)-sulfat/Phosphormolybdänsäure-Reagenz, darauf folgte die Trocknung mit einem Heißluftgebläse. Das Färbereagenz hatte folgende Zusammensetzung:

Cer-(IV)-sulfat (5 g), Phosphormolybdänsäure (12.5 g), konzentrierte Schwefelsäure (40 mL), entionisiertes Wasser (500 mL)

Chemikalien

Die Benennung aller hergestellten Verbindungen erfolgte nach den IUPAC-Empfehlungen mit Hilfe des Programms ChemDraw Ultra 8.0 der Firma CambridgeSoft Corporation, Cambridge, USA.

Für die Säulenchromatographie wurden ausschließlich Lösungsmittel (p. a. Qualität) ohne weitere Reinigung verwendet. Die Mischungsverhältnisse der Lösungsmittel beziehen sich auf das Volumen. Als stationäre Phase für die Flashchromatographie wurde Kieselgel (0.040 – 0.063 mm) der Firma MERCK, Darmstadt, verwendet.

Die in den Reaktionen verwendeten Chemikalien lieferten die Firmen ACROS, ALDRICH, FLUKA, MERCK, LANCASTER oder STREM. Diese kamen ohne weitere Reinigung zum Einsatz.

Sämtliche Reaktionen wurden in trocknen Lösungsmitteln und unter einer Inertgasatmosphäre (Argon 4.6, Glovebox mit Argon 5.0) durchgeführt. Die Trocknung der Lösungsmittel erfolgte nach Standardverfahren mit anschließender Begasung mit Argon. THF, Diethylether, Dichlormethan und 1,4-Dioxan wurden mit dem MBraun-SPS getrocknet.

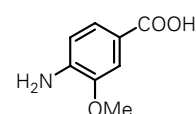
Für die kontinuierliche Zugabe von Lösungen beziehungsweise flüssiger Reagenzien kam die Dosierpumpe KDS 100 der Firma KD SCIENTIFIC zum Einsatz.

5 Synthesen

5.1 1-OXYGENIERTE CARBAZOLE

5.1.1 4-Amino-3-methoxybenzoesäure (65)

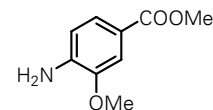
Man löst in Methanol (150 mL) 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäure (**64**) (10.04 g, 50.95 mmol), versetzt sie mit Palladium auf Aktivkohle (1.03 g, 10w% Pd) und hydriert sie mit Wasserstoff (Wasserstoffdruck 5 bar). Nach einer Reaktionszeit von 22 Stunden filtriert man das Reaktionsgemisch über Kieselgur mit Diethylether und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält die 4-Amino-3-methoxybenzoesäure (**65**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 8.44 g (99%).



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.90 (s, 3 H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.60 (CH_3), 111.51 (CH), 113.00 (CH), 118.18 (C), 125.08 (CH), 141.91 (C), 146.03 (C), 170.99 (C).

5.1.2 Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (66)

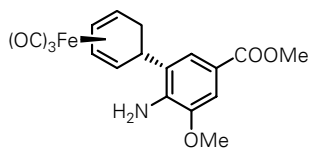
Das 4-Amino-3-methoxybenzoesäure (**65**) (13.24 g, 79.19 mmol) wird in Methanol (600 mL) gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Danach versetzt man die Lösung mit Schwefelsäure (95 – 97w%, 19 mL) und lässt die Reaktionsmischung 21 Stunden kochen. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und entfernt anschließend einen Großteil des Lösungsmittels im Vakuum, bevor man die Lösung mit festem NaHCO_3 neutralisiert. Danach versetzt man die Lösung mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden schließlich mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (**66**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 14.22 g (99%).



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.85 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 51.66 (CH_3), 55.54 (CH_3), 111.10 (CH), 113.10 (CH), 119.46 (C), 124.01 (CH), 141.00 (C), 146.08 (C), 167.29 (C).

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur ^[237].

5.1.3 Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-3-methoxy-5-methoxycarbonylphenyl)-1,3-cyclohexadien]eisen (70)

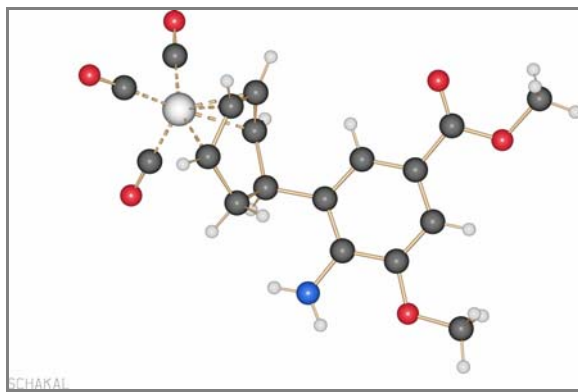


In Acetonitril (100 mL) werden Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (**66**) (3.24 g, 17.88 mmol) und Tricarbonyl[(1-5- η)cyclohexadienyl]ium-eisentetrafluoroborat (**47a**) (2.37 g, 7.76 mmol) gelöst und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach erwärmt man das Reaktionsgemisch für weitere 48 Stunden auf 35 °C und anschließend für weitere 16 Stunden auf 55 °C. Schließlich lässt man zwei Stunden lang unter Rückfluss kochen. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Hexan – Ethylacetat, 10:3). Man erhält das Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-3-methoxy-5-methoxycarbonylphenyl)-1,3-cyclohexadien]eisen (**70**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 2.09 g (68%).

^{13}C NMR und DEPT (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.85 (CH_2), 38.84 (CH), 51.74 (CH_3), 55.78 (CH_3), 59.92 (CH), 63.73 (CH), 85.10 (CH), 85.89 (CH), 108.90 (CH), 118.59 (C), 121.63 (CH), 128.92 (C), 138.34 (C), 146.14 (C), 167.40 (C), 211.77 (3 C).

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur ^[131].

Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für das Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-3-methoxy-5-methoxycarbonylphenyl)-1,3-cyclohexadien]eisen (70)



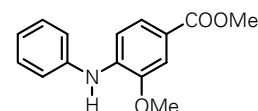
Empirical formula $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FeNO}_6$
 Formula weight 399.18
 Temperature 198(2) K
 Wavelength 0.71073 Å
 Crystal system monoclinic
 Space group P-1
 Unit cell dimensions $a = 6.409(1)$ Å $\alpha = 93.64(1)$ °

.....	b = 10.599(1) Å	$\beta = 91.34(1)^\circ$
.....	c = 12.381(1) Å	$\gamma = 97.16(1)^\circ$
Volume.....	832.37(6) Å ³		
Z.....	2		
Density (calculated)	1.593 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.942 mm ⁻¹		
F(000).....	412		
Crystal size.....	0.45 x 0.28 x 0.15 mm ³		
θ range for data collection	3.56 to 27.96 °		
Index ranges	-8 < = h < = 8, -13 < = k < = 13, -16 < = l < = 16		
Reflections collected	9520		
Independent reflections.....	2012 [R(int) = 0.0312]		
Completeness to $\theta = 27.96^\circ$	50.1%		
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.8731 and 0.6748		
Structure solution	direct methode		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	2012 / 0 / 235		
Goodness-of-fit on F ²	1.267		
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0483, wR ₂ = 0.1076		
R indices (all data).....	R ₁ = 0.0584, wR ₂ = 0.1100		
Largest diff. peak and hole	0.329 and -0.292 eÅ ⁻³		
Treatment of H-atoms	calculated by geometry/diffmap		

Die Kristallstrukturdaten wurden von einem Kristallzwilling erhalten. Die Orientierungsmatrizes beider Spezies konnten mit Hilfe des EVALCCD Programms bestimmt werden. Die schwächeren Daten wurden von den anderen subtrahiert. Die so erhaltenen Daten wurden für das Lösen und Verfeinern der Struktur verwendet.

5.1.4 Methyl-(3-methoxy-4-(phenylamino))benzoesäure (63)

In Toluol (45 mL) werden *rac*-BINAP (0.84 g, 1.34 mmol), Pd(OAc)₂ (0.24 mg, 1.06 mmol), Cs₂CO₃ (7.72 g, 23.69 mmol) und Methyl-(4-amino-3-methoxy)benzoesäure (**66**) (3.63 g, 21.72 mmol) gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Zu der siedenden Lösung gibt man tropfenweise über zwei Stunden

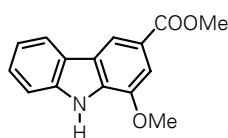


in Toluol (10 mL) gelöstes Jodbenzol (**71**) (1.9 mL, 16.95 mmol) hinzu und lässt sie anschließend zwei Tage kochen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man das Reaktionsgemisch über Kieselgur mit Diethylether und entfernt danach das Lösungsmittel im Vakuum. Der sorgfältig getrocknete Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Aceton, 20:1). Man erhält

die Methyl-(3-methoxy-4-(phenylamino))benzoesäure (**63**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 3.04 g (70%), Smp.: 114 – 115 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 240 (sh), 293 (sh), 331 nm. IR (ATR): ν = 3341, 3004, 2954, 2833, 1688, 1588, 1520, 1500, 1452, 1433, 1415, 1351, 1292, 1280, 1229, 1192, 1178, 1136, 1106, 1027, 990, 949, 899, 883, 844, 787, 762, 748, 732, 695, 661, 626 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.86 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 7.05 (m, 1 H), 7.28 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1 H), 7.37 (m, 5 H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 51.79 (CH_3), 56.10 (CH_3), 111.68 (CH), 111.70 (CH), 120.83 (C), 121.35 (CH), 121.45 (CH), 123.32 (CH), 123.35 (CH), 124.31 (CH), 130.07 (CH), 139.32 (C), 142.11 (C), 147.88 (C), 167.07 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 257 (100) [M^+], 242 (31), 226 (13), 183 (13), 154 (21). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ [M^+]: 257.1052; gefunden: 257.1062. EA berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C 70.02, H 5.88, N 5.44; gefunden: C 70.28, H 5.99, N 5.19%.

5.1.5 Methyl-(1-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (Mukonin) (**32**)



Weg A: In Toluol (270 mL) löst man Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-3-methoxy-5-methoxycarbonylphenyl)-1,3-cyclohexadien]eisen (**70**) (3.06 g, 7.66 mmol) und versetzt die Lösung mit MnO_2 (15.40 g, 177 mmol, nach FATIADI). Nach weiteren sechseinhalb Stunden fügt man dem Reaktionsgemisch erneut MnO_2 (15.22 g, 175 mmol, nach FATIADI) hinzu. Danach lässt man die

Reaktionsmischung zwei Tage lang rühren und filtriert schließlich über Kieselgur mit Diethylether. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Hexan – Ethylacetat, 3:1). Man erhält die Methyl-(1-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (**32**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 1.40 g (71%).

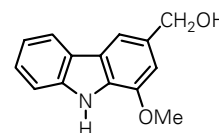
Weg B: Zu der Lösung aus Methyl-(3-methoxy-4-(phenylamino))benzoesäure (**63**) (302.9 g, 1.18 mmol) in Eisessig (8 mL) gibt man $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (52.9 mg, 0.24 mmol) und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.07 g, 5.89 mmol) und erhitzt anschließend das Gemisch zwei Tage lang unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man das Reaktionsgemisch über Kieselgur mit Dichlormethan und entfernt danach das Lösungsmittel im Vakuum. Der sorgfältig getrocknete Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Ethylacetat, 3:1). Man erhält die Methyl-(1-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (**32**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 154.1 mg (51%).

^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.96 (s, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 7.30 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 10.82 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 52.03 (CH_3), 56.01 (CH_3), 107.08 (CH), 112.55 (CH), 116.56 (CH), 120.65 (CH), 121.29 (CH), 122.44 (C), 124.25 (C), 124.32 (C), 127.03 (CH), 133.96 (C), 141.26 (C), 146.31 (C), 167.93 (C).

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur ^[131].

5.1.6 (1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-yl)methanol (Koenolin) (29)

Methyl-(1-methoxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (**32**) (515.6 mg, 2.02 mmol) wird in Diethylether (100 mL) gelöst und die Lösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit DIBAL (4 mL, 1 M Lösung in Diethylether) versetzt. Nach fünf Stunden wird die Reaktionsmischung erneut mit DIBAL (4 mL, 1 M Lösung in Diethylether) versetzt und weitere zwei Stunden lang bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach erwärmt man das Gemisch auf Raumtemperatur und gießt dieses anschließend in Eiswasser. Nach der Extraktion mit Diethylether und der darauf folgenden Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Ethylacetat, 1:1). Man erhält das (1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-yl)methanol (**29**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 1.02 g (82%).

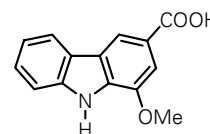


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.77 (br s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.29 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.55 (CH_3), 66.46 (CH_2), 105.64 (CH), 111.01 (CH), 111.66 (CH), 119.44 (CH), 120.47 (CH), 123.50 (C), 124.01 (C), 125.76 (CH), 129.40 (C), 132.83 (C), 139.39 (C), 145.72 (C).

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur ^[131].

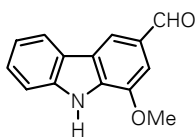
5.1.7 1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carboxylsäure (Mukoninsäure) (31)

In einem Gemisch aus Ethanol (40 mL), Wasser (15 mL) und KOH (11.76 g) löst man Methyl-(1-methoxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (**32**) (449.9 mg, 1.76 mmol) und erhitzt die Lösung zum Rückfluss. Man lässt die Reaktionslösung dreißig Minuten kochen, kühlt sie danach auf Raumtemperatur ab und verdünnt sie mit Diethylether. Nach der Neutralisation mit 2 N HCl-Lösung trennt man die Phasen und trocknet die organische Phase über MgSO_4 . Man erhält schließlich nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum die 1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carboxylsäure (**31**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 356.6 mg (84%).



Spektroskopische Daten siehe Literatur ^[131].

5.1.8 1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (Murrayanin) (30)

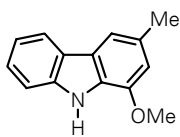


(1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-yl)methanol (**32**) (306.3 mg, 1.35 mmol) wird in Dichlormethan (150 mL) gelöst und mit MnO₂ (3.06 g, 35.23 mmol, von Merck Schuchardt) versetzt. Die Reaktionsmischung lässt man sechseinhalb Stunden lang bei Raumtemperatur rühren und filtriert danach den Rückstand über Kieselgur mit Ethylacetat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das 1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**30**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 303.5 mg (100%).

¹H NMR (500 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 4.13 (s, 3 H), 7.33 (m, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.99 (br s, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 56.09 (CH₃), 104.14 (CH), 112.78 (CH), 120.43 (CH), 120.99 (CH), 121.33 (CH), 124.32 (C), 124.47 (C), 127.20 (CH), 131.11 (C), 134.99 (C), 141.24 (C), 147.25 (C), 191.80 (CH).

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur ^[131].

5.1.9 1-Methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (Murrayafolin A) (28)



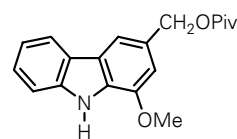
Methyl-(1-methoxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (**32**) (492.0 mg (1.93 mmol) wird in Dichlormethan (60 mL) gelöst und mit LiAlH₄ (220 mg, 5.80 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden fügt man dem Reaktionsgemisch weiteres LiAlH₄ (73 mg, 1.92 mmol) und nach weiteren zwei Stunden Reaktionszeit erneut LiAlH₄ (73 mg, 1.92 mmol) hinzu. Nach einer Gesamtreaktionszeit von viereinhalb Stunden wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und die wässrige Phase anschließend mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase trocknet man über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Ethylacetat, 3:1). Man erhält das 1-Methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**28**) als farbloses Öl; Ausbeute: 308.5 mg (76%).

¹H NMR (500 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 2.52 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 6.86 (s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1 H), 8.07 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1 H), 10.24 (br s, 1 H). ¹³C NMR (125 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 21.09 (CH₃), 54.92 (CH₃), 107.59 (CH), 111.26 (CH), 112.25 (CH), 118.58 (CH), 120.06 (CH), 123.25 (C), 124.16 (C), 125.20 (CH), 128.33 (C), 128.72 (C), 140.18 (C), 145.73 (C).

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur ^[131].

5.1.10 (1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-yl)methylpivalat (**29a**)

Man löst in Acetonitril (5 mL) (1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-yl)methanol (**29**) (49.3 mg, 0.22 mmol) und versetzt die Lösung mit *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP) (36.5 mg, 0.30 mmol) sowie tropfenweise mit Pivaloylchlorid (27 μ L, 0.30 mmol). Nach einer Reaktionszeit von zehn Minuten versetzt man die

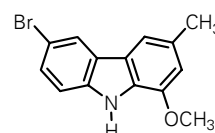


Reaktionsmischung mit gesättigter NaCl-Lösung und extrahiert anschließend die wässrige Phase mit Dichlormethan. Nach der Trocknung der organischen Phase über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Ethylacetat, 6:1). Man erhält das (1-Methoxy-9*H*-carbazol-3-yl)methylpivalat (**29a**) als gelbes Öl; Ausbeute: 61.0 mg (90%).

UV (MeOH): λ_{max} = 224, 242, 252, 259, 280, 290, 323, 336 nm. IR (ATR): ν = 3362, 2959, 1708, 1635, 1612, 1588, 1505, 1479, 1453, 1397, 1373, 1337, 1311, 1280, 1264, 1231, 1137, 1105, 1039, 1012, 935, 833, 768, 748, 734, 687, 669 cm^{-1} . 1H NMR (Aceton- D_6): δ = 1.25 (s, 9 H), 4.05 (s, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 7.06 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 0.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 10.44 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 27.43 (3 CH_3), 39.23 (C), 55.86 (CH_3), 67.57 (CH_2), 107.15 (CH), 112.24 (CH), 113.55 (CH), 119.80 (CH), 120.99 (CH), 124.06 (C), 124.63 (C), 126.38 (CH), 128.98 (C), 130.66 (C), 141.02 (C), 146.72 (C), 178.20 (C). MS (100 $^{\circ}C$): m/z (%) = 311 (56) [M^+], 210 (100), 167 (14). HRMS m/z berechnet für $C_{19}H_{21}NO_3$ [M^+]: 311.1521; gefunden: 311.1502.

5.1.11 6-Brom-1-methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**85**)

In Tetrachlormethan (19 mL) löst man 1-Methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**28**) (333.5 mg, 1.58 mmol) und versetzt die Lösung mit *N*-Bromsuccinimid (295.6 mg, 1.66 mmol) sowie einer Spatelspitze AIBN als Radikalstarter. Danach erhitzt man das Reaktionsgemisch eine Stunde lang unter Rückfluss, kühlt es auf Raumtemperatur ab, saugt den Niederschlag ab und wäscht diesen

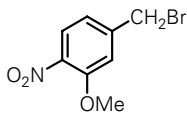


sorgfältig mit Tetrachlorkohlenstoff. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgt die Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Hexan – Ethylacetat, 5:1). Man erhält das 6-Brom-1-methoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**85**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 195.5 mg (43%); Smp.: 167 $^{\circ}C$

UV (MeOH): λ_{max} = 226, 244, 253 (sh), 280, 290, 330, 343 nm. IR (ATR): ν = 3423, 2935, 2845, 1724, 1626, 1610, 1580, 1490, 1449, 1389, 1343, 1299, 1284, 1255, 1219, 1194, 1178, 1107, 1055, 1016, 965, 877, 826, 746, 729, 685, 640 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.56 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 8.26 (br s, 1 H), 8.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.74 (CH_3), 55.68 (CH_3), 108.55 (CH), 109.12 (C), 110.66 (CH), 119.15 (CH), 122.75 (CH), 123.44 (2 C), 125.94 (CH), 128.56 (C), 129.10 (C), 139.29 (C), 144.28 (C).

MS (20 °C): m/z (%) = 291 (97), 289 (100) [M^+], 276 (46), 274 (46), 211 (13), 167 (31), 166 (11). HRMS m/z berechnet für $C_{14}H_{12}BrNO$ [M^+]: 289.0102; gefunden: 289.0099.

5.1.12 4-(Brommethyl)-2-methoxy-1-nitrobenzen (**83**)



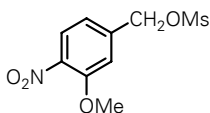
In Tetrachlormethan (30 mL) löst man 2-Methoxy-4-methyl-1-nitrobenzen (1.06 g, 6.34 mmol), erhitzt die Lösung zum Rückfluss und versetzt sie anschließend mit *N*-Bromsuccinimid (1.16 g, 6.52 mmol) sowie einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid.

Man lässt die Reaktionslösung vier Tage unter Rückfluss kochen, kühlt sie danach auf Raumtemperatur ab und filtriert das entstandene Succinimid ab. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das 4-(Brommethyl)-2-methoxy-1-nitrobenzen (**83**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 1.50 g (96%); Smp.: 95 °C.

UV (MeOH): λ_{\max} = 265, 328 nm. IR (ATR): ν = 1610, 1587, 1517, 1454, 1415, 1342, 1317, 1273, 1218, 1179, 1122, 1083, 1054, 1017, 949, 870, 840, 824, 758, 731, 698, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.97 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 7.03 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 31.40 (CH_2), 56.58 (CH_3), 114.02 (CH), 120.68 (CH), 126.19 (CH), 139.09 (C), 144.39 (C), 153.12 (C).

Weitere spektroskopische Daten siehe Literatur ^[238, 239].

5.1.13 3-Methoxy-4-nitrobenzyl-methansulfonsäure (**84**)



In einem Gemisch aus Diethylether (10 mL) und Triethylamin (0.1 mL) löst man 3-Methoxy-4-nitrobenzylalkohol (**81**) (101.3 mg, 0.55 mmol). Die Lösung wird anschließend tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (43 μL , 0.56 mmol) versetzt und danach zwei Stunden gerührt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen

Bestandteile im Vakuum löst man den Rückstand in Diethylether und wäscht ihn mit Wasser. Schließlich trocknet man die organische Phase über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält das 3-Methoxy-4-nitrobenzylmethansulfonsäure (**84**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 101.2 mg (70%); Smp.: 84 – 85 °C.

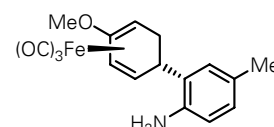
UV (MeOH): λ_{\max} = 260, 323 nm. IR (ATR): ν = 3028, 2959, 2853, 1613, 1591, 1513, 1468, 1449, 1416, 1333, 1282, 1175, 1090, 1000, 976, 928, 854, 842, 825, 769, 751, 694, 646 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.04 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 5.24 (s, 2 H), 7.04 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 38.21 (CH_3), 56.64 (CH_3), 69.31 (CH_2), 112.97 (CH), 119.51 (CH), 126.14 (CH), 139.65 (C), 140.22 (C), 153.14 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 261 (19) [M^+], 201 (75), 154 (100), 105 (81), 90 (44), 77 (47). HRMS m/z berechnet für

$C_9H_{11}NO_6S$ [M^+]: 261.0307; gefunden: 261.0292. EA berechnet für $C_9H_{11}NO_6S$: C 41.38, H 4.24, N 5.36, S 12.27; gefunden: C 41.41, H 4.31, N 5.43, S 12.37%.

5.2 7-OXYGENIERTE CARBAZOLE

5.2.1 Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-5-methylphenyl)-2-methoxycyclohexa-1,3-dien]eisen (**89**)

p-Toluidin (**96**) (316 mg, 2.95 mmol) wird in Acetonitril (10 mL) gelöst und anschließend zum Rückfluss erhitzt. Zur siedenden Lösung gibt man tropfenweise eine Lösung aus Tricarbonyl[(1-5- η)-2-methoxycyclohexadienyl]ium]eisentetrafluoroborat (**47b**) (450 mg, 1.34 mmol) in Acetonitril

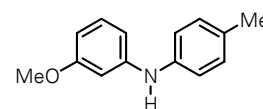


(15 mL). Man lässt danach das Reaktionsgemisch 30 Minuten rühren, entfernt nachher das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert schließlich den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Ethylacetat, 4:1). Man erhält das Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-5-methylphenyl)-2-methoxycyclohexa-1,3-dien]eisen (**89**) als braunes Öl; Ausbeute: 151 mg (32%).

UV (MeOH): λ_{max} = 296 nm. IR (ATR): ν = 3013, 2931, 2038, 1954, 1625, 1503, 1485, 1459, 1425, 1224, 1173, 1155, 1021, 815, 755, 680, 621 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.69 (ddd, J = 14.8, 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.39 (ddd, J = 14.8, 11.1, 3.8 Hz, 1 H), 2.76 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1 H), 3.19 (dt, J = 11.1, 3.5 Hz, 1 H), 3.43 (m, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 5.27 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.77 (CH_3), 32.53 (CH_2), 38.07 (CH), 53.08 (CH), 53.52 (CH), 54.40 (CH_3), 67.01 (CH), 116.17 (CH), 126.85 (CH), 127.46 (CH), 128.09 (C), 130.96 (C), 139.94 (C), 140.97 (C), 211.16 (3 C). MS (100 °C): m/z (%) = 355 (2) [M^+], 327 (8), 299 (56), 271 (59), 269 (97), 213 (19), 163 (100), 107 (18). HRMS m/z berechnet für $C_{17}H_{17}FeNO_4$ [M^+]: 355.0507; gefunden: 355.0490.

5.2.2 3-Methoxy-*N-p*-tolylbenzenamin (**100**)

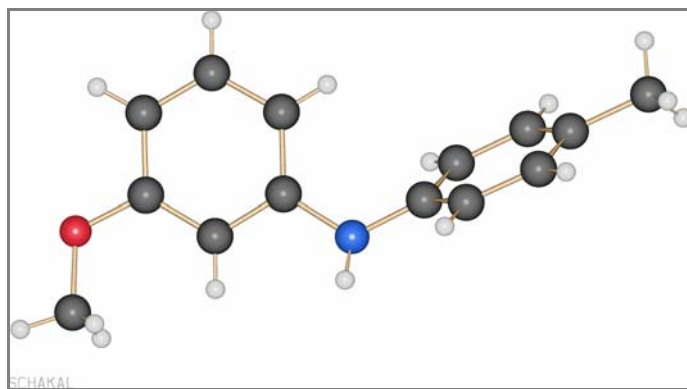
Zu der Lösung aus *p*-Bromtoluen (**99**) (20.04 g, 0.12 mol) in Toluol (80 mL) wird Cs_2CO_3 (45.66 g, 0.14 mol), *rac*-BINAP (3.61 g, 5.79 mmol) und $Pd(OAc)_2$ (1.53 g, 6.82 mmol) hinzugefügt und anschließend zum Rückfluss erhitzt. Danach wird der siedenden Lösung *m*-Anisidin (**160**) (18.87 g, 0.15 mol) über drei Stunden zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von weiteren 16 Stunden lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert die tiefschwarze Lösung über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgel und Kieselgur, mit Diethylether und entfernt anschließend sorgfältig das Lösungsmittel im Vakuum. Schließlich erfolgt die Chromatographie des Rückstandes an



Kieselgel (Petrolether – Aceton, 15:1). Man erhält das 3-Methoxy-*N*-*p*-tolylbenzenamin (**100**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 25.41 g (100%); Smp.: 68 – 70 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 283 nm. IR (ATR): ν = 3365, 3000, 1596, 1512, 1492, 1463, 1438, 1389, 1324, 1302, 1283, 1256, 1237, 1198, 1158, 1107, 1032, 992, 951, 832, 774, 753, 686, 649, 632 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.31 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.62 (br s, 1 H), 6.44 (m, 1 H), 6.59 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.14 (m, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.67 (CH_3), 55.14 (CH_3), 102.32 (CH), 105.42 (CH), 109.31 (CH), 119.34 (2 CH), 129.82 (2 CH), 130.02 (C), 131.16 (CH), 139.91 (C), 145.38 (C), 160.66 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 213 (100) [M^+], 197 (4), 182 (4), 168 (4), 154 (5). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ [M^+]: 213.1154; gefunden: 213.1158. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$: C 78.84, H 7.09, N 6.57; gefunden: C 78.97, H 7.08, N 6.40%.

Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für das 3-Methoxy-*N*-*p*-tolylbenzenamin (**100**):

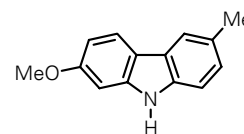


Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$
Formula weight	213.27
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 8.856(1)$ Å
.....	$b = 13.861(1)$ Å
.....	$c = 10.868(1)$ Å
.....	$\alpha = 90^\circ$
.....	$\beta = 92.41(1)^\circ$
.....	$\gamma = 90^\circ$
Volume.....	1332.9(2) Å ³
Z.....	4
Density (calculated)	1.063 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.067 mm ⁻¹
F(000).....	456
Crystal size.....	0.50 x 0.40 x 0.10 mm ³
Diffractometer type	Nonius Kappa-CCD

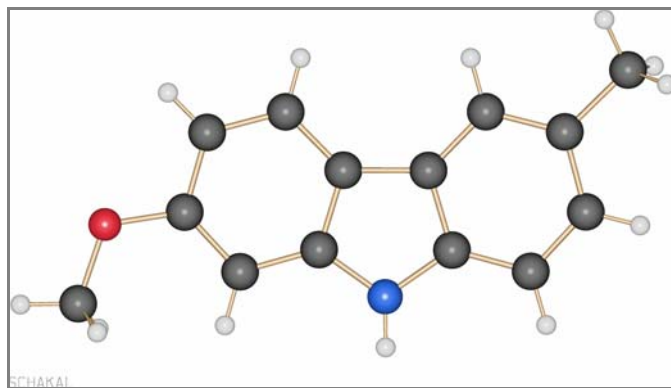
θ range for data collection	3.26 to 25.37 °
Index ranges	-9 < = h < = 9, -16 < = k < = 16, -13 < = l < = 13
Reflections collected	18034
Independent reflections.....	2165 [R(int) = 0.0280]
Completeness to $\theta = 25.37$ °	88.5%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9934 and 0.9674
Structure solution	direct method
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2165 / 0 / 150
Goodness-of-fit on F^2	1.057
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0436$, $wR_2 = 0.1221$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0557$, $wR_2 = 0.1338$
Largest diff. peak and hole	0.180 and $-0.156 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
Treatment of H-atoms	refined as riding atoms except NH-group

5.2.3 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (98)

3-Methoxy-*N-p*-tolylbenzenamin (**100**) (909 mg, 4.26 mmol) wird in Eisessig (45 mL) gelöst, mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (96 mg, 0.43 mmol) und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.94 g, 10.68 mmol) versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Man lässt das Reaktionsgemisch zwei Tage kochen und filtriert dann den Rückstand nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgel und Kieselgur, mit Diethylether. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird des Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Ethylacetat, 4:1). Man erhält das 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**98**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 651 mg (72%); Smp.: 227 – 228 °C.



UV (MeOH): λ_{max} = 237, 259, 303, 321 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3397, 2905, 2834, 1610, 1460, 1372, 1338, 1307, 1292, 1225, 1196, 1158, 1133, 1104, 1034, 1017, 937, 884, 804, 731, 633, 587 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 2.50 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 10.08 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 21.46 (CH_3), 55.65 (CH_3), 95.30 (CH), 108.52 (CH), 111.06 (CH), 117.60 (C), 119.95 (CH), 121.44 (CH), 124.39 (C), 126.27 (CH), 128.59 (C), 139.21 (C), 142.62 (C), 159.95 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 211 (100) [M^+], 210 (15), 196 (51), 168 (45), 167 (16). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ [M^+]: 211.0997; gefunden: 211.0985. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$: C 79.59, H 6.20, N 6.63; gefunden: C 79.65, H 6.30, N 6.68%.

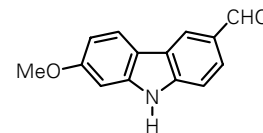
Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für das 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (98):

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₃ NO
Formula weight	211.25
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	P 2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 22.924(5) Å α = 90 °
.....	b = 5.787(1) Å β = 96.98(3) °
.....	c = 8.020(2) Å γ = 90 °
Volume.....	1056.1(4) Å ³
Z.....	4
Density (calculated)	1.329 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.084 mm ⁻¹
F(000).....	448
Crystal size.....	0.69 x 0.55 x 0.25 mm ³
θ range for data collection	4.35 to 26.37 °
Index ranges	-28 ≤ h ≤ 28, -7 ≤ k ≤ 7, -10 ≤ l ≤ 10
Reflections collected	14405
Independent reflections.....	2144 [R(int) = 0.0284]
Completeness to θ = 26.37 °	99.2%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9794 and 0.9444
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2144 / 0 / 149
Goodness-of-fit on F ²	1.082
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0502, wR ₂ = 0.1308
R indices (all data)	R ₁ = 0.0629, wR ₂ = 0.1409

Largest diff. peak and hole 0.714 and $-0.204 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

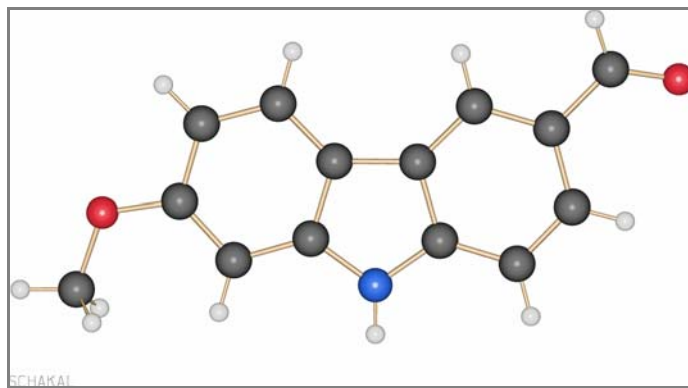
5.2.4 7-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (Clauszolin K) (86)

In einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol (200 mL) und Wasser (20 mL) wird 2-Methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**98**) (300 mg, 1.42 mmol) gelöst und mit DDQ (1.37 g, 6.04 mmol) versetzt. Nach 40-minütiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur verdünnt man die Reaktionsmischung mit Diethylether



und wäscht sie anschließend mit 2 N NaOH-Lösung. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 , entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 2:1). Man erhält den 7-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**86**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 254 mg (79%); Smp.: 183 – 186 °C.

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 234, 251 \text{ (sh)}, 287, 292, 295, 326 \text{ (sh)}, 344 \text{ (sh)} \text{ nm}$. IR (ATR): $\nu = 3286, 2925, 2808, 2737, 1671, 1609, 1571, 1483, 1412, 1328, 1239, 1200, 1161, 1120, 1033, 950, 886, 808, 733, 687, 611 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 3.93 \text{ (s, 3 H)}, 6.95 \text{ (dd, } J = 8.6, 2.2 \text{ Hz, 1 H)}, 7.15 \text{ (d, } J = 2.2 \text{ Hz, 1 H)}, 7.64 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, 1 H)}, 7.92 \text{ (dd, } J = 8.4, 1.6 \text{ Hz, 1 H)}, 8.16 \text{ (d, } J = 8.6 \text{ Hz, 1 H)}, 8.62 \text{ (m, 1 H)}, 10.11 \text{ (s, 1 H)}, 10.77 \text{ (br s, 1 H)}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.90 \text{ (s, 3 H)}, 6.92 \text{ (dd, } J = 8.5, 2.2 \text{ Hz, 1 H)}, 6.95 \text{ (d, } J = 2.2 \text{ Hz, 1 H)}, 7.45 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, 1 H)}, 7.89 \text{ (dd, } J = 8.4, 1.5 \text{ Hz, 1 H)}, 7.98 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, 1 H)}, 8.38 \text{ (br s, 1 H)}, 8.49 \text{ (m, 1 H)}, 10.07 \text{ (s, 1 H)}$. $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 55.79 \text{ (CH}_3\text{)}, 95.93 \text{ (CH)}, 110.09 \text{ (CH)}, 111.75 \text{ (CH)}, 117.52 \text{ (C)}, 122.17 \text{ (CH)}, 123.45 \text{ (CH)}, 124.39 \text{ (C)}, 126.24 \text{ (CH)}, 130.09 \text{ (C)}, 143.10 \text{ (C)}, 144.74 \text{ (C)}, 160.77 \text{ (C)}, 191.97 \text{ (CH)}$. $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.67 \text{ (CH}_3\text{)}, 95.19 \text{ (CH)}, 109.40 \text{ (CH)}, 110.58 \text{ (CH)}, 116.90 \text{ (C)}, 121.50 \text{ (CH)}, 122.80 \text{ (CH)}, 123.78 \text{ (C)}, 126.42 \text{ (CH)}, 129.21 \text{ (C)}, 141.38 \text{ (C)}, 143.38 \text{ (C)}, 159.78 \text{ (C)}, 192.03 \text{ (CH)}$. MS (120 °C): $m/z \text{ (%) = } 225 \text{ (100) [M}^+\text{]}, 224 \text{ (25)}, 210 \text{ (32)}, 196 \text{ (11)}, 182 \text{ (32)}, 153 \text{ (10)}$. HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \text{ [M}^+\text{]}$: 225.0790; gefunden: 225.0787. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C 74.65, H 4.92, N 6.22; gefunden: C 74.52, H 4.95, N 6.09%.

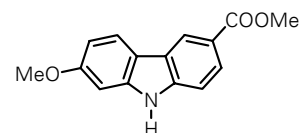
Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für den Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (86):

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂
Formula weight	225.24
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	a = 7.163(1) Å
.....	α = 90.00(1) °
.....	b = 13.245(1) Å
.....	β = 90.00(1) °
.....	c = 22.516(2) Å
.....	γ = 90.00(1) °
Volume.....	2136.2(4) Å ³
Z.....	8
Density (calculated)	1.401 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
F(000).....	944
Crystal size.....	0.51 x 0.39 x 0.31 mm ³
θ range for data collection	3.08 to 35.00 °
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 21, -36 ≤ l ≤ 36
Reflections collected	69965
Independent reflections.....	4709 [R(int) = 0.0282]
Completeness to θ = 35.00 °	99.9%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9713 and 0.9534
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4709 / 0 / 159
Goodness-of-fit on F ²	1.089
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0457, wR ₂ = 0.1193
R indices (all data).....	R ₁ = 0.0614, wR ₂ = 0.1342

Largest diff. peak and hole 0.449 and $-0.240 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

5.2.5 Methyl-(7-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (Clausin C, Clauszolin L) (88)

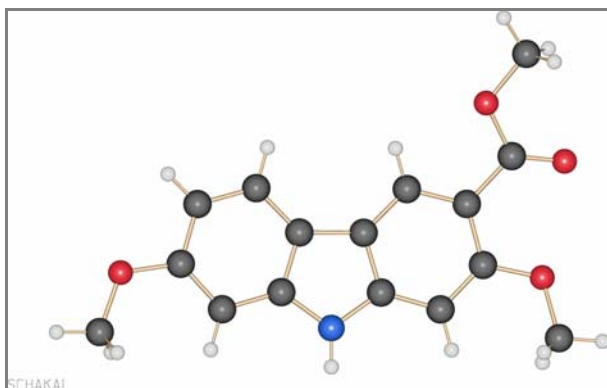
Man löst in Methanol (120 mL) 7-Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**86**) (402 mg, 1.78 mmol), versetzt die Lösung mit KCN (551 mg, 8.47 mmol) und MnO_2 (4.06 g, 46.67 mmol, von Merck Schuchardt) und lässt vier Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend filtriert man die



Reaktionsmischung über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgel und Kieselgur, und wäscht sie mit Diethylether. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Methyl-(7-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (**88**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 461 mg (100%); Smp.: 195 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 217, 238, 248, 282, 320 nm. IR (ATR): ν = 3273, 2996, 2924, 2836, 1695, 1629, 1602, 1581, 1509, 1489, 1467, 1437, 1403, 1324, 1292, 1257, 1191, 1156, 1135, 1096, 1031, 976, 949, 904, 830, 815, 754, 726, 605 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.92 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.93 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.73 (m, 1 H), 10.64 (br s, 1 H). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.89 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 8.69 (m, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 51.89 (CH_3), 55.75 (CH_3), 95.75 (CH), 109.75 (CH), 111.01 (CH), 117.51 (C), 121.78 (C), 122.02 (CH), 122.16 (CH), 123.98 (C), 126.56 (CH), 142.99 (C), 143.80 (C), 160.60 (C), 167.97 (C). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 51.94 (CH_3), 55.63 (CH_3), 95.01 (CH), 108.97 (CH), 109.83 (CH), 117.04 (C), 121.36 (CH), 121.43 (CH), 121.89 (CH), 123.28 (C), 126.27 (C), 141.27 (C), 142.33 (C), 159.50 (C), 167.97 (C). MS (122 °C): m/z (%) = 255 (100) [M^+], 240 (23), 225 (20), 224 (44), 213 (23), 212 (21), 196 (16), 183 (9), 181 (9). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 255.0895; gefunden: 255.0907. EA berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 70.58, H 5.13, N 5.49; gefunden: C 70.70, H 5.50, N 5.34%.

Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für die Methyl-(7-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (88):

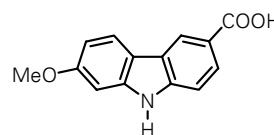


Empirical formula	$C_{15}H_{13}NO_3$
Formula weight	255.26
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	triclinic
Space group	P_{-1}
Unit cell dimensions	$a = 8.118(2)$ Å
.....	$\alpha = 101.10(3)$ °
.....	$b = 9.020(2)$ Å
.....	$\beta = 102.26(3)$ °
.....	$c = 9.143(2)$ Å
.....	$\gamma = 104.33(3)$ °
Volume.....	$612.3(2)$ Å ³
Z.....	2
Density (calculated)	1.385 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.097 mm ⁻¹
F(000).....	268
Crystal size.....	0.28 x 0.11 x 0.04 mm ³
θ range for data collection	3.03 to 25.40 °
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -10 \leq k \leq 10, -11 \leq l \leq 11$
Reflections collected	14687
Independent reflections.....	2242 [R(int) = 0.0536]
Completeness to $\theta = 25.40$ °	99.6%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9961 and 0.9733
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2242 / 0 / 173
Goodness-of-fit on F^2	1.087
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0439, wR_2 = 0.1139$

R indices (all data) $R_1 = 0.0602$, $wR_2 = 0.1253$
 Extinction coefficient 0.012(4)
 Largest diff. peak and hole 0.237 and $-0.188 \text{ e} \text{ \AA}^{-3}$

5.2.6 7-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carbonsäure (Clausin N) (90)

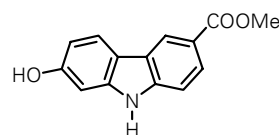
Methyl-(7-methoxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (**88**) (51 mg, 0.20 mmol) wird in einem Gemisch aus Ethanol (6 mL), Wasser (2.6 mL) und KOH (1.70 g) zum Rückfluss erhitzt. Sodann wird die Reaktionsmischung 80 Minuten gekocht und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Ansäuern mit 2 N HCl-Lösung extrahiert man die wässrige Phase mit Diethylether und trocknet anschließend die organische Phase über MgSO_4 . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die 7-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carbonsäure (**90**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 48 mg (99%); Smp.: $>264 \text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung).



UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 237$ (sh), 247, 278, 307 (sh), 319 nm. IR (ATR): $\nu = 3385, 2921, 2851, 1666, 1606, 1579, 1505, 1485, 1464, 1436, 1413, 1341, 1320, 1294, 1262, 1188, 1151, 1123, 1096, 1028, 942, 813, 765, 752, 723, 683, 620, 591 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 3.92$ (s, 3 H), 6.93 (dd, $J = 8.6, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.13 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 1.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.30 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.77 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 55.75$ (CH_3), 95.68 (CH), 109.71 (CH), 110.89 (CH), 117.51 (C), 121.92 (C), 122.00 (CH), 122.50 (CH), 123.92 (C), 126.89 (CH), 142.84 (C), 143.68 (C), 160.55 (C), 168.44 (C). MS (150 $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 241 (76) [M^+], 226 (28), 211 (8), 198 (27), 111 (44), 97 (63), 71 (69), 57 (100). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ [M^+]: 241.0739; gefunden: 241.0748. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C 69.70, H 4.60, N 5.81; gefunden: C 69.84, H 4.62, N 5.84.

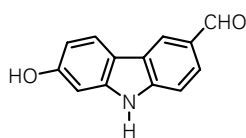
5.2.7 Methyl-(7-hydroxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (Clausin M) (89)

In Dichlormethan (10 mL) wird Methyl-(7-methoxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (**88**) (56 mg, 0.22 mmol) gelöst und bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit BBr_3 (1 mL, 1 M Lösung in Dichlormethan) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung 30 Minuten bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ rühren und lässt sie danach nochmals weitere 90 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Nach dem Abkühlen auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ deaktiviert man sie mit Methanol (6 mL) und wäscht anschließend die organische Phase mit wenig Wasser. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Aceton, 3:1). Man erhält die Methyl-(7-hydroxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (**89**) als gelben Feststoff; Ausbeute: 28 mg (52%), Smp.: $220 - 222 \text{ }^\circ\text{C}$.



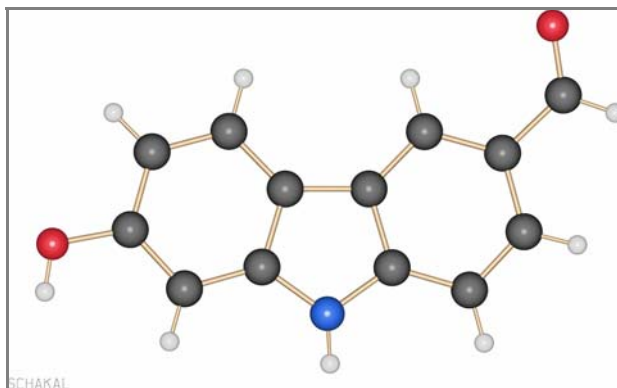
UV (MeOH): λ_{\max} = 219 (sh), 239 (sh), 247, 283, 309 (sh), 318 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3369, 2958, 2929, 2860, 1733, 1610, 1462, 1380, 1269, 1171, 1135, 1074, 769, 743, 604 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.94 (s, 3 H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.69 (m, 1 H), 10.55 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 51.87 (CH_3), 97.79 (CH), 110.30 (CH), 110.85 (CH), 116.90 (C), 121.64 (C), 121.90 (CH), 122.04 (CH), 124.23 (C), 126.36 (CH), 143.79 (C), 143.97 (C), 158.14 (C), 168.03 (C). MS (100 °C): m/z (%) = 241 (100) [M^+], 210 (50), 182 (22), 153 (6). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ [M^+]: 241.0739; gefunden: 241.0765.

5.2.8 7-Hydroxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**87**)



In Dichlormethan (45 mL) löst man 7-Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**86**) (156 mg, 0.69 mmol) und versetzt anschließend die Lösung bei -78 °C langsam mit BBr_3 (1.7 mL, 1 M Lösung in Dichlormethan). Nach 30 Minuten dauerndem Rühren lässt man das Reaktionsgemisch auf -20 °C erwärmen und deaktiviert es nach einer weiteren 20-stündigen Reaktionszeit mit Methanol (1 mL). Danach wird die organische Phase mit wenig Wasser gewaschen und die wässrige Phase schließlich viermal mit sehr viel Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 2:1, 1% TEA). Man erhält den 7-Hydroxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**87**) als hellbraunen Feststoff; Ausbeute: 50 mg (34%), Smp.: >250 °C (Zersetzung).

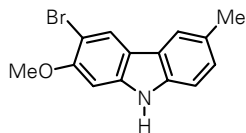
UV (MeOH): λ_{\max} = 231, 252 (sh), 287 (sh), 294, 327, 345 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3326, 3231, 2922, 2852, 2752, 1652, 1627, 1602, 1573, 1505, 1488, 1467, 1419, 1376, 1327, 1211, 1175, 1157, 1133, 1008, 956, 895, 806, 775, 733, 677, 662, 623 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 6.88 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 8.59 (br s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.66 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 97.96 (CH), 110.59 (CH), 111.57 (CH), 116.89 (C), 122.21 (CH), 123.10 (CH), 124.64 (C), 126.12 (CH), 129.98 (C), 143.35 (C), 144.72 (C), 158.30 (C), 191.95 (CH). MS (220 °C): m/z (%) = 211 (100) [M^+], 210 (54), 199 (11), 182 (35), 154 (9). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ [M^+]: 211.0633; gefunden: 211.0620. EA berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$: C 73.92, H 4.29, N 6.63; gefunden: C 74.22, H 4.46, N 6.32%.

Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für den 7-Hydroxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (87):

Empirical formula	$C_{14}H_{11}NO_2$
Formula weight	225.24
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	$a = 7.163(1)$ Å..... $\alpha = 90.00(1)^\circ$
.....	$b = 13.245(1)$ Å..... $\beta = 90.00(1)^\circ$
.....	$c = 22.516(2)$ Å..... $\gamma = 90.00(1)^\circ$
Volume.....	$2136.2(4)$ Å ³
Z.....	8
Density (calculated)	1.401 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
F(000).....	944
Crystal size.....	$0.51 \times 0.39 \times 0.31$ mm ³
θ range for data collection	3.08 to 35.00°
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11$, $-21 \leq k \leq 21$, $-36 \leq l \leq 36$
Reflections collected	69965
Independent reflections.....	4709 [R(int) = 0.0282]
Completeness to $\theta = 35.00^\circ$	99.9%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9713 and 0.9534
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4709 / 0 / 159
Goodness-of-fit on F^2	1.089
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0457$, $wR_2 = 0.1193$
R indices (all data).....	$R_1 = 0.0614$, $wR_2 = 0.1342$

Largest diff. peak and hole 0.449 and $-0.240 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

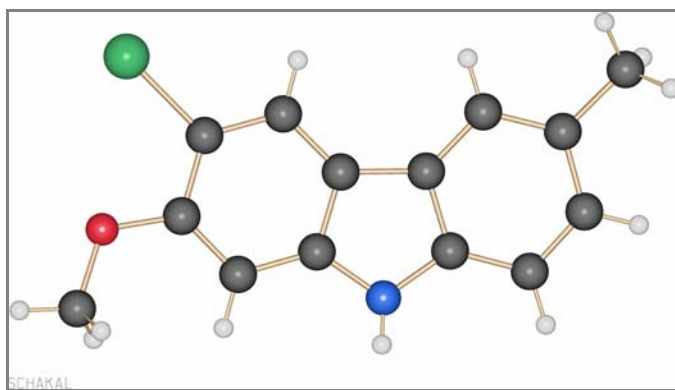
5.2.9 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (101)



In Tetrachlormethan (50 mL) wird 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**98**) (510 mg, 2.41 mmol) gelöst und mit *N*-Bromsuccinimid (454 mg, 2.55 mmol) versetzt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch anschließend 30 Minuten unter Rückfluss und entfernt, nachdem es auf Raumtemperatur abgekühlt ist, das Lösungsmittel im Vakuum. Nach der Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 4:1) erhält man das 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**101**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 700 mg (100%), Smp.: 171 °C.

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 239, 265, 308, 328 \text{ (sh)}, 341 \text{ (sh)} \text{ nm}$. IR (ATR): $\nu = 3408, 3013, 2920, 2831, 1655, 1607, 1509, 1479, 1446, 1365, 1316, 1296, 1262, 1220, 1191, 1155, 1067, 1033, 968, 929, 881, 873, 821, 809, 758, 735, 722, 692, 666, 612 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 2.50 \text{ (s, 3 H)}, 3.98 \text{ (s, 3 H)}, 7.20 \text{ (m, 2 H)}, 7.39 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1 H)}, 7.88 \text{ (d, } J = 0.4 \text{ Hz, 1 H)}, 8.26 \text{ (s, 1 H)}, 10.26 \text{ (br s, 1 H)}$. $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 21.42 \text{ (CH}_3\text{)}, 56.59 \text{ (CH}_3\text{)}, 95.38 \text{ (CH)}, 103.13 \text{ (C)}, 111.32 \text{ (CH)}, 118.47 \text{ (C)}, 120.25 \text{ (CH)}, 123.40 \text{ (C)}, 124.87 \text{ (CH)}, 127.02 \text{ (CH)}, 129.11 \text{ (C)}, 139.31 \text{ (C)}, 141.54 \text{ (C)}, 155.21 \text{ (C)}$. MS (50 °C): $m/z \text{ (\%)} = 291 \text{ (96)}, 289 \text{ (100) [M}^+\text{]}, 276 \text{ (32)}, 274 \text{ (92)}, 248 \text{ (25)}, 246 \text{ (26)}, 195 \text{ (16)}, 180 \text{ (54)}, 167 \text{ (14)}, 144 \text{ (8)}$. HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO [M}^+\text{]}$: 289.0102; gefunden: 289.0093. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}$: C 57.95, H 4.17, N 4.83; gefunden: C 57.73, H 4.58, N 4.40%.

Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für das 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (101):



Empirical formula $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}$

Formula weight 290.16

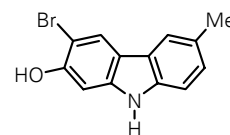
Temperature 198(2) K

Wavelength 0.71073 \AA

Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.642(1) Å $\alpha = 90^\circ$
.....	b = 7.761(2) Å $\beta = 105.13(3)^\circ$
.....	c = 11.984(2) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume.....	596.3(2) Å ³
Z.....	2
Density (calculated)	1.616 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.428 mm ⁻¹
F(000).....	292
Crystal size.....	0.36 x 0.30 x 0.08 mm ³
θ range for data collection	3.16 to 30.00 °
Index ranges	-9 <= h <= 9, -10 <= k <= 10, -16 <= l <= 16
Reflections collected	16670
Independent reflections.....	3377 [R(int) = 0.0289]
Completeness to $\theta = 30.00^\circ$	99.8%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7711 and 0.3717
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3377 / 1 / 158
Goodness-of-fit on F ²	1.059
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0230, wR ₂ = 0.0486
R indices (all data)	R ₁ = 0.0279, wR ₂ = 0.0501
Absolute structure parameter	0.002(6)
Largest diff. peak and hole	0.238 and -0.366 eÅ ⁻³

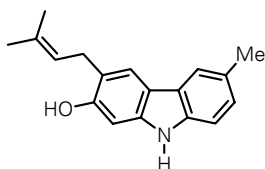
5.2.10 3-Brom-6-Methyl-9H-carbazol-2-ol (109)

Man löst 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**101**) (205 mg, 0.71 mmol) in Dichlormethan (20 mL) und versetzt die Lösung nach dem Abkühlen auf -78 °C langsam mit BBr₃ (1.4 mL, 1 M Lösung in Dichlormethan). Danach erwärmt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und schüttet es nach 16-stündiger Reaktionszeit in Diethylether. Nach dem Waschen der organischen Phase mit wenig Wasser wird sie über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich wird der Rückstand - nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum - an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Aceton, 3:1). Man erhält das 3-Brom-6-methyl-9H-carbazol-2-ol (**109**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 198 mg (100%); Smp.: >120 °C Zersetzung).



UV (MeOH): λ_{max} = 215, 234 (sh), 238, 265, 310, 330 (sh), 342 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3515, 3382, 2920, 2846, 1698, 1614, 1489, 1452, 1388, 1359, 1336, 1312, 1296, 1270, 1175, 1029, 981, 932, 875, 825, 810, 768, 723, 673, 610 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 2.49 (s, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.71 (br s, 1 H), 10.10 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 21.41 (CH_3), 98.37 (CH), 102.19 (C), 111.14 (CH), 118.65 (C), 120.16 (CH), 123.55 (C), 124.58 (CH), 126.91 (CH), 128.94 (C), 139.40 (C), 141.80 (C), 152.86 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 277 (96) [M^+], 275 (100), 196 (23), 167 (14). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ [M^+]: 274.9946; gefunden: 274.9949.

5.2.11 3-Methyl-5-(3-methylbut-2-enyl)-7-hydroxy-9H-carbazol (Siamenol) (4)



Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) (1.8 g, 6.54 mmol) und Prenylbromid (**106**) (600 μL , 5.16 mmol) werden in *N,N*-Dimethylformamid (6 mL) gelöst (Glovebox). Man lässt das Gemisch 30 Minuten rühren und gibt anschließend zu der tiefroten Lösung 3-Brom-6-methyl-9H-carbazol-2-ol (**109**) (300 mg, 1.09 mmol), in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) gelöst, dazu.

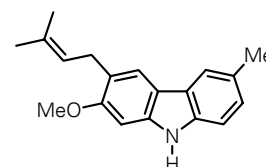
Danach fügt man dem Reaktionsgemisch erneut Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) (1.8 g, 6.54 mmol) und Prenylbromid (600 μL , 5.16 mmol) zu und lässt es sechs Tage rühren. Das Reaktionsgemisch schüttet man danach in viel Wasser und extrahiert die wässrige Phase mehrere Male mit Diethylether. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Isolierung des Produktes erfolgt schließlich mit Hilfe der präparativen HPLC: Vydac C8 50 mm, Gradient mit Wasser (A) / Acetonitril (B): von 30% (B) auf 80% (B) in 25 min, UV Detektion: 335 nm. Man erhält das 3-Methyl-5-(3-methylbut-2-enyl)-7-hydroxy-9H-carbazol (**4**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 136 mg (47%); Smp.: 132 – 133 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 262, 308, 326 (sh), 338 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3538, 3388, 2967, 2909, 2853, 1638, 1618, 1584, 1494, 1461, 1375, 1337, 1302, 1255, 1229, 1148, 1113, 1092, 1013, 882, 847, 828, 798, 734, cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.81 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 3.50 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.29 (br s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.69 (br s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H). ^1H NMR (500 MHz, MeOH- D_4): δ = 1.84 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H), 3.48 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.50 (m, 1.2 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.91 (CH_3), 21.42 (CH_3), 25.86 (CH_3), 30.42 (CH_2), 97.24 (CH), 109.92 (CH), 117.15 (C), 119.41 (CH), 120.83 (CH), 122.59 (CH), 123.67 (C), 125.67 (C), 125.67 (CH), 128.59 (C), 134.71 (C), 137.72 (C), 139.86 (C), 153.64 (C). ^{13}C NMR (125 MHz, MeOH- D_4): δ = 17.88 (CH_3), 21.54 (CH_3), 26.03 (CH_3), 29.69 (CH_2), 97.08 (CH), 110.84 (CH), 117.25 (C), 119.65 (CH), 120.87 (CH), 121.63 (C), 125.01 (C), 125.11 (CH), 125.84 (CH), 128.47 (C), 132.24 (C), 139.60 (C), 141.57 (C),

155.31 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 265 (77) [M⁺], 250 (25), 248 (25), 210 (100), 209 (38), 197 (69), 196 (48), 180 (12), 167 (12). HRMS: m/z berechnet für C₁₈H₁₉NO [M⁺]: 265.1467; gefunden: 265.1472.

5.2.12 2-Methoxy-6-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol (108)

Bei Raumtemperatur löst man Nickelcarbonyl (1.5 mL, 1.98 g, 11.60 mmol) und Prenylbromid (**106**) (500 µL, 0.64 g, 4.30 mmol) in Benzen (9 mL) und erwärmt das Gemisch anschließend auf 60 °C (Glovebox). Nach einer Stunde Reaktionszeit lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und entfernt alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Man erhält das Bis[μ -brom-(1,1-dimethylallyl)nickel] (**107**) als tiefroten Feststoff.

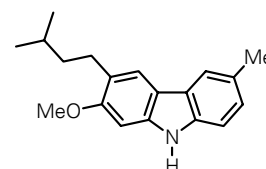


In *N,N*-Dimethylformamid (6 mL) wird das Gemisch aus 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**101**) (100 mg, 0.34 mmol) und dem oben genannten zweikernigen Prenyl-Nickel Komplex (1.00 g, 2.41 mmol) 18 Stunden bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wird es in wenig Wasser gegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 7:1). Man erhält das 2-Methoxy-6-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol (**108**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 97 mg (100%), Smp.: 142 °C.

UV (CH₂C₂): λ_{\max} = 261 (sh), 306, 322 (sh), 334 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3411, 2925, 2833, 1633, 1616, 1495, 1485, 1460, 1439, 1374, 1321, 1300, 1220, 1199, 1166, 1134, 1115, 1039, 1003, 891, 877, 848, 823, 805, 781, 755, 731, 623 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 1.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 5.43 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 9.98 (br s, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 17.80 (CH₃), 21.46 (CH₃), 25.95 (CH₃), 29.57 (CH₂), 55.78 (CH₃), 93.62 (CH), 111.00 (CH), 116.78 (C), 119.80 (CH), 120.85 (CH), 122.57 (C), 124.44 (C), 124.68 (CH), 125.91 (CH), 128.33 (C), 131.74 (C), 139.03 (C), 141.01 (C), 157.75 (C). MS (200 °C): m/z (%) = 279 (100) [M⁺], 264 (59), 249 (11), 248 (14), 234 (8), 233 (8), 224 (8), 211 (43), 196 (13), 180 (6), 168 (12). HRMS m/z berechnet für C₁₉H₂₁NO [M⁺]: 279.1623; gefunden: 279.1631. EA berechnet für C₁₉H₂₁NO: C 81.68, H 7.58, N 5.01; gefunden: C 81.06, H 7.78, N 4.72%.

5.2.13 3-Isopentyl-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (112)

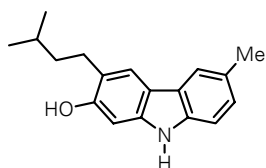
In Methanol (50 mL) wird 2-Methoxy-6-methyl-3-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol (**108**) (500 mg, 1.79 mmol) gelöst und mit einer Suspension aus Palladium auf Aktivkohle (76 mg, 10w% Pd) in wenig Dichlormethan versetzt. Danach lässt man die Reaktionsmischung unter einer



Wasserstoffatmosphäre (Wasserstoffdruck 5 bar) zehn Stunden hydrieren. Nach dem Filtrieren des Reaktionsgemisches über Kieselgur mit Diethylether erhält man das 3-Isopentyl-2-methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**112**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 419 mg (83%), Smp.: 158 – 160 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 263 (sh), 306, 324 (sh), 336 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3388, 2950, 2923, 2865, 1634, 1616, 1493, 1459, 1437, 1375, 1366, 1319, 1297, 1250, 1230, 1220, 1195, 1165, 1133, 1119, 1037, 1002, 893, 879, 819, 800, 753, 733, 697 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 1.01 (d, J = 6.6, 6 H), 1.58 (m, 2 H), 1.67 (sep, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.78 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 7.04 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 9.98 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 21.48 (CH_3), 22.96 (2 CH_3), 28.63 (CH), 29.18 (CH_2), 40.79 (CH_2), 55.73 (CH_3), 93.63 (CH), 110.97 (CH), 116.77 (C), 119.84 (CH), 121.14 (CH), 123.88 (C), 124.44 (C), 125.88 (CH), 128.28 (C), 139.02 (C), 140.98 (C), 157.88 (C). MS (100 °C): m/z (%) = 281 (56) [M^+], 252 (20), 238 (20), 224 (100), 210 (6), 194 (22), 180 (8). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ [M^+]: 281.1780; gefunden: 281.1793. EA berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$: C 81.10, H 8.24, N 4.98; gefunden: C 80.93, H 8.36, N 4.80%.

5.2.14 3-Isopentyl-6-methyl-9*H*-carbazol-2-ol (**113**)



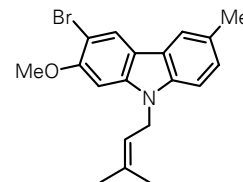
In Dichlormethan (10 mL) wird 3-Isopentyl-2-methoxy-6-methyl-9*H*-carbazol (**112**) (264 mg, 0.94 mmol) gelöst und nach dem Abkühlen der Lösung auf -78 °C mit BBr_3 (2 mL, 1 M Lösung in Dichlormethan) versetzt. Danach erwärmt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und gießt es nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden in Diethylether. Nach dem Waschen der organischen Phase mit wenig Wasser trocknet man diese über Na_2SO_4 und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Den Rückstand kristallisiert man schließlich aus Petrolether um. Man erhält das 3-Isopentyl-6-methyl-9*H*-carbazol-2-ol (**113**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 236 mg (94%); Smp.: 190 – 191 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 213, 233 (sh), 239, 261, 307, 326 (sh), 338 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3524, 3390, 2948, 2921, 2865, 1635, 1618, 1495, 1465, 1385, 1366, 1348, 1304, 1276, 1250, 1197, 1157, 1130, 1113, 1038, 1014, 935, 885, 871, 827, 808, 735, 693, 640, 602 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 1.63 (m, 2 H), 1.69 (sep, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.81 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 9.81 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 21.47 (CH_3), 23.00 (2 CH_3), 28.64 (CH), 29.15 (CH_2), 40.73 (CH_2), 97.19 (CH), 110.80 (CH), 116.91 (C), 119.70 (CH), 121.32 (CH), 122.57 (C), 124.70 (C), 125.68 (CH), 128.12 (C), 139.09 (C), 141.10 (C), 155.18 (C). MS (100 °C): m/z (%) = 267 (43) [M^+], 210 (100), 180 (6), 167 (6). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$

[M⁺]: 267.1623; gefunden: 267.1630. EA berechnet für C₁₈H₂₁NO: C 80.86, H 7.92, N 5.24; gefunden: C 80.94, H 7.91, N 5.22%.

5.2.15 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol (105)

In Diethylether (15 mL) wird 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**101**) (101 mg, 0.35 mmol) gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 0 °C gibt man ihr tropfenweise Phenyllithium (270 µL, 0.49 mmol) hinzu und lässt sie eine Stunde rühren. Nach dem erneuten Abkühlen auf –78 °C werden der Lösung Prenylbromid (**106**) (120 µL, 1.07 mmol) und *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) (125 µL, 1.04 mmol) hinzugegeben.

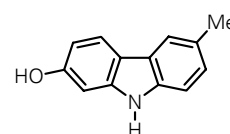


Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und es zweieinhalb Stunden rühren. Danach wird die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Extrahieren der wässrigen Phase mit Diethylether und dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 20:1). Man erhält das 3-Brom-2-methoxy-6-methyl-9-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol (**105**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 105 mg (84%), Smp.: 101 – 102 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 242, 272, 309, 331 (sh), 346 (sh) nm. IR (ATR): ν = 2969, 2911, 2856, 2825, 1629, 1603, 1486, 1447, 1420, 1353, 1312, 1302, 1277, 1252, 1207, 1189, 1167, 1139, 1109, 1048, 1026, 982, 932, 885, 858, 847, 797, 787, 744, 699, 644, 609 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 1.74 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 5.27 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 18.17 (CH₃), 21.36 (CH₃), 25.63 (CH₃), 41.55 (CH₂), 56.69 (CH₃), 93.86 (CH), 102.96 (C), 109.67 (CH), 118.04 (C), 120.37 (CH), 120.59 (CH), 123.10 (C), 124.92 (CH), 126.96 (CH), 129.17 (C), 135.97 (C), 139.61 (C), 141.68 (C), 155.28 (C). MS (150 °C): *m/z* (%) = 359 (99), 357 (100) [M⁺], 291 (82), 289 (84), 279 (47), 276 (25), 274 (25), 248 (10), 246 (10), 211 (59), 196 (20), 183 (14), 167 (16), 154 (28). HRMS *m/z* berechnet für C₁₉H₂₀BrNO [M⁺]: 357.0728; gefunden: 357.0723. EA berechnet für C₁₉H₂₀BrNO: C 63.70, H 5.63, N 3.91; gefunden: C 63.86, H 5.62, N 3.78%.

5.2.16 6-Methyl-9H-carbazol-2-ol (102)

In Dichlormethan (25 mL) wird 2-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**98**) (109 mg, 0.51 mmol) gelöst und auf –78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man langsam BBr₃ (1 mL, 1 mmol, 1M Lösung in Dichlormethan) und lässt sie noch weitere 30 Minuten bei –78 °C rühren, bevor sie auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach weiteren 90 Minuten kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0 °C ab und deaktiviert es anschließend mit Methanol (1 mL). Danach wird die organische Phase mit wenig Wasser gewaschen.

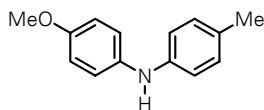


Nach dem Extrahieren der wässrigen Phase mit Diethylether, dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man schließlich den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 2:1). Man erhält das 6-Methyl-9*H*-carbazol-2-ol (**102**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 93 mg (92%), Smp.: 264 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 260, 305, 322 (sh), 335 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3399, 3286, 2913, 2855, 1617, 1508, 1488, 1461, 1416, 1343, 1308, 1295, 1275, 1218, 1158, 1134, 1106, 1036, 955, 937, 885, 836, 824, 805, 766, 730, 690, 652, 627 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 2.48 (s, 3 H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 9.96 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 21.45 (CH_3), 97.31 (CH), 109.04 (CH), 110.89 (CH), 117.00 (C), 119.74 (CH), 121.42 (CH), 124.62 (C), 125.95 (CH), 128.39 (C), 139.14 (C), 142.90 (C), 157.34 (C). MS (200 °C): m/z (%) = 197 (100) [M^+], 196 (55), 167 (7). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ [M^+]: 197.0841; gefunden: 197.0855.

5.3 6-OXYGENIERTE CARBAZOLE

5.3.1 4-Methoxy-*N*-*p*-tolylbenzenamin (**126**)



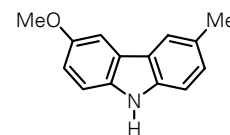
p-Bromanisol (**136**) (200.0 mg, 1.07 mmol) wird zusammen mit *rac*-BINAP (53.2 mg, 0.09 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18.9 mg, 0.08 mmol) und Cs_2CO_3 (487.0 mg, 1.50 mmol) in Toluol (20 mL) vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt.

Danach tropft man dem siedenden Reaktionsgemisch eine Lösung aus *p*-Toluidin (**96**) (137.5 mg, 1.28 mmol) in Toluol (20 mL) 10 Stunden lang hinzu. Nach insgesamt sechs-tägiger Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgur und Kieselgel, mit Diethylether filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 20:1). Man erhält das 4-Methoxy-*N*-*p*-tolylbenzenamin (**126**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 221 mg (97%); Smp.: 82 °C.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 285 nm. IR (ATR): ν = 3414, 3014, 2910, 2836, 1611, 1512, 1466, 1439, 1317, 1295, 1241, 1178, 1106, 1032, 879, 811, 766, 703, 639, 579 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.28 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.39 (br s, 1 H), 6.84 (m, 4 H), 7.02 (m, 4 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.55 (CH_3), 55.58 (CH_3), 114.63 (2 CH), 116.52 (2 CH), 121.08 (2 CH), 129.30 (C), 129.78 (2 CH), 136.59 (C), 142.36 (C), 154.75 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 213 (81) [M^+], 199 (10), 198 (100), 154 (6). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ [M^+]: 213.1154; gefunden: 213.1145. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$: C 78.84, H 7.09, N 6.57; gefunden: C 78.53, H 6.97, N 6.54%.

5.3.2 3-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (Glycozolin) (115)

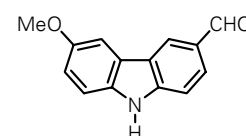
Unter Argon wird in Eisessig (100 mL) 4-Methoxy-*N-p*-tolylbenzenamin (**126**) (2.00 g, 9.37 mmol) gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Lösung Pd(OAc)₂ (211 mg, 0.94 mmol) und Cu(OAc)₂ (4.26 g, 23.45 mmol) hinzugefügt und die Zufuhr von Argon unterbrochen. Nach 24 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und danach im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der sorgfältig getrocknete Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Ethylacetat, 10:1). Man erhält das 3-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**115**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 1.19 g (60%); Smp.: 174 °C.



UV (MeOH): λ_{max} = 252, 264, 294 (sh), 298 (sh), 303, 342 (sh), 355 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3395, 3000, 2917, 2832, 1576, 1493, 1471, 1453, 1333, 1300, 1282, 1259, 1209, 1148, 1114, 1033, 931, 880, 844, 829, 806, 774, 719, 641, 620 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 2.51 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.04 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 10.02 (br s, 1 H). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.16 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.275 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.279 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 21.42 (CH₃), 56.04 (CH₃), 103.50 (CH), 111.47 (CH), 112.28 (CH), 115.56 (CH), 120.73 (CH), 124.16 (C), 124.19 (C), 127.63 (CH), 128.04 (C), 136.11 (C), 139.98 (C), 154.51 (C). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.39 (CH₃), 56.03 (CH₃), 103.03 (CH), 110.40 (CH), 111.25 (CH), 114.84 (CH), 120.09 (CH), 123.47 (C), 123.59 (C), 127.15 (CH), 128.29 (C), 134.70 (C), 138.51 (C), 153.69 (C). MS (100 °C): *m/z* (%) = 211 (82) [M⁺], 197 (24), 196 (100), 182 (9), 168 (25), 167 (14), 149 (6). HRMS *m/z* berechnet für C₁₄H₁₃NO [M⁺]: 211.0997; gefunden: 211.0994. EA berechnet für C₁₄H₁₃NO: C 79.59, H 6.20, N 6.63; gefunden: C 79.18, H 6.28, N 6.38%.

5.3.3 6-Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (117)

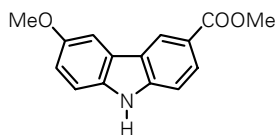
3-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**115**) (1.63 g, 7.73 mmol) wird in einem Gemisch aus Methanol (280 mL) und Wasser (17.5 mL) gelöst und mit DDQ (7.37 g, 32.47 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch lässt man anschließend 85 Minuten lang rühren, verdünnt es danach mit Diethylether und wäscht es im Anschluss mit 2 N NaOH-Lösung. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ folgt schließlich die Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether – Ethylacetat: 3:1). Man erhält den 6-Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**117**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 1.32 g (76%); Smp.: 244 – 245 °C.



UV (MeOH): λ_{max} = 228, 245 (sh), 282 (sh), 298, 336 (sh), 356 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3302, 2997, 2926, 2830, 1671, 1629, 1596, 1497, 1469, 1432, 1342, 1299, 1251, 1207, 1185, 1147, 1123, 1035, 943,

883, 858, 821, 792, 757, 732, 724, 644, 623 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.95 (s, 3 H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 8.72 (m, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 10.76 (br s, 1 H). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.93 (s, 3 H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 8.44 (br s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 56.06 (CH_3), 103.89 (CH), 112.17 (CH), 113.08 (CH), 116.91 (CH), 124.09 (C), 124.52 (C), 125.00 (CH), 126.95 (CH), 129.57 (C), 136.21 (C), 145.14 (C), 155.55 (C), 191.81 (CH). MS (150 $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 225 (100) [M^+], 210 (71), 182 (23), 153 (12). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [M^+]: 225.0790; gefunden: 225.0791. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C 74.65, H 4.92, N 6.22; gefunden: C 74.75, H 4.85, N 6.06%.

5.3.4 Methyl-(6-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (118)

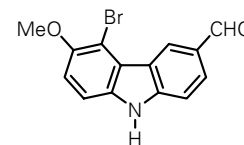


In Methanol (15 mL) wird 6-Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**117**) (50.1 mg, 0.22 mmol) gelöst und mit KCN (73.1 mg, 1.12 mmol) und MnO_2 (487.3 mg, 5.61 mmol, von Merck Schuchardt) versetzt. Man lässt 17 Stunden rühren und filtriert das Reaktionsgemisch darauf mit Diethylether über Kieselgur. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum löst man den Rückstand erneut in Diethylether und wäscht ihn mit Wasser. Anschließend trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt danach das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält die Methyl-(6-methoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (**118**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 54.8 mg (97%); Smp.: 154 $^\circ\text{C}$.

UV (MeOH): λ_{max} = 226, 242 (sh), 267 (sh), 286, 324 (sh), 353 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3301, 2950, 2828, 1701, 1631, 1604, 1574, 1498, 1471, 1431, 1319, 1306, 1288, 1265, 1231, 1219, 1201, 1163, 1132, 1092, 1033, 981, 916, 893, 830, 801, 763, 748, 722, 670, 620 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.94 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 8.83 (m, 1 H), 10.59 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 51.89 (CH_3), 56.06 (CH_3), 103.74 (CH), 111.40 (CH), 112.85 (CH), 116.75 (CH), 121.20 (C), 123.39 (CH), 123.73 (C), 124.40 (C), 127.54 (CH), 136.16 (C), 144.25 (C), 155.35 (C), 167.92 (C). MS (200 $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 255 (100) [M^+], 240 (61), 225 (44), 224 (25), 212 (18), 210 (35), 196 (10), 181 (17), 153 (15), 149 (18). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [M^+]: 255.0895; gefunden: 255.0905. EA berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 70.58, H 5.13, N 5.49; gefunden: C 70.68, H 5.25, N 5.37%.

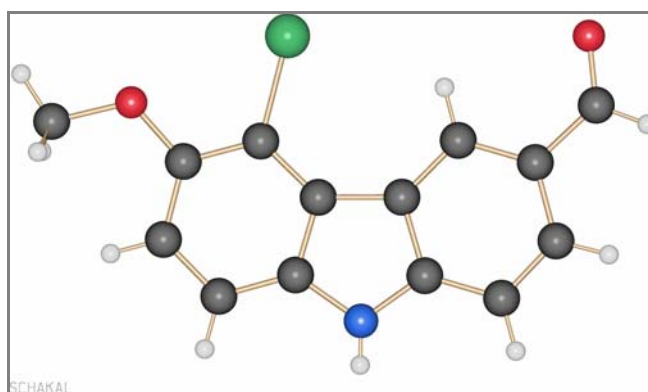
5.3.5 5-Brom-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (137b)

In Acetonitril (32 mL) löst man *N*-Bromsuccinimid (836.6 mg, 4.70 mmol) und tropft die Lösung über zwei Stunden zu der Lösung aus 6-Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**117**) (960.6 mg, 4.27 mmol) in Acetonitril (200 mL). Dieser Lösung werden katalytische Mengen HBr (48%ig, 4 Tropfen) zugesetzt. Man lässt die Reaktionsmischung insgesamt drei Stunden rühren und entfernt danach das Lösungsmittel im Vakuum. Der sorgfältig getrocknete Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Aceton, 4:1). Man erhält den 5-Brom-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**137b**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 1.06 g (82%), Smp.: 202 – 205 °C.



UV (MeOH): λ_{max} = 230, 239 (sh), 249 (sh), 278, 294, 330 (sh), 357 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3329, 2924, 2838, 2765, 1671, 1629, 1592, 1569, 1490, 1474, 1457, 1434, 1404, 1311, 1272, 1257, 1206, 1155, 1081, 1023, 947, 897, 845, 803, 780, 730, 692, 660, 640, 622 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.92 (s, 3 H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 9.16 (m, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 11.98 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 57.38 (CH_3), 104.29 (C), 111.30 (CH), 111.68 (CH), 113.00 (CH), 121.96 (C), 122.06 (C), 125.87 (CH), 127.03 (CH), 127.73 (C), 136.19 (C), 144.43 (C), 149.84 (C), 192.02 (CH). MS (20 °C): m/z (%) = 305 (20), 303 (20) [M^+], 290 (18), 288 (18), 262 (3), 260 (4), 99 (100). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ [M^+]: 302.9895; gefunden: 302.9893. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: C 55.29, H 3.31, N 4.61; gefunden: C 55.36, H 3.39, N 4.55%.

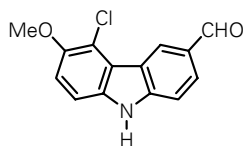
Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für den 5-Brom-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (137b):



Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$
Formula weight	304.14
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic

Space group	P 21/c (No. 14)
Unit cell dimensions	$a = 19.570(4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$
.....	$b = 8.296(2) \text{ \AA}$ $\beta = 94.77(3)^\circ$
.....	$c = 7.360(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume.....	$1190.8(5) \text{ \AA}^3$
Z.....	4
Density (calculated)	1.696 Mg/m^3
Absorption coefficient	3.444 mm^{-1}
F(000).....	608
Crystal size.....	$0.42 \times 0.17 \times 0.09 \text{ mm}^3$
θ range for data collection	3.13 to 30.00°
Index ranges	$-27 \leq h \leq 27$, $-11 \leq k \leq 11$, $-10 \leq l \leq 10$
Reflections collected	29544
Independent reflections.....	3454 [R(int) = 0.0629]
Completeness to $\theta = 30.00^\circ$	99.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7469 and 0.5424
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3454 / 0 / 168
Goodness-of-fit on F^2	1.058
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0405$, $wR_2 = 0.0761$
R indices (all data).....	$R_1 = 0.0833$, $wR_2 = 0.0880$
Largest diff. peak and hole	0.598 and -0.534 e\AA^{-3}

5.3.6 5-Chlor-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (137a)

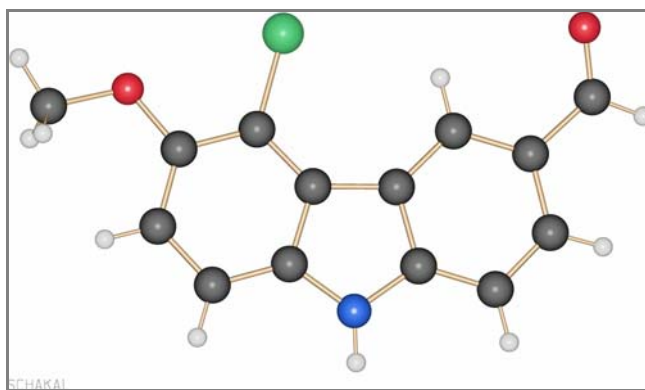


In Acetonitril (40 mL) löst man *N*-Chlorsuccinimid (142.4 mg, 1.07 mmol) und tropft die Lösung über zwei Stunden zu der Lösung aus 6-Methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**117**) (201.0 mg, 0.89 mmol) in Acetonitril (30 mL), der katalytische Mengen HCl (36w%, 3 Tropfen) zugesetzt werden. Man lässt die Reaktionsmischung insgesamt vier Stunden rühren und entfernt danach das Lösungsmittel im Vakuum. Der sorgfältig getrocknete Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Aceton, 4:1). Man erhält den 5-Chlor-6-methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**137a**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 231.0 mg (100%), Smp.: 205 °C.

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 231, 238, 248$ (sh), 277, 293, 330 (sh), 355 (sh) nm. IR (ATR): $\nu = 3317, 2925, 2839, 1664, 1629, 1590, 1572, 1490, 1460, 1435, 1308, 1291, 1251, 1211, 1179, 1157, 1122, 1084, 1021, 961, 926, 898, 850, 819, 808, 785, 765, 743, 666, 634 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 4.01$ (s, 3 H), 7.39 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.70 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 8.05 (dd, $J = 8.5$,

1.5 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 10.97 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 57.78 (CH_3), 111.11 (CH), 112.26 (CH), 114.01 (CH), 116.76 (C), 122.14 (C), 122.92 (C), 127.54 (2 CH), 129.84 (C), 137.04 (C), 145.44 (C), 150.60 (C), 191.93 (CH). MS (150 °C): m/z (%) = 261 (28), 259 (99) [M^+], 246 (28), 244 (100), 218 (7), 216 (21), 187 (9), 152 (8), 129 (9). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ [M^+]: 259.0400; gefunden: 259.0397. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$: C 64.75, H 3.88, N 5.39; gefunden: C 64.88, H 3.91, N 5.33%.

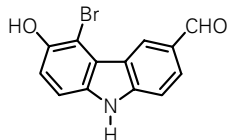
Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für den 5-Chlor-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (137a):



Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$
Formula weight	259.68
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	$\text{Pna}2_1$ (No. 33)
Unit cell dimensions	$a = 34.187(7)$ Å
.....	$b = 6.458(1)$ Å
.....	$c = 5.148(1)$ Å
Volume.....	$1136.6(4)$ Å ³
Z.....	4
Density (calculated)	1.518 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.327 mm ⁻¹
F(000).....	536
Crystal size.....	0.25 x 0.13 x 0.10 mm ³
θ range for data collection	3.21 to 30.07 °
Index ranges	$-47 \leq h \leq 48$, $-9 \leq k \leq 9$, $-7 \leq l \leq 7$
Reflections collected	18512
Independent reflections.....	3236 [R(int) = 0.0771]

Completeness to $\theta = 30.07^\circ$	99.1%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9680 and 0.9227
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3236 / 1 / 168
Goodness-of-fit on F^2	1.081
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0447$, $wR_2 = 0.1045$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0545$, $wR_2 = 0.1085$
Absolute structure parameter	-0.15(8)
Largest diff. peak and hole	0.574 and $-0.240 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

5.3.7 5-Brom-6-hydroxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**138**)

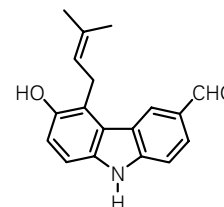


Zu der Lösung aus 5-Brom-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**137b**) (401.6 mg, 1.32 mmol) in Dichlormethan (120 mL) tropft man bei -78°C langsam BBr_3 (4.5 mL, 1 M Lösung in Dichlormethan) hinzu, lässt sie danach auf -20°C erwärmen und weitere drei Tage lang rühren. Anschließend wäscht man das Reaktionsgemisch mit wenig Wasser, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt schließlich das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird an Kieselgel (entgast) chromatographiert (Petrolether – Aceton, 2:1, 0.1% TEA, entgaste Lösungsmittel). Man erhält den stark oxidations- und lichtempfindlichen 5-Brom-6-hydroxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**138**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 190.3 mg (50%); Smp.: $>300^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 228, 250$ (sh), 281, 295, 331 (sh), 356 (sh) nm. IR (ATR): $\nu = 3284, 2922, 2850, 2742, 1771, 1695, 1659, 1633, 1600, 1562, 1514, 1481, 1466, 1449, 1428, 1356, 1310, 1294, 1271, 1241, 1211, 1188, 1158, 1116, 1054, 957, 908, 884, 852, 806, 750, 733, 691, 634 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 7.27$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 10.95 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 103.40$ (C), 112.15 (CH), 112.27 (CH), 116.86 (CH), 123.19 (C), 123.71 (C), 127.10 (CH), 127.23 (CH), 129.45 (C), 136.44 (C), 145.19 (C), 149.15 (C), 191.96 (CH). MS (120 $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 291 (10) [M^+], 289 (10), 149 (26), 99 (100). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNO}_2$ [M^+]: 288.9738; gefunden: 288.9747. EA berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNO}_2$: C 53.82, H 2.78, N 4.83; gefunden: C 54.06, H 3.07, N 5.01%.

5.3.8 6-Hydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd (Micromelin) (5)

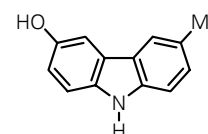
Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) (1.82 g, 6.62 mmol) und Prenylbromid (**106**) (550 μ L, 4.73 mmol) werden in *N,N*-Dimethylformamid (6 mL) gelöst (Glovebox). Das Gemisch wird 30 Minuten gerührt. Anschließend gibt man zu der tiefroten Lösung 5-Brom-6-hydroxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**138**) (264.2 mg, 0.91 mmol), in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) gelöst, dazu. Danach wird dem Reaktionsgemisch weiteres Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) (1.85 g, 6.73 mmol) und Prenylbromid (**106**) (550 μ L, 4.73 mmol) zugefügt. Nach einer Reaktionszeit von sechs Tagen schüttet man das Reaktionsgemisch in viel Wasser. Nach mehrmaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Die Isolierung des Produktes erfolgt mit Hilfe der präparativen HPLC aus dem Rohprodukt: Vydac C8 50 mm, Gradient mit Wasser (A) / Acetonitril (B): von 30% (B) auf 60% (B) in 30 min, UV Detektion: 400 nm. Man erhält den 6-Hydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**5**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 133.5 mg (52%); Smp.: 205 – 206 °C.



UV (MeOH): λ_{max} = 231, 252, 276 (sh), 278, 281 (sh), 295 (sh), 300, 340 (sh). IR (ATR): ν = 3156, 2963, 2911, 2854, 2740, 1663, 1649, 1629, 1603, 1566, 1522, 1464, 1446, 1371, 1310, 1291, 1271, 1228, 1202, 1181, 1164, 1120, 1063, 1028, 958, 899, 883, 851, 811, 792, 717, 663 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 1.72 (d, J = 1.1 Hz, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 4.07 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 5.36 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.70 (br s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 18.43 (CH_3), 25.80 (CH_3), 26.19 (CH_2), 110.07 (CH), 111.79 (CH), 116.63 (CH), 122.76 (C), 123.26 (C und CH), 124.05 (C), 126.63 (CH), 127.40 (CH), 129.39 (C), 132.83 (C), 136.07 (C), 145.38 (C), 149.40 (C), 191.85 (CH). MS (150 °C): m/z (%) = 279 (93) [M^+], 224 (81), 223 (100), 208 (7), 195 (13), 194 (10), 183 (11), 167 (11). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [M^+]: 279.1259; gefunden: 279.1262. EA berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C 77.40, H 6.13, N 5.01; gefunden: C 77.50, H 6.22, N 5.03%.

5.3.9 6-Methyl-9H-carbazol-3-ol (Glycozolinol, Glycozolinin) (116)

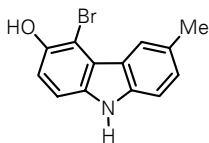
In Dichlormethan (150 mL) löst man 3-Methoxy-6-methyl-9H-carbazol (**115**) (1.20 g, 5.68 mmol). Nach dem Abkühlen der Lösung auf -78 °C wird dieser tropfenweise BBr_3 (11.5 mL, 1 M in Dichlormethan) zugegeben. Nach anschließendem Erwärmen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur lässt man dieses vier Stunden lang rühren und deaktiviert es danach durch das Hinzufügen von Methanol (3.5 mL). Schließlich wäscht man die organische Phase mit wenig Wasser und trocknet sie über



N_2SO_4 . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 3:1). Man erhält das 6-Methyl-9*H*-carbazol-3-ol (**116**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 1.09 g (97%), Smp.: 228 – 229 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 242, 253, 265, 293 (sh), 298 (sh), 304, 346 (sh), 359 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3490, 3387, 2917, 2849, 1575, 1496, 1459, 1388, 1346, 1317, 1290, 1251, 1200, 1144, 1039, 937, 891, 871, 855, 805, 786, 723, 644 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 2.92 (s, 3 H), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 9.91 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 21.39 (CH_3), 105.68 (CH), 111.35 (CH), 112.02 (CH), 115.57 (CH), 120.66 (CH), 124.02 (C), 124.49 (C), 127.53 (CH), 127.81 (C), 135.61 (C), 140.06 (C), 151.47 (C). MS (50 °C): m/z (%) = 197 (100) [M^+], 196 (83), 168 (6), 167 (10). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ [M^+]: 197.0841; gefunden: 197.0854.

5.3.10 4-Brom-6-methyl-9*H*-carbazol-3-ol (**139**)



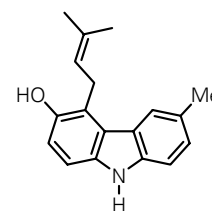
Zu der Lösung aus 6-Methyl-9*H*-carbazol-3-ol (**116**) (300.6 mg, 1.52 mmol) in Dichlormethan (10 mL) gibt man tropfenweise über 2.5 Stunden eine Lösung aus *N*-Bromsuccinimid (285.1 mg, 1.60 mmol) in Dichlormethan (12 mL).

Danach lässt man das Reaktionsgemisch weitere 3.5 Stunden rühren, bevor man das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Dichlormethan, 1:1). Man erhält das 4-Brom-6-methyl-9*H*-carbazol-3-ol (**139**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 187.1 mg (45%); Smp.: >121 °C (Zersetzung).

UV (MeOH): λ_{max} = 257, 267 (sh), 292 (sh), 302, 348 (sh), 361 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3342, 2920, 2852, 1568, 1434, 1376, 1308, 1283, 1242, 1213, 1194, 1153, 1137, 1059, 951, 906, 888, 846, 810, 793, 764, 739, 729, 665, 632 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 2.54 (s, 3 H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 10.24 (br s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 21.69 (CH_3), 103.34 (C), 111.29 (CH), 111.40 (CH), 115.68 (CH), 122.75 (CH), 123.86 (2 C), 127.94 (C), 128.16 (CH), 136.36 (C), 140.08 (C), 147.85 (C). MS (150 °C): m/z (%) = 277 (97), 275 (100) [M^+], 196 (24), 167 (16), 149 (16). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ [M^+]: 274.9946; gefunden: 274.9942.

5.3.11 6-Methyl-4-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol-3-ol (Glycomaurrol) (119)

Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) (902.3 mg, 3.28 mmol) und Prenylbromid (**106**) (270 μ L, 2.32 mmol) werden in *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) gelöst (Glovebox). Man lässt das Gemisch 30 Minuten rühren und gibt anschließend zu der tiefroten Lösung 5-Brom-6-hydroxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**139**) (145.6 mg, 0.53 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) gelöst. Danach wird dem Reaktionsgemisch weiteres Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) (1.10 g, 4.00 mmol)

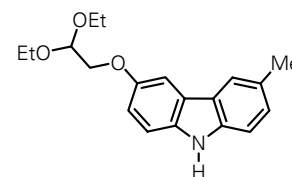


und Prenylbromid (**106**) (270 μ L, 2.32 mmol) zugefügt. Nach einer Reaktionszeit von sechs Tagen schüttet man das Reaktionsgemisch in viel Wasser. Nach mehrmaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Die Isolierung des Produktes erfolgt mit Hilfe der präparativen HPLC aus dem Rohprodukt: Vydac C8 50 mm, Gradient mit Wasser (A) / Acetonitril (B): von 30% (B) auf 60% (B) in 30 min, UV Detektion: 400 nm. Man erhält den 6-Hydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd (**119**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 34.9 mg (25%); Smp.: 141 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 257, 269, 292 (sh), 301, 350 (sh), 362 (sh). nm. IR (ATR): ν = 3409, 3213, 2917, 1589, 1512, 1499, 1476, 1442, 1390, 1349, 1309, 1282, 1267, 1225, 1166, 1148, 1100, 1069, 1030, 954, 871, 850, 797, 739, 694, 648 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 1.72 (d, J = 1.2 Hz, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 4.01 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 5.37 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 9.94 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 18.34 (CH_3), 21.67 (CH_3), 25.83 (CH_3), 26.24 (CH_2), 109.21 (CH), 111.09 (CH), 115.52 (CH), 122.15 (C), 122.97 (C), 123.29 (CH), 124.05 (CH), 124.34 (C), 126.87 (CH), 127.59 (C), 131.86 (C), 136.06 (C), 140.13 (C), 148.19 (C). MS (100 °C): m/z (%) = 265 (100) [M^+], 210 (71), 209 (87), 181 (14), 180 (19), 167 (9). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ [M^+]: 265.1467; gefunden: 265.1454. EA berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$: C 81.47, H 7.22, N 5.28; gefunden: C 80.35, H 6.98, N 5.36.

5.3.12 3-(2,2-Diethoxy)-6-methyl-9H-carbazol (140)

6-Methyl-9H-carbazol-3-ol (**116**) (501.0 mg, 2.54 mmol) löst man in *N,N*-Dimethylformamid (20 mL). Zu der Lösung gibt man K_2CO_3 (461.9 mg, 3.34 mmol), erhitzt sie zum Rückfluss und tropft ihr anschließend eine Lösung aus (2-Brom-1-diethoxy)ethan (**142**) (550 mg, 2.79 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) über vier Stunden zu. Nach einer

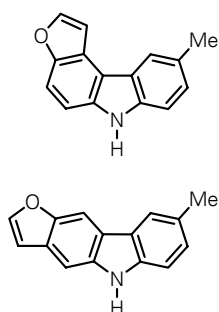


Reaktionszeit von insgesamt 38 Stunden wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wenig Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert schließlich den Rückstand an Kieselgel

(Petrolether – Aceton, 5:1). Man erhält das 3-(2,2-Diethoxy)-6-methyl-9*H*-carbazol (**140**) als hellgelbes Öl; Ausbeute: 600.0 mg (75%).

UV (MeOH): λ_{max} = 213 (sh), 238, 261 (sh), 307, 326 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3399, 3302, 2959, 2919, 2855, 1659, 1635, 1618, 1492, 1460, 1437, 1409, 1385, 1313, 1297, 1254, 1209, 1169, 1132, 1097, 1014, 956, 929, 869, 830, 801, 733, 663, 604 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 2.51 (s, 3 H), 3.69 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 4.12 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 10.04 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 15.73 (2 CH_3), 21.43 (CH_3), 62.73 (2 CH_2), 70.43 (CH_2), 101.58 (CH), 104.87 (CH), 111.46 (CH), 112.25 (CH), 116.11 (CH), 120.82 (CH), 124.18 (2 C), 127.69 (CH), 128.08 (C), 136.31 (C), 139.99 (C), 153.47 (C). MS (150 °C): m/z (%) = 313 (100) [M^+], 222 (13), 197 (38), 196 (67), 180 (25), 168 (28), 153 (9), 103 (88). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [M^+]: 313.1678; gefunden: 313.1649.

5.3.13 9-Methyl-6*H*-furo[2,3-*c*]carbazol (Eustifolin D) (**34**) und 8-Methyl-5*H*-furo[3,2-*b*]carbazol (**141**)



In Chlorbenzen (10 mL) wird 3-(2,2-Diethoxy)-6-methyl-9*H*-carbazol (**140**) (97.4 mg, 0.31 mmol) gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Danach gibt man dieser Lösung Amberlyst 15 (11.6 mg) hinzu und lässt sie eine Stunde kochen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 6:1). Man erhält das Gemisch aus 9-Methyl-6*H*-furo[2,3-*c*]carbazol (**34**) und 8-Methyl-5*H*-furo[3,2-*b*]carbazol (**141**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 42 mg (61%).

Die beiden Isomere werden anschließend mit Hilfe der präparativen HPLC getrennt: Vydac C8 30 mm, Gradient mit Wasser (A) / Acetonitril (B): von 30% (B) auf 46% (B) in 32 min, UV Detektion: 280 nm. Isomerverhältnis nach der Trennung: 4.3:1 (**34**:**141**).

9-Methyl-6*H*-furo[2,3-*c*]carbazol (Eustifolin D) (**34**) (33.2 mg, 48%): Smp.: 156 °C. UV (MeOH): λ_{max} = 253, 260 (sh), 268 (sh), 298, 310, 339, 354 nm. IR (ATR): ν = 3406, 2919, 2856, 1615, 1575, 1484, 1443, 1432, 1409, 1360, 1300, 1275, 1242, 1229, 1209, 1139, 1074, 1051, 946, 886, 875, 800, 789, 780, 750, 731, 690, 659 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.59 (s, 3 H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 2.0, 0.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.03 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.51 (CH_3), 105.40 (CH), 107.38 (CH), 109.43 (CH), 110.43 (CH), 114.80 (C), 120.42 (C), 120.93 (CH), 123.23 (C), 126.54 (CH), 128.71 (C), 135.92 (C), 137.65 (C), 145.14 (CH), 150.27 (C). MS (20 °C): m/z (%) = 221 (100) [M^+], 220 (53), 192 (7), 191 (8). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ [M^+]:

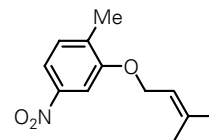
221.0841; gefunden: 221.0853. EA berechnet für C₁₅H₁₁NO: C 81.43, H 5.01, N 6.33; gefunden: C 81.23, H 5.07, N 6.24%.

8-Methyl-5*H*-furo[3,2-*b*]carbazol (**141**) (7.8 mg, 11%): Smp.: 154 °C. UV (MeOH): λ_{max} = 247, 255, 264 (sh), 272 (sh), 304, 311 (sh), 316, 349, 365 nm. IR (ATR): ν = 3403, 2918, 2854, 1617, 1533, 1504, 1483, 1446, 1342, 1326, 1307, 1292, 1262, 1220, 1175, 1154, 1125, 1097, 1030, 978, 879, 840, 799, 790, 756, 731, 697, 619 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.54 (s, 3 H), 6.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.81 (br s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.39 (CH₃), 100.56 (CH), 101.66 (CH), 106.53 (CH), 110.05 (CH), 120.17 (CH), 121.93 (C), 123.65 (C), 126.73 (C), 127.23 (CH), 128.34 (C), 137.38 (C), 139.00 (C), 145.65 (CH), 150.38 (C). MS (20 °C): *m/z* (%) = 221 (100) [M⁺], 220 (53), 192 (7), 191 (6). HRMS *m/z* berechnet für C₁₅H₁₁NO [M⁺]: 221.0841; gefunden: 221.0851. EA berechnet für C₁₅H₁₁NO: C 81.43, H 5.01, N 6.33; gefunden: C 80.59, H 5.06, N 6.15%.

5.4 2,7-DIOXYGENIERTE CARBAZOLE

5.4.1 2-(3-Methylbut-2-enyloxy)-1-methyl-4-nitrobenzen (**169**)

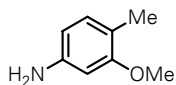
In Aceton (100 mL) wird 2-Methyl-5-nitrophenol (**168**) (3.16 g, 20.66 mmol) gelöst. Anschließend versetzt man die Lösung mit K₂CO₃ (6.10 g, 47.57 mmol). Danach wird der Mischung Prenylbromid (**106**) (6.57 g, 44.07 mmol) zugegeben und diese dreieinhalb Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf



Raumtemperatur erfolgen die Versetzung des Reaktionsgemisches mit Wasser (100 mL) und eine mehrmalige Extraktion mit Diethylether. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Ethylacetat, 10:1). Man erhält das 2-(3-Methylbut-2-enyloxy)-1-methyl-4-nitrobenzen (**169**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 4.32 g (94%); Smp.: 53 – 54 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 230, 282, 329 nm. IR (ATR): ν = 2973, 2925, 1685, 1614, 1594, 1509, 1452, 1413, 1386, 1345, 1327, 1277, 1246, 1191, 1130, 1090, 1047, 1036, 984, 864, 841, 823, 808, 790, 775, 736, 642 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (s, 3 H), 1.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 4.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 5.46 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H). ¹³C NMR und DEPT (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.68 (CH₃), 18.30 (CH₃), 25.78 (CH₃), 65.50 (CH₂), 105.83 (CH), 115.47 (CH), 118.94 (CH), 130.42 (CH), 135.28 (C), 138.61 (C), 147.10 (C), 157.10 (C). MS (25 °C): *m/z* (%) = 221 (44) [M⁺], 153 (16), 77 (11), 69 (100). HRMS *m/z* berechnet für C₁₂H₁₅NO₃ [M⁺]: 221.1052, gefunden: 221.1064. EA berechnet für C₁₂H₁₅NO₃: C 65.14, H 6.83, N 6.33; gefunden: C 65.15, H 6.83, N 6.42%.

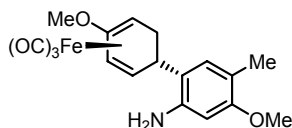
5.4.2 3-Methoxy-4-methylbenzenamin (152)



2-Methyl-5-nitroanisol (20.21 g, 0.12 mmol) wird in Methanol (200 mL) gelöst und zu Palladium auf Aktivkohle (2.15 g, 10w% Pd) gegeben, das vorher in wenig Methanol aufgeschlemmt worden war. Die Mischung wird unter Wasserstoffatmosphäre (Wasserstoffdruck 5 bar) zehn Stunden hydriert. Danach filtriert man das Reaktionsgemisch über Kieselgur mit Diethylether. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das 3-Methoxy-4-methylbenzenamin (**152**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 16.46 g (99%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.10 (s, 3 H), 3.55 (br s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.21 (m, 2 H), 6.89 (m, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.31 (CH_3), 55.14 (CH_3), 98.49 (CH), 106.75 (CH), 116.51 (C), 130.95 (CH), 145.49 (C), 158.40 (C).

5.4.3 Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4-methoxy-5-methyl)-2-methoxycyclohexa-1,3-dien]eisen (156)

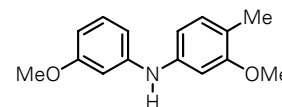


In Acetonitril (380 mL) werden Tricarbonyl[(1-5- η)-2-methoxycyclohexadienyl]eisentetrafluoroborat (**47b**) (10.86 g, 32.34 mmol) und 3-Methoxy-4-methylanilin (**152**) (9.86 g, 71.84 mmol) bei Raumtemperatur vorgelegt und viereinhalb Stunden gerührt. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Hexan – Ethylacetat, 3:1). Man erhält das Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4-methoxy-5-methyl)-2-methoxycyclohexa-1,3-dien]eisen (**156**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 9.49 g (76%); Smp.: 115 – 117 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 213, 298 nm. IR (ATR): ν = 3420, 3343, 2969, 2930, 2841, 2041, 1963, 1950, 1613, 1583, 1507, 1483, 1461, 1443, 1422, 1409, 1317, 1297, 1266, 1247, 1229, 1201, 1170, 1149, 1118, 1092, 1021, 1000, 928, 897, 881, 824, 756, 735, 686, 648 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.68 (ddd, J = 14.7, 3.4, 2.5 Hz, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.37 (ddd, J = 14.8, 11.0, 3.8 Hz, 1 H), 2.74 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1 H), 3.14 (dt, J = 11.0, 3.5 Hz, 1 H), 3.43 (dt, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.46 (br s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 5.25 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H); 6.79 (s, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.55 (CH_3), 32.66 (CH_2), 37.55 (CH), 53.13 (CH), 54.09 (CH), 54.39 (CH_3), 55.29 (CH_3), 66.99 (CH), 98.99 (CH), 116.65 (C), 122.25 (C), 128.48 (CH), 139.95 (C), 142.15 (C), 156.55 (C), 211.27 (3 C). MS (25 °C): m/z (%) = 385 (5) [M^+], 357 (5), 329 (68), 301 (40), 299 (100), 269 (11), 245 (6), 243 (15), 193 (40), 137 (16). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FeNO}_5$ [M^+]: 385.0613; gefunden: 385.0626. EA berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FeNO}_5$: C 56.13, H 4.97, N 3.64; gefunden: C 56.11, H 5.01, N 3.66%.

5.4.4 3-Methoxy-*N*-(3-methoxy-4-methylphenyl)benzenamin (159)

In Toluol (60 mL) werden Cs₂CO₃ (3.18 g, 9.76 mmol), *rac*-BINAP (251 mg, 0.40 mmol), Pd(OAc)₂ (110 g, 0.49 mmol) und 3-Methoxy-4-methylbenzenamin (**152**) (1.39 g, 10.12 mmol) gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Danach tropft man dieser Lösung über 10 Stunden 1-Brom-3-

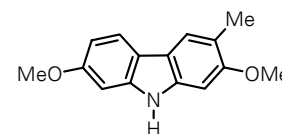


methoxybenzen (**158**) (1.51 g, 8.07 mmol), welches vorher in Toluol (20 mL) gelöst wird, zu, und lässt die Reaktionsmischung anschließend weitere 14 Stunden lang kochen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man das Reaktionsgemisch über Kieselgur mit Diethylether und entfernt schließlich das Lösungsmittel im Vakuum. Nach sorgfältigem Trocknen des Rückstandes erfolgt die Chromatographie an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 20:1). Man erhält das 3-Methoxy-*N*-(3-methoxy-4-methylphenyl)benzenamin (**159**) als rotes Öl; Ausbeute: 1.67 g (85%).

UV (MeOH): λ_{max} = 283, 303 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3386, 2936, 2835, 1593, 1508, 1491, 1461, 1391, 1318, 1268, 1209, 1151, 1126, 1035, 995, 966, 829, 806, 759, 741, 687, 855, cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 2.14 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.43 (m, 1 H), 6.71 (m, 3 H), 6.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 (br s, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 15.66 (CH₃), 55.23 (CH₃), 55.42 (CH₃), 102.20 (CH), 102.80 (CH), 105.86 (CH), 109.86 (CH), 110.68 (CH), 119.03 (C), 130.65 (CH), 131.44 (CH), 143.33 (C), 146.59 (C), 159.16 (C), 161.69 (C). MS (20 °C): *m/z* (%) = 243 (100) [M⁺], 184 (45), 154 (16). HRMS *m/z* berechnet für C₁₅H₁₇NO₂ [M⁺]: 243.1259; gefunden: 243.1254. EA berechnet für C₁₅H₁₇NO₂: C 74.05, H 7.04, N 5.76; gefunden: C 74.21, H 7.14, N 5.77%.

5.4.5 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (151)

Weg A: Zur Lösung aus Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4-methoxy-5-methyl)-2-methoxycyclohexa-1,3-dien]eisen (**156**) (180 mg, 0.47 mmol) in Pyridin (5.5 mL) wird bei 90 °C Iod (309 mg, 1.22 mmol) zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung fünfeinhalb Stunden lang bei 90 °C an der Luft gerührt worden war, wird sie auf Raumtemperatur abgekühlt und



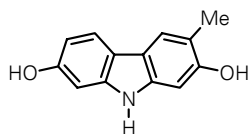
mit einer Lösung aus Na₂S₂O₃ (670 mg) und Zitronensäure (350 mg) in Wasser (5 mL) versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether erfolgt die Trocknung der organischen Phase über MgSO₄. Im Anschluss daran wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Ethylacetat, 3:1). Man erhält das 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 76.4 mg (68%); Smp.: 243 – 244 °C.

Weg B: 3-Methoxy-*N*-(3-methoxy-4-methylphenyl)benzenamin (**159**) (294 mg, 1.21 mmol) wird in Eisessig (7.5 mL) gelöst, mit Pd(OAc)₂ (27 mg, 0.12 mmol) und Cu(OAc)₂ (22.5 mg, 0.12 mmol) versetzt und an der Luft 5 Stunden lang auf 90 °C erhitzt. Man filtriert dann den Rückstand nach dem

Abkühlen auf Raumtemperatur über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgel und Kieselgur, mit Diethylether. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Ethylacetat, 4:1). Man erhält das 2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 195 mg (67%).

UV (MeOH): λ_{max} = 236, 263, 312, 320 nm. IR (ATR): ν = 3377, 3003, 2947, 2839, 1612, 1578, 1498, 1452, 1342, 1327, 1308, 1267, 1231, 1192, 1161, 1141, 1020, 946, 881, 822, 811, 792, 726, 673 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Pyridin- D_5): δ = 2.48 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 11.83 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Pyridin- D_5): δ = 17.09 (CH_3), 55.38 (CH_3), 55.50 (CH_3), 93.47 (CH), 95.73 (CH), 107.93 (CH), 117.05 (C), 118.15 (C), 118.48 (CH), 120.41 (CH), 121.35 (C), 140.88 (C), 142.25 (C), 156.95 (C), 158.59 (C). MS (25 °C): m/z (%) = 241 (100) [M^+], 226 (85), 211 (8), 198 (5), 183 (8), 167 (6). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [M^+]: 241.1103; gefunden: 241.1121. EA berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C 74.67, H 6.27, N 5.81; gefunden: C 74.73, H 6.30 N 5.88%.

5.4.6 2,7-Dihydroxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**157**)

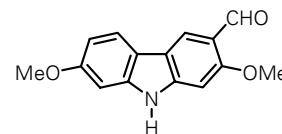


2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) (166 mg, 0.69 mmol) wird in Dichlormethan (15 mL) gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -78 °C gibt man der Lösung langsam BBr_3 (2 mL, 1 M Lösung in Dichlormethan) hinzu und lässt eine Stunde lang bei -78 °C rühren. Danach erwärmt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur. Nach weiteren drei Stunden wird die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt, mit Methanol (1 mL) versetzt und anschließend mit wenig Wasser gewaschen. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether wird die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender Chromatographieren des Rückstands an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 10:7), erhält man das 2,7-Dihydroxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**157**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 145 mg (99%); Smp.: >280 °C.

UV (MeOH): λ_{max} = 238, 265, 315, 322 nm. IR (ATR): ν = 3395, 3207, 2919, 1615, 1499, 1452, 1345, 1316, 1257, 1218, 1186, 1129, 1011, 952, 879, 827, 802, 746, 725, 626 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 2.36 (s, 3 H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 8.3, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 9.73 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 16.65 (CH_3), 97.11 (CH), 97.35 (CH), 108.55 (CH), 117.03 (C), 117.40 (C), 117.60 (C), 120.18 (CH), 121.14 (CH), 140.68 (C), 142.32 (C), 154.23 (C), 156.05 (C). MS (25 °C): m/z (%) = 213 (100) [M^+], 212 (36), 196 (5), 184 (10). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [M^+]: 213.0790; gefunden: 213.0796. EA berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C 73.23, H 5.20, N 6.57; gefunden: C 72.52, H 5.50, N 6.55%.

5.4.7 2,7-Dimethoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (7-Methoxy-*O*-methylmukonal) (**2**)

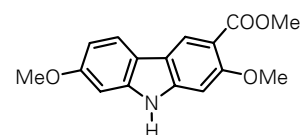
2,7-Dimethoxy-3-methyl-9*H*-carbazol (**151**) (1.00 g, 4.14 mmol) löst man in einem Gemisch aus Methanol (300 mL) und Wasser (30 mL). Nach dem Versetzen der Lösung mit DDQ (3.99 g, 17.56 mmol) lässt man 80 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Nach anschließendem Verdünnen der Reaktionsmischung mit etwas Diethylether und dem Waschen der organischen Phase mit 2 N NaOH-Lösung erfolgt die Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether. Man trocknet danach die organische Phase über MgSO₄, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert schließlich den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 2:1). Den 2,7-Di-methoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**2**) erhält man als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 706 mg (67%); Smp.: 225 °C.



UV (EtOH): λ_{max} = 240, 300, 347 nm. IR (ATR): ν = 3234, 3009, 2856, 1665, 1595, 1509, 1469, 1427, 1345, 1323, 1272, 1249, 1205, 1152, 1033, 899, 860, 818, 812, 784, 730, 614 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 3.90 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H), 10.55 (br s, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton-*D*₆): δ = 55.76 (CH₃), 56.30 (CH₃), 93.77 (CH), 96.18 (CH), 109.47 (CH), 117.87 (C), 118.24 (C), 119.46 (C), 120.12 (CH), 121.48 (CH), 143.01 (C), 146.58 (C), 160.00 (C), 161.71 (C), 188.55 (CH). MS (25 °C): m/z (%) = 255 (100) [M⁺], 254 (10), 240 (45), 226 (6), 212 (14), 209 (13), 198 (8), 184 (11), 169 (21), 141 (11). HRMS m/z berechnet für C₁₅H₁₃NO₃ [M⁺]: 255.0895; gefunden: 255.0903. EA berechnet für C₁₅H₁₃NO₃: C 70.58, H 5.13, N 5.49; gefunden: C 70.64, H 5.32, N 5.38%.

5.4.8 Methyl-(2,7-dimethoxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (Clausin H, Clauszolin C) (**144**)

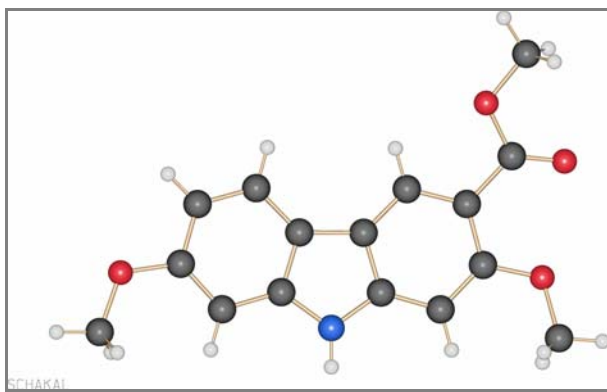
2,7-Dimethoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**2**) (107 mg, 0.42 mmol) wird in Methanol (30 mL) gelöst und danach mit KCN (124 mg, 1.90 mmol) und MnO₂ (1.10 g, 12.6 mmol, von Merck, Schuchardt) versetzt. Man lässt das Gemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur rühren und filtriert anschließend den Feststoff über Kieselgur mit Ethylacetat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Methyl-(2,7-dimethoxy-9*H*-carbazol)-3-carbonsäure (**144**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 119 mg (100%); Smp.: 191 – 192 °C.



UV (MeOH): λ_{max} = 223, 245, 279, 282, 309, 320, 332 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3286, 2943, 2837, 1696, 1615, 1575, 1435, 1226, 1185, 1152, 1086, 1039, 1025, 797, 780, 727, 618 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz,

Aceton- D_6 : δ = 3.88 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.86 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 10.46 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 51.62 (CH_3), 55.72 (CH_3), 56.37 (CH_3), 94.91 (CH), 95.94 (CH), 109.18 (CH), 113.44 (C), 117.17 (C), 117.71 (C), 121.08 (CH), 123.85 (CH), 142.80 (C), 144.66 (C), 158.92 (C), 159.68 (C), 167.41 (C). MS (25 °C): m/z (%) = 285 (100) [M^+], 270 (32), 254 (17), 240 (7). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ [M^+]: 285.1001; gefunden: 285.1020. EA berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 67.36, H 5.30, N 4.91; gefunden: C 66.82, H 5.31, N 4.94%.

Kristallstrukturdaten und -verfeinerungen für die Methyl-(2,7-dimethoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (144):

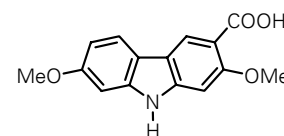


Empirical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
Formula weight	285.29
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	$\text{Pca}2_1$
Unit cell dimensions	$a = 23.051(1)$ Å
.....	$b = 7.509(1)$ Å
.....	$c = 7.739(1)$ Å
Volume.....	$1339.5(3)$ Å ³
Z.....	4
Density (calculated)	1.415 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.102 mm ⁻¹
F(000).....	600
Crystal size.....	0.50 x 0.25 x 0.10 mm ³
θ range for data collection	3.17 to 25.40 °
Index ranges	$-27 \leq h \leq 27, -9 \leq k \leq 9, -9 \leq l \leq 8$
Reflections collected	15467

Independent reflections.....	2198 [R(int) = 0.0463]
Completeness to $\theta = 25.40^\circ$	99.6%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9898 and 0.9506
Structure solution	direct method
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2198 / 1 / 193
Goodness-of-fit on F^2	1.053
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0324$, $wR_2 = 0.0693$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0458$, $wR_2 = 0.0740$
Absolute structure parameter	0.3(10)
Largest diff. peak and hole	0.137 and $-0.172 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
Treatment of H-atoms	refined as riding atoms

5.4.9 2,7-Dimethoxy-9H-carbazol-3-carbonsäure (Clausin K, Clauszolin J) (3)

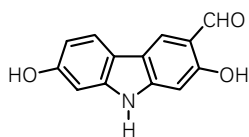
In einem Gemisch aus KOH (3 g) in Ethanol (6 mL) und Wasser (4 mL) wird Methyl-(2,7-dimethoxy-9H-carbazol)-3-carbonsäure (**144**) (95 mg, 0.33 mmol) gelöst und drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem



Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur engt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ein und säuert es mit 2 N HCl-Lösung an. Danach extrahiert man die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether und trocknet anschließend die organische Phase über MgSO_4 . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Ethylacetat, 2:1). Man erhält die 2,7-Dimethoxy-9H-carbazol-3-carbonsäure (**3**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 48 mg (53%); Smp.: 239 – 240 °C.

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 225, 238$ (sh), 244, 279, 284, 309, 319, 337 (sh) nm. IR (ATR): $\nu = 3308, 2925, 1660, 1615, 1575, 1442, 1409, 1286, 1232, 1199, 1161, 1114, 1082, 1037, 1022, 902, 817, 802 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.83$ (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.77 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 11.28 (s, 1 H), 12.15 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 55.28$ (CH_3), 55.91 (CH_3), 93.88 (CH), 95.01 (CH), 108.13 (CH), 112.24 (C), 115.74 (C), 116.29 (C), 120.50 (CH), 123.19 (CH), 141.60 (C), 143.41 (C), 157.37 (C), 158.09 (C), 167.47 (C). MS (25 °C): m/z (%) = 271 (100) [M^+], 256 (28), 212 (14), 184 (7), 169 (7). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ [M^+]: 271.0845; gefunden: 271.0863. EA berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C 66.41, H 4.83, N 5.16; gefunden: C 66.53, H 4.93, N 4.82%.

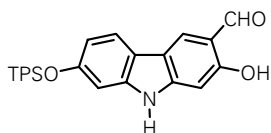
5.4.10 2,7-Dihydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (Clausin O) (143)



Man löst 2,7-Dimethoxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**2**) (559 mg, 2.19 mmol) in Dichlormethan (300 mL) und tropft dieser Lösung nach dem Abkühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam BBr_3 (9.2 mL, 1M Lösung in Dichlormethan) hinzu. Nach dem Erwärmen des Reaktionsgemisches auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ lässt man es drei Tage lang rühren und deaktiviert es darauf mit Methanol (40 mL). Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird wenig Wasser zugesetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Hexan – Aceton, 10:7). Man erhält den 2,7-Dihydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**143**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 337 mg (68%); Smp.: $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 222, 238, 253$ (sh), 290 (sh), 301, 322 (sh), 340 nm. IR (ATR): $\nu = 3363, 3216, 2923, 1608, 1576, 1463, 1441, 1372, 1325, 1252, 1216, 1171, 1146, 815, 691\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 6.83$ (dd, $J = 8.4, 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.98 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 10.55 (br s, 1 H), 11.48 (s, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): $\delta = 97.16$ (CH), 98.21 (CH), 110.30 (CH), 115.91 (C), 116.82 (C), 118.99 (C), 121.35 (CH), 126.68 (CH), 143.53 (C), 147.20 (C), 157.68 (C), 161.14 (C), 196.53 (CH). MS (25 $^{\circ}\text{C}$): m/z (%) = 227 (100) [M^+], 226 (39), 198 (9), 170 (12). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3$ [M^+]: 227.0582; gefunden: 227.0576. EA berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3$: C 68.72, H 3.99, N 6.16; gefunden: C 69.00, H 4.96, N 5.94%.

5.4.11 7-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-hydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (143a)



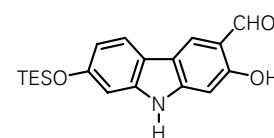
In *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) wird 2,7-Dihydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**143**) (33 mg, 0.15 mmol) gelöst und nacheinander mit NaH (34 mg, 1.40 mmol) und tropfenweise mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (**167**) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur rühren und versetzt sie dann mit wenig Wasser. Nach dem Ansäuern mit 2 N HCl-Lösung extrahiert man die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether. Darauf wird die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Aceton, 5:1). Man erhält den 7-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-hydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**143a**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 12 mg (18%); Smp.: $251 - 253\text{ }^{\circ}\text{C}$.

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 219, 244$ (sh), 254 (sh), 290 (sh), 301, 323, 340 nm. IR (ATR): $\nu = 3267, 2928, 2855, 1651, 1591, 1505, 1461, 1429, 1398, 1361, 1327, 1306, 1239, 1215, 1154, 1105, 991, 966, 867,$

820, 795, 758, 742, 725, 697, 678 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 1.16 (s, 9 H), 6.82 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (m, 6 H), 7.84 (m, 4 H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 10.50 (br s, 1 H), 11.47 (s, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 19.93 (C), 26.82 (3 CH_3), 97.24 (CH), 102.81 (CH), 114.23 (CH), 116.08 (C), 118.29 (C), 118.54 (C), 121.12 (CH), 127.28 (CH), 128.75 (4 CH), 130.95 (2 CH), 133.58 (2 C), 136.28 (4 CH), 142.87 (C), 147.23 (C), 155.47 (C), 161.31 (C), 196.58 (CH). MS (25 °C): m/z (%) = 465 (41) [M^+], 408 (100), 381 (6), 331 (9), 302 (9), 204 (17). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$ [M^+]: 465.1760; gefunden: 465.1751. EA berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$: C 74.81, H 5.84, N 3.01; gefunden: C 72.98, H 6.57, N 3.58%.

5.4.12 7-Triethylsilyloxy-2-hydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**143b**)

In THF wird 2,7-Dihydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**143**) (200 mg, 0.88 mmol) und Triethylamin (55 mL) gelöst und tropfenweise mit Triethylsilylchlorid (**166**) (138 mg, 0.92 mmol) versetzt. Man lässt das

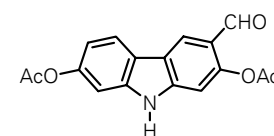


Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren und fügt dann gesättigte NaCl-Lösung hinzu. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird schließlich an Kieselgel chromatographiert (Hexan – Aceton, 2:1, 1% TEA). Man erhält den 7-Triethylsilyloxy-2-hydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**143b**) als hellgelben Feststoff; Ausbeute: 119 mg (39%); Smp.: >150 °C (Zersetzung)

UV (MeOH): λ_{max} = 225, 237, 252 (sh), 286 (sh), 299, 322, 340 nm. IR (ATR): ν = 3312, 2950, 2917, 2872, 1649, 1601, 1502, 1468, 1396, 1360, 1321, 1282, 1236, 1215, 1193, 1159, 1109, 1005, 991, 965, 942, 869, 821, 806, 785, 724, 697, 676 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 0.84 (q, J = 8.0 Hz, 6 H), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 9 H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 10.58 (br s, 1 H), 11.49 (s, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 5.53 (3 CH_2), 6.91 (3 CH_3), 97.30 (CH), 102.99 (CH), 114.38 (CH), 16.08 (C), 118.39 (C), 118.65 (C), 121.25 (CH), 127.26 (CH), 143.23 (C), 147.30 (C), 155.52 (C), 161.34 (C), 196.60 (CH). MS (180 °C): m/z (%) = 341 (4) [M^+], 227 (100), 226 (36), 170 (16). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ [M^+]: 341.1447; gemessen: 341.1463.

5.4.13 3-Formyl-2-acetyl-9*H*-carbazol-7-ylacetat (**143c**)

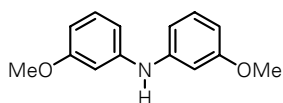
2,7-Dihydroxy-9*H*-carbazol-3-carbaldehyd (**143**) (55 mg, 0.24 mmol) wird in THF (5 mL) gelöst und mit DMAP (39 mg, 0.32 mmol) versetzt. Unter Rühren gibt man der Lösung tropfenweise Essigsäureanhydrid (25 mg, 0.30 mmol) hinzu. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur verdünnt man das Reaktionsgemisch mit etwas Diethylether, wäscht die organische Phase mit



Wasser und extrahiert anschließend die wässrige Phase mit Diethylether. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Hexan – Aceton, 10:7). Man erhält das 3-Formyl-2-acetyl-9*H*-carbazol-7-ylacetat (**143c**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 47 mg (63%); Smp.: 130 – 133 °C

UV (MeOH): λ_{max} = 235, 277, 289, 321, 344 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3377, 1737, 1672, 1631, 1603, 1468, 1435, 1367, 1343, 1316, 1198, 1122, 1022, 1012, 960, 899, 859, 815, 731, 675 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 2.35 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 10.95 (br s, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 20.89 (CH_3), 21.03 (CH_3), 105.81 (CH), 106.28 (CH), 115.59 (CH), 121.35 (C), 121.59 (C), 121.80 (CH), 122.18 (C), 125.08 (CH), 142.22 (C), 144.96 (C), 150.95 (C), 150.99 (C), 169.89 (C), 170.11 (C), 189.04 (CH). MS (200 °C): m/z (%) = 311 (9) [M^+], 269 (29), 241 (25), 228 (18), 227 (100), 226 (28). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ [M^+]: 311.0794, gefunden: 311.0766.

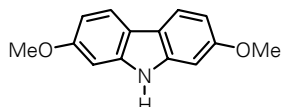
5.4.14 Bis(3-methoxyphenyl)amin (**161**)



In Toluol (50 mL) löst man *m*-Bromanisol (**158**) (2.94 g, 15.72 mmol), Cs_2CO_3 (6.64 g, 20.39 mmol), *rac*-BINAP (616 mg, 0.99 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (210 mg, 0.94 mmol) und *m*-Anisidin (**160**) (2.73 g, 22.18 mmol) und erhitzt das Reaktionsgemisch zwei Tage unter Rückfluss. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgel und Kieselgur, mit Dichlormethan filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 20:1) chromatographiert. Man erhält das Bis(3-methoxyphenyl)amin (**161**) als hellgelbes Öl; Ausbeute: 3.60 g (100%).

UV (MeOH): λ_{max} = 281, 301 nm. IR (ATR): ν = 3386, 2938, 2835, 1586, 1519, 1488, 1460, 1397, 1269, 1204, 1152, 1081, 1037, 994, 967, 830, 758, 743, 683 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.78 (s, 6 H), 5.75 (br s, 1 H), 6.49 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 2 H), 6.66 (m, 4 H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.19 (2 CH_3), 103.74 (2 CH), 106.44 (2 CH), 110.59 (2 CH), 130.06 (2 CH), 144.19 (2 C), 160.63 (2 C). MS (20 °C): m/z (%) = 229 (100) [M^+], 199 (13), 154 (12). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [M^+]: 229.1103; gefunden: 229.1112.

5.4.15 2,7-Dimethoxy-9*H*-carbazol (Clausin V) (**145**)



In Eisessig (10 mL) löst man Bis(3-methoxyphenyl)amin (**161**) (396 mg, 1.73 mmol), fügt anschließend der Lösung $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (465 mg, 2.07 mmol) hinzu und erhitzt sie 50 Minuten unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man das Reaktionsgemisch über eine

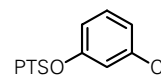
Kombisäule, bestehend aus Kieselgel und Kieselgur, mit Diethylether. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Aceton, 2:1). Man erhält das 2,7-Dimethoxy-9*H*-carbazol (**145**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 254 mg (65%), Smp.: >270 °C (Zersetzung).

UV (MeOH): λ_{max} = 201, 204, 206, 224, 227, 231, 238, 259, 311, 319 nm. IR (ATR): ν = 3378, 2937, 2837, 1607, 1573, 1502, 1453, 1323, 1263, 1230, 1198, 1156, 1118, 1025, 934, 823, 803, 728, 636 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, Aceton- D_6): δ = 3.88 (s, 6 H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 10.46 (br s). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, Aceton- D_6): δ = 55.66 (2 CH_3), 95.55 (2 CH), 108.37 (2 CH), 117.97 (2 C), 120.59 (2 CH), 142.27 (2 C), 159.11 (2 C). MS (150 °C): m/z (%) = 227 (100) [M^+], 212 (92), 184 (19), 169 (17). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ [M^+]: 227.0946; gefunden: 227.0937. EA berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C 73.99, H 5.77, N 6.16; gefunden: C 73.55, H 6.16, N 6.68%.

5.5 LIPOPHILE CARBAZOLE

5.5.1 (3-Chlorphenoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**187**)

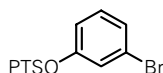
In Dichlormethan (70 mL) wird 3-Chlorphenol (**186**) (2.0 g, 15.8 mmol), Imidazol (10.4 g, 0.15 mol) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP) (249 mg, 2.04 mmol) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise *tert*-Butylchloridiphenylsilan (**167**)



(5.2 g, 18.84 mmol) dazu. Man lässt das Reaktionsgemisch 4 Stunden lang bei Raumtemperatur rühren und wäscht anschließend die organische Phase nacheinander mit 2 N HCl-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Ethylacetat, 20:1). Man erhält das (3-Chlorphenoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**187**) als farbloses Öl; Ausbeute: 5.7 g (98%).

UV (MeOH): λ_{max} = 254 (sh), 260 (sh), 266, 273, 281 nm. IR (ATR): ν = 3072, 2931, 2892, 2858, 1589, 1472, 1427, 1391, 1362, 1274, 1238, 1190, 1157, 1113, 1088, 1069, 998, 939, 861, 821, 771, 739, 698, 663, 612 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 9 H), 6.57 (ddd, J = 8.3, 2.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 6.96 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (m, 4 H), 7.44 (m, 2 H), 7.75 (m, 4 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 19.43 (C), 26.43 (3 CH_3), 117.96 (CH), 120.28 (CH), 121.34 (CH), 127.85 (4 CH), 129.80 (CH), 130.06 (2 CH), 132.32 (2 C), 134.36 (C), 135.44 (4 CH), 156.29 (C). MS (70 °C): m/z (%) = 366 (1) [M^+], 311 (36), 309 (100), 231 (12). HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClOSi}$ [M^+]: 366.1207; gefunden: 366.1207. EA berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClOSi}$: C 72.01, H 6.32; gefunden: C 72.26, H 6.45%.

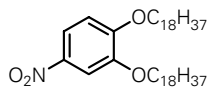
5.5.2 (3-Bromphenoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**184**)



In Dichlormethan (120 mL) löst man 3-Bromphenol (**183**) (8.4 g, 48.3 mmol), Imidazol (32.3 g, 0.47 mol) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP) (768 mg, 6.29 mmol) und tropft dazu *tert*-Butylchlorodiphenylsilan (**167**) (15.9 g, 57.68 mmol). Man lässt das Reaktionsgemisch vier Stunden bei Raumtemperatur rühren und wäscht anschließend die organische Phase nacheinander mit 2 N HCl-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Ethylacetat, 20:1). Man erhält das (3-Bromphenoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**184**) als farbloses Öl; Ausbeute: 19.2 g (96%).

UV (MeOH): λ_{max} = 254 (sh), 260 (sh), 266, 273, 281 nm. IR (ATR): ν = 3072, 2931, 2893, 2858, 1586, 1567, 1471, 1427, 1391, 1361, 1268, 1235, 1190, 1158, 1112, 1086, 1063, 996, 931, 860, 821, 770, 737, 697, 679, 653, 611 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (s, 9 H), 6.61 (ddd, J = 8.2, 2.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.38 (m, 4 H), 7.45 (m, 2 H), 7.71 (m, 4 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 19.44 (C), 26.45 (3 CH_3), 118.38 (CH), 122.33 (C), 123.21 (CH), 124.23 (CH), 127.85 (4 CH), 130.07 (2 CH), 130.12 (CH), 132.32 (2 C), 135.44 (4 CH), 156.35 (C). MS (70 °C): m/z (%) = 412 (3), 410 (3) [M^+], 355 (100), 353 (100), 273 (15), 197 (9). HRMS m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrOSi}$ [M^+]: 410.0702; gefunden: 410.0728. EA berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrOSi}$: C 64.23, H 5.63; gefunden: C 64.40, H 5.74%.

5.5.3 4-Nitro-1,2-bis(octadecyloxy)benzen (**180**)



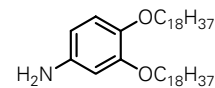
Zu der Lösung aus 4-Nitrobenzen-1,2-diol (**178**) (5.0 g, 32.2 mmol) und 1-Iodoctadecan (**179**) (36.7 g, 95.5 mmol) in Aceton (700 mL) gibt man K_2CO_3 (100 g, 0.72 mol) hinzu. Die Reaktionsmischung wird danach 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur, saugt man den Niederschlag ab und wäscht ihn sorgfältig nacheinander mit Wasser und Aceton, bis er farblos ist. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes aus Aceton erhält man das 4-Nitro-1,2-bis(octadecyloxy)benzen (**180**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 17.4 g (82%); Smp.: 84 °C.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 304, 344 nm. IR (ATR): ν = 2915, 2848, 1586, 1518, 1497, 1466, 1400, 1348, 1284, 1233, 1139, 1098, 1068, 1014, 995, 971, 878, 826, 815, 744, 721, 655 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (m, 6 H), 1.26 (m, 52 H), 1.35 (m, 4 H), 1.47 (m, 4 H), 1.84 (m, 4 H), 4.06 (m, 4 H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.10 (2 CH_3), 22.69, 25.91, 25.95, 28.92, 28.96, 29.32, 29.36, 29.60, 29.66, 29.71, 31.92, 69.42, 69.48 (Σ 34 CH_2), 108.08 (CH), 111.05 (CH), 117.65 (CH), 141.19 (C), 148.68 (C), 154.69 (C). MS: m/z (%) = 659 (13) [M^+], 629 (100), 377 (5), 125 (12). HRMS m/z berechnet für

$C_{42}H_{77}NO_4$ [M^+]: 659.5853; gefunden: 659.5874. EA berechnet für $C_{42}H_{77}NO_4$: C 76.42, H 11.76, N 2.12%; gefunden: C 76.51, H 11.79, N 2.18%.

5.5.4 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (181)

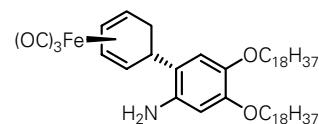
Der Lösung aus 4-Nitro-1,2-bis(octadecyloxy)benzen (**180**) (7.1 g, 10.7 mmol) in Dichlormethan (250 mL) wird eine Suspension aus Palladium auf Aktivkohle (1.0 g, 10w% Pd) in Dichlormethan hinzugegeben. Nach anschließender 16-stündiger Hydrierung des Reaktionsgemisches in einer Wasserstoffatmosphäre (Wasserstoffdruck 5 bar) wird es über Kieselgur mit Dichlormethan filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (**181**) als farblosen Feststoff; Ausbeute: 5.8 g (85%); Smp.: 73 °C.



UV (MeOH): λ_{max} = 285 (sh), 299 nm. IR (ATR): ν = 2916, 2849, 1616, 1519, 1467, 1448, 1389, 1278, 1232, 1185, 1123, 1069, 1040, 998, 984, 841, 791, 768, 720 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (m, 6 H), 1.24 (m, 56 H), 1.43 (m, 4 H), 1.76 (m, 4 H), 3.42 (br s, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 6.19 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.12 (2 CH_3), 22.69, 26.07, 29.31, 29.36, 29.44, 29.50, 29.61, 29.66, 29.71, 31.92, 68.93, 70.94 (Σ 34 CH_2), 102.60 (CH), 106.80 (CH), 117.27 (CH), 141.11 (C), 141.96 (C), 150.58 (C). MS (160 °C): m/z (%) = 629 (100) [M^+], 377 (5), 125 (14). HRMS m/z berechnete für $C_{42}H_{79}NO_2$ [M^+]: 629.6111; gefunden: 629.6086. EA berechnet für $C_{42}H_{79}NO_2$: C 80.06, H 12.64, N 2.22; gefunden: C 80.08, H 12.77, N 2.25%.

5.5.5 Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4,5-bis(octadecyloxyphenyl))-1,3-cyclohexadien]eisen (182)

In Dichlormethan (30 mL) wird 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (**181**) (153 mg, 0.2 mmol) gelöst, mit Tricarbonyl[(1-5- η)cyclohexa-1,4-dienyl]eisentetrafluoroborat (**47a**) (34 mg, 0.1 mmol) versetzt und 17 Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

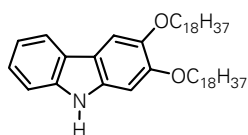


Nach der Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Dichlor-methan) erhält man das Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4,5-bis(octadecyloxyphenyl))-1,3-cyclohexadien]eisen (**182**) als hellbraunen, wachsartigen Feststoff; Ausbeute: 101 mg (100%); Smp.: 53 – 54 °C.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 285 (sh), 304 nm. IR (ATR): ν = 2916, 2849, 2043, 1955, 1612, 1511, 1467, 1422, 1388, 1328, 1282, 1248, 1203, 1124, 1070, 1021, 938, 888, 857, 720, 702, 612 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (m, 6 H), 1.28 (m, 57 H), 1.45 (m, 4 H), 1.57 (m, 1 H), 1.75 (m, 4 H), 2.34 (ddd, J = 15.1, 11.1, 3.8 Hz, 1 H), 3.15 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 5.49 (m, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H). ^{13}C NMR und DEPT (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.11 (2 CH_3), 22.68, 26.06, 26.10,

29.32, 29.35, 29.40, 29.54, 29.65, 29.70, 31.91, 69.02, 71.43 (Σ 34 CH₂), 31.44 (CH₂), 38.37 (CH), 60.22 (CH), 65.16 (CH), 84.72 (CH), 85.70 (CH), 103.10 (CH), 116.22 (CH), 122.54 (C), 137.92 (C), 141.81 (C), 149.00 (C), 211.95 (3 C). MS (300 °C): m/z (%) = 848 (1) [M⁺], 762 (20), 706 (100), 658 (13), 644 (20), 630 (40), 200 (33). HRMS m/z berechnet für C₄₈H₈₃NO₂ [M⁺ – Fe(CO)₃H₂]: 705.6424; gefunden: 705.6391. EA berechnet für C₅₁H₈₅FeNO₅: C 72.23, H 10.10, N 1.65; gefunden: C 72.36, H 10.16, N 1.65%.

5.5.6 2,3-Bis(octadecyloxy)-9H-carbazol (176)



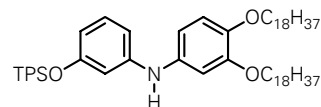
In Dichlormethan wird Tricarbonyl[(1-4- η)-5-(2-amino-4,5-bis(octadecyloxy-phenyl))-1,3-cyclohexadien]eisen (**182**) (198 mg, 0.23 mmol) gelöst. Dieser Lösung gibt man MnO₂ (1.0 g, 11.6 mmol, nach PEARSON) dazu und lässt sie 22 Stunden rühren. Man filtriert das Reaktionsgemisch anschließend über Kieselgur mit Dichlormethan und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Nach der Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether – Dichlormethan, 1:1) erhält man das 2,3-Bis(octadecyloxy)-9H-carbazol (**176**) als hellbraunen wachsartigen Feststoff; Ausbeute: 16 mg (10%), Smp.: 82 – 84 °C.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 266 (sh), 305, 331 (sh), 344 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3391, 2915, 2849, 2045, 2045, 1971, 1664, 1630, 1602, 1494, 1467, 1450, 1377, 1349, 1306, 1277, 1255, 1187, 1167, 1146, 1017, 940, 872, 820, 764, 752, 752, 719, 700, 639, 611 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (m, 6 H), 1.27 (m, 52 H), 1.43 (m, 4 H), 1.51 (m, 4 H), 1.87 (m, 4 H), 4.07 (m, 4 H), 6.94 (br s, 1 H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.06 (2 CH₃), 22.64, 26.13, 29.31, 29.35, 29.45, 29.49, 29.62, 29.67, 31.88, 69.62, 70.74 (Σ 34 CH₂), 96.48 (CH), 106.41 (CH), 110.46 (CH), 115.79 (C), 123.76 (C), 128.24 (CH), 130.03 (CH), 132.36 (CH), 134.72 (C), 139.49 (C), 144.31 (C), 149.88 (C). MS (250 °C): m/z (%) = 704 (90) [M⁺], 703 (100), 451 (9), 199 (56), 198 (57). HRMS m/z berechnet für C₄₈H₈₁NO₂ [M⁺]: 703.6267; gefunden: 703.6247.

5.5.7 *N*-(3,4-bis(octadecyloxy)phenyl)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-benzenamin (**185**)

In Toluol (10 mL) löst man (3-Chlorphenoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**187**) (530 mg, 1.44 mmol), Cs₂CO₃ (695 mg, 2.13 mmol), *rac*-BINAP (81 mg, 0.13 mmol) und Pd(OAc)₂ (29 mg, 0.13 mmol) und gibt zu diesem Gemisch das 3,4-Bis(octadecyloxy)benzenamin (**181**) (1.1 g,

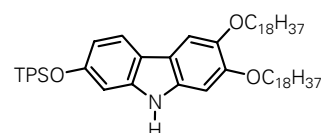


1.69 mmol), gelöst in Toluol (50 mL). Danach wird die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt und drei Tage gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird sie über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgur und Kieselgel, mit Dichlormethan filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Petrolether – Dichlormethan, 1:1). Man erhält das *N*-(3,4-bis(octadecyloxy)phenyl)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-benzenamin (**185**) als hellgelben wachsartigen Feststoff; Ausbeute: 664 mg (48%), Smp.: 44 °C.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 284 nm. IR (ATR): ν = 2916, 2849, 1728, 1596, 1509, 1490, 1467, 1428, 1389, 1248, 1230, 1196, 1156, 1114, 1070, 1005, 938, 822, 768, 742, 700, 611 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (m, 6 H), 1.06 (s, 9 H), 1.32 (m, 52 H), 1.45 (m, 4 H), 1.59 (m, 4 H), 1.79 (m, 4 H), 3.94 (m, 4 H), 6.29 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (m, 6 H), 7.47 (m, 4 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.10 (2 CH₃), 19.00 (C), 22.68, 26.06, 29.30, 29.36, 29.45, 29.48, 29.66, 29.71, 31.92, 69.26, 70.18 (Σ 34 CH₂), 26.55 (3 CH₃), 102.37 (CH), 106.47 (CH), 108.28 (CH), 108.45 (CH), 113.35 (CH), 115.58 (CH), 127.71 (4 CH), 129.65 (2 CH), 130.28 (CH), 134.79 (4 CH), 135.18 (2 C), 135.97 (C), 145.04 (C), 146.76 (C), 150.06 (C), 156.69 (C). MS (300 °C): *m/z* (%) = 960 (100) [M⁺], 707 (20), 706 (35), 454 (10), 200 (7). HRMS *m/z* berechnet für C₆₄H₁₀₁NO₃Si [M⁺]: 959.7551; gefunden: 959.7559. EA berechnet für C₆₄H₁₀₁NO₃Si: C 80.02, H 10.60, N 1.46; gefunden: C 80.16, H 10.97, N 1.74%.

5.5.8 (2,3-Bis(octadecyloxy)-9*H*-carbazol-7-yloxy)-*tert*-butyldiphenylsilan (**188**)

In einem Gemisch aus Dichlormethan (6 mL) und Eisessig (15 mL) löst man *N*-(3,4-bis(octadecyloxy)phenyl)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)benzenamin (**185**) (572 mg, 0.60 mmol) und fügt der Lösung Pd(OAc)₂ (162 mg, 0.71 mmol) hinzu. Die Reaktionsmischung wird anschließend 50 Minuten unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen auf



Raumtemperatur über eine Kombisäule, bestehend aus Kieselgur und Kieselgel, mit Dichlormethan filtriert. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Petrolether – Dichlormethan, 12:5). Man erhält das (2,3-Bis(octadecyloxy)-9*H*-

carbazol-7-yloxy)-*tert*-butyldiphenylsilan (**188**) als braunen wachsartigen Feststoff; Ausbeute: 35 mg (6%), Smp.: 49 °C.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 264 (sh), 314 (sh), 320, 342 (sh) nm. IR (ATR): ν = 3403, 2916, 2849, 1731, 1617, 1483, 1466, 1428, 1392, 1275, 1249, 1223, 1161, 1113, 1070, 999, 971, 939, 867, 823, 741, 700, 611 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 6 H), 1.11 (s, 9 H), 1.25 (m, 52 H), 1.35 (m, 4 H), 1.48 (m, 4 H), 1.82 (m, 4 H), 4.00 (m, 4 H), 6.69 (s, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.38 (m, 8 H), 7.76 (m, 4 H). ¹³C NMR und DEPT (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.10 (2 CH₃), 19.51 (C), 22.69, 26.13, 26.16, 29.36, 29.41, 29.49, 29.53, 29.62, 29.66, 29.72, 31.93, 69.74, 70.80 (Σ 34 CH₂), 26.55 (3 CH₃), 96.72 (CH), 101.27 (CH), 112.61 (CH), 119.56 (CH), 127.73 (4 CH), 129.79 (2 CH), 133.25 (2 C), 135.57 (4 CH) (Intensität tertiärer Kohlenstoffatome zu gering). MS (360 °C): m/z (%) = 958 (100) [M⁺], 898 (6), 720 (7), 452 (10). HRMS m/z berechnet für C₆₄H₉₉NO₃Si [M⁺]: 957.7394; gefunden: 957.7369.

III. LITERATUR TEIL

-
- [1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>, **2004**.
- [2] R. Güll, *Statistisches Monatsheft Baden-Württemberg* **2005**, 3, 19.
- [3] B. Kongkathip, N. Kongkathip, A. Sunthitikawinsakul, C. Napaswat, C. Yoosook, *Phytother. Res.* **2005**, 19, 728.
- [4] J. Wang, Y. Zheng, T. Efferth, R. Wang, Y. Shen, X. Hao, *Phytochemistry* **2005**, 66, 697.
- [5] K. Asres, A. Seyoum, C. Veeresham, F. Bucar, S. Gibbons, *Phytother. Res.* **2005**, 19, 557.
- [6] K. M. Meragelman, T. C. McKee, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 427.
- [7] R. P. Tripathi, N. Tewari, N. Dwivedi, V. K. Tiwari, *Med. Res. Rev.* **2004**, 25, 93.
- [8] D. G. Russell, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, 2, 1.
- [9] H.-J. Knölker, W. Fröhner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1535.
- [10] C. Ma, R. J. Case, Y. Wang, H.-J. Zhang, G. T. Tan, N. V. Hung, N. M. Cuong, S. G. Franzblau, D. D. Soejarto, H. H. S. Fong, G. F. Pauli, *Planta Med.* **2005**, 71, 261.
- [11] T. A. Choi, R. Czerwonka, W. Fröhner, M. P. Krahl, K. R. Reddy, S. G. Franzblau, H.-J. Knölker, *ChemMedChem* **2006**, 1, 812.
- [12] A. Sunthitikawinsakul, N. Kongkathip, B. Kongkathip, S. Phonnakhu, J. W. Daly, T. F. Spande, Y. Nimit, S. Rochanaruangrai, *Planta Med.* **2003**, 69, 155.
- [13] D. E. Nettleton, T. W. Doyle, B. Krishnan, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4011.
- [14] M. Itoigawa, Y. Kashiwada, C. Ito, H. Furukawa, Y. Tachibana, K. F. Bastow, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 893.
- [15] W. Fröhner, B. Monse, T. M. Braxmeier, L. Casiraghi, H. Sahagun, P. Seneci, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4573 und dort zitierte Literatur.
- [16] K. Sakano, K. Ishimaru, S. Nakamura, *J. Antibiot.* **1980**, 33, 683.
- [17] D. J. Hook, J. J. Yacobucci, S. O'Connor, M. Lee, E. Kerns, B. Krishnan, J. Matson, G. Hesler, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1347.
- [18] C. Gräbe, C. Glaser, *Chem. Ber.* **1872**, 5, 12.
- [19] J. Schmutz, F. Hunzicker, *Pharm. Acta Helv.* **1958**, 33, 341.
- [20] G. B. Marini-Bettolo, J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 2146.
- [21] http://www.uni-graz.at/~katzer/germ/Murr_koe.html, **2001**.
- [22] Y.-C. Kong, P. P.-H. But, K.-H. Ng, Q. Li, K.-F. Cheng, P. G. Waterman, *Biochem. Syst. Ecol.* **1988**, 16, 185.
- [23] T. Pacher, M. Bacher, O. Hofer, H. Greger, *Phytochemistry* **2001**, 58, 129.
- [24] B. Irlinger, A. Bartsch, H.-J. Krämer, P. Mayser, W. Steglich, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1472.
- [25] D. P. Chakraborty, *J. Indian. Chem. Soc.* **1969**, 46, 177.
- [26] A. R. Battersby, R. T. Brown, R. S. Kapil, A. O. Plunkett, J. B. Taylor, *Chem. Commun.* **1966**, 2, 46.
- [27] E. Leistner, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1395.
- [28] Y.-C. Kong, K.-F. Cheng, K.-H. Ng, P. P.-H. But, Q. Li, S. X. Yu, H. T. Chang, R. C. Cambie, T. Kinoshita, W.-S. Kan, P. G. Waterman, *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, 14, 491.
- [29] K. Yamasaki, M. Kaneda, K. Watanabe, Y. Ueki, K. Ishimaru, S. Nakamura, R. Nomi, N. Yoshida, T. Nakajima, *J. Antibiot.* **1983**, 38, 552.
-

-
- [30] M. Kaneda, T. Kitahara, K. Yamasaki, S. Nakamura, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1623.
- [31] N. Kotada, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 770.
- [32] K. Shin-ya, M. Tanaka, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4943.
- [33] K. Shin-ya, S. Shimizu, T. Kunigami, K. Furihata, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 574.
- [34] E. Brunner, C. Jutz in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1994**, Vol. *E6a*, S. 922.
- [35] J. B. L. Pecq, N. Dat-Xuong, C. Grosse, C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 5078.
- [36] V. K. Kansal, R. Sundaramoorthi, B. C. Das, P. Portier, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4933.
- [37] R. Sundaramoorthi, V. K. Kansal, B. C. Das, P. Portier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 371.
- [38] E. H. Ohlstein, S. A. Douglas, C. P. Sung, T.-L. Yue, C. Loudon, A. Arleth, G. Poste, R. R. Ruffolo, G. Z. Feuerstein, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6189.
- [39] R. L. Danheiser, R. G. Brisbois, J. J. Kowalczyk, R. F. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3093.
- [40] U. Pindur, G. Lutz, G. Fischer, D. Schollemeyer, W. Massa, L. Schröder, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2863.
- [41] S. Kano, E. Sugino, S. Hibino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1241.
- [42] S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3856.
- [43] C. Jutz, R. M. Wagner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 315.
- [44] E. M. Beccalli, F. Clerici, A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11675.
- [45] E. M. Beccalli, A. Marchesini, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3029.
- [46] A. Yasuhara, N. Suzuki, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 143.
- [47] T. Kawasaki, Y. Nonaka, M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 43.
- [48] T. Kawasaki, Y. Nonaka, M. Akahane, N. Maeda, M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1777.
- [49] C. May, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 926.
- [50] C. May, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 247.
- [51] C. J. Moody, P. J. Shah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 376.
- [52] C. J. Moody, P. J. Shah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2463.
- [53] P. M. Jackson, C. J. Moody, *Synlett* **1990**, 521.
- [54] J. Bergman, B. Pelcman, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5215.
- [55] M. W. M. Benzie, P. M. Fresneda, R. A. Jones, H. McNab, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1651.
- [56] P. J. Bunyan, J. I. G. Cadogan, *J. Chem. Soc.* **1963**, 42.
- [57] J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831.
- [58] E. Täuber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *34*, 1703.
- [59] S. P. Kureel, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Chem. Commun.* **1969**, 1120.
- [60] S. P. Kureel, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Chem. Ind.* **1970**, 958.
-

-
- [61] T. Soós, G. Timári, G. Hajós, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8607.
- [62] A. J. Birch, A. J. Liepa, G. R. Stephenson, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3565.
- [63] H.-J. Knölker, in *Advances in Nitrogen Heterocycles* (Ed.: C. J. Moddy), JAI-Press, Greenwich (CT), **1995**, Vol. 1, S. 173 und dort zitierte Literatur.
- [64] H.-J. Knölker, in *Organic Syntheses via Organometallics* (Eds.: K. H. Dötz, R. W. Hoffmann), Vieweg-Verlag, Braunschweig, 1. Auflage, **1991**, S. 119.
- [65] H.-J. Knölker, *Synlett* **1992**, 371.
- [66] H.-J. Knölker, in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Vol. 1, Kapitel 3.13, S. 534.
- [67] H.-J. Knölker, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 151.
- [68] H.-J. Knölker, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 309.
- [69] S. G. Davies, M. L. H. Green, D. M. P. Mingos, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3047.
- [70] E. O. Fischer, R. D. Fischer, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 919.
- [71] H.-J. Knölker, M. P. Krahl, *Synlett* **2004**, 528.
- [72] O. Kataeva, M. P. Krahl, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3099.
- [73] W. Fröhner, M. P. Krahl, K. R. Kethiri, H.-J. Knölker, *Heterocycles* **2004**, *63*, 2393.
- [74] M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*.
- [75] J. Elks, J. W. Haworth, P. H. Hey, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1284.
- [76] D. R. Augood, G. H. Williams, *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 123.
- [77] W. Walter, W. Francke, in *Beyer-Walter: Lehrbuch der Organischen Chemie* (Eds.: W. Walter, W. Francke), S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 23. Auflage, **1998**, S. 785.
- [78] A. Islam, P. Bhattacharrya, D. P. Chakraborty, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 537a.
- [79] D. P. Chakraborty, P. Bhattacharrya, A. R. Mitra, *J. Indian. Chem. Soc.* **1976**, *53*, 321.
- [80] R. B. Miller, T. Mook, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3319.
- [81] Y. Murakami, H. Tokoo, T. Watanabe, *Heterocycles* **1998**, *49*, 127.
- [82] D. P. Chakraborty, K. C. Das, B. K. Choudhury, *Phytochemistry* **1969**, *8*, 773.
- [83] J. D. Crum, P. W. Sprague, *Chem. Commun.* **1966**, 417.
- [84] D. P. Chakraborty, B. K. Choudhury, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1265.
- [85] B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, *19*, 3895.
- [86] J. Knöll, *Dissertation, TU Dresden* **2002**.
- [87] B. Åkermark, J. D. Oslob, U. Heuschert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1325.
- [88] H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1695.
- [89] H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10893.
- [90] H. Hagelin, J. D. Oslob, B. Åkermark, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2413.
- [91] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382.
- [92] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433.
- [93] D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453.
- [94] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- [95] B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125.
-

-
- [96] J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.
- [97] Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028.
- [98] P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. M. Averill, D. M. T. Chan, A. Combs, *Synlett* **2000**, 674.
- [99] H. Iida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2938.
- [100] D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919.
- [101] T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1505.
- [102] W. E. Baute, W. D. Wulff, S. F. Pavkovic, E. J. Zaluzecc, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3249.
- [103] H.-J. Knölker, H. Goesmann, C. Hofmann, *Synlett* **1996**, 737.
- [104] H.-J. Knölker, C. Hofmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7947.
- [105] H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
- [106] D. P. Chakraborty, B. K. Barman, P. K. Bose, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 681.
- [107] T.-S. Wu, S.-C. Huang, P.-L. Wu, C.-M. Teng, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 133.
- [108] T.-S. Wu, S.-C. Huang, P.-L. Wu, C.-S. Kuoh, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 523.
- [109] C. Cui, B. Cai, S. Yan, Q. Zhao, X. Yao, G. Qu, *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* **2001**, 9.
- [110] P. Bhattacharyya, D. P. Chakraborty, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1831.
- [111] D. Prakash, V. Lakshmi, K. Raj, R. S. Kapil, *Fitoterapia* **1989**, *60*, 347.
- [112] W. S. Li, J. D. McChesney, F. S. El-Ferally, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 343.
- [113] N. M. Cuong, T. Q. Hung, T. V. Sung, W. C. Taylor, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1175.
- [114] F. Xie, D. Ming, R. Chen, D. Yu, *Yaoxue Xuebao* **2000**, *35*, 826.
- [115] H. Furukawa, T.-S. Wu, T. Ohta, C.-S. Kuoh, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4132.
- [116] B. K. Choudhury, D. P. Chakraborty, *Chem. Ind.* **1969**, 549.
- [117] B. K. Chowdhury, D. P. Chakraborty, *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1967.
- [118] T.-S. Wu, Y.-Y. Chan, M.-J. Liou, F.-W. Lin, L.-S. Shi, K.-T. Chen, *Phytother. Res. (S)* **1998**, *12*, 80.
- [119] D. P. Chakraborty, P. Bhattacharyya, S. Roy, S. P. Bhattacharyya, A. K. Biswas, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 834.
- [120] M. Fiebig, J. M. Pezzuto, D. D. Soejarto, A. D. Kinghorn, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 3041.
- [121] T.-S. Wu, T. Ohta, H. Furukawa, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1267.
- [122] T. Martin, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5841.
- [123] T. Martin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 235.
- [124] C. J. Moody, *Synlett* **1994**, 681.
- [125] E. Brenna, C. Fuganti, S. Sierra, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1585.
- [126] S. Yamazaki, K. Yamada, K. Yamamoto, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 257.
- [127] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, K. Peters, E.-M. Peters, *Synthesis* **1998**, 1501.
- [128] A. Zempoalteca, J. Tamariz, *Heterocycles* **2002**, *57*, 259.
- [129] A. Benavides, J. Peralta, F. Delgado, J. Tamariz, *Synthesis* **2004**, 2499.
- [130] H.-J. Knölker, M. Bauermeister, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 664.
-

-
- [131] H.-J. Knölker, M. Bauermeister, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11221.
- [132] H.-J. Knölker, M. Wolpert, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 533.
- [133] H.-J. Knölker, M. Wolpert, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5317.
- [134] H.-J. Knölker, E. Baum, P. Gonser, G. Rohde, H. Röttele, *Organometallics* **1998**, *17*, 3916.
- [135] H.-J. Knölker, G. Baum, N. Foitzik, H. Goesmann, P. Gonser, P. G. Jones, H. Röttele, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 933.
- [136] H.-J. Knölker, B. Ahrens, P. Gonser, M. Heininger, P. G. Jones, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2259.
- [137] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65.
- [138] A. T. McPhail, T.-S. Wu, T. Ohta, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5377.
- [139] H. Furukawa, T.-S. Wu, T. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4202.
- [140] C. Ito, T.-S. Wu, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 450.
- [141] C. Ito, N. Okahana, T.-S. Wu, M.-L. Wang, J.-S. Lai, C.-S. Kuoh, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 230.
- [142] C. Ito, T.-S. Wu, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1143.
- [143] C. Ito, Y. Thoyama, M. Omura, I. Kajiura, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2096.
- [144] M. M. Rahman, A. I. Gray, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1601.
- [145] G. Bringmann, S. Tasler, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2337.
- [146] R. Devraj, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 369.
- [147] M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, Z. Lasemi, *Synlett* **2004**, 635.
- [148] H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247.
- [149] V. J. Patil, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481.
- [150] Y. Li, Z. Li, F. Li, Q. Wang, F. Tao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6159.
- [151] M. A. Zolfigol, I. Mohammadpoor-Baltork, B. F. Mirjalili, A. Bamoniri, *Synlett* **2003**, 1877.
- [152] A. Kuwahara, K. Nakano, K. Nozaki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 413.
- [153] M. P. Krahl, A. Jäger, T. Krause, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215.
- [154] C. Ito, S. Katsuno, H. Ohta, M. Omura, I. Kajiura, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 48.
- [155] T.-S. Wu, S.-C. Huang, P.-L. Wu, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1427.
- [156] B. Witulski, C. Alayrac, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281.
- [157] A. J. Birch, A. J. Liepa, G. R. Stephenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 713.
- [158] A. J. Birch, A. J. Liepa, G. R. Stephenson, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *37*, 3565.
- [159] S. Urgaonkar, J.-H. Xu, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8416.
- [160] S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9135.
- [161] S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2210.
- [162] K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5493.
- [163] A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.
- [164] F. Kaiser, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7345.
- [165] M. Danet, M. Normand-Bayle, J. Mahuteau, J. d'Angelo, G. Morgant, D. Desmaele, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1911.
-

-
- [166] D. C. Billington, *Chem. Soc. Rev.* **1985**, *14*, 93.
- [167] S. Inoue, R. Yamaguchi, K. Saito, K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 3098.
- [168] H. Plieninger, H. Sirowej, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2027.
- [169] E. J. Corey, M. F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2755.
- [170] G. Wilke, B. Bogdanovic, P. Hardt, P. Heimbach, W. Keim, M. Kröner, W. Oberkirch, K. Tanaka, E. Steinrücke, D. Walter, H. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 151.
- [171] C. Czerwonka, K. R. Reddy, E. Baum, H.-J. Knölker, *Chem. Commun.* **2006**, 711.
- [172] H.-J. Knölker, W. Fröhner, A. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2947.
- [173] H.-J. Knölker, W. Fröhner, *Synlett* **1997**, 1108.
- [174] D. P. Chakraborty, D. Chatterji, B. K. Chowdhury, *J. Indian. Chem. Soc.* **1971**, *48*, 225.
- [175] N. S. Narasimhan, M. V. Paradkar, A. M. Gorkhale, *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 329.
- [176] A. K. Chakravarty, T. Sarkar, K. Masuda, T. Takey, H. Doi, E. Kotani, K. Shiojima, *Indian J. Chem.* **2001**, *40B*, 484.
- [177] D. P. Chakraborty, K. Das, B. P. Das, B. K. Chowdhury, *Trans. Bose Res. Inst.* **1975**, *38*, 1.
- [178] D. N. Chowdhury, S. K. Basak, B. P. Das, *Curr. Sci.* **1978**, *47*, 490.
- [179] D. P. Chakraborty, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *6*, 661.
- [180] S. K. Adesina, O. A. Olatunji, D. Bergenthal, J. Reisch, *Pharmazie* **1988**, *43*, 221.
- [181] A. K. Chakravarty, T. Sarkar, K. Masuda, K. Shiojima, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1263.
- [182] K. Rastogi, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 945.
- [183] S. K. Adesina, T. A. Olugbade, D. D. Akinwusi, D. Bergenthal, *Pharmazie* **1997**, *52*, 720.
- [184] P. Bhattacharyya, T. Sarkar, A. Chakraborty, B. K. Chowdhury, *Indian J. Chem.* **1984**, *23B*, 49.
- [185] S. Mukherjee, M. Mukherjee, S. N. Ganguly, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1064.
- [186] B. P. Das, D. N. Chowdhury, B. Choudhury, G. K. Das, T. R. Choudhury, *Indian J. Environ. Hlth.* **1996**, *38*, 81.
- [187] S.-L. Wu, W.-S. Li, *Chin. Pharm. J.* **1999**, *51*, 227.
- [188] V. Kumar, J. Reisch, A. Wickramasinghe, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1375.
- [189] C. Ito, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1548.
- [190] T.-S. Wu, S.-C. Huang, P.-L. Wu, *Heterocycles* **1997**, *45*, 969.
- [191] D. P. Chakraborty, K. C. Das, B. K. Chowdhury, *Sci. Cult.* **1966**, *32*, 245.
- [192] D. P. Chakraborty, K. C. Das, B. K. Chowdhury, *Chem. Ind.* **1966**, 1684.
- [193] W. Carruthers, *Chem. Commun.* **1966**, 272.
- [194] P. Bhattacharyya, A. R. Mitra, D. P. Chakraborty, *J. Indian. Chem. Soc.* **1976**, *53*, 321.
- [195] D. P. Kudav, N. N. Kulkarni, B. D. Hosangardi, *J. Chem. Research (S)* **1994**, 266.
- [196] P. Bhattacharyya, S. S. Jash, *Indian J. Chem.* **1986**, *25B*, 1056.
- [197] M. Iwao, H. Takehara, S. Furukawa, M. Watanabe, *Heterocycles* **1993**, *36*, 1483.
- [198] F. Anwer, A. S. Masaldan, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 1314.
- [199] B. K. Chowdhury, C. Saha, *Indian J. Chem.* **1994**, *33B*, 892.
-

-
- [200] H. Offermanns, G. Prescher, in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1983**, Vol. E3, S. 231.
- [201] E. F. Kiefer, F. E. Lutz, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1519.
- [202] M. V. Naidu, G. S. K. Rao, *Synthesis* **1979**, 144.
- [203] D. Walker, J. D. Hiebert, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 153.
- [204] E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5616.
- [205] R. Röhrkasten, M. Konrad, in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1994**, Vol. E6b1, S. 33.
- [206] R. Sanz, M. P. Castroviejo, Y. Fernández, F. J. Fananás, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6548.
- [207] N. Ruangrunsi, J. Ariyaprayoon, G. L. Lange, M. G. Organ, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 946.
- [208] B. Kongkathip, N. Kongkathip, A. Sunthitikawinsakul, C. Napaswat, C. Yoosook, *Phytother. Res.* **2005**, 19, 728.
- [209] C. Ito, H. Ohta, H. T.-W. Hugh, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 2231.
- [210] C. Yenjai, S. Sripontan, P. Sriprajun, P. Kittakoo, A. Jintasirikul, K. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, *Planta Med.* **2000**, 66, 277.
- [211] K. Raj, A. Shoeb, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Indian J. Chem.* **1976**, 14B, 371.
- [212] B. R. Hsieh, M. H. Litt, *Macromolecules* **1985**, 18, 1388.
- [213] A. Dobarro, D. Velasco, V. v. Arnim, H. Finkelmann, *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, 198, 2563.
- [214] G. Zotti, G. Schiavon, S. Zecchini, J.-F. Morin, M. Leclerc, *Macromolecules* **2002**, 35, 2122.
- [215] M. P. Krahl, *Diplomarbeit, TU Dresden* **2003**.
- [216] F. Anwer, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Experientia* **1972**, 769.
- [217] B. Åkermark, L. Ebersson, E. Jonsson, E. Pettersson, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1365.
- [218] T. Yokota, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 849.
- [219] J. A. Goncalves, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal., A* **2004**, 258, 93.
- [220] V. Kumar, K. Vallipuram, A. C. Adebajo, J. Reisch, *Phytochemistry* **1995**, 40, 1563.
- [221] W. H. Binder, V. Barragan, F. M. Menger, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5980.
- [222] G. v. Meer, *Trends Cell Biol.* **1998**, 8, 29.
- [223] K. Simons, J. Gruenberg, *Trends Cell Biol.* **2000**, 10, 459.
- [224] K. Simons, E. Ikonen, *Science* **2000**, 290, 1721.
- [225] K. Jacobson, D. Papahadjopoulos, *Biochemistry* **1975**, 14, 152.
- [226] F. Galbiati, B. Razani, M. P. Lisanti, *Cell* **2001**, 106, 403.
- [227] K. Simons, G. v. Meer, *Biochemistry* **1988**, 27, 6197.
- [228] M. Edidin, *Trends Cell Biol.* **2001**, 11, 492.
- [229] H. A. Lucero, P. W. Robbins, *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, 426, 208.
- [230] G. E. Palade, *J. Appl. Phys.* **1953**, 24, 1424.
- [231] E. Yamada, *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **1955**, 1, 445.
- [232] K. G. Rothberg, J. E. Heuser, W. C. Donzell, Y. S. Ying, J. R. Glenney, R. G. Anderson, *Cell* **1992**, 68, 673.
- [233] W. G. Carter, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.* **1981**, 256, 6953.
-

- [234] D. W. Zaas, M. Duncan, J. R. Wright, S. N. Abraham, *Biochim. Biophys. Acta* **2005**, 1746, 305.
- [235] S. Bavari, C. N. Bosio, E. Wiegand, G. Ruthel, W. Gordon, B. Amy, T. W. Geisbert, M. Harvey, C. Schmaljohn, A. Schmaljohn, J. M. Aman, *J. Exp. Med.* **2002**, 195, 593.
- [236] S. Gupta, *Master thesis, TU Dresden* **2004**.
- [237] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 1087.
- [238] M. Julia, F. Chastrette, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2255.
- [239] I. A. Ismail, D. E. Sharp, M. R. Chedekel, *J. Org. Chem.* **1908**, 45, 2243.
-

Danksagung

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. Hans-Joachim Knölker,

möchte ich besonders herzlich für die Begeisterung und das große Interesse an dieser Arbeit danken. Die reizvolle Themenstellung, zahlreiche Anregungen und viele interessante Diskussionen haben mir Freude an der Naturstoffchemie geschenkt und diese Arbeit erst ermöglicht.

Herrn Dr. R. R. Kethiri danke ich vor allem für die stete, schnelle und professionelle Hilfe bei vielen Verwaltungsangelegenheiten.

Frau Dr. M. Gruner, Frau K. Böhler, Frau A. Rudolph, Frau A. Peritz, Frau R. Rößler, Frau Dr. S. Machill, Frau Dr. L. Shapovall, Frau A. Jäger, Frau Dr. O. Kataeva, Herrn Dr. T. Krause und Herrn Dr. I. Bauer bin ich für zahlreiche analytische Messungen zu Dank verpflichtet.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises und der Firma JADO Technologies, Dresden danke ich für das gute Arbeitsklima und die nette Atmosphäre, insbesondere Arndt W. Schmidt, René Martin, Sebastian Weidlich, Dr. Glenn Whitener, Taylor A. Choi, Kerstin Knott, Michael Munick, Marika Schmidt, Ute Kober und Ronny Forke für die sehr angenehme Zeit im Labor und hilfreiche Diskussionen.

Mein Dank gilt weiterhin:

Frau R. Czerwonka und Herrn D. Püschel für die schnelle und unkomplizierte Versorgung mit Feinchemikalien, Lösungsmitteln und allerlei Laborhilfsmitteln.

Christian Klenke danke ich herzlich für die Geduld bei der graphischen Darstellung von Rafts und Caveolen (Abbildung 26).

Franziska Eckert danke ich einfach für alles – insbesondere für die Aufmunterung und Geduld, wenn's mal wieder länger dauerte.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für die großzügige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung, die Toleranz und Hilfe in allen Lebenslagen – zapłać Bóh a dżakuju!

Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als angegebener Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum vom September 2003 bis August 2006 unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. Hans-Joachim Knölker am Lehrstuhl für Organische Chemie II der Technischen Universität Dresden angefertigt.

Frühere Promotionsverfahren haben nicht stattgefunden.

Die Promotionsordnung vom 16. April 2003 der Technischen Universität Dresden, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften, erkenne ich an.

Personal Details

Micha P. Krahl

Date of birth: 02nd of July 1978
Place of birth: Bautzen, Germany
Marital status: Single
Nationality: German

Study

09/2003 – 12/2006 Ph.D. thesis, Technical University, Dresden: „*Regioselective Synthesis of Oxygenated Carbazoles*“; supervisor: Prof. H.-J. Knölker; certificate: Dr. rer. nat. (summa cum laude)
01/2003 – 07/2003 Diploma thesis, Technical University, Dresden: „*First Total Synthesis of Furoclausine-A*“; supervisor: Prof. H.-J. Knölker; certificate: Diplom-Chemiker (Dipl.-Chem.) (gut)
10/1998 – 09/2003 Study of chemistry at the Technical University, Dresden (major subjects: Organic Chemistry, Biochemistry)

Work experience

09/2003 – 12/2006 Assistant in laboratory course for advanced chemistry students
Assistant in basic laboratory course for chemistry students
Teaching
09/2003 – 09/2006 Scientific cooperation with JADO Technologies, Dresden
08/2002 – 08/2003 Assistant in laboratory course for teaching and medicine students
03/2002 – 02/2003 Chief of “Historical Museum of Dyes”; Technical University, Dresden
11/2001 – 01/2002 Research student at Institute for Technical Chemistry; Technical University, Dresden: “*Plating of Poly-L-Leucin with Platinum*”

Education & military service

11/1997 – 08/1998 Basic military service in Brück, Germany: education as tank driver
07/1997 Sorbisches Gymnasium Bautzen, Germany (major subjects: History, German); Certificate: Abitur (2.2)

Language skills

Languages German and Sorbian: mother language
English: fluently
Russian, Latin: elementary understanding

Computer knowledge

MS-Office, ChemOffice, MestRe-C, WinNMR, SciFinder, Beilstein Commander

Activities

Driver license car and motorbike
Hobbies composing, reading, going to theatre and sports (badminton, blading)

List of scientific publications:

Further publications are in preparation

- 2007** R. Forke, M. P. Krahl, T. Krause, G. Schlechtingen, H.-J. Knölker, Synlett, **2007**, submitted: „*Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 82. First Total Synthesis of Methyl 6-methoxycarbazole-3-carboxylate, Glycomaurrol, the anti-TB Active Micromeline, and the Furo[2,3-c]carbazole Alkaloid Eustifoline-D*“.
- 2006** M. P. Krahl, A. Jäger, T. Krause, H.-J. Knölker *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3215: „*Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 81. First Total Synthesis of the 7-Oxygenated Carbazole Alkaloids Clauszoline K, 3-Formyl-7-hydroxycarbazole, Clausine M, Clausine N, and the anti-HIV Active Siamenol Using a Highly Efficient Palladium-Catalyzed Approach*“.
- T. A. Choi, R. Czerwonka, W. Fröhner, M. P. Krahl, K. R. Reddy, S. G. Franzblau, H.-J. Knölker *ChemMedChem* **2006**, 1, 812: „*Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 79. Synthesis and Activity of Carbazole Derivatives Against Mycobacterium tuberculosis*“.
- M. P. Krahl, H.-J. Knölker, **2006**: „*Schering Chemistry Workshop 2006, Berlin, Germany: Synthesis of biologically active 2,7-dioxygenated carbazole alkaloids*“.
- S. Agarwal, S. Filali, W. Fröhner, J. Knöll, M. P. Krahl, K. R. Reddy, H.-J. Knölker in *The Chemistry and Biological Activity of Synthetic and Natural Compounds – Nitrogen Containing Heterocycles*; V. G. Kartsev, Ed.; ICSPP Press, Moscow, **2006**; Vol. 1, p. 176: “*Application of Oxidative Cyclizations to the Synthesis of Bioactive Nitrogen-Containing Heterocycles*”.
- 2005** S. Agarwal, J. Knöll, M. P. Krahl, H.-J. Knölker *J. Fudan Univ.* **2005**, 44, 699: „*Synthesis of Heterocyclic Ring Systems Using Organometallic Reagents*“.
- O. Kataeva, M. P. Krahl, H.-J. Knölker *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3099: „*Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 76. First Total Synthesis of the Biologically Active 2,7-Dioxygenated Tricyclic Carbazole Alkaloids 7-Methoxy-O-methylmukonal, Clausine H (Clauszoline C), Clausine K (Clauszoline J) and Clausine O*“.
- S. Agarwal, S. Cämmerer, S. Filali, W. Fröhner, J. Knöll, M. P. Krahl, K. R. Reddy, H.-J. Knölker *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1601; (Special Issue: *Recent Progress in Alkaloid Chemistry*; H.-J. Knölker, Ed.): „*Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 75. Novel Routes to Pyrroles, Indoles and Carbazoles – Applications in Natural Product Synthesis*“.
- 2004** W. Fröhner, M. P. Krahl, K. R. Reddy, H.-J. Knölker *Heterocycles* **2004**, 63, 2393: „*Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 73. Synthetic Routes to Naturally Occuring Furocarbazoles*“.
- H.-J. Knölker, M. P. Krahl *Synlett* **2004**, 528: „*Transition Metal Complexes in Organic Synthesis, Part 71. First Total Synthesis of Furoclausine-A*“.
-