

Antimycobakteriell wirksame Carbazolderivate

Siavosh Mahboobi^{a)}*, Sabine Kuhr^{a)} und Wolfgang Meindl^{b)}*

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Postfach 10 10 41, D-93040 Regensburg

^{a)}Synthesen, ^{b)}Biologische Prüfung

Eingegangen am 6. Dezember 1993

Beschrieben wird die Synthese von Carbazolderivaten und deren Prüfung auf antimycobakterielle Eigenschaften (*M. tuberculosis* H 37 Ra, Middlebrook-7H9-Nährlösung). - Die unterschiedliche Hemmwirkung von Diastereomeren wird an **32** und **33** untersucht. - Die unterschiedliche Hemmwirkung eines Racemates und des jeweiligen rechtsdrehenden Enantiomers wird an (\pm)-**12** und (+)-**12** bzw. (\pm)-**5** und (+)-**5** geprüft. - (+)-**12** wird durch enantioselektive Synthese dargestellt.

Carbazol Derivatives with Antimycobacterial Activity

Carbazoles are synthesized and tested for antimycobacterial properties (*M. tuberculosis* H 37 Ra, Middlebrook-7H9-broth). - The different antimycobacterial properties of diastereomeres are examined using compounds **32** and **33**, those of a racemic compound and the (+)-enantiomer are tested with (\pm)-**12**/**(+)-12** and (\pm)-**5**/**(+)-5**, respectively. - (+)-**12** is prepared by enantioselektive synthesis.

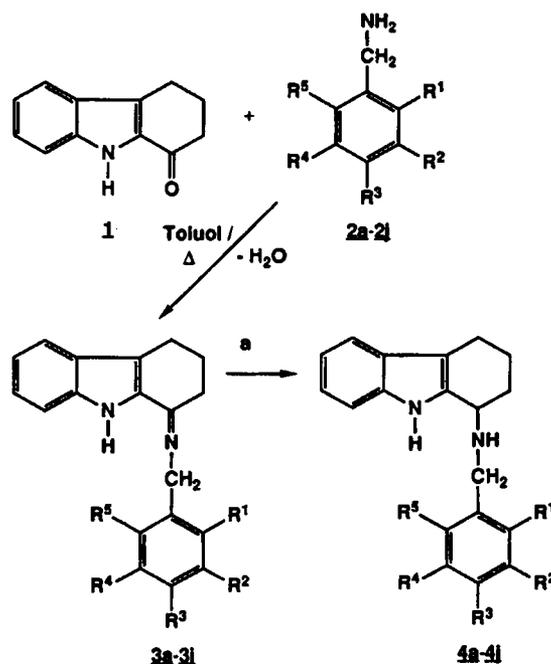
Sowohl die bekannten antibakteriellen und antimycobakteriellen Eigenschaften von Carbazolderivaten¹⁾, als auch die bekannte antimycobakterielle Wirkung von *N*-Alkylbenzylaminen²⁾ und 3-(*N*-Benzyl-aminoethyl)-indolen³⁾ veranlaßten uns, Verbindungen zu synthetisieren, die einen Carbazol- und einen Benzylaminanteil in 1- oder 4-Position des Carbazols besitzen (Schemata 1 und 6).

Synthesen

Zur Darstellung von **4a-4j** wurde das Keton **1**⁴⁾ mit den käuflichen Benzylaminen **2a-2j** zu den Schiffbasen kondensiert, die ohne Reinigung zu den Carbazolen **4a-4j** reduziert wurden (Schema 1). Die Substanzen wurden als freie Basen isoliert, charakterisiert und auf ihre Hemmwirkung geprüft (Tab. 1).

Durch Hydrierung von **4a** mit Pd/C/H₂ wurde **5** mit einer freien Aminogruppe an C-1 erhalten. Reaktion von **5** mit Phenylsulfonylchlorid führte zu **6** (Schema 2). Beide Verbindungen wurden auf antimycobakterielle Hemmwirkung geprüft (Tab. 2). Zum Vergleich werden in Tab. 2 auch die Testergebnisse von **1**, Carbazol und 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol aufgeführt. Carbazol fällt im Testmedium aus, so daß keine Angabe zur Wirksamkeit möglich ist.

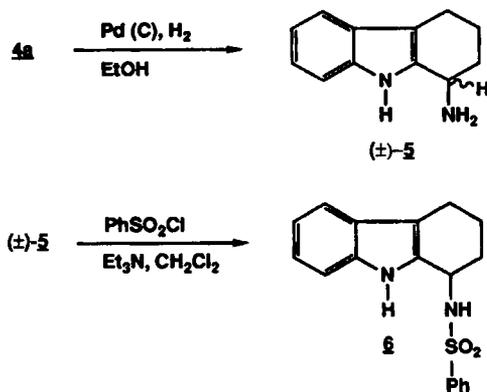
Da in bisherigen Tests Racemate eingesetzt wurden, sollte versucht werden, die Wirkung durch enantioselektive Synthese mit anschließender Prüfung der Enantiomeren zu steigern. Zur Darstellung von (+)-**5** wurde **1** mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin (**7**) umgesetzt und das Imin **8** ohne Reinigung mit Raney-Nickel in Ethanol unter H₂ zu **9** hydriert. Für **9** konnte ¹H-NMR-spektroskopisch das Diastereomerenverhältnis mit 94:6 bestimmt werden, da für die Methylgruppe zwei Dubletts zu erkennen waren. Nach der Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wurde **9** mit Pd/C/H₂ zu (+)-**5** hydriert (Schema 3). Das Racemat und das rechtsdrehende Enantiomer wurden getrennt geprüft. Für das Racemat war die MHK ~ 64 µg/ml und für (+)-**5** 32 µg/ml (Tab. 2).



Schema 1: a: NaBH₄/absol. MeOH/0 °C → Raumtemp.

Tab. 1: Aktivität von **4a-4j** gegen *M. tuberculosis* H 37 Ra

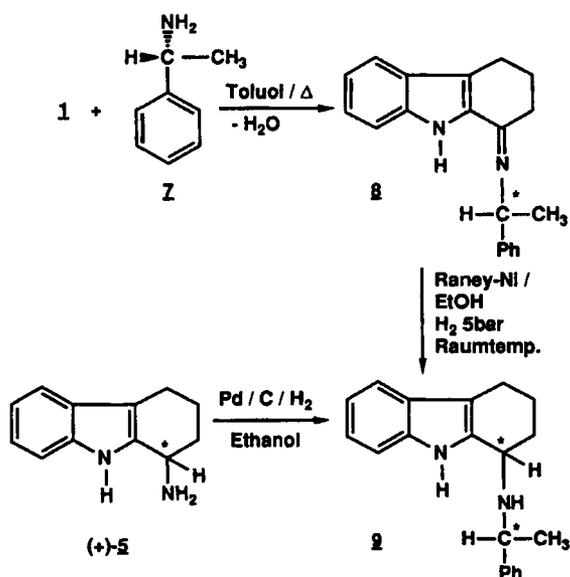
Vbdg.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MHK (µg/ml)
4a	H	H	H	H	H	32
4b	Cl	H	H	H	H	32
4c	H	Cl	H	H	H	32
4d	H	H	Cl	H	H	32
4e	Cl	H	Cl	H	H	64
4f	H	Cl	Cl	H	H	64
4g	H	H	F	H	H	32
4h	F	H	H	F	H	16
4i	F	H	F	H	H	32
4j	F	H	H	H	F	64



Schema 2

Tab. 2: Aktivität von 1, (+)-5, (±)-5, 6, Carbazol und 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol gegen *M. tuberculosis* H 37 Ra

Vbdg.	MHK (µg / ml)
1	64
(±)-5	64
(+)-5	32
6	256
Carbazol	ausgefallen
1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol	16



Schema 3

Analog sollte die von Meindl²⁾ synthetisierte und geprüfte Verbindung 12 untersucht werden. (+)-12 konnte aus 10 durch enantioselektive Hydroborierung mit dem von Iwakuma³⁾ beschriebenen *in situ* erzeugten Reagens 11 aus NaBH₄ und *N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolin synthetisiert werden (Schema 4). Durch Pirkle-Alkohol ((*R*)-(-)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol⁶⁾, sollte das Diastereome-

renverhältnis ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt werden. Das gelang nicht, aber es wurden keine aufwendigeren Methoden durchgeführt, da die MHK für (±)-12 und (+)-12 (2 µg/ml) identisch waren.

Neben den Carbazolderivaten mit Substituenten an C-1 wurden Derivate mit Substituenten an C-4 dargestellt. Ausgehend von 13⁷⁾ mußte zuerst der Indolstickstoff geschützt werden, um ihn zu deaktivieren. Erwähnt werden soll in diesem Zusammenhang der Versuch von Vogel⁸⁾, das stabile Oxim 14 zu 15 zu reduzieren. Es gelang ihm nicht, die im DC neu auftretende Substanz zu isolieren und als 15 zu charakterisieren (Schema 5).

Der Indolstickstoff in 13 wurden mit Phenylsulfonylchlorid geschützt. Aufgrund der Unlöslichkeit von 16 in Toluol wurden die Imine 17a-17c mittels TiCl₄⁹⁾ in Toluol dargestellt und ohne Reinigung mit NaBH₄ in Methanol zu 18a-18c reduziert (Schema 6). Zur Darstellung von 19 wurde 18a mit Pd/C/H₂ hydriert (Schema 6). Die Carbazolderivate 16-19 wurden als freie Basen isoliert und auf antimycobakterielle Aktivität geprüft (Tab. 3).

Die Synthese der Carbazolderivate 20-34 wird in größerem Zusammenhang¹⁰⁾ publiziert. An dieser Stelle sollen nur die Testergebnisse veröffentlicht werden (Tab. 4 und 5).

Biologische Prüfung und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Verbindungen wurden am Stamm *Mycobacterium tuberculosis* M 37 Ra in Middlebrook-7H9-Nährlösung geprüft. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) in µg/ml sind in den Tab. 1-6 aufgelistet.

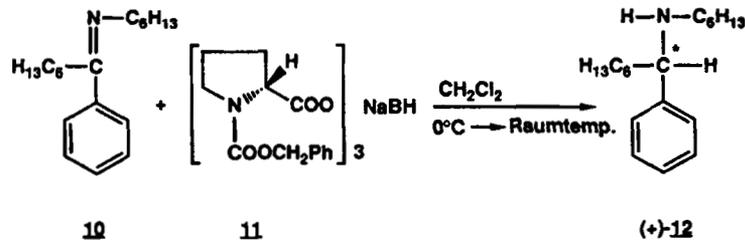
Die MHK der ringunsubstituierten Verbindung 4a (32 µg/ml) läßt sich weder durch ein Cl-Atom in 1-Position (4b: 32 µg/ml) noch in 2- oder 3-Position (4c, 4d: 32 µg/ml) verbessern. Wird zusätzlich zur 1- bzw. 2-Substitution ein Cl-Atom in 3-Stellung eingeführt, so verschlechtert sich die Wirksamkeit (4e, 4f: 64 µg/ml). Dieses könnte auf den negativen sterischen Effekt durch die zweite Chlorsubstitution zurückzuführen sein, die den positiven, für die Wirksamkeit entscheidenden Lipophiliebeitrag aufhebt. Wird im Gegensatz zu 4d das Cl-Atom durch Fluor ausgetauscht (4g), so ändert sich auch hier die MHK im Vergleich zu 4a nicht. Bei den zweifach mit Fluor substituierten Verbindungen 4h-4j wirkt die in 2- und 5-Position substituierte am besten (4h: 16 µg/ml).

Die MHK für (±)-5 beträgt 64 µg/ml. Durch enantioselektive Synthese von (+)-5 konnte die MHK auf 32 µg/ml verbessert werden. Die identischen MHK-Werte von (±)-12 und (+)-12 (2 µg/ml) zeigen, daß das für (±)-5 und (+)-5 gefundene Ergebnis nicht verallgemeinert werden kann.

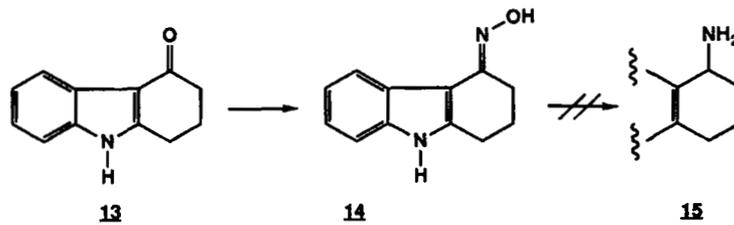
Durch Einführung der Phenylsulfonylaminogruppe an C-1 (6: 256 µg/ml) wird die MHK von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (16 µg/ml) deutlich verschlechtert.

Die Carbazolderivate mit Substituenten an C-4 18a-18c in Tab. 3 hemmen in der Konzentration von 64 bzw. 128 µg/ml.

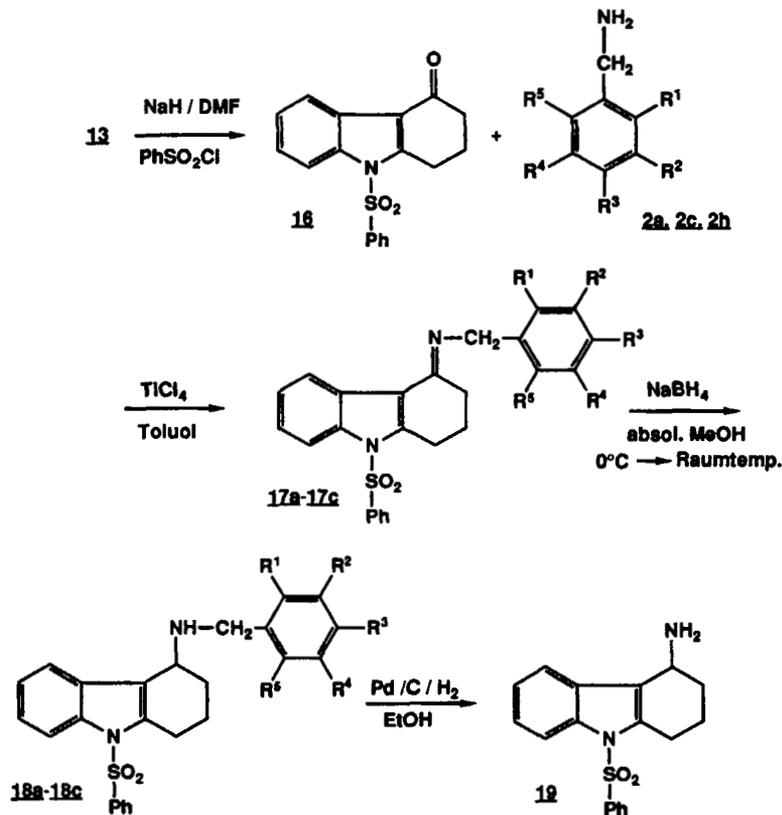
Im Vergleich von 20-23 (256 µg/ml) mit 24-25 (32 µg/ml) (Tab. 4) wird deutlich, daß durch eine CO-Gruppe



Schema 4



Schema 5

Schema 6: a: R¹ - R⁵ = H; b: R² = Cl, R¹, R³ - R⁵ = H; c: R¹ = R⁵ = F, R² - R⁴ = H

die Hemmwirkung stark vermindert wird. Dannhardt und Meindl¹¹⁾ sind schon früher zu diesem Schluß gekommen.

In weiterem Sinne ist dieses Ergebnis auch auf **29** (128 µg/ml) und **30** (16 µg/ml) in Tab. 5 zu übertragen, denn durch eine Isopropylgruppe wird die Carbonylfunktion stär-

ker abgeschirmt als durch eine Methylgruppe. Bei den Carbazolderivaten mit Pyrrolidinring wirkt daher **30** mit 16 µg/ml am besten. Bei den Diastereomeren **32** und **33** wirkt das *cis*-verknüpfte **32** mit einer MHK von 32 µg/ml besser als das *trans*-verknüpfte **33** (64 µg/ml).

Tab. 3: Aktivität von 13, 16, 18a-18c und 19 gegen *M. tuberculosis* H 37 R.

Vbdg.	MHK (µg / ml)
13	>256
16	>256
18a	>64 (ausgefallen)
18b	>64 (ausgefallen)
18c	128
19	32

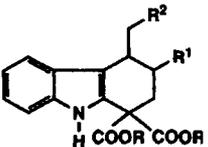
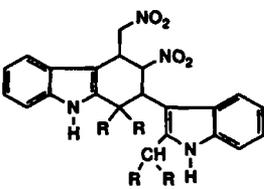
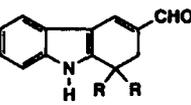
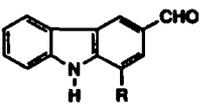
Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Elementaranalysen: Analytisches Lab. Univ. Regensburg.- Schmp.: Büchi 512.-IR: FT, Nicolet 510.- ¹H-NMR: Varian EM 390 (90 MHz), Bruker WM 250 (250 MHz).- MS: Varian MAT 112 S/SS, 70 eV.- Polarimetrie: Perkin Elmer 241 MC.- Alle Arbeiten wurden unter N₂ durchgeführt.

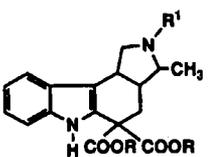
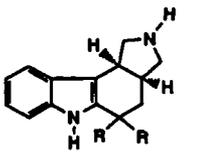
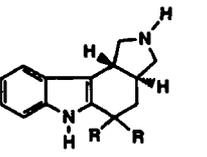
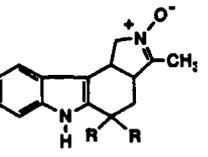
1-Benzylamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole 4a-4j

1.12 g (6 mmol) 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (1) und 0.72 ml (6.6 mmol) Benzylamin 2a-2j in 50 ml Toluol werden am Wasserabscheider 2

Tab. 4: Aktivität von 20-28 gegen *M. tuberculosis* H 37 Ra^{a,b)}

Vbdg.	R	R ¹	R ²	MHK (µg / ml)	
	20	CH ₃	CHO	NO ₂	256
	21	CH ₃	COCH ₃	NO ₂	>64 e)
	22	i-Prop.	CHO	NO ₂	256
	23	i-Prop.	COCH ₃	NO ₂	256
	24	i-Prop.	CH(OH)CH ₃	NO ₂	32
	25	i-Prop.	CH(OH)CH ₃	NH ₂	32
	26 c)				MHK: >128
	27 d)				MHK: 64 (ausgefallen)
	28 d)				MHK: 128 - 256 e)

Tab. 5: Aktivität von 29-34 gegen *M. tuberculosis* H 37 Ra^{a,b)}

Vbdg.	R	R ¹	MHK (µg / ml)	
	29	CH ₃	H	128
	30	i-Prop.	H	16
	31	i-Prop.	CHO	e)
	32 d).-(±)-cis			MHK: 32
	33 d).-(±)-trans			MHK: 64
	34 c).-(±)-cis			MHK: 256

a) Synthesen der Vbdg. 20-34 sind noch nicht publiziert.

b) Bei den Verb. ohne Angaben über die Stereochemie handelt es sich um Diastereomergemische. - c) Methyl ester. - d) Isopropylester. - e) ausgefallen.

h rückflußerhitzt. Nach Abziehen des Toluols wird der Rückstand in wenig absol. Methanol aufgenommen und vorsichtig zu einer Lösung von 0.6 g (15.9 mmol) NaBH₄ in 30 ml absol. Methanol bei 0°C getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird 4 h gerührt, dann mit 4 ml 2N H₂SO₄ nochmals 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 10proz. NaOH neutralisiert, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird Methylenchlorid abgezogen. Das verbleibende Öl wird sc (Säule 25 x 1 cm², Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester 8:2) gereinigt.

1-Benzylamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4a)

Braunes Öl, Ausb. 0.7 g (42%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3430 (NH); 3320 (NH); 3120-2780 (CH); 1620; 1450 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.52-2.45 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.60-2.80 (m; 2H, 4-H), 3.80-4.15 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.93-7.60 (m; 9H arom.), 8.31 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].- MS: m/z (%) = 276 (38) [M⁺].

1-(2-Chlorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4b)

Gelbes Öl, Ausb. 0.9 g (48%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3445 (NH); 3305 (NH); 3130-2800 (CH); 1620; 1450 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.47-2.35 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.45-2.75 (m; 2H, 4-H), 3.70-4.15 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.87-7.52 (m; 8H arom.), 8.22 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

1-(3-Chlorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4c)

Gelbes Öl, Ausb. 0.8 g (45%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3450 (NH); 3300 (NH); 3110-2780 (CH); 1620; 1450 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.50-2.37 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.53-2.70 (m; 2H, 4-H), 3.65-4.23 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.93-7.57 (m; 8H arom.), 8.25 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].- MS: m/z (%) = 310 (9) [M⁺, ³⁵Cl].

1-(4-Chlorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4d)

Gelbes Öl, Ausb. 0.9 g (48%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3450 (NH); 3320 (NH); 3110-2790 (CH); 1620; 1455 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.40-2.42 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.52-2.77 (m; 2H, 4-H), 3.77-4.10 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.85-7.75 (m; 8H arom.), 8.20 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

1-(2,4-Dichlorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4e)

Gelbes Öl, Ausb. 1.3 g (63%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3445 (NH); 3320 (NH); 3180-2780 (CH); 1620; 1460 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.47-2.45 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.57-2.87 (m; 2H, 4-H), 3.73-4.23 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.88-7.80 (m; 7H arom.), 8.30 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

1-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4f)

Gelbes Öl, Ausb. 1.0 g (48%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3445 (NH); 3320 (NH); 3120-2780 (CH); 1620; 1470 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.39-2.40 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.52-2.78 (m; 2H, 4-H), 3.75-4.27 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.95-7.58 (m; 7H arom.), 8.27 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

1-(4-Fluorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4g)

Gelbes Öl, Ausb. 1.0 g (54%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3460 (NH); 3300 (NH); 3110-2780 (CH); 1620; 1450 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.38-2.45 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.60-2.80 (m; 2H, 4-H), 3.78-4.28 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.88-7.58 (m; 8H arom.), 8.27 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

1-(2,5-Difluorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4h)

Gelbes Öl, Ausb. 1.0 g (50%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3470 (NH); 3320 (NH); 3110-2780 (CH); 1620; 1450 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.50-2.50 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.55-2.80 (m; 2H, 4-H), 3.70-4.17 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.82-7.60 (m; 7H arom.), 8.32 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

1-(2,4-Difluorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4i)

Gelbes Öl, Ausb. 0.5 g (25%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3465 (NH); 3320 (NH); 3120-2780 (CH); 1620; 1455 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.41-2.17 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.36-2.58 (m; 2H, 4-H), 3.38-4.98 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.40-7.37 (m; 7H arom.), 8.03 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

1-(2,6-Difluorbenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (4j)

Gelbes Öl, Ausb. 0.9 g (48%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3465 (NH); 3320 (NH); 3120-2780 (CH); 1625; 1470 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.40-2.22 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.22-2.85 (m; 2H, 4-H), 3.51-4.09 (m; 3H, 1-H, CH₂-Ph), 6.47-7.55 (m; 7H arom.), 8.15 [s; 1H, Indol-NH (austauschbar)].

(±)-1-Amino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol ((±)-5)

553 mg (2 mmol) **4a** und 100 mg Pd/C 5% werden in 20 ml absol. Ethanol unter H₂ (mit H₂ gefüllter Luftballon) über Nacht bei Raumtemp. kräftig gerührt. Das Gemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das so entstandene helle Pulver wird aus Ether/Chloroform umkristallisiert: Farblose Kristalle, Ausb. 332 mg (89%).- Schmp. 127-129°C.- C₁₂H₁₄N₂ (186.3) Ber. C 77.3 H 7.57 N 15.0 Gef. C 77.1 H 7.32 N 15.2.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (NH); 3350 cm⁻¹ (NH).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.4-2.15 (m; 4H, 2-H, 3-H), 2.28-2.7 (m; 2H, 4-H), 4.00-4.25 (m; 1H, 1-H), 5.04 [br. s; 2H, NH₂ (austauschbar)], 6.73-7.44 (m; 4H arom.).- MS: m/z (%) = 186 (56) [M⁺].

(+)-1-Amino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol ((+)-5)

300 mg (1.03 mmol) **9** und 200 mg Pd/C 5% werden in 10 ml absol. Ethanol unter H₂ (mit H₂ gefüllter Luftballon) über Nacht gerührt. Das Gemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das hellgelbe Öl kristallisiert aus Ether: Farblose Kristalle, Ausb. 118 mg (62%).- Schmp. 130-132°C.- $[\alpha]_{D}^{25} = +93^{\circ}$ (CHCl₃, c = 1).- Weitere analytische Daten s. (±)-5.

1-Phenylsulfonylamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (6)

187 mg (1 mmol) (±)-**5** werden in 2 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0.15 ml (1.1 mmol) Triethylamin und 177 mg (1 mmol) Phenylsulfonylchlorid 1 h bei Raumtemp. gerührt, bevor man mit 100 ml Essigester verdünnt und 0.7 ml 2N CF₃COOH zugibt. Es wird mit 60 ml H₂O ausgeschüttelt, die org. Phase 2 mal mit je 20 ml verd. NaHCO₃ gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. liefert beige Kristalle, die aus Ether/Methylenchlorid umkristallisiert werden: Beige Kristalle, Ausb. 261 mg (80%).- Schmp. 150-151°C.- C₁₈H₁₈N₂O₂S (326.4) Ber. C 66.2 H 5.56 N 8.5 Gef. C 66.3 H 5.32 N 8.4.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (NH); 3230 (NH); 1325 cm⁻¹ (Ph-SO₂-N).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.2-2.1 (m; 4H, 2-H, 3-H), 2.25-2.65 (m, 2H, 4-H), 3.23-3.48 [m; 1H, NH-SO₂-Ph (austauschbar)], 4.3-4.72 (m; 1H, 1-H), 6.73-8.27 [m; 10 H arom., NH (austauschbar)].

1-(1-S-Phenylethylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (9)

1.5 g (8.1 mmol) 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol und 1.09 g (9 mmol) (S)-(-)-1-Phenylethylamin werden in 25 ml absol. Toluol mit 4 Tr. konz.

HCl versetzt und 40 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Toluol i. Vak. abgezogen und das Imin **8** ohne Reinigung mit aktiviertem Raney-Nickel (2 g) in 50 ml absol. Ethanol unter 5 bar H₂ hydriert. Nach 2 h wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das Rohprodukt wird sc (Säule 25 x 2 cm², Kieselgel, Methylchlorid/Essigester 8:1) gereinigt: Hellgelbes Öl, Ausb. 950 mg (40%).- [α]²²₃₃₄ = +38° (CHCl₃, c = 1).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3440 (NH); 3300 cm⁻¹ (NH).- ¹H-NMR (250 MHz) (CDCl₃): δ (ppm) = 1.36 [d; J = 6.5 Hz, 0.06 H, CH₃ (2. Diastereomer)], 1.38 [d; J = 6.5 Hz, 0.94 H, CH₃ (1. Diastereomer)], 1.51-2.2 [m; 5H, 1-H, 2-H, RR'CH-NH (austauschbar)], 2.65-2.71 (m; 2H, 4-H), 3.99 (t; J = 6 Hz, 1H, 1-H), 4.13 (q; J = 6.4 Hz, 1H, RR'CH-NH), 7.02-7.50 (m; 9H arom.), 8.15 [br. s; 1H, NH (austauschbar)].

(+)-1-Phenyl-1-hexylamino-heptan ((+)-**12**)

1.12 g (4.49 mmol) N-Z-Prolin in 10 ml absol. THF tropft man bei 0°C zu einer Lösung von 57 mg (1.5 mmol) NaBH₄ in 3 ml absol. THF. Nach 1 h Rühren bei 0°C und 3 h bei Raumtemp. zieht man THF i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 5 ml absol. Methylchlorid auf und kühlt auf 0°C. Dazu tropft man eine Lsg. von 315 mg (1.15 mmol) **10** in 5 ml absol. Methylchlorid und rührt 9 h bei 0°C und 62 h bei Raumtemp. Dann wird Methylchlorid i. Vak. abgezogen, zu dem Rückstand werden bei 0°C 20 ml 5% HCl getropft. Nach Erwärmen auf 40°C für 15 min, 60°C für 30 min und 80°C für 20 min läßt man auf Raumtemp. abkühlen, gibt 2 ml konz. HCl zu und erwärmt weitere 30 min auf 80°C. Die H₂O-Phase wird mit 10 ml Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterphase läßt man im Kolben stehen, bis der Essigester verdunstet ist und (+)-**12** als Hydrochlorid in farblosen Nadeln, die noch mit H₂O gewaschen werden, ausfällt: Farblose Nadeln, Ausb. 198 mg (55%).- Schmp. 169-170°C (Lit.: 173°C für (±)-**12**²). - C₁₉H₃₄ClN (311.9) Ber. C 73.2 H 10.99 N 4.5 Gef. C 73.1 H 10.91 N 4.3.

(+)-**12** als freie Base: 120 mg (+)-**12** · HCl werden in 5 ml 2N KOH suspendiert und mit 5 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO₄ liefert Abziehen des Lösungsmittels ein farbloses Öl. Ausb. 103 mg (97%).- [α]²²₃₃₄ = +107° (Methanol, c = 0.88).- ¹H-NMR (250 MHz) (CDCl₃): δ (ppm) = 0.81-1.68 [m; 25 H, CH-C₆H₁₃, NH (austauschbar), NH-CH₂-C₅H₁₁], 2.34-2.45 (m; 2H, N-CH₂-C₅H₁₁), 3.5-3.55 (m; 1H, CH-C₆H₁₃), 7.18-7.34 (m; 5H arom.).

4-Oxo-9-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**16**)

600 mg (3.3 mmol) 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**13**) werden bei 0°C in 6 ml DMF gelöst und zu einer Suspension von 96 mg (3.9 mmol) NaH (80proz. in Paraffinöl) in 6 ml DMF bei 0°C getropft. Anschließend werden 0.17 ml (3.9 mmol) Phenylsulfonylchlorid in 3 ml DMF während 30 min zugegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. werden 13 ml H₂O zugegeben, das Produkt wird abgesaugt und getrocknet: Farblose Kristalle, Ausb. 0.8 g (75%). Schmp. 161-163°C.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3120-2850 (CH); 1670 (C=O), 1620 (C=C); 1375; 1170 cm⁻¹ (Ph-SO₂-N).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.07-2.40 (m; J = 8 Hz, 2H, 2-H), 2.40-2.69 (t; J = 8 Hz, 2H, 3-H), 3.19-3.45 (t; J = 8 Hz, 2H, 1-H), 7.20-8.38 (m; 9H arom.).

4-Benzylamino-9-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole **18a-18c**

1.89 g (5.8 mmol) **16** und 2 ml (18 mmol) Benzylamin **2a**, **2c** und **2h** werden in 120 ml Toluol auf -10°C gekühlt. Vorsichtig versetzt man dann mit 0.6 ml TiCl₄ in 10 ml Toluol. Nach Erwärmen auf Raumtemp. rührt man über Nacht. Am nächsten Morgen filtriert man die Lösung und gibt den Filtrerrückstand vorsichtig zu einer Lösung von 1.0 g (26.4 mmol) NaBH₄ in 100 ml absol. Methanol bei 0°C. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird die Lösung 4 h gerührt, mit 5 ml 2N H₂SO₄ versetzt und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen der Lösung i. Vak. wird das verbleibende Öl sc (Säule 25 x 1 cm², Kieselgel, Methylchlorid/Essigester 8:2) gereinigt.

4-Benzylamino-9-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**18a**)

Gelbes Öl, Ausb. 1.2 g (45%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1375, 1170 cm⁻¹ (Ph-SO₂-N).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20-2.06 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.70-3.12 (m; 2H, 1-H), 3.65-4.07 (m; 3H, 4-H, CH₂-Ph), 6.87-8.20 (m; 14 H arom.).

4-(3-Chlorbenzylamino)-9-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**18b**)

Gelbes Öl, Ausb. 1.0 g (40%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1375, 1170 cm⁻¹ (Ph-SO₂-N).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20-2.05 [m; 5H, NH (Benzylamin, austauschbar), 2-H, 3-H], 2.74-3.15 (m; 2H, 1-H), 3.65-4.05 (m; 3H, 4-H, CH₂-Ph), 6.97-8.30 (m; 13 H arom.).

4-(2,5-Difluorbenzylamino)-9-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**18c**)

Gelbes Öl; Ausb. 300 mg (12%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1370, 1175 cm⁻¹ (Ph-SO₂-N).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.45-2.13 (m; 4H, 2-H, 3-H), 2.89-4.31 [m; 6H, NH (Benzylamin, austauschbar), 1-H, 4-H, CH₂-Ph], 6.84-8.33 (m; 12 H arom.).

4-Amino-9-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**19**)

100 mg (0.24 mmol) **18a** und 100 mg Pd/C 5% werden in 5 ml Ethanol unter H₂ (mit H₂ gefüllter Luftballon) 48 h bei Raumtemp. gerührt. Das Gemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Öl wird sc (Säule 20 x 1 cm², Kieselgel, Methylchlorid/Methanol 92:8) gereinigt: Gelbes Öl, Ausb. 40 mg (51%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3420 (NH); 3100-2800 (CH); 1610, 1450 (C=C); 1370, 1175 cm⁻¹ (Ph-SO₂-N).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.98-2.43 (m; 6H, NH₂, 2-H, 3-H), 3.30-3.49 (m; 2H, 1-H), 4.33-4.66 (m; 1H, 4-H), 7.49-8.63 (m; 9H arom.).

Literatur

- D.P. Chakraborty, S. Roy, *Fortschritte in der Chemie organischer Naturstoffe*, Springer Verlag, Wien **1991**, 57, 119-125.
 - M.I. Sikharulidze, T.E. Khoshitariya, L.M. Polukhina, G.N. Pershin, N.N. Suvorov, *Khim. Farm. Zh.* **1981**, 15, 46-50; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 97629j.
 - T.V. Akalaeva, A.I. Bokanov, P.Yu. Ivanov, I.S. Nikolaeva, T.V. Pushkina, A.N. Fomina, V.I. Shveov, *Khim. Farm. Zh.* **1989**, 23, 231-244; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 499967v.
 - D.N. Chowdhury, S.K. Basak, B.P. Das, *Current Science* **1978**, 47, 490-491.
 - U. Pindur, *Chimia* **1990**, 44, 406-412.
 - M. Kaneda, T. Naid, T. Kitahara, S. Nakamura, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 602-608.
 - Y. Himeno, T. Hotatsu, K. Arisawa, S. Koshimura, R. Hirata, *Ann. Rept. Research Inst. Tuberc.* **1954**, 12, 5-8; *Chem. Abstr.* **1955**, 49, 9159f.
 - Ng.Ph. Buu-Hoi, Ng.D. Xuong, Ng.H. Nam, F. Binon, R. Royer, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1358-1364.
 - H.A. Offe, W. Siefken, G. Domagk, *Z. Naturforsch.* **1952**, 76, 446-462.
- W. Meindl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 277-286.
- S. Mahboobi, G. Grothus, W. Meindl, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- L.J. Dolby, D.L. Booth, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1049-1051.
- K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3869-3872.
 - K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1983**, 265-270.

- 6 a) W.H. Pirkle, D.L. Sikkenga, M.S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384-387.
b) S.C. Benson, P. Cai, M. Colon, M.A. Haiza, M. Tokles, J.K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335-5341.
c) S. Mahboobi, Dissertation, Universität Regensburg, **1988**, 76-78.
- 7 Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1213-1216.
- 8 T.V. Vogel, H.U. Huth, H. Fritz, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 739-744.
- 9 a) J. d'Angelo, D. Desmaele, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 879-882.
b) H. Weingarten, J.P. Chupp, W.A. White, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246-3249.
- 10 a) S. Mahboobi, *Pharm. uns. Zeit* **1991**, *20*, S. 129.
b) S. Mahboobi, Th. Burgemeister, in Vorbereitung.
- 11 G. Dannhardt, W. Meindl, S. Gussmann, S. Ajili, T. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 505-510.

[Ph205]