

Dr. rer. nat. Sabine Amslinger

(BMBF-LPD 9901/8-98)

Geboren 1974 in Weißenburg (in Bayern). 1993–1995 Studium der Technischen Chemie an der Fachhochschule Nürnberg; 1995–2000 Studium der Chemie an den Universitäten Erlangen und Kansas, Lawrence (USA); 2000–2003 Dissertation am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München mit einem Kekulé-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie; 2004–2006 Postdoc-Forschungsaufenthalt an der University of California, Berkeley (USA), mit einem Leopoldina-Postdoc-Stipendium; seit 2006 Aufbau einer Nachwuchsgruppe an der Universität Regensburg mit einem Liebig-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie.



Projekt:

Anwendung der kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition borylierter Alkine zur Herstellung polycyclischer Strukturen: Untersuchungen zur Totalsynthese der Abietatrienditerpene Galdosol und 7-Methoxyrosmanol und Verwendung des Indolkerns als Gerüst zum Aufbau N-enthaltender polycyclischer Verbindungen

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die Abietatrienditerpene Galdosol und 7-Methoxyrosmanol aus *Salvia officinalis* am humanen Benzodiazepinrezeptor wirken. Abgesehen von einer Semisynthese, welche mit den Abietatrienditerpenen Carnosinsäure und Carnosol beginnt und einer Synthese der racemischen Dimethylether dieser Substanzen, wurde bisher keine stereoselektive Synthese der beiden Verbindungen beschrieben. Die Totalsynthese der 6 β -Lactone Galdosol und 7-Methoxyrosmanol sollte über eine Bildung des B- und C-Ringes mittels einer kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition durchgeführt werden, die in der Gruppe von K. P. C. VOLLHARDT intensiv untersucht wird. Diese Herstellung des 1,2-hydroxysubstituierten Arensystems sollte durch Verwendung von pinakolboryl-substituierten Alkinen in der [2+2+2]-Cycloaddition erfolgen, wobei die Borolansubstituenten nach der Cyclisierung oxidativ in die entsprechenden Hydroxyfunktionen umgewandelt werden. Die zwei entscheidenden Problemstellungen waren zum einen die stereoselektive Synthese der Diin-Verbindung, welche die [2+2+2]-Cycloaddition eingehen soll, und zum anderen die [2+2+2]-Cycloaddition der Diin-Vorstufe mit Isopropyl-pinakolborylacetylen, wonach weitere stereo- und regioselektive Modifikationen notwendig sind, die zur Bildung der beiden Zielmoleküle führen. Zunächst wurde die Durchführbarkeit des in einem späten Stadium der Synthese geplanten Cyclisierungsschrittes untersucht. Dazu wurde ein Modellsystem etabliert, anhand dessen die kobaltmedierte [2+2+2]-Cycloaddition untersucht werden konnte. Um zwei Sechsringe in einem Schritt zu erzeugen, wurden Reaktionen mit 1,7-Octadiinmonoboronsäureester und Isopropyl-acetylenboronsäureester durchgeführt. Dabei wurden als Mediatoren sowohl CpCo(CO)₂ als auch Co₂(CO)₈ eingesetzt. Die mit beiden Reagenzien gefundenen bisborylierten Produkte zeigten nicht das gewünschte 1,2-Diborylsubstitutionsmuster, stattdessen wurde reproduzierbar eine 1,3-Substitution gefunden. Sterische Gründe

für diese Regioselektivität konnten ausgeschlossen werden, da die Umsetzung von Bisboryl-1,7-octadiin die 1,2,4-triborylsubstituierte Verbindung in guter Ausbeute lieferte. Da die vorgeschlagene Regioselektivität für den Schlüsselschritt im Testsystem nicht gefunden werden konnte, ist die Bildung des gewünschten Substitutionsmusters für die Zielverbindungen über diese Synthesevariante sehr fraglich. Daher wurde die Verwendung von borylierten Alkinen auf weitere Systeme übertragen, um diese Methode an anderen Beispielen zu untersuchen.

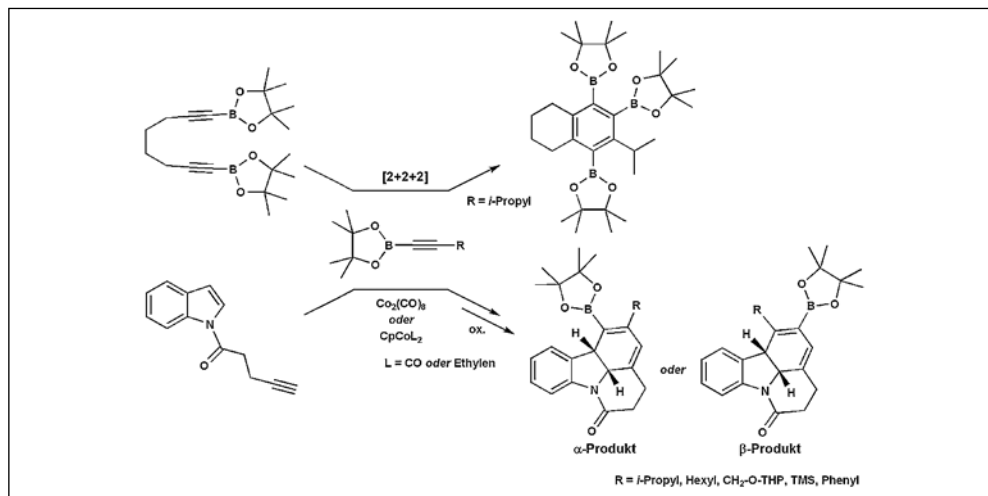


Abb. 1 Die Verwendung von borylierten Alkinen stellt eine wichtige Weiterentwicklung der kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Alkenen dar, welche es ermöglicht, Struktureinheiten bereitzustellen, die in Kupplungsreaktionen wie der Suzuki-Miyaura-Reaktion in eine Vielzahl verschiedener Derivate umgewandelt werden können, was insbesondere in der Wirkstoff- und Katalysatorentwicklung anwendbar ist.

Die Verwendung von Indol als Grundbaustein für inter- und intramolekulare Cyclisierungen hat u. a. zur Entwicklung einer Synthese von Strychnin in der Gruppe von K. P. C. VOLLHARDT mittels einer intramolekularen kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition geführt. In der intermolekularen Cyclisierung der mittels eines Phenylsulfonyl-Substituenten aktivierten 2,3-Doppelbindung von Indol mit dem zweifach borolansubstituierten 1,7-Octadiin unter Verwendung des $\text{CpCo}(\text{Ethylen})_2$ -Mediators erhält man den erwarteten Produkt-Cp-Komplex. Die besten Ausbeuten wurden bei niedrigen Temperaturen ($-20\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$) erhalten, überstiegen aber auch dann nicht 10–20 %, weshalb im weiteren intramolekulare Varianten dieser Reaktion untersucht wurden. Dazu wurde über eine *N*-Acylierung eine Alkineinheit über eine Acylalkankette direkt als Amid an den Indolkern gebunden, wodurch gleichzeitig die 2,3-Doppelbindung von Indol aktiviert ist. Unter Verwendung des $\text{CpCo}(\text{Ethylen})_2$ -Mediators wurden fünf verschiedene Borylacetylene cyclisiert: Isopropyl-, Hexyl-, $\text{CH}_2\text{-O-THP}$ -, TMS- und Phenylborylacetylen. Da die gebildeten Komplexe sehr oxidationsempfindlich sind, wurden die Liganden durch oxidative Dekomplexierung mit $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ freigesetzt. Dabei wurden die folgenden Regioselektivitäten gefunden, welche sich aufgrund der Addition des Borylalkins bei der Bildung des Metallacycluses im ersten Schritt der Cyclisierung ergeben: Isopropyl-, Hexyl- und $\text{CH}_2\text{-O-THP}$ -borylacetylen 100 % α -Produkt, TMS-borylacetylen 77:23 α : β und Phenylborylacetylen praktisch keine Selektivität mit einer 54:46-Mischung der beiden möglichen Produkte.

Publikationen

- GANDON, V., LEBOEUF, D., AMSLINGER, S., VOLLHARDT, K. P., MALACRIA, M., and AUBERT, C.: Chemo-, regio-, and stereoselective cobalt-mediated [2+2+2] cycloaddition of alkynyl boronates to alkenes: 1,3- and 1,4-diboryl-1,3-cyclohexadienes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *44/43*, 7114–7118 (2005)
- GRAWERT, T., KAISER, J., ZEPECK, F., LAUPITZ, R., HECHT, S., AMSLINGER, S., SCHRAMEK, N., SCHLEICHER, E., WEBER, S., HASLBECK, M., BUCHNER, J., RIEDER, C., ARIGONI, D., BACHER, A., EISENREICH, W., and ROHDICH, F.: IspH protein of *Escherichia coli*: studies on iron-sulfur cluster implementation and catalysis. *J. Amer. Chem. Soc.* *126/40*, 12847–12855 (2004)
- LAUPITZ, R., HECHT, S., AMSLINGER, S., ZEPECK, F., KAISER, J., RICHTER, G., SCHRAMEK, N., STEINBACHER, S., HUBER, R., ARGIONI, D., BACHER, A., EISENREICH, W., and ROHDICH, F.: Evolution of isoprenoid biosynthesis: Type II isopentenyl diphosphate isomerase of *Bacillus subtilis*. *FEBS J.* *271*, 2658–2669 (2004)