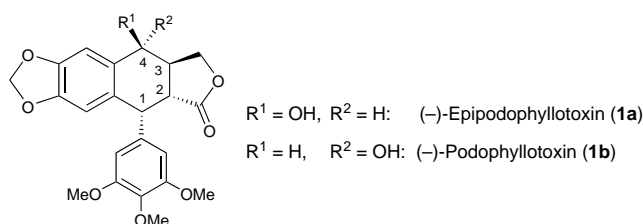


# Epipodophyllotoxin-Totalsynthese

## Effiziente enantioselective Totalsynthese von (–)-Epipodophyllotoxin\*\*

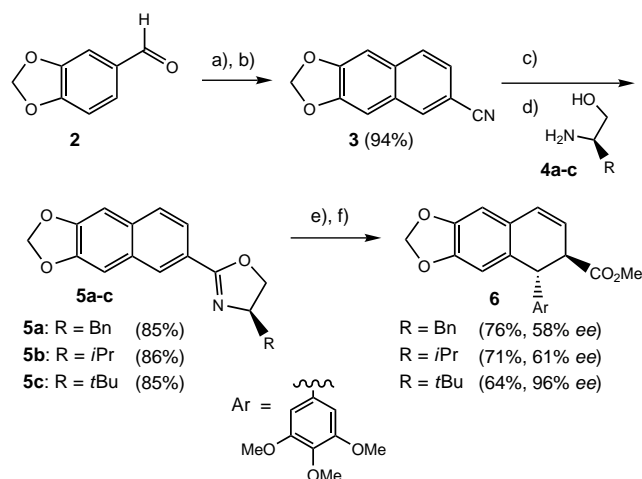
Ulrike Engelhardt, Arunkanti Sarkar und  
Torsten Linker\*

(–)-Epipodophyllotoxin (**1a**) ist das C-4-Epimer von (–)-Podophyllotoxin (**1b**), einem natürlichen Aryltetralinlignan mit mitosehemmenden Eigenschaften.<sup>[1]</sup> Die äußerst erfolgreichen Antitumormedikamente Etoposid und Teniposid, die zur Behandlung von Lungenkrebs und Kaposi-Sarkom eingesetzt werden, basieren auf (–)-Epipodophyllotoxin (**1a**) als Aglycon.<sup>[2]</sup> Aus diesem Grund wurden kürzlich verschiedene



Strategien zur Synthese von Podophyllotoxin und seinen Analoga entwickelt.<sup>[3]</sup> Initiiert durch die Pionierarbeiten von Meyers, rückten in den letzten Jahren asymmetrische Totalsynthesen in den Mittelpunkt des Interesses, deren Methodik von der Auxiliarkontrolle bis hin zu enzymatischen Reaktionen reichte.<sup>[4]</sup> Allerdings waren stets mehrere Reaktionsschritte erforderlich, die zudem mit mäßigen Ausbeuten und Stereoselektivitäten verliefen. Wir berichten hier über eine neue effiziente Totalsynthese von (–)-Epipodophyllotoxin (**1a**) in nur zwölf Schritten, die sich durch hohe Stereoselektivitäten und 30 % Gesamtausbeute auszeichnet.

Unsere Strategie basiert auf der stereoselektiven Einführung der OH-Gruppe an C-4 und dem Kohlenstoffsubstituenten an C-3 in den letzten Reaktionsschritten. Somit konnten einfache 1,2-Dihydronaphthaline als Edukte eingesetzt werden. Ausgehend von kommerziell erhältlichem Piperonal (**2**) wurde zunächst das Naphthoesäurenitril **3** durch Anellierung in ausgezeichneter Ausbeute synthetisiert (Schema 1). Das von Meyers entwickelte Oxazolin-Verfahren<sup>[5]</sup> war die Methode der Wahl, um den Arylrest an C-1 einzuführen. Das Nitril **3** erwies sich als ideale Vorstufe für die Synthese der Oxazolin-Auxiliare, da es mit Salzsäure in Ethanol quantitativ zu den entsprechenden Imidaten reagiert.



**Scheme 1.** Synthese der 1,2-Dihydronaphthaline **6** über die Oxazoline **5** durch Auxiliarkontrolle. a) LDA, 4,4-Diethoxybutyronitril,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h; b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20%), MeOH,  $65^\circ\text{C}$ , 1.5 h; c) HCl, EtOH,  $0^\circ\text{C}$ , 12 h; d) Aminoalkohol **4**,  $\text{CHCl}_3$ ,  $61^\circ\text{C}$ , 24–48 h; e) ArBr,  $t\text{BuLi}$ ,  $-35^\circ\text{C}$ , 5 d; f)  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , MeOH,  $65^\circ\text{C}$ , 48 h. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

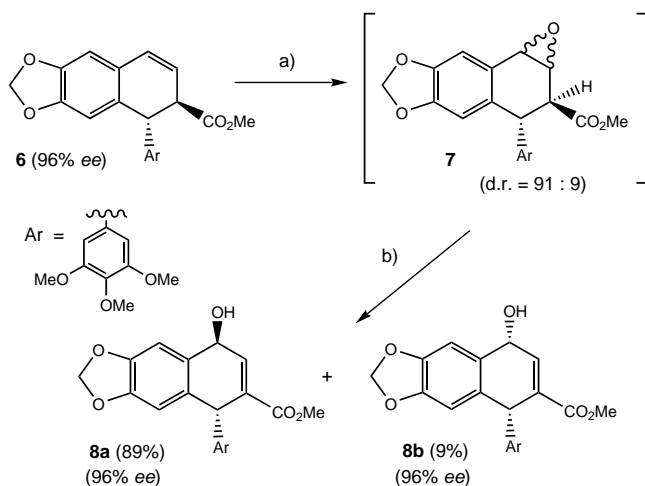
Umsetzung mit den chiralen Aminoalkoholen **4**<sup>[6]</sup> lieferte die gewünschten Oxazoline **5** in guten Gesamtausbeuten (Schema 1). Die nachfolgende Addition von Trimethoxyphenyllithium erforderte eine gründliche Optimierung der Reaktionsbedingungen. So führte die von Meyers für die Totalsynthese von (–)-Podophyllotoxin<sup>[4a]</sup> beschriebene Aufarbeitung des intermediär gebildeten Azaenolates mit 2-Propanol nur zu dem thermodynamisch stabileren 1,4-Dihydronaphthalin. Auch die leichte Oxidation der gewünschten Produkte **6** zu den entsprechenden Naphthalinen stellte ein Problem dar. Aus diesem Grund schlug die geplante kinetische Racematspaltung von *rac*-**6** durch Jacobsen-Epoxidierung fehl, obwohl Modellstudien in unserer Arbeitsgruppe vielversprechend verliefen.<sup>[7]</sup> Schließlich wurden die besten Ergebnisse durch Behandlung des Reaktionsgemisches mit Methansulfonsäure und direkte Überführung des chiralen Auxiliars in den Methylester erzielt. Die gewünschten 1,2-Dihydronaphthaline **6** wurden analysenrein in mäßigen Ausbeuten isoliert.<sup>[8]</sup> Die ausschließliche Bildung des *trans*-Diastereomers kann durch thermodynamische Kontrolle erklärt werden und steht im Einklang mit Literaturangaben.<sup>[9]</sup> Die Enantiomerenüberschüsse (*ee*) wurden durch HPLC an einer chiralen Phase bestimmt. Erwartungsgemäß lieferte das *tert*-Butyl-Auxiliar die besten *ee*-Werte, es wurde daher für die weitere Totalsynthese eingesetzt.

Zunächst erschien die Singulett-Sauerstoff-En-Reaktion als Methode der Wahl, um die OH-Gruppe an C-4 einzuführen, da der gewünschte Allylalkohol **8a** direkt nach Reduktion entstehen sollte. Allerdings erwiesen sich die 1,2-Dihydronaphthaline **6** erneut als zu labil, und es bildeten sich Nebenprodukte durch Oxidation: Der beobachtete Angriff von Singulett-Sauerstoff am elektronenreichen aromatischen Ring steht im Einklang mit unseren früheren Untersuchungen an Modellverbindungen.<sup>[10]</sup> Deshalb wurde die Doppelbindung mit Dimethyldioxiran epoxidiert, das sich als sehr mildes Oxidans bewährt hat.<sup>[11]</sup> Wir erhielten so die Epoxide **7** quantitativ und mit hoher Stereoselektivität (Schema 2). Der

[\*] Prof. Dr. T. Linker, Dr. U. Engelhardt, Dr. A. Sarkar  
Institut für Chemie  
Universität Potsdam  
Karl-Liebknecht-Straße 24–25, 14476 Golm (Deutschland)  
Fax: (+49) 331-977-5056  
E-mail: linker@chem.uni-potsdam.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie, die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Alexander von Humboldt-Stiftung gefördert.

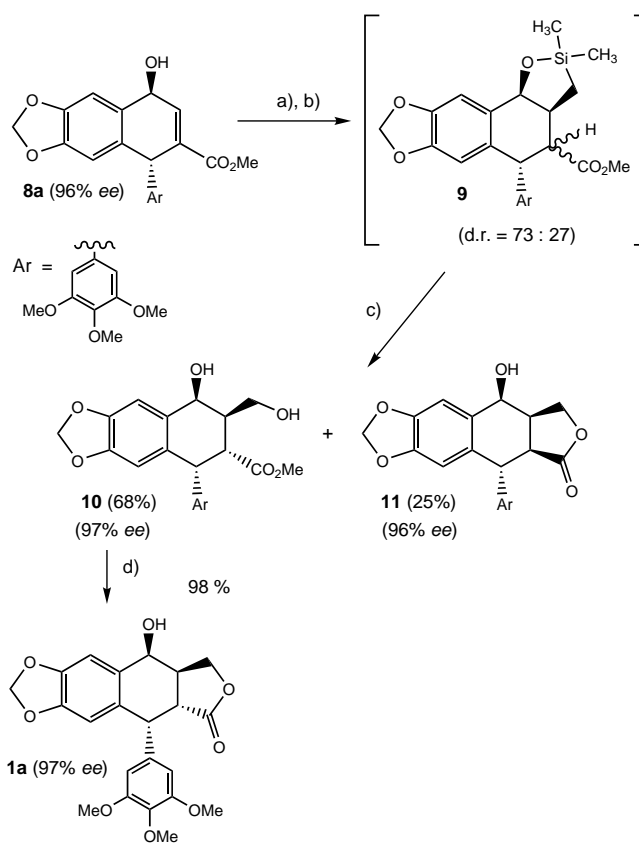
stereochemische Verlauf der Epoxidierung kann durch sterische Wechselwirkungen mit der Trimethoxyarylgruppe erklärt werden. Er wurde von uns bereits an Modellverbindungen untersucht.<sup>[12]</sup> Aufgrund ihrer Labilität wurden die Intermediate **7** nicht isoliert, sondern direkt in  $\alpha$ -Stellung zur Estergruppe deprotoniert. Die folgende Epoxidringöffnung lieferte den gewünschten *trans*-konfigurierten Allylalkohol **8a** analysenrein in 89 % Gesamtausbeute (Schema 2).<sup>[8]</sup>



**Schema 2.** Diastereoselektive Oxidation der 1,2-Dihydronaphthaline **6**. a) Dimethyldioxiran (0.06 M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 4 h; b) LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF, –78 °C, 10 min, NH<sub>4</sub>Cl, 20 °C, 2 h.

Der entscheidende Schritt unserer Totalsynthese war die regio- und stereoselektive Einführung der Hydroxymethylgruppe an C-3. Hier nutzten wir eine radikalische Silylether-Cyclisierung, die für einfache Cyclohexenole entwickelt wurde.<sup>[13]</sup> Die Ausgangsverbindung für die Radikalreaktion wurde in situ durch Reaktion des Allylalkohols **8a** mit einem kommerziell erhältlichen Chlorsilan generiert. Homolyse der Kohlenstoff-Brom-Bindung durch Tri-*n*-butylstannan liefert Radikale, die intramolekular an die benachbarte Doppelbindung addieren. Gesteuert durch die Hydroxygruppe an C-4 verläuft diese Cyclisierung hoch regio- und stereoselektiv. Der abschließende H-Transfer erfolgt weniger selektiv, dennoch entsteht das gewünschte Epimer als Hauptprodukt. Die Kohlenstoff-Silicium-Bindung des Intermediates **9** wurde mit Wasserstoffperoxid unter Bildung der entsprechenden Alkohole gespalten.<sup>[14]</sup> Das *cis*-konfigurierte Epimer cyclisierte unter den Reaktionsbedingungen zum Lacton, was eine einfache Trennung der beiden Produkte ermöglichte. Somit wurden das Diol **10** und das Lacton **11**, beide natürliche Analoga von (–)-Podophyllotoxin **1b**, in hoher Gesamtausbeute isoliert (Schema 3). Die Totalsynthese wurde durch die Lewis-Säure-katalysierte Lactonisierung des Methylesters **10** abgeschlossen. (–)-Epipodophyllotoxin (**1a**) wurde in 98 % Ausbeute und 97 % *ee* isoliert (Schema 3). Alle spektroskopischen und analytischen Daten waren mit denjenigen des Naturstoffs identisch.<sup>[8]</sup>

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Piperonal haben wir eine neue und effiziente Totalsynthese von (–)-Epipodophyllotoxin (**1a**) in nur zwölf Stufen mit 30 %



**Schema 3.** Diastereoselektive C-C-Verknüpfung durch radikalische Cyclisierung und abschließende Schritte zu (–)-Epipodophyllotoxin (**1a**). a) NEt<sub>3</sub>, ClSiMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 6 h; b) HSnBu<sub>3</sub>, AIBN, Benzol, 80 °C, 10 h; c) KF, KHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %), THF, 20 °C, 12 h; d) Molekularsieb 4Å, ZnCl<sub>2</sub>, THF, 66 °C, 12 h. AIBN = Azobisisobutyronitril.

Gesamtausbeute und 97 % *ee* entwickelt. Der Vorteil unserer Strategie besteht in der Einführung der Sauerstoffsubstituenten an C-4 und des Kohlenstoffsubstituenten an C-3 in den letzten Reaktionsschritten. Insbesondere die radikalische C-C-Verknüpfung verläuft mit ausgezeichneter Regio- und Stereoselektivität.

Eingegangen am 3. Februar 2003 [Z51086]

**Stichwörter:** Chirale Auxiliare · Enantioselectivität · Krebstherapeutika · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) D. C. Ayres, J. D. Loike, *Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties*, Cambridge University Press, Cambridge, **1990**; b) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 1–28; c) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 43–74.
- [2] a) B. F. Issell, F. M. Muggia, S. K. Carter, *Etoposide(VP-16). Current Status and New Developments*, Academic Press, New York, **1984**; b) H. F. Stähelin, A. von Wartburg, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 5–15; c) T. F. Imbert, *Biochimie* **1998**, *80*, 207–222; d) Y. Damayanthi, J. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 205–252.
- [3] Übersichten: a) R. S. Ward, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5029–5041; b) R. S. Ward, *Synthesis* **1992**, 719–730; c) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75–96.

- [4] a) R. C. Andrews, S. J. Teague, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7854–7858; b) R. Van Speybroeck, H. Guo, J. Van der Eycken, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675–4682; c) E. J. Bush, D. W. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1200–1201; d) S. B. Hadimani, R. P. Tanpure, S. V. Bhat, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4791–4794; e) D. B. Berkowitz, S. Choi, J.-H. Maeng, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 847–860.
- [5] Übersichten: a) M. Reuman, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837–860; b) T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360; c) A. I. Meyers, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 991–1002.
- [6] Diese Aminoalkohole sind kommerziell erhältlich oder können synthetisiert werden (K. Drauz, W. Jahn, M. Schwarm, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 538–540). Wir danken der Degussa AG, Deutschland, für die großzügige Spende der Auxiliare **4**.
- [7] T. Linker, F. Rebien, G. Tóth, A. Simon, J. Kraus, G. Bringmann, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1944–1951.
- [8] Ausgewählte analytische Daten der Schlüsselverbindungen: **1,2-Dihydronaphthalin 6**: Schmp. = 118–120°C;  $[\alpha]_D^{25} = -189.5$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.58$  (ddd,  $J = 8.5, 4.5, 2.0$  Hz, 1H, H-2), 3.64 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.79 (s, 6H, OMe-3'), 3.83 (s, 3H, OMe-4'), 4.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-1), 5.81 (dd,  $J = 9.5, 4.5$  Hz, 1H, H-3), 5.90–5.96 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.41 (s, 2H, H-2'), 6.42 (s, 1H, H-8), 6.50 (dd,  $J = 9.5, 2.0$  Hz, 1H, H-4), 6.64 ppm (s, 1H, H-5);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 46.1$  (d, C-1), 48.4 (d, C-2), 52.1 (q,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 56.0 (q, OMe-3'), 60.7 (q, OMe-4'), 100.9 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 105.4 (d, C-2'), 106.9 (d, C-5), 109.2 (d, C-8), 121.7 (d, C-3), 126.4 (s, C-4a), 128.6 (d, C-4), 130.2 (s, C-8a), 136.8 (s, C-4'), 138.5 (s, C-1'), 146.4 (s, C-7), 147.2 (s, C-6), 153.1 (s, C-3'), 173.6 ppm (s, CO); Elementaranalyse für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$ : ber.: C 66.32, H 5.57; gef.: C 66.31, H 5.56. Allylalkohol **8a**: Schmp. = 163°C;  $[\alpha]_D^{20} = +104.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 96% ee);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.17$  (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, OH), 3.74 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.78 (s, 9H, OMe), 4.93 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H-1), 5.34 (ddd,  $J = 10.2, 3.7, 2.8$  Hz, 1H, H-4), 5.91–5.95 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.30 (s, 2H, H-2'), 6.65 (s, 1H, H-8), 7.13 (s, 1H, H-5), 7.20 ppm (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H-3);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 45.6$  (d, C-1), 51.9 (q,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 55.9 (q, OMe-3'), 60.6 (q, OMe-4'), 65.6 (d, C-4), 101.0 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 104.8 (d, C-2'), 106.3 (d, C-5), 107.6 (d, C-8), 128.7, 130.0, 132.3, 136.3 (4s, C-2, C-4a, C-8a, C-4'), 138.9 (s, C-1'), 139.4 (d, C-3), 146.8, 147.4 (2s, C-6, C-7), 153.0 (s, C-3'), 166.3 ppm (s, CO); Elementaranalyse für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$ : ber.: C 63.76, H 5.35; gef.: C 63.53, H 5.56. (–)-Epipodophyllotoxin **1a**: Schmp. = 180°C (Lit.<sup>[4b]</sup>: 182°C);  $[\alpha]_D^{25} = -88.4$  ( $c = 0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 97% ee) (Lit.<sup>[4b]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = -72.0$  ( $c = 0.70$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee));  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.81$  (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, OH), 2.84 (dddd,  $J = 14.1, 10.6, 7.9, 3.4$  Hz, 1H, H-3), 3.29 (dd,  $J = 14.1, 5.1$  Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 6H, OMe-3'), 3.80 (s, 3H, OMe-4'), 4.36 (dd,  $J = 10.6, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{C}$ ), 4.39 (dd,  $J = 8.5, 7.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{C}$ ), 4.62 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, H-1), 4.88 (dd,  $J = 4.3, 3.4$  Hz, 1H, H-4), 5.98 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{O}$ ), 6.00 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{O}$ ), 6.28 (s, 2H, H-2'), 6.56 (s, 1H, H-8), 6.88 ppm (s, 1H, H-5);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 36.3$  (d, C-3), 40.5 (d, C-2), 43.8 (d, C-1), 56.3 (q, OMe-3'), 60.8 (q, OMe-4'), 66.9 (d, C-4), 67.6 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 101.6 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 108.2 (d, C-2'), 108.9 (d, C-5), 110.5 (d, C-8), 131.8, 132.0 (2s, C-4a, C-8a), 135.0 (s, C-4'), 137.2 (s, C-1'), 147.5, 148.6 (2s, C-6, C-7), 152.6 (s, C-3'), 175.0 ppm (s, CO).
- [9] A. I. Meyers, B. A. Barner, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 120–122.
- [10] T. Linker, F. Rebien, G. Tóth, *Chem. Commun.* **1996**, 2585–2586.
- [11] a) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205–211; b) W. Adam, J. Bialas, L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- [12] T. Linker, K. Peters, E.-M. Peters, F. Rebien, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2662–2664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2486–2489.
- [13] Übersichten: a) M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253–1277; b) L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813–854.
- [14] Übersicht: G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599–7662.