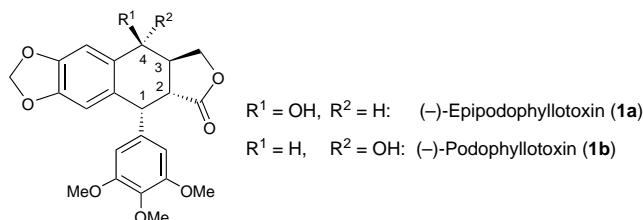


Epipodophyllotoxin-Totalsynthese

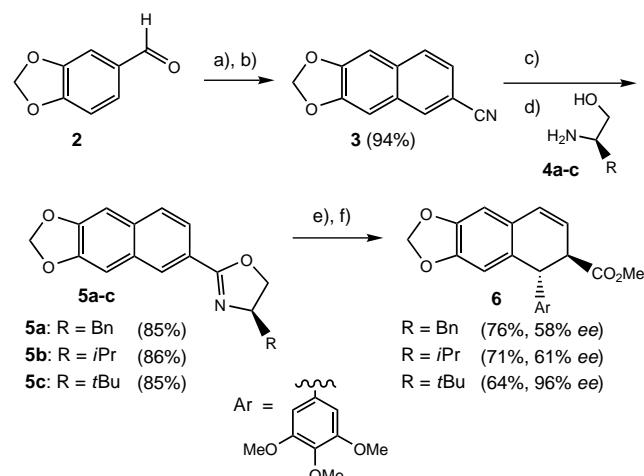
Effiziente enantioselektive Totalsynthese von
(-)-Epipodophyllotoxin**Ulrike Engelhardt, Arunkanti Sarkar und
Torsten Linker*

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



Strategien zur Synthese von Podophyllotoxin und seinen Analoga entwickelt.^[3] 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.^[4] 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-Dihydronephthaline als Edukte eingesetzt werden. Ausgehend von kommerziell erhältlichem Piperonal (**2**) wurde zunächst das Naphthoësäurenitril **3** durch Anellierung in ausgezeichneter Ausbeute synthetisiert (Schema 1). Das von Meyers entwickelte Oxazolin-Verfahren^[5] 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.



Schema 1. Synthese der 1,2-Dihydronephthaline **6** über die Oxazoline **5** durch Auxiliarkontrolle. a) LDA, 4,4-Diethoxybutyronitril, -78°C , 1 h; b) H_2SO_4 (20%), MeOH, 65°C , 1.5 h; c) HCl, EtOH, 0°C , 12 h; d) Aminoalkohol **4**, CHCl_3 , 61°C , 24–48 h; e) ArBr, $t\text{BuLi}$, -35°C , 5 d; f) MeSO_3H , MeOH, 65°C , 48 h. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Umsetzung mit den chiralen Aminoalkoholen **4**^[6] 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^[4a] beschriebene Aufarbeitung des intermedial gebildeten Azaenolates mit 2-Propanol nur zu dem thermodynamisch stabileren 1,4-Dihydronephthalin. 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.^[7] Schließlich wurden die besten Ergebnisse durch Behandlung des Reaktionsgemisches mit Methansulfinsäure und direkte Überführung des chiralen Auxiliars in den Methylester erzielt. Die gewünschten 1,2-Dihydronephthaline **6** wurden analysenrein in mäßigen Ausbeuten isoliert.^[8] Die ausschließliche Bildung des *trans*-Diastereomers kann durch thermodynamische Kontrolle erklärt werden und steht im Einklang mit Literaturangaben.^[9] 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.

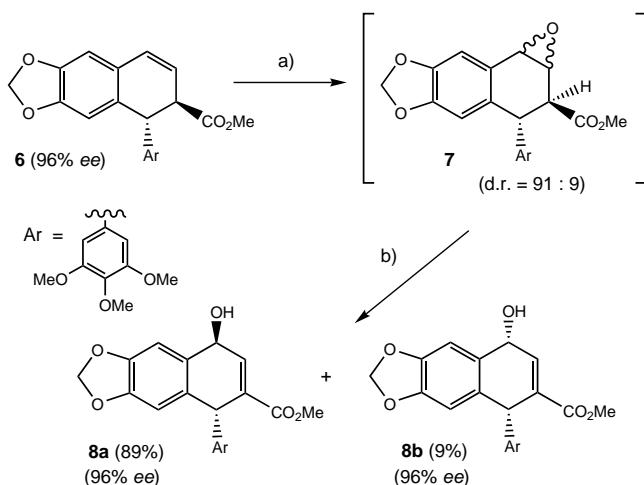
Zunächst erschien die Singuletsauerstoff-En-Reaktion als Methode der Wahl, um die OH-Gruppe an C-4 einzuführen, da der gewünschte Allylalkohol **8a** direkt nach Reduktion entstehen sollte. Allerdings erwiesen sich die 1,2-Dihydronephthaline **6** erneut als zu labil, und es bildeten sich Nebenprodukte durch Oxidation: Der beobachtete Angriff von Singuletsauerstoff am elektronenreichen aromatischen Ring steht im Einklang mit unseren früheren Untersuchungen an Modellverbindungen.^[10] Deshalb wurde die Doppelbindung mit Dimethyldioxiran epoxidiert, das sich als sehr mildes Oxidans bewährt hat.^[11] 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.^[12] Aufgrund ihrer Labilität wurden die Intermediate **7** nicht isoliert, sondern direkt in α -Stellung zur Estergruppe deprotoniert. Die folgende Epoxidringöffnung lieferte den gewünschten *trans*-konfigurierten Allylalkohol **8a** analysenrein in 89 % Gesamtausbeute (Schema 2).^[8]

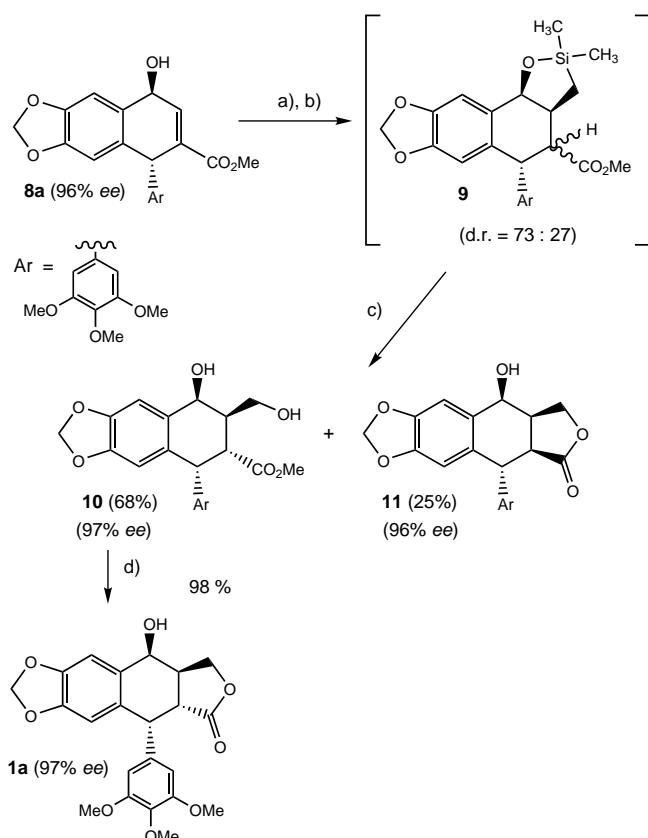


Schema 2. Diastereoselektive Oxidation der 1,2-Dihydronaphthaline **6**.

a) Dimethyldioxiran (0.06 M), CH_2Cl_2 , 0°C , 4 h; b) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF , -78°C , 10 min, NH_4Cl , 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.^[13] 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.^[14] 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.^[8]

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_3 , $\text{ClSiMe}_2\text{CH}_2\text{Br}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 6 h; b) HSnBu_3 , AIBN , Benzol, 80°C , 10 h; c) KF , KHCO_3 , H_2O_2 (30 %), THF , 20°C , 12 h; d) Molekularsieb 4\AA , ZnCl_2 , 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 · Enantioselektivität · 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; $[\alpha]_D^{31} = -189.5$ ($c = 1.01$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.58$ (ddd, $J = 8.5, 4.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 3.64 (s, 3H, CO_2Me), 3.79 (s, 6H, $\text{OMe}-3'$), 3.83 (s, 3H, $\text{OMe}-4'$), 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, OCH_2O), 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, CDCl_3): $\delta = 46.1$ (d, C-1), 48.4 (d, C-2), 52.1 (q, CO_2Me), 56.0 (q, $\text{OMe}-3'$), 60.7 (q, $\text{OMe}-4'$), 100.9 (t, OCH_2O), 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$: ber.: C 66.32, H 5.57; gef.: C 66.31, H 5.56. Allylalkohol **8a**: Schmp. = 163°C; $[\alpha]_D^{20} = +104.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 96% ee); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.17$ (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, OH), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 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, OCH_2O), 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, CDCl_3): $\delta = 45.6$ (d, C-1), 51.9 (q, CO_2Me), 55.9 (q, $\text{OMe}-3'$), 60.6 (q, $\text{OMe}-4'$), 65.6 (d, C-4), 101.0 (t, OCH_2O), 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.^[4b]: 182°C); $[\alpha]_D^{31} = -88.4$ ($c = 0.52$, CHCl_3 , 97% ee) (Lit.^[4b]: $[\alpha]_D^{31} = -72.0$ ($c = 0.70$, CHCl_3 , 98% ee)); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 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, $\text{OMe}-3'$), 3.80 (s, 3H, $\text{OMe}-4'$), 4.36 (dd, $J = 10.6, 8.5$ Hz, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{C}$), 4.39 (dd, $J = 8.5, 7.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{C}$), 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, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{O}$), 6.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{O}$), 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, CDCl_3): $\delta = 36.3$ (d, C-3), 40.5 (d, C-2), 43.8 (d, C-1), 56.3 (q, $\text{OMe}-3'$), 60.8 (q, $\text{OMe}-4'$), 66.9 (d, C-4), 67.6 (t, CH_2OH), 101.6 (t, OCH_2O), 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.