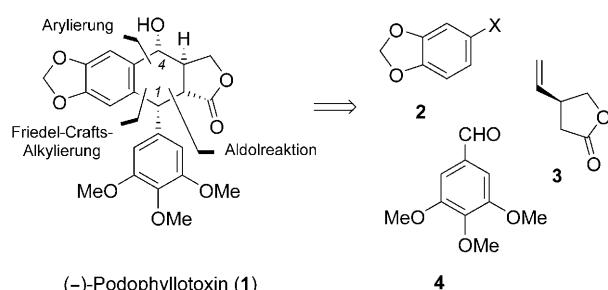


# Kurze stereoselektive Synthese von (–)-Podophyllotoxin durch eine intermolekulare Eisen(III)-katalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung\*\*

Daniel Stadler und Thorsten Bach\*

Unter den Lignanen spielen Podophyllotoxin und seine Derivate wegen ihrer vielseitigen biologischen Aktivität eine sehr wichtige Rolle.<sup>[1]</sup> Besonders herausragend sind die Cytotoxizität und antivirale Wirkung dieser Verbindungsklasse, die eingehend untersucht wurde und teilweise in Medikamenten genutzt wird. Die biologische Aktivität ist auch der Grund für das große Interesse an Synthesewegen zu Podophyllotoxin.<sup>[2]</sup> Seit der ersten Synthese von enantiomerenreinem natürlichem (–)-Podophyllotoxin (**1**, Schema 1) durch



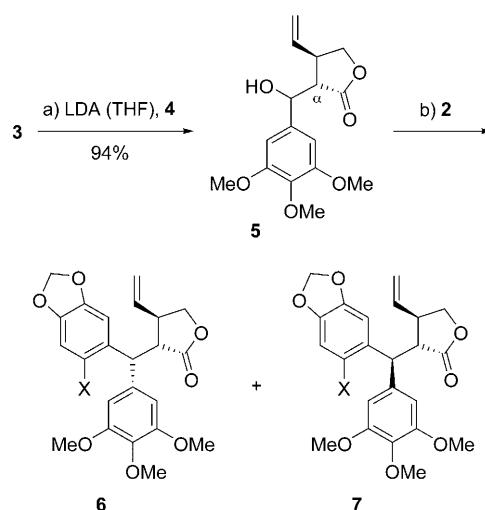
**Schema 1.** Retrosynthetische Zerlegung von (–)-Podophyllotoxin (**1**) in die Fragmente **2**, **3** und **4**.

Meyers et al.<sup>[3]</sup> in einer 24-stufigen Sequenz sind fünf weitere Synthesen hinzugekommen.<sup>[4,5]</sup> Darüber hinaus beschäftigten sich viele Studien mit formalen Totalsynthesen und mit Synthesen des racemischen Podophyllotoxins.<sup>[2]</sup> Zentrale Bedeutung hat dabei insbesondere der modulare Aufbau des Gerüsts und eine kurze Gesamtsequenz. Wir berichten hier über eine sechsstufige Totalsynthese von enantiomerenreinem (–)-Podophyllotoxin, in der eine intermolekulare Fe<sup>III</sup>-katalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung als Schlüsselreaktion dient. Sieht man von der Verwendung einer terminalen Doppelbindung als Aldehydeäquivalent ab, kommt die Synthese ohne Schutzgruppenmanipulation aus.

Unsere Retrosynthese sah eine Zerlegung des Zielmoleküls in die drei nahezu gleich großen Fragmente **2**, **3** und **4** vor, wobei die geplante intramolekulare Arylierung bislang

noch in keiner abgeschlossenen Podophyllotoxin-Synthese genutzt wurde.<sup>[6]</sup> Denkbare Cyclisierungsmethoden waren eine Heck-Reaktion, eine Nozaki-Hiyama-Kupplung sowie eine klassische, Lewis-Säure-katalysierte Hydroxyalkylierung. Vollkommen neuartig ist die diastereoselektive intermolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung, in deren Verlauf das stereogene Zentrum an C1 etabliert werden sollte.

Dem geschilderten Plan folgend begann die Synthese mit dem Taniguchi-Lacton (**3**), das enantiomerenrein aus 2-Butin-1,4-diol in zwei Schritten mit nachfolgender Racematspaltung<sup>[7]</sup> oder in sechs Stufen durch eine Ir-katalysierte Allylierung<sup>[8]</sup> hergestellt werden kann. Die Aldolreaktion mit dem Aldehyd **4** lieferte das Produkt **5** mit sehr guter Kontrolle über die Konfiguration am stereogenen Zentrum in  $\alpha$ -Position des Lactons (Schema 2). Die einfache Diastereoselekti-



**Schema 2.** Aldolreaktion und anschließende intermolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung: a) LDA (1.1 Äquiv.), THF, –78 °C, 30 min, dann **4** (1.1 Äquiv.), –78 °C, 3 h, 94% (d.r.=52:48); b) siehe Tabelle 1.

vität war erwartungsgemäß niedrig, was ohne Konsequenzen blieb, da als nächster Reaktionsschritt eine S<sub>N</sub>1-artige Substitution der Hydroxygruppe folgte. Hierzu wurden 1,3-Benzodioxol (**2a**, X = H) und verschiedene seiner Derivate unter Säurekatalyse umgesetzt. Auf der Grundlage unserer Arbeiten zur diastereoselektiven Friedel-Crafts-Alkylierung mit chiralen Benzylketionen<sup>[9]</sup> erwarteten wir die Bildung von **6** als Hauptprodukt.

Während **2a** unter den üblichen Reaktionsbedingungen (HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) glatt und mit guter Diastereoselektivität (Diastereomerenverhältnis d.r. = 85:15) zu **6a** umge-

[\*] M. Sc. D. Stadler, Prof. Dr. T. Bach  
Lehrstuhl für Organische Chemie I  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-289-13315  
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[\*\*] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-12) gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802611> zu finden.

**Tabelle 1:** Optimierung der Bedingungen für die diastereoselektive Friedel-Crafts-Alkylierung.

Nr.	X	2	Säure (Mol-%)	LM	T [°C]	t [min]	Ausb. [%] <sup>[c]</sup>	d.r. <sup>[d]</sup> <b>6/7</b>
1 <sup>[a]</sup>	H	<b>2a</b>	HBF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	76	85:15
2 <sup>[a]</sup>	Br	<b>2b</b>	HBF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	—	—
3 <sup>[a]</sup>	OTf	<b>2c</b>	HBF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	—	—
4 <sup>[a]</sup>	OH	<b>2d</b>	HBF <sub>4</sub> (400)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	45	—	—
5 <sup>[b]</sup>	OAllyl	<b>2e</b>	HBF <sub>4</sub> (125)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78→20	15	97	84:16
6 <sup>[b]</sup>	OAllyl	<b>2e</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	80	94	77:23
7 <sup>[b]</sup>	Br	<b>2b</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	80	—	—
8 <sup>[b]</sup>	OTf	<b>2c</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	120	—	—
9 <sup>[b]</sup>	OH	<b>2d</b>	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	80	95	90:10
10 <sup>[b]</sup>	OH	<b>2d</b>	AuCl <sub>3</sub> (10)	MeNO <sub>2</sub>	20	60	98	90:10
11 <sup>[b]</sup>	OH	<b>2d</b>	FeCl <sub>3</sub> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	60	99	94:6

[a] HBF<sub>4</sub> (4 Äquiv.) und das Nucleophil **2** (10 Äquiv.) wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt, und der Alkohol **5** (50 mm in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde über 30 Minuten tropfenweise zugegeben. [b] Es wurden 4 Äquiv. des Nucleophils **2** im jeweils angegebenen Lösungsmittel verwendet. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) wurde mithilfe von <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie aus dem Rohprodukt bestimmt.

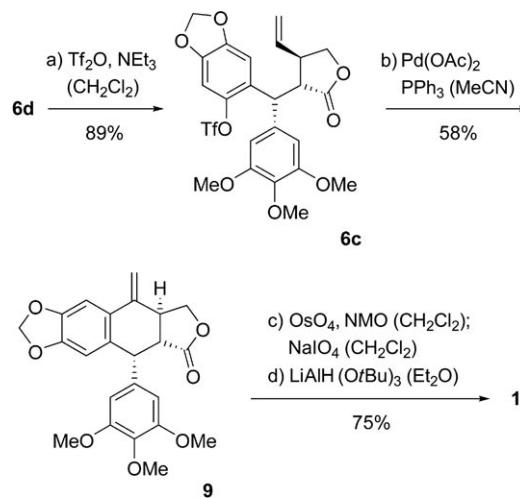
setzt werden konnte (Tabelle 1, Nr. 1), scheiterte die analoge Reaktion mit den substituierten Derivaten **2b** (X=Br), **2c** (X=OTf) und Sesamol (**2d**, X=OH; Nr. 2–4). Lediglich die Allyloxyverbindung **2e** (X=OAllyl) reagierte zu den Produkten **6e** und **7e** (Nr. 5, d.r.=84:16). Weil sich diese Reaktion auch durch eine katalytische Menge an Bi(OTf)<sub>3</sub> vermittelte ließ (Nr. 6),<sup>[10]</sup> wendeten wir die Bi-Katalyse auch auf die bislang vergeblich getesteten Substrate **2b–d** an. Mit dem Phenol **2d** ergab sich so eine glatte Reaktion, in deren Verlauf das gewünschte Produkt **6d** diastereoselektiv gebildet wurde (d.r. 90:10, Nr. 9), wohingegen **2b** und **2c** keinen Umsatz zeigten (Nr. 7, 8). Bei der weiteren Optimierung erwies sich schließlich FeCl<sub>3</sub><sup>[11]</sup> – noch vor AuCl<sub>3</sub> (Nr. 10)<sup>[12]</sup> – als der beste Katalysator für die Reaktion **5→6d** (Nr. 11): Das Produkt **6d** entstand hoch diastereoselektiv (d.r.=94:6) und in nahezu quantitativer Ausbeute.

Zur Komplettierung der Synthese wurden verschiedene Cyclisierungsmethoden erprobt. Leider lieferte die kürzestmögliche Sequenz über eine Lewis-Säure-katalysierte Reaktion nicht das gewünschte Produkt. Die oxidative Freisetzung des Aldehyds aus dem terminalen Olefin gelang zwar reibungslos, doch elektronische und konformativale Faktoren<sup>[13]</sup> verhinderten die Cyclisierung am 1,3-Benzodioxol. Vielmehr kam es unter zahlreichen Bedingungen (ein Beispiel ist in Schema 3 gezeigt) stets zur elektrophilen Substitution am

Trimethoxyphenyl-Rest unter Bildung des unerwünschten Podophyllotoxin-Isomers **8**.

Erfolgreicher verliefen die Experimente mit dem Triflat **6c**, das leicht aus dem Alkohol **6d** herstellbar ist (Schema 4). Eine Heck-Reaktion<sup>[14]</sup> ergab das gewünschte Cyclisierungsprodukt **9**.<sup>[15]</sup> Die als Alternative erprobte Nozaki-Hiyama-Kupplung<sup>[16]</sup> (nach oxidativer Spaltung des terminalen Olefins unter Bildung des Aldehyds) führte nicht zu Podophyllotoxin. Aus dem Olefin **9** wurde durch Dihydroxylierung und Periodat-Spaltung Podophyllotoxon<sup>[17]</sup> erzeugt, das nach einer literaturbekannten Vorschrift<sup>[18]</sup> diastereoselektiv reduziert wurde.

Das synthetische (–)-Podophyllotoxin (**1**) war in allen physikalischen Eigenschaften mit dem Naturstoff identisch. Insgesamt verläuft die beschriebene Synthese ausgehend vom Taniguchi-Lacton (**3**) in einer Gesamtausbeute von 35 %. Die Synthese illustriert, dass ein stereogenes Zentrum in β-Stellung eines Esters oder Lactons durch Lewis-Säure-katalysierte S<sub>N</sub>1-Reaktionen hoch diastereoselektiv aufgebaut werden kann, wenn ein stereogenes Zentrum in α-Position bereits vorhanden ist.

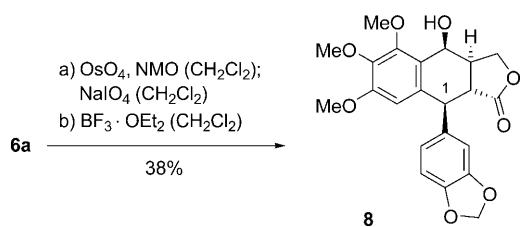


**Schema 4:** Abschluss der Totalsynthese von (–)-Podophyllotoxin (**1**):

a) Tf<sub>2</sub>O (1.5 Äquiv.), NEt<sub>3</sub> (2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, 89%; b) Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 Mol-%), PPh<sub>3</sub> (0.3 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 Äquiv.), MeCN, 80 °C, 20 h, 58%; c) OsO<sub>4</sub> (5 Mol-%), NMO (3 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 4 h, dann NaIO<sub>4</sub> (2 Äquiv.), 30 min, 95%; d) LiAlH(OBu)<sub>3</sub> (10 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, –78→20 °C, 18 h, 79% (d.r.=98:2). Tf=Trifluormethansulfonyl.

Eingegangen am 4. Juni 2008

Online veröffentlicht am 28. August 2008



**Schema 3:** Falsche Regioselektivität bei der BF<sub>3</sub>-katalysierten Cyclisierung von **6a**: a) OsO<sub>4</sub> (5 Mol-%), NMO (3 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 4 h, dann NaIO<sub>4</sub> (2 Äquiv.), 30 min, 92%; b) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, 3 h, 41%. NMO=N-Methylmorpholin-N-oxid.

- [1] M. Gordaliza, P. A. García, J. M. Miguel del Corral, M. A. Castro, M. A. Gómez-Zurita, *Toxicon* **2004**, *44*, 441–459.
- [2] Übersichten: a) R. S. Ward, *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 391–400; b) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75–96; c) R. S. Ward, *Synthesis* **1992**, 719–730; d) R. S. Ward, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5029–5041.
- [3] R. C. Andrews, S. J. Teague, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7854–7858.
- [4] Synthesen von enantiomerenreinem (+)- oder (-)-Podophyllo-toxin: a) R. Van Speybroeck, H. Guo, J. van der Eycken, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675–4682; b) E. J. Bush, D. W. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1200–1201; E. J. Bush, D. W. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 151–155; c) S. B. Hadimani, R. P. Tanpure, S. V. Bhat, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4791–4794; d) D. B. Berkowitz, S. Choi, J.-H. Maeng, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 847–860; e) A. J. Reynolds, A. J. Scott, C. I. Turner, M. S. Sherburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12108–12109.
- [5] Synthese von (-)-Epipodophyllotoxin: U. Engelhardt, A. Sarkar, T. Linker, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2591–2593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2487–2489, zit. Lit.
- [6] Im Verlauf unserer Arbeiten wurde eine formale Totalsynthese von ( $\pm$ )-Podophyllotoxin veröffentlicht, in der eine Heck-Reaktion für eine intramolekulare Arylierung verwendet wurde: F. Mingoia, M. Vitale, D. Madec, G. Prestat, G. Poli, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 760–763.
- [7] a) K. Kondo, F. Mori, *Chem. Lett.* **1974**, 741–742; b) F. Ishibashi, E. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4361–4366.
- [8] C. Gnamm, S. Förster, N. Miller, K. Brödner, G. Helmchen, *Synlett* **2007**, 790–794.
- [9] a) D. Stadler, T. Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272–284; b) D. Stadler, F. Mühlthau, P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2006**, 2573–2576; c) F. Mühlthau, D. Stadler, A. Goeppert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668–9675.
- [10] P. Rubenbauer, T. Bach, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1305–1309.
- [11] Neuere Übersichten zur Eisenkatalyse: a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254; b) S.enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3363–3367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317–3321.
- [12] P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1125–1130.
- [13] Neben einer thermodynamisch favorisierten Bildung des Isomers **8**, in dem der Arylrest am Kohlenstoffatom C1 eine pseudoäquatoriale Stellung einnimmt, begünstigt vermutlich auch die höhere Nucleophilie der Trimethoxyphenylgruppe deren Angriff am aktivierten Aldehydkohlenstoffatom.
- [14] a) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133–1136; b) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; d) K. Olofsson, H. Sahlin, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 544–549.
- [15] (-)-4-Desoxy-4-methylenpodophyllotoxin (**9**) aus (-)-Podophyllotoxin: E. Roulland, P. Magiatis, P. Arimondo, E. Bertounesque, C. Monneret, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3463–3471.
- [16] a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181; b) T. Hiyama, K. Kimura, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037–1040; c) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407–2424; d) R. L. Haltzman, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7445–7448.
- [17] (-)-Podophyllotoxon aus (-)-Podophyllotoxin: P. H. Höfert, R. Matusch, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 771–777.
- [18] H. Yamaguchi, M. Arimoto, S. Nakajima, M. Tanoguchi, Y. Funaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2056–2060.