

298. 2-(Trimethylsilyl)äthylester als Carboxylschutzgruppe; Anwendung bei der Synthese des (–)-(S)-Curvularins

von Hans Gerlach

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(24. X. 77)

2-(Trimethylsilyl)ethyl Esters as Carboxyl Protecting Group; Application in the Synthesis of (–)-(S)-Curvularin

Summary

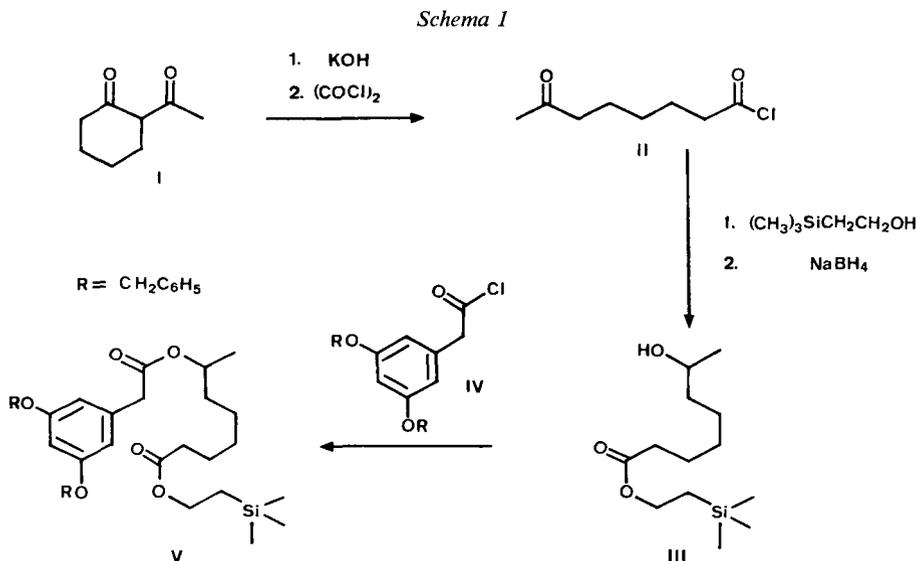
The mould metabolite curvularin (VIII) has been synthesized with the help of a new carboxyl protecting group that can be removed selectively with fluoride ions. 2-(Trimethylsilyl)ethyl 7-hydroxy-octanoate (III) was acylated with 3,5-dibenzoyloxyphenylacetyl chloride (IV) to form V with two different ester groups. Tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran cleaved the 2-(trimethylsilyl)ethyl ester in V selectively to form the carboxylate anion of VI together with ethylene and trimethylsilyl fluoride. Curvularin dibenzyl ether (VII) was formed by intramolecular acylation of VI. Removal of the benzyl ether groups in VII by hydrogenolysis led to (±)-curvularin (VIII). The naturally occurring (–)-enantiomer was formed when (+)-(S)-III served as starting material.

Curvularin (VIII) wurde von *Musgrave* [1] aus Kulturen einer *Curvularia*-Art und von *Fenell et al.* [2] aus *Penicillium steckii* isoliert. Die Struktur dieses biogenetisch interessanten Metaboliten mit 12gliedrigem Lactonring wurde von *Birch et al.* [3] aufgeklärt. Mehrere Abbau- und Umwandlungsprodukte des Curvularins sind im Anschluss an die Strukturaufklärung synthetisiert worden [4]. Es ist aber nie gelungen, das Curvularin aus der entsprechenden Hydroxysäure durch Schliessen des Lactonringes zu erhalten¹⁾. Dagegen konnten *Baker et al.* [5] den (±)-Curvularindimethyläther aus 7-((3,5-Dimethoxyphenyl)acetoxyl)octansäure durch intramolekulare Acylierung herstellen. Sie verwendeten dabei den Benzylester als selektiv abspaltbare Carboxylschutzgruppe.

In dieser Mitteilung soll gezeigt werden, dass es gelingt, das Curvularin selbst zu synthetisieren. Voraussetzung dazu sind zwei sich vertragende Schutzgruppen: eine für die zwei Phenolhydroxylgruppen und eine andere für die Carboxylgruppe, welche

¹⁾ Cyclisierungsversuche mit Thiocarbonsäure-(S-(2-pyridyl))estern und AgClO_4 von *K. Oertle* in unserem Laboratorium haben gezeigt, dass sich unter Beteiligung der Carbonylgruppe u.a. Pseudolactone mit 6gliedrigem Lacton- und 8gliedrigem Acetalring bilden.

sich nacheinander und in Gegenwart der Estergruppe wieder entfernen lassen. Die Kombination Benzyläther und 2-(Trimethylsilyl)äthylester erfüllt diese Bedingungen. Der entsprechend geschützte Diester V wurde folgendermassen hergestellt (vgl. *Schema 1*): Reaktion von 2-(Trimethylsilyl)äthanol²⁾ mit 7-Oxo-octansäure-chlorid³⁾



in Pyridin ergab den entsprechenden Oxosäureester, der mit Natriumborhydrid in 2-Propanol zum 7-Hydroxy-octansäure-(2-(trimethylsilyl)äthyl)ester (III) reduziert wurde. Umsetzung von III mit (3,5-Dibenzoyloxyphenyl)essigsäure-chlorid (IV)⁴⁾ in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Benzol ergab den geschützten Diester V. Die 2-(Trimethylsilyl)äthylester-Gruppierung in V liess sich mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran leicht und selektiv zur Säure VI spalten (vgl. *Schema 2*). Diese wurde in Analogie zu *Baker et al.* [5] mit dem Gemisch Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäure-anhydrid zum (\pm)-Curvularin-dibenzyläther (VII) cyclisiert. Die beiden Benzylschutzgruppen in VII wurden anschliessend hydrogenolytisch mit Pd/C als Katalysator entfernt. Dabei entstand das (\pm)-Curvularin, Smp. 182–186°, dessen Eigenschaften (Dünnschichtchromatographie, UV.-, NMR.- und Massenspektrum sowie IR.-Spektrum (in Lösung)) denjenigen des natürlichen ($-$)-Curvularins⁵⁾ völlig entsprechen. Wird die Synthese mit ($-$)-(*S*)-7-Hydroxy-octansäure-(2-(trimethyl-

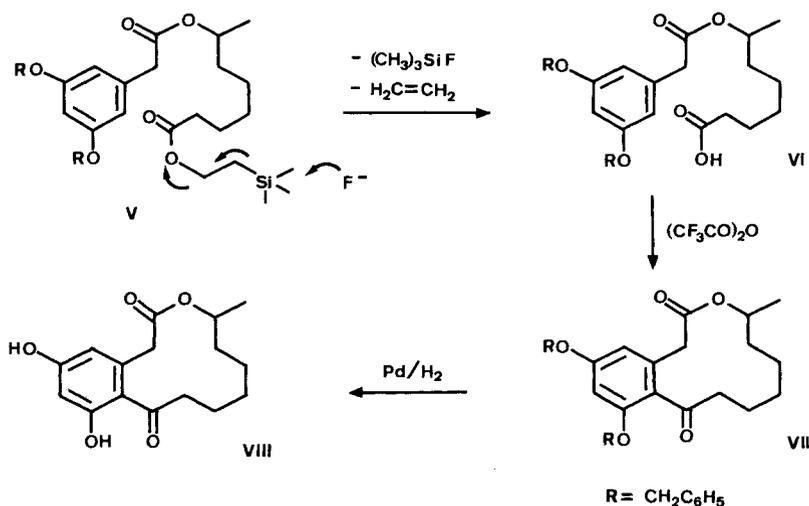
²⁾ Hergestellt durch Reduktion von (Trimethylsilyl)essigsäure-äthylester [6] mit LiAlH_4 in Äther (vgl. exper. Teil).

³⁾ Hergestellt aus 7-Oxo-octansäure mit Oxalylchlorid. Die Säure wurde aus 2-Acetylcyclohexanon (I) durch Retro-*Claisen*-Reaktion erhalten (vgl. [7]).

⁴⁾ Hergestellt aus (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure-methylester [8] mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in siedendem Aceton und nachfolgender Verseifung erhalten (vgl. exper. Teil).

⁵⁾ Eine Vergleichsprobe von natürlichem ($-$)-Curvularin wurde in verdankenswerter Weise von Dr. R. W. Rickards, Australian National University, Canberra, zur Verfügung gestellt.

Schema 2



silyl)äthylester⁶⁾ anstelle von (\pm)-III durchgeführt, so entsteht ($-$)-(*S*)-Curvularin, das auch im Smp. und im optischen Drehsinn mit dem Naturprodukt übereinstimmt. Damit ist erstmals gezeigt, dass natürliches ($-$)-Curvularin die (*S*)-Konfiguration besitzt.

Die leichte und selektive Spaltung des 2-(Trimethylsilyl)äthylesters in V durch Fluorid-Ionen beruht auf dem Zusammenwirken von zwei Effekten: Spaltungen von Si,C-Bindungen [10] durch Fluorid sind in bestimmten Fällen möglich und werden auf die besondere Affinität des Fluors zum Silicium⁷⁾ und die Stabilität des entstehenden Carbanions zurückgeführt. In einer Reihe von klassischen Arbeiten haben *Sommer et al.* [11] gezeigt, dass nucleophil induzierte Fragmentierungen von β -halogenierten siliciumorganischen Verbindungen zu Olefinen besonders leicht ablaufen. Beide Effekte sind an der Spaltungsreaktion der 2-(Trimethylsilyl)äthylester kooperativ beteiligt. Ein NMR.-Experiment mit Benzoesäure-(2-(trimethylsilyl)äthylester) und 1,2 Äquiv. Tetrabutylammonium-fluorid in Tetrahydrofuran- d_8 zeigte, dass 3 Min. nach dem Mischen das charakteristische Signal der α -CH₂-Gruppe des Esters bei 4,35 ppm vollständig verschwunden war und dafür das Singulett der 4 Wasserstoffatome des Äthylens bei 5,34 ppm erschien. Die unter milden Bedingungen rasch und quantitativ ablaufende Reaktion ermöglichte es, die 2-(Trimethylsilyl)äthylester-Schutzgruppe in V zu entfernen, ohne gleichzeitig den in der gleichen Molekel vorhandenen gewöhnlichen Carbonsäureester zu spalten⁸⁾.

⁶⁾ Über die Herstellung dieser Säure aus ($-$)-(*S*)- γ -Valerolacton [9] soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

⁷⁾ Die besondere Affinität des Fluors zum Silicium drückt sich auch in der hohen mittleren Si,F-Bindungsenergie von 135 kcal/mol aus.

⁸⁾ 2-(Trimethylsilyl)äthylester lassen sich mit Tetrabutylammonium-fluorid selektiv in Gegenwart von Methyl- und *t*-Butylestern spalten (Privatmitteilung von Herrn *V. Rasetti* und Professor Dr. *A. Eschenmoser*, Laboratorium für Organische Chemie, ETHZ).

Die neue Carboxylschutzgruppe ergänzt in vorteilhafter Weise die bis jetzt verwendeten, welche mittels starker Basen oder reduktiv entfernt werden müssen (vgl. [12]). Hergestellt werden die 2-(Trimethylsilyl)äthylester aus den Carbonsäure-chloriden und 2-(Trimethylsilyl)äthanol in Pyridin. Hydroxycarbonsäuren, bei welchen das Säurechlorid nicht hergestellt werden kann, werden in die entsprechenden Thiocarbonsäure-(*S*-(2-pyridyl))ester übergeführt, welche sich anschliessend leicht durch Ag^+ -Ionen-Induktion [13] mit 5 Äquiv. 2-(Trimethylsilyl)äthanol umestern lassen (vgl. exper. Teil).

Der 2-(Trimethylsilyl)äthyl-Rest als Carboxylschutzgruppe wurde gleichzeitig und unabhängig auch in den Laboratorien der *Ciba-Geigy AG* in Basel von *P. Sieber*⁹⁾ entwickelt und hauptsächlich bei Peptidsynthesen eingesetzt [14].

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt 2.507.76) unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Smp. wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt und nicht korrigiert. Die IR.-Spektren (Absorptionsbanden in cm^{-1}) wurden auf einem *Perkin-Elmer-157G*-Spektrometer und die NMR.-Spektren auf einem *Varian-HA-100*-Spektrometer aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadrupelett, *m* = Multipelett, *br.* = breite unaufgelöste Signale, *J* = Kopplungskonstanten in Hz. Die Massenspektren wurden mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6D*-Spektrometer aufgenommen. Die Spaltprodukte sind in Einheiten von *m/e* und in Klammern die Intensität der Signale in Prozent (bezogen auf das intensivste Signal) angegeben. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel *Merck* der Korngrösse 0,06–0,2 mm benutzt.

2-(Trimethylsilyl)äthanol. 11,47 g (72 mmol) (Trimethylsilyl)essigsäure-äthylester [6] wurden in 1 Std. zu 5 g LiAlH_4 in 250 ml Äther getropft. Nach 1 Std. Kochen wurde das überschüssige Reduktionsmittel mit ges. K_2CO_3 -Lösung zersetzt, die ätherische Lösung abdekantiert, i. V. eingedampft und destilliert: 7,2 g, Sdp. 50–52°/10 Torr ([6]: 95°/100 Torr). – NMR. (CCl_4): 0 (*s*, 9H); 0,85 (*m*, 2H); 3,50 (*m*, 2H).

7-Oxo-octansäure-(2-(trimethylsilyl)äthyl)ester. 2955 mg (18,8 mmol) 7-Oxo-octansäure [7] und 9 ml Oxalylchlorid wurden 1 Std. gerührt, dann 2mal nach Zusatz von Benzol i. V. eingedampft und zum Rückstand unter Kühlung mit Eis 2820 mg (23,9 mmol) 2-(Trimethylsilyl)äthanol in 15 ml Pyridin gegeben. Nach 3 Std. bei RT. wurde zwischen Benzol, 2N H_2SO_4 und 2N KHCO_3 verteilt und die Benzolschichten i. V. eingedampft: 4,35 g, Sdp. 120°/0,01 Torr. – IR. (CCl_4): u. a. 1720, 1730. – NMR. (CCl_4): 0 (*s*, 9H); 0,92 (*m*, 2H); 1,1–1,75 (*br.*, 6H); 1,96 (*s*, 3H); 2,18 (*m*, 2H); 2,24 (*m*, 2H); 4,08 (*m*, 2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ (258,44) Ber. C 60,42 H 10,14% Gef. C 60,52 H 10,06%

7-Hydroxy-octansäure-(2-(trimethylsilyl)äthyl)ester (III). 4,19 g (16,2 mmol) 7-Oxo-octansäure-(2-(trimethylsilyl)äthyl)ester wurden unter Eiskühlung während 10 Min. zu 1,6 g NaBH_4 in 30 ml 2-Propanol getropft. Es wurde 40 Min. weitergerührt, dann mit 2N H_2SO_4 angesäuert und zwischen Benzol und 2N KHCO_3 verteilt. Der Rückstand der Benzolschichten wurde an 200 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 2,1 g III, Sdp. 120°/0,01 Torr. – IR. (CCl_4): u. a. 3600, 1730. – NMR. (CCl_4): 0 (*s*, 9H); 0,92 (*m*, 2H); 1,07 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,2–1,7 (*br.*, 8H); 2,17 (*m*, 2H); 3,60 (*m*, 1H); 4,08 (*m*, 2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (260,45) Ber. C 59,95 H 10,84% Gef. C 59,99 H 10,72%

(+)-(S)-7-Hydroxy-octansäure-(2-(trimethylsilyl)äthyl)ester ((+)-III). Zu 210 mg (1,31 mmol) (S)-7-Hydroxy-octansäure⁹⁾ in 3 ml Benzol wurden 405 mg 2,2'-Dithio-dipyridin, 1,5 ml 2-(Tri-

⁹⁾ Vgl. die gleichzeitig erfolgende Veröffentlichung von *P. Sieber* [14]. Ich danke Herrn *Sieber* für die Mitteilung der Ergebnisse vor der Publikation.

methylsilyl)äthanol und 483 mg Triphenylphosphin gegeben. Nach 60 Min. Rühren bei RT. und Zugabe von 1,75 ml 1 M AgClO₄ in Toluol wurde noch 2 Std. gerührt, zwischen Benzol und Wasser verteilt, die organische Phase i. V. eingedampft und der Rückstand an 90 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert: 201 mg 2-(Trimethylsilyl)äthylester (+)-III, Sdp. 120°/0,01 Torr, $[\alpha]_D = +4,5^\circ$ ($c=1$, C₆H₆).

(3,5-Dibenzoyloxyphenyl)essigsäure. 2,66 g (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure-methylester (hergestellt nach [8]), 7,5 ml Benzylchlorid und 18 g K₂CO₃ in 60 ml Aceton wurden 16 Std. gekocht, die abfiltrierte Lösung i. V. eingedampft, der Rückstand 30 Min. mit 100 ml 2 N KOH gekocht und die Lösung nach Ansäuern mit 30 ml 10 N H₂SO₄ mit Benzol extrahiert. Der Rückstand der Benzol-schichten (5,3 g) wurde aus 60 ml Essigester/Cyclohexan 1:3 umkristallisiert: 3,34 g, Smp. 104–106°. – NMR. (CDCl₃): 3,56 (s, 2H); 4,98 (s, 4H); 6,52 (s, 2H und 1H); 7,32 (br., 10H). – MS.: 348 (M⁺, 12), 181 (15), 91 (100), 65 (20).

C₂₂H₂₀O₄ (348,40) Ber. C 75,84 H 5,79M Gef. C 75,81 H 5,76%

7-((3,5-Dibenzoyloxyphenyl)acetoxy)octansäure-(2-(trimethylsilyl)äthyl)ester (V). 460 mg (1,32 mmol) (3,5-Dibenzoyloxyphenyl)essigsäure wurden mit 5 ml Oxalylchlorid 1 Std. gerührt. Dann wurde durch Benzolzugabe und Eindampfen i. V. der Reagensüberschuss entfernt. Zur Lösung des Säurechlorids IV in 10 ml Benzol wurden 344 mg (1,32 mmol) III und 3 g K₂CO₃ gegeben. Es wurde 4 Std. bei RT. gerührt, dann abfiltriert, das Benzol i. V. entfernt und der Rückstand an 90 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 4:1 chromatographiert: 464 mg V, Rf 0,6, zur Analyse 24 Std. bei 0,01 Torr/70° getrocknet. – IR. (CCl₄): u. a. 1730 s, 1705 m, 1600 s. – NMR. (CCl₄): 0,0 (s, 9H); 0,88 (m, 2H); 1,12 (d, J=6, 3H); 1,1–1,6 (br., 8H); 2,09 (m, 2H); 3,36 (s, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 4,94 (s, 4H); 6,44 (s, 2H und 1H); 7,2–7,4 (br., 10H). – MS.: 590 (M⁺, 1), 91 (100).

C₃₅H₄₆O₆Si (590,85) Ber. C 71,14 H 7,85% Gef. C 71,22 H 8,00%

(+)-(S)-7-((3,5-Dibenzoyloxyphenyl)acetoxy)octansäure-(2-(trimethylsilyl)äthyl)ester ((+)-V). Analog hergestellt aus (+)-III; $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c=4$, C₆H₆).

(±)-Curvularin-dibenzyläther (VII). 350 mg (0,59 mmol) V und 286 mg (1,1 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid (Trihydrat von Fluka, über P₄O₁₀ getrocknet) in 5 ml Tetrahydrofuran wurden 30 Min. bei RT. gerührt, dann zwischen 2 N H₂SO₄ und Benzol verteilt und die organischen Schichten i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 12 ml Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäure-anhydrid 2:1 gelöst und 2 Std. bei RT. stehengelassen, dann das Reagens i. V. entfernt und das Produkt zwischen Benzol und 2 N KHCO₃ verteilt. Nach dem Eindampfen der Benzolschichten i. V. wurde der Rückstand, 250 mg, aus 5 ml Essigester und 6 ml Hexan umkristallisiert: 93 mg VII, Smp. 177–179°. – IR. (CHCl₃): u. a. 1730, 1690. – NMR. (CDCl₃): 1,17 (d, J=6, 3H); 1,1–1,7 (br., 8H); 2,84 (t, J=7, 2H); 3,44 (d, J=16, 1H); 3,80 (d, J=16, 1H); 4,88 (m, 1H); 5,04 (s, 2H und 2H); 6,52 (d, J=2, 1H); 6,55 (d, J=2, 1H); 7,3–7,5 (br., 10H). – MS.: 472 (M⁺, 8), 382 (10), 381 (8), 258 (15), 257 (7), 181 (6), 180 (4), 91 (100).

C₃₀H₃₂O₅ (472,59) Ber. C 76,24 H 6,83% Gef. C 75,57 H 6,95%

(-)-(S)-Curvularin-dibenzyläther ((-)-VII). Analog hergestellt aus (+)-V; Smp. 175°, $[\alpha]_D = -2^\circ$ ($c=2$, C₆H₆).

(±)-Curvularin (VIII). 22 mg (±)-Curvularin-dibenzyläther in 15 ml Tetrahydrofuran/Methanol 1:1 wurden 1 Std. mit 25 mg 10proz. Pd/Kohle unter H₂ geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand, 15 mg VIII, aus Methanol/Benzol umkristallisiert; Rf 0,4, Smp. 182–184°. – UV. (CH₃OH): 230 (12000), 272 (6700), 304 (5200). – IR. (KBr): u. a. 3330, 1700, 1600. – NMR. (CD₃COCD₃): 1,14 (d, J=6, 3H); 1,2–1,9 (br., 8H); 2,8 (br., 2H); 3,75 (br., 2H); 4,94 (m, 1H); 6,36 (d, J=2, 1H); 6,38 (d, J=2, 1H). – MS.: 292 (M⁺, 39), 274 (9), 264 (5), 206 (13), 205 (50), 195 (100), 177 (26), 167 (98), 166 (55), 151 (33), 150 (60), 69 (23), 55 (33).

C₁₆H₂₀O₅ (292,3) Ber. C 65,74 H 6,90% Gef. C 65,78 H 6,94%

(-)-(S)-Curvularin ((-)-VIII). Analog hergestellt aus (-)-VII; Smp. 202°, Rf 0,4 mit Benzol/Äthylacetat 1:1. – CD. (CH₃OH): $\Delta\epsilon_{\max} = -2,4$ (320 nm). – UV. (CH₃OH) und MS. praktisch gleich mit demjenigen der rac. Verbindung.

Natürliches (-)-Curvularin besitzt nach [1] einen Smp. von 206° und $[\alpha]_D = -36,3^\circ$ ($c=3,8$, C₂H₅OH). Eine natürliche Probe⁵⁾ zeigt CD. (CH₃OH): $\Delta\epsilon_{\max} = -2,5$ (324 nm).

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden unter der Leitung von Prof. Dr. *J. F. M. Oth* aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn Prof. Dr. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *O. C. Musgrave*, *J. chem. Soc.* 1956, 4301.
- [2] *D. Fennell, K. B. Raper & F. H. Stodola*, *Chemistry & Ind.* 1959, 1382.
- [3] *A. J. Birch, O. C. Musgrave, R. W. Rickards & H. Smith*, *J. chem. Soc.* 1959, 3146.
- [4] *B. W. Bycroft, J. C. Roberts & P. M. Baker*, *J. chem. Soc.* 1964, 2289; *O. C. Musgrave, R. Templeton & H. D. Munro*, *J. chem. Soc. C* 1968, 250.
- [5] *P. M. Baker, B. W. Bycroft & J. C. Roberts*, *J. chem. Soc. C* 1967, 1913.
- [6] *R. J. Fessenden & J. S. Fessenden*, *J. org. Chemistry* 32, 3535 (1967).
- [7] *C. R. Hauser, F. W. Swamer & B. I. Ringler*, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 4023 (1948).
- [8] *W. Theilacker & W. Schmid*, *Liebigs Ann. Chem.* 570, 1 (1950).
- [9] *K. Mori*, *Tetrahedron* 31, 3011 (1975).
- [10] *C. S. Kraihanzel & J. E. Poist*, *J. organometal. Chemistry* 8, 239 (1967); *E. Nakamura, T. Murofoshi, M. Shimizu & I. Kuwajima*, *J. Amer. chem. Soc.* 98, 2346 (1976).
- [11] *L. H. Sommer*, 'Stereochemistry, Mechanism and Silicon', McGraw-Hill, N.Y. 1965, S. 143–145, und die dort zitierten Arbeiten.
- [12] *H. Kunz*, *Chem. Ber.* 109, 2670 (1976), und die dort zitierten Arbeiten.
- [13] *H. Gerlach & A. Thalmann*, *Helv.* 57, 2661 (1974).
- [14] *P. Sieber*, *Helv.* 60, 2711 (1977).