

Diss. ETH No. 17777

Total Synthesis of Bafilomycin A₁

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology Zürich (ETH)

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by

Florian Karl Kleinbeck

Dipl. Chem. ETH Zürich

born May 27, 1978

Citizen of the Federal Republic of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

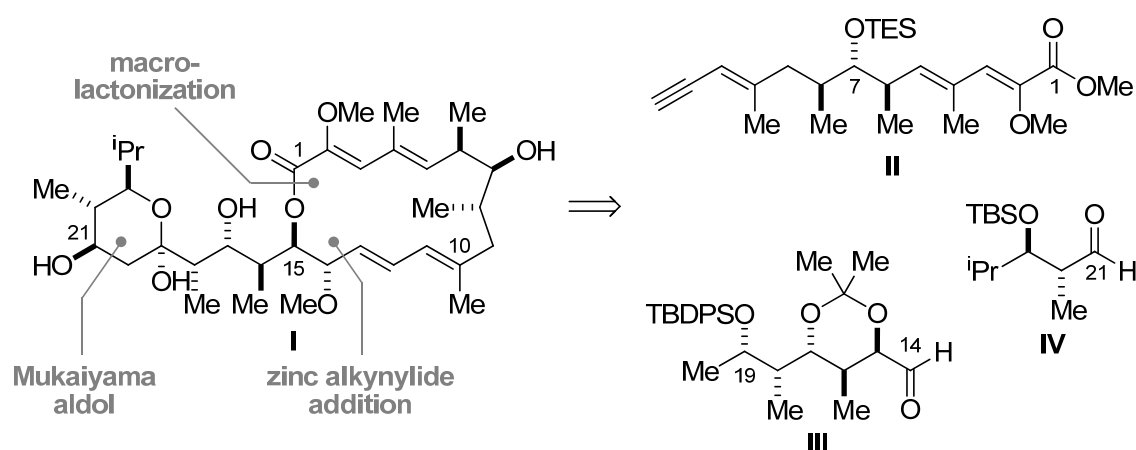
Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

Zürich, 2008

Abstract

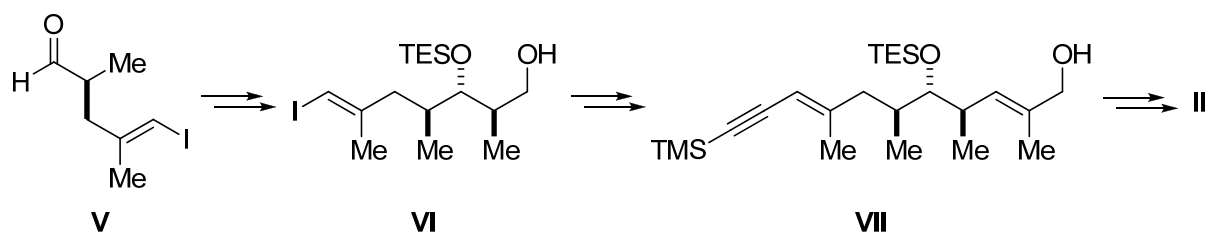
Bafilomycin A₁ (**I**), a member of the plecomacrolide family, was first isolated in 1983 by Werner and Hagenmaier from the actinobacterium *Streptomyces griseus* sp. *sulphurus*. Within its wide spectrum of biological activities, the selective inhibition of V-type ATPases by **I** has attracted the most attention.

This thesis describes the total synthesis of bafilomycin A₁ as outlined in Scheme I. The retrosynthesis relies in large part on asymmetric synthetic methods recently developed in our laboratories to effect important transformations, allowing a convergent and straightforward approach to the target structure. Enyne **II** and aldehydes **III** and **IV** were identified as key intermediates.



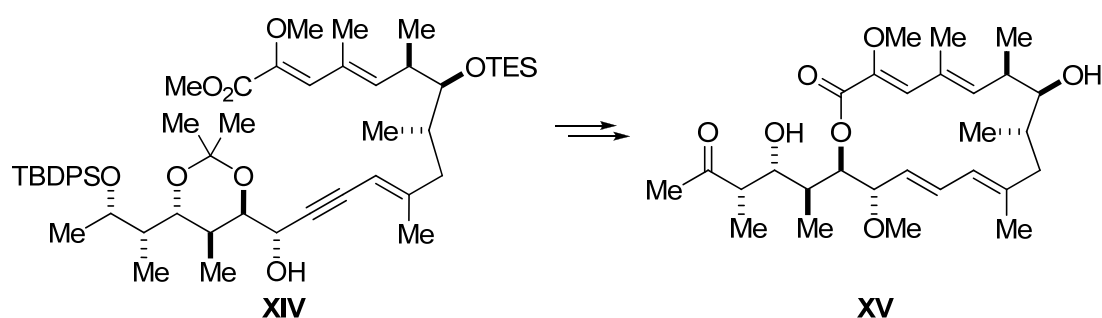
Scheme I. Retrosynthetic strategy.

Enyne **II** was synthesized in 14 linear steps. A Masamune *anti*-aldol reaction with aldehyde **V**, prepared itself by a Myers alkylation, set the *anti,anti*-stereotriad in the fragment. Further elaboration of intermediate **VI** into allylic alcohol **VII** was accomplished by a Sonogashira coupling and a Wittig reaction. A final Horner-Wadsworth-Emmons reaction afforded enyne **II** (Scheme II).



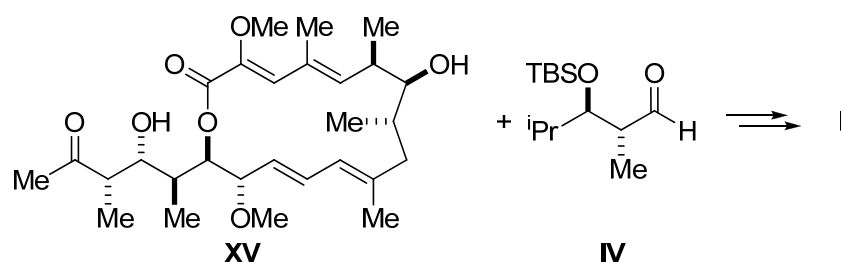
Scheme II. Synthesis of enyne fragment **II**.

macrolactonization under Yamaguchi conditions to give exclusively the 16-membered macrolactone. Subsequent deprotection and selective oxidation of the least hindered hydroxy group in the intermediate triol provided methyl ketone **XV** (Scheme V).



Scheme V. Elaboration of propargylic alcohol **XIV** into methyl ketone **XV**.

A Mukaiyama aldol reaction with known aldehyde **IV** finally afforded the natural product **I** after deprotection. The synthesis of bafilomycin A₁ proceeded in 29 linear synthetic steps and 2.2% overall yield (Scheme VI).

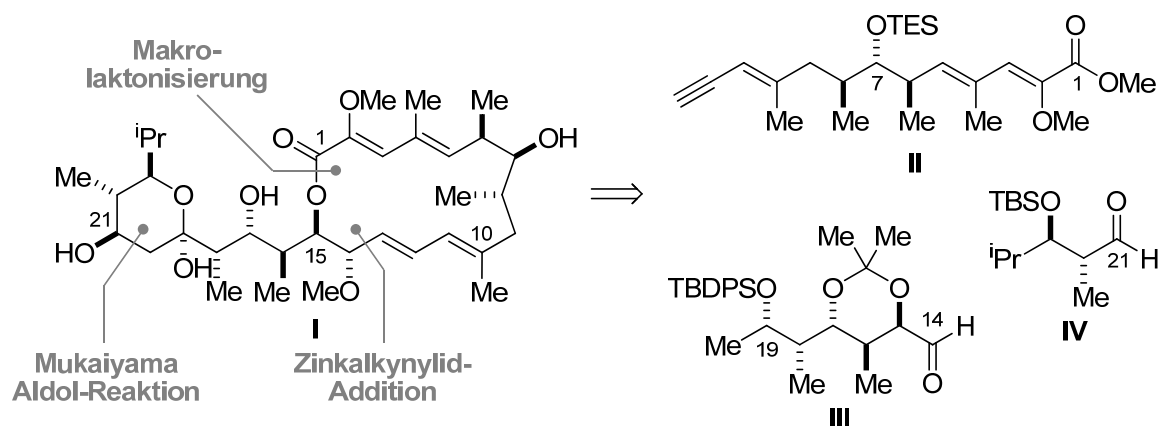


Scheme VI. Completion of the synthesis of bafilomycin A₁ (**I**).

Zusammenfassung

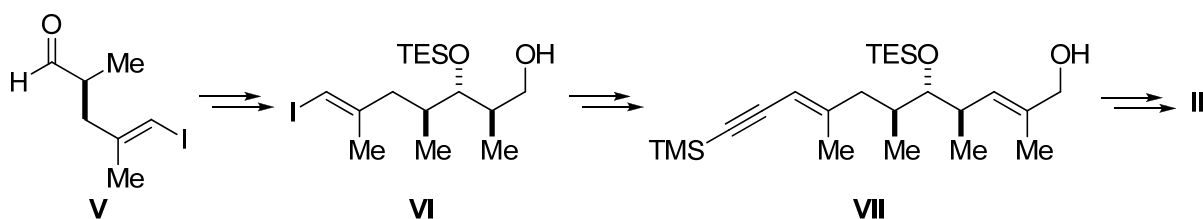
Bafilomycin A₁ (**I**), ein Vertreter der Familie der Plecomacrolide, wurde zum ersten Mal 1983 durch Werner und Hagenmaier aus dem Actinobakterium *Streptomyces griseus* sp. *sulphurus* isoliert. Die Eigenschaft seines breiten biologischen Wirkspektrums, die am meisten Aufmerksamkeit erregt hat, ist die selektive Inhibierung von vakuolaren ATPasen.

Die vorliegende Doktorarbeit beschreibt die Totalsynthese von Bafilomycin A₁, wie sie in Schema I dargestellt ist. Die Retrosynthese beruht zu einem grossen Teil auf asymmetrischen Synthesemethoden, die in unseren Laboratorien entwickelt worden sind, um wichtige Umsetzungen durchzuführen. Dies erlaubt einen konvergenten und direkten Zugang zur Zielstruktur. Das Enin **II** und die Aldehyde **III** und **IV** wurden dabei als Hauptintermediate ermittelt.



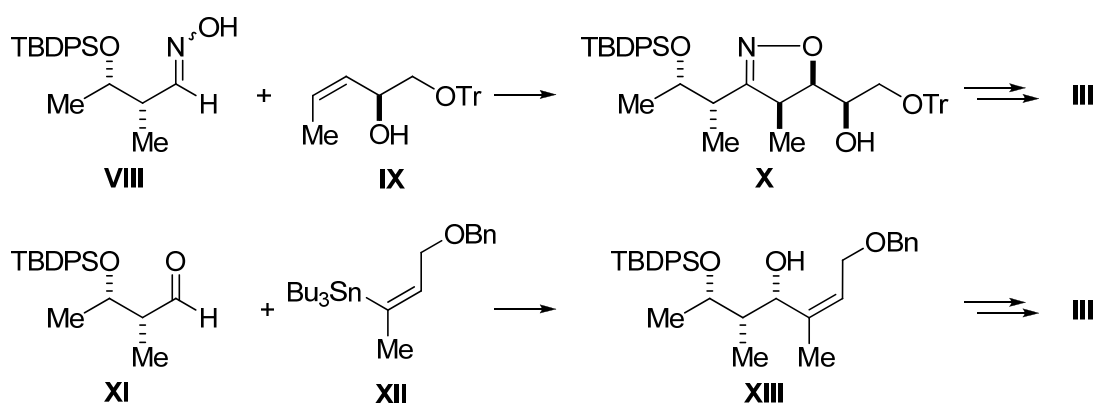
Schema I. Retrosynthese-Strategie.

Das Enin **II** wurde in 14 linearen Schritten synthetisiert. Eine Masamune-*anti*-Aldolreaktion mit Aldehyd **V**, der wiederum über eine Myers-Alkylierung hergestellt worden war, setzte dabei die drei *anti,anti*-konfigurierten stereogenen Zentren des Fragments. Die weitere Umsetzung von Intermediat **VI** zum Allylalkohol **VII** wurde durch eine Sonogashira-Kopplung und eine Wittigreaktion erreicht. Eine abschliessende Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ergab Enin **II** (Schema II).



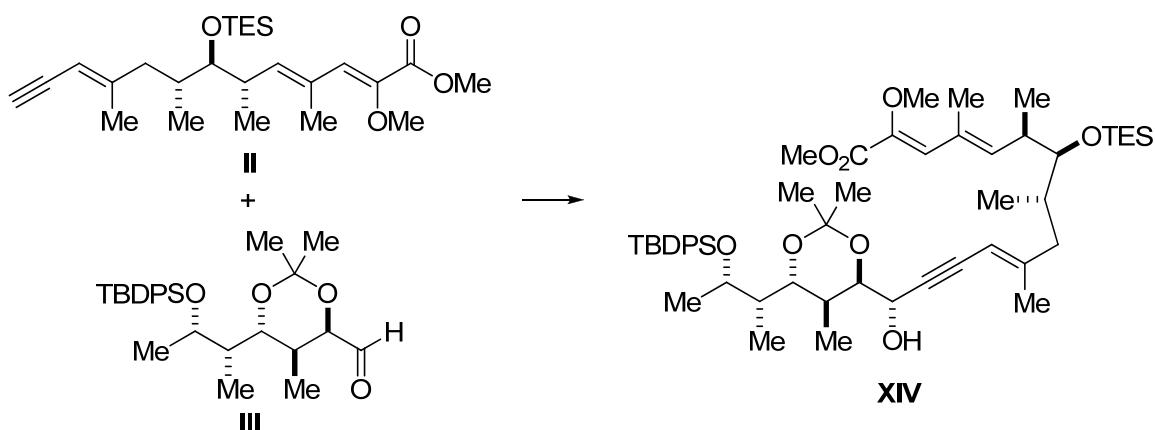
Schema II. Synthese des Enin-Fragments **II**.

Zwei unabhängige Routen wurden entwickelt, um Zugang zum Aldehydfragment **III** zu erhalten. In der ersten Route ergab eine Nitriloxidcycloaddition zwischen dem Allylalkohol **IX** und dem Oxim **VIII** das Isoxazolin **X**, welches durch reduktive Öffnung und anschliessende *anti*-Reduktion des intermediären β -Hydroxyketons zum Aldehyd **III** umgesetzt werden konnte (Schema III). In der zweiten Route lieferte die diastereoselektive Addition einer von Stannan **XII** abgeleiteten Lithiumalkenylspezies an Aldehyd **XI** und anschliessende Hydroborierung des gebildeten Alkenintermediats **XIII** denselben Aldehyd **III** (Schema III).



Schema III. Synthese des Aldehydfragments **III**.

Die Kopplung von Enin **II** mit Aldehyd **III** unter Verwendung der in unseren Laboratorien entwickelten Zinktriflat-vermittelten Addition von Alkinen an Aldehyde stellte den Schlüsselschritt der Synthese dar. Die Umsetzung erfolgte mit grosser Effizienz und ergab das propargylische Enin **XIV** in hoher Ausbeute als einziges Diastereomer (Schema IV).



Schema IV. Fragmentkopplung unter Verwendung der Zinkalkynylid-Addition von Enin **II** an Aldehyd **III**.

