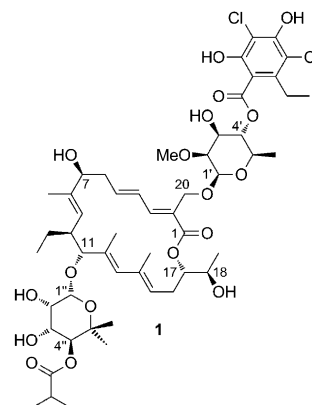


# Totalsynthese des Aglykons von Tiacumicin B (Lipiarmycin A3/Fidaxomicin)\*\*

Florian Glaus und Karl-Heinz Altmann\*

**Abstract:** Tiacumicin B (Lipiarmycin A3, Fidaxomicin) ist ein atypisches Makrolidantibiotikum, das klinisch zur Behandlung von Infektionen mit *Clostridium difficile* eingesetzt wird. Tiacumicin B ist auch ein potenter Hemmer von *Mycobacterium tuberculosis*, kann jedoch infolge seiner unzureichenden oralen Bioverfügbarkeit nicht zur systemischen Therapie eingesetzt werden. Mit dem Ziel, eine Grundlage für Struktur-Aktivitäts-Studien und die mögliche Entwicklung verbesserter Tiacumicin Varianten zu schaffen, haben wir eine effiziente Synthese des Tiacumicin-B-Aglykons entwickelt, die auf dem Ringschluss zum Makrocyclus mittels einer hocheffizienten Suzuki-Kreuzkupplung basiert. Weitere Schlüsselschritte waren eine hochselektive Corey-Peterson-Olefinierung und eine En-Dien-Kreuzmetathese. Die abschließende Entschüttung lieferte in Abhängigkeit von den gewählten Reaktionsbedingungen entweder das vollständig entschüttzte Aglykon oder, alternativ, teilweise entschüttzte Varianten davon.

Das glykosylierte Makrolid Tiacumicin B (**1**) wurde im Jahr 1987 durch Forscher der Abbott Laboratories isoliert und weist unter den von dem Bodenbakterium *Dactylosporangium aurantiacum* produzierten Sekundärmetaboliten mit die höchste antibakterielle Aktivität auf.<sup>[1,2]</sup> Tiacumicin B erwies sich als strukturell identisch<sup>[1b]</sup> mit Lipiarmycin, das 1975 aus *Actinoplanes deccanensis* isoliert worden war,<sup>[3]</sup> sowie mit Clostomicin B1, einem erstmals 1986 aus *Micromonospora echinospora* erhaltenen Sekundärmetaboliten.<sup>[4]</sup> Im Fall des ursprünglich isolierten Lipiarmycins stellte sich jedoch später heraus, dass es sich dabei um ein 3:1-Gemisch zweier strukturell sehr ähnlicher Makrolide, nämlich Lipiarmycin A3 und Lipiarmycin A4, handelte, deren Konstitution (ohne vollständige stereochemische Zuordnung) 1987 aufgeklärt wurde.<sup>[5]</sup> Die relative und absolute Konfiguration von **1** (aus *Dactylosporangium aurantiacum*) wurde erst 2005 mittels Röntgenstrukturanalyse vollständig bestimmt.<sup>[6]</sup> Darüber



hinaus konnte kürzlich gezeigt werden, dass es sich bei **1** und Lipiarmycin A3 um die gleiche Substanz handelt.<sup>[7]</sup>

Tiacumicin B besteht aus einem hoch ungesättigten 18-gliedrigen Makrolactonring, der durch glykosidische Bindungen mit 4-*O*-Isobutyryl-5-methyl- $\beta$ -D-rhamnose (an C11) bzw. 2-*O*-Methyl- $\beta$ -D-rhamnose (an C20) verknüpft ist. Letztere ist zudem an C4 mit Homodichlororsellinsäure verestert. Das Aglykon enthält vier Stereozentren, davon drei im Makrocyclus sowie eines in der kurzen C17-Seitenkette.

Tiacumicin B ist gegen eine Reihe Gram-positiver Bakterien<sup>[8]</sup> wirksam; außerdem erwies sich die Substanz als aktiv gegen *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[9]</sup> Die antibakterielle Wirkung beruht auf der Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase,<sup>[10]</sup> wobei **1** aber keine Kreuzresistenzen mit Antibiotika vom Rifamycin-Typ aufweist,<sup>[9]</sup> der bis 2011 einzigen Klasse von klinisch eingesetzten RNA-Polymerasehemmern. Infolge seiner geringen oralen Bioverfügbarkeit ist Tiacumicin B (**1**) zwar nicht zur Behandlung von systemischen Infektionen geeignet,<sup>[11]</sup> erweist sich aber gerade deshalb als nützlich bei der Bekämpfung von Pathogenen, deren Verbreitung auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt ist. Von besonderer Bedeutung ist in dieser Hinsicht das opportunistische Bakterium *Clostridium difficile*, das die häufigste Ursache von durchfallmäßigen Nosokomialinfektionen in den Industrienationen darstellt.<sup>[12]</sup> Tiacumicin (**1**) ist seit 2011 unter dem generischen Namen Fidaxomicin zur Behandlung von Infektionen mit *C. difficile* zugelassen (Handelsnamen: Diflicir (EU) und Difidid (USA)).

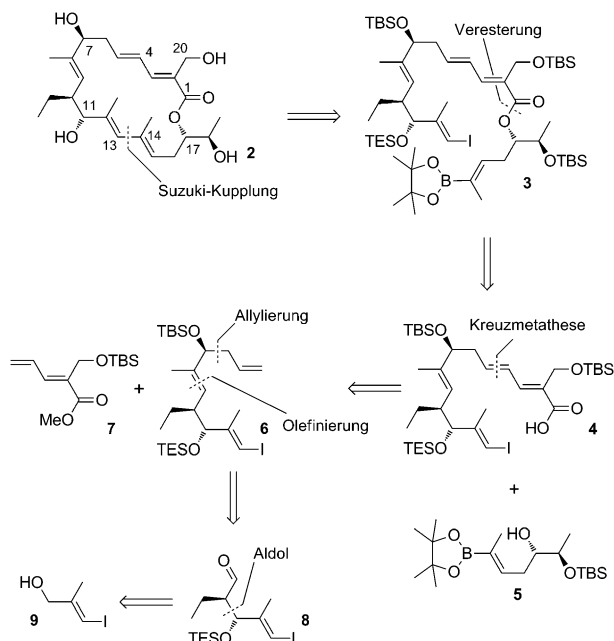
Trotz ihrer faszinierenden Molekülarchitektur und ihres interessanten biologischen Profils wurde bis heute keine Totalsynthese eines Vertreters der Tiacumicin/Clostomicin/Lipiarmycin-Familie (oder der entsprechenden Aglykone) beschrieben. Im Rahmen unserer Forschungsarbeiten zu neuen

[\*] M. Sc. F. Glaus, Prof. K.-H. Altmann  
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich  
Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften  
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, HCI H405  
Vladimir-Prelog-Weg 4, 8093 Zürich (Schweiz)  
E-Mail: karl-heinz.altmann@pharma.ethz.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das FP7-Forschungsrahmenprogramm der EU „More Medicines for Tuberculosis“ (MM4TB) unterstützt (Grant agreement No. 260872). Wir danken Dr. Bernhard Pfeiffer und Leo Betschart für NMR-spektroskopische Messungen, Dr. Michael Wörle, Dr. Nils Trapp und Michael Solar für Röntgenstrukturanalysen sowie Dr. Xiangyang Zhang, Louis Bertschi, Rolf Häfliger und Oswald Greter für massenspektrometrische Messungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409510> zu finden.

Wirkstoffen für die Behandlung der Tuberkulose<sup>[13]</sup> haben wir deshalb die Synthese des Tiacumicin-B-Aglykons (**2**; Schema 1) in Angriff genommen. Diese Arbeiten sollen eine Grundlage für nachfolgende Struktur-Aktivitäts(SAR)-Stu-

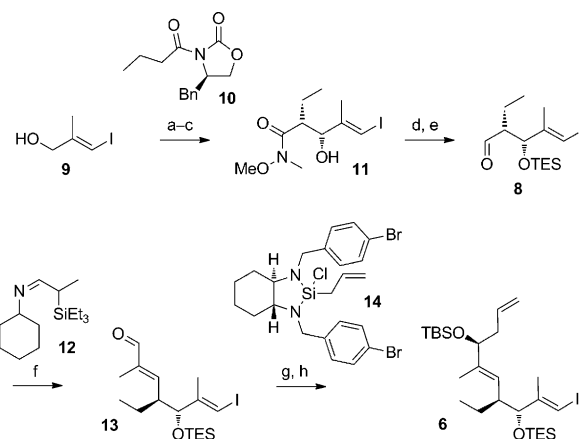


**Schema 1.** Retrosynthese des Tiacumicin-B-Aglykons (**2**). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl.

dien schaffen, die wiederum zur Entdeckung von Tiacumicin-B-Derivaten mit verbesserten biopharmazeutischen Eigenschaften führen könnten.<sup>[14]</sup> Gleichzeitig mit uns haben auch die Forschungsgruppen um Gademann und Zhu in unabhängigen Studien Synthesewege zu **2** bzw. dessen 18*S*-Isomer erarbeitet.<sup>[32]</sup>

Unsere retrosynthetische Analyse von **2** ist in Schema 1 dargelegt. Das zentrale Element unserer Synthesepanung war demnach der Ringschluss zum Makrolacton durch eine Suzuki-Kreuzkupplung. Die hierzu benötigte lineare Vorstufe **3** sollte durch Veresterung der Carbonsäure **4** mit dem Alkohol **5** aufgebaut werden, wobei **4** durch eine Kreuzmetathese zwischen Olefin **6** und Dien **7**<sup>[15]</sup> und anschließende Verseifung der Estergruppe erhalten werden sollte. Zu erwähnen ist hierbei, dass Kreuzmetathesen mit konjugierten Dienen bisher nur spärlich untersucht worden sind (obwohl die Kreuzmetathese als solche in der organischen Synthese breit angewendet wird).<sup>[16]</sup> Das Olefin **6** sollte ausgehend vom bekannten Alkohol **9**<sup>[17]</sup> über eine Reaktionssequenz aus Oxidation, stereoselektiver Aldolreaktion, Olefinierung und stereoselektiver Allylierung hergestellt werden. Um die Synthese von Analoga (oder des Naturstoffs **1**) zu ermöglichen, wurden die Schutzgruppen so gewählt, dass eine schrittweise und selektive Entschützung der Hydroxygruppen an C11 und C20 möglich sein sollte.

Entsprechend unseren Überlegungen begann die Synthese mit der Oxidation des Allylkohols **9** (Schema 2). Da der dabei resultierende Aldehyd leichtflüchtig war, wurde



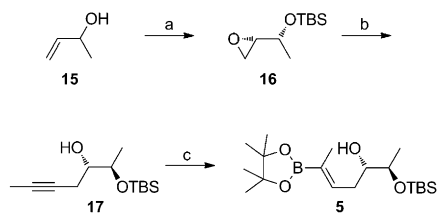
**Schema 2.** a)  $\text{MnO}_2$ , 3 Å MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 75 min; b) **10**,  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2.5 h; dann  $0^\circ\text{C}$ , 1.5 h; dann pH-7-Pufferlösung,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; c)  $\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 53 % (drei Stufen); d) TESCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 30 min, 94 %; e) DIBAL-H, THF,  $-30^\circ\text{C}$ , 1 h; dann  $-20^\circ\text{C}$ , 1 h, 94 %; f) **12**,  $\text{sBuLi}$ , THF,  $-20^\circ\text{C}$ , 2 h; dann  $\text{PhSH}$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 2 h; dann ges. wässr.  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , RT, 4 h, *E/Z* 20:1, 81 % (ca. 95 % Reinheit); g) **14**,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-35^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 30 min; dann  $-20^\circ\text{C}$ , 2.5 h; dann 1 M HCl, RT, 7 min, 83 %, d.r. > 20:1; h) TBSCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 22 h, 93 %. MS = Molekularsieb, OTf = Trifluormethansulfonat, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, THF = Tetrahydrofuran.

dieser nicht isoliert, sondern nach Filtration über ein Kieselguhr-Kissen und vorsichtiger Aufkonzentrierung des Filtrats direkt mit dem Bor-Enolat von **10**<sup>[18]</sup> umgesetzt. Diese Vorgehensweise lieferte das gewünschte *syn*-Aldolprodukt mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (d.r. > 20:1). Die Abtrennung des Aldolprodukts von nicht umgesetztem **10** gestaltete sich jedoch schwierig. Deshalb wurde bei Ansätzen im Gramm-Maßstab nach wässriger Aufarbeitung lediglich über Kieselgel filtriert und das so erhaltene Material anschließend mit  $\text{AlMe}_3/\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$  zum Weinreb-Amid **11** umgesetzt, das deutlich einfacher zu reinigen war (53 % Ausbeute über drei Stufen). Die absolute Konfiguration von **11** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (für Details siehe die Hintergrundinformationen).<sup>[19]</sup> TES-Schutzung der sekundären Hydroxygruppe in **11** und anschließende Reduktion des Weinreb-Amids mit DIBAL-H lieferten den Aldehyd **8**, der dann mittels einer neu entwickelten Variante der Corey-Peterson-Olefinierung in das Enal **13** überführt wurde.<sup>[20]</sup> Dabei wurde, statt der üblichen Trifluoressigsäure, Thiophenol zur Isomerisierung des durch Addition von **12** an **8** und anschließende Eliminierung entstehenden *E/Z*-Gemisches aus Aldiminen verwendet. Die In-situ-Behandlung des anfänglichen Aldimin-Gemisches (*E/Z* ca. 1:3) mit Thiophenol lieferte innerhalb von 2 Stunden *E/Z*-Verhältnisse zwischen 15:1 und 22:1,<sup>[21]</sup> und nach Iminhydrolyse wurde **13** in 81 % Ausbeute und 95 % Reinheit isoliert.

Die Allylierung von **13** mithilfe von Leightons gespanntem Silacyclus **14**<sup>[22]</sup> in Gegenwart von  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>[23]</sup> ermöglichte dann den Aufbau des C7-Stereozentrums (Nummerierung wie im Tiacumicin) mit ausgezeichneter Selektivität (d.r. > 20:1) und in hoher Ausbeute (83 %).<sup>[24]</sup> TBS-Schutzung

der sekundären Hydroxygruppe lieferte schließlich den gewünschten Baustein **6**.

Der Ausgangspunkt zur Synthese von **5** war das But-3-en-2-ol (**15**), das einer kinetischen Racematspaltung nach Sharpless unterworfen wurde (Schema 3);<sup>[25]</sup> die sekundäre

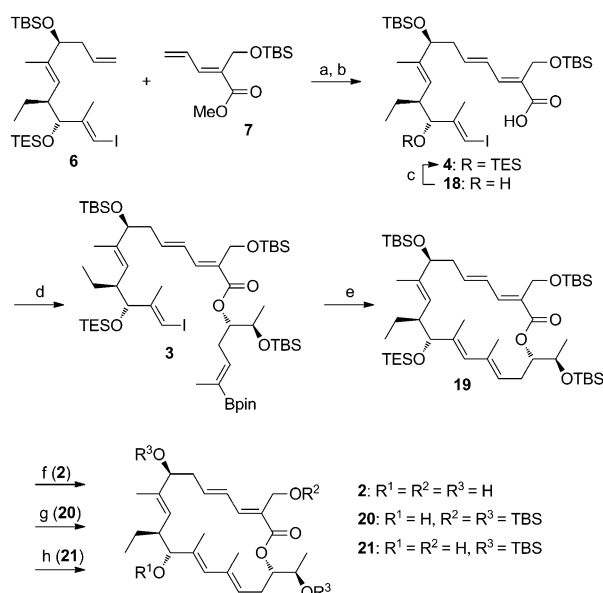


**Scheme 3.** a)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , (–)-DIPT,  $t\text{BuOOH}$  (0.45 Äquiv.), 3 Å MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 39 h; dann TBSCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; dann RT, 16 h, 21 %; b)  $n\text{BuLi}$ , Propin,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 3.5 h, 75 %, 18 % **16** zurückgewonnen; c) Bis(pinakolato)dibor, CuCl (5 Mol-%),  $\text{KOtBu}$  (20 Mol-%),  $\text{PPh}_3$  (6 Mol-%), THF/MeOH, RT, 3.5 h, 79 %. (–)-DIPT = D-(–)-Diisopropyltartrat.

Hydroxygruppe wurde dann in situ als TBS-Ether geschützt, wodurch **16** in 21 % Ausbeute erhalten wurde (zu vergleichen mit einer maximalen Ausbeute von 45 %). Nach der problemlos verlaufenden Öffnung des Epoxidrings mit dem Anion des Propins (75 % Ausbeute) führte dann eine  $\text{Cu}^I$ -katalysierte formale Hydroborierung<sup>[26,27]</sup> mit hervorragender Regio- (>20:1) und Stereoselektivität ( $Z/E > 20:1$ ) zum gewünschten *Z*-Vinylborsäureester **5**, der in 79 % Ausbeute isoliert werden konnte.

Im Hinblick auf die Verknüpfung der oben beschriebenen Fragmente konzentrierten wir uns zunächst auf die Untersuchung der äußerst kritischen Kreuzmetathese zwischen **6** und **7** (Schema 4). Dabei zeigte sich, dass das Dien **7** eine ausgeprägte Neigung zur Homodimerisierung aufwies, und zwar unabhängig von der Wahl des Katalysators (Grubbs I, II und III; Hoveyda-Grubbs I und II sowie Piers-Grubbs II),<sup>[28]</sup> des Lösungsmittels (Toluol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOAc, THF, Dioxan und  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) und der Temperatur ( $0^\circ\text{C}$  bis  $80^\circ\text{C}$ ). Außerdem wurde in allen Fällen eine schnelle Desaktivierung des Katalysators beobachtet. Insgesamt wurden mit dem Grubbs-II- oder dem Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator bessere *E/Z*-Verhältnisse (an C4-C5) sowie höhere Umsätze erzielt als mit Katalysatoren der ersten oder dritten Generation. Die besten Resultate wurden erhalten, wenn Lösungen von **7** und des Hoveyda-Grubbs-II-Katalysators in EtOAc mittels Spritzenpumpen bei Raumtemperatur simultan zu einer Lösung von **6** in EtOAc tropfenweise zugegeben wurden. Diese Vorgehensweise lieferte das Metatheseprodukt in 56 % Ausbeute als nicht trennbares 6.7:1-Gemisch von C4-C5-Doppelbindungsisomeren. Gleichzeitig konnten 27 % des wertvolleren Substrats **6** zurückgewonnen werden.

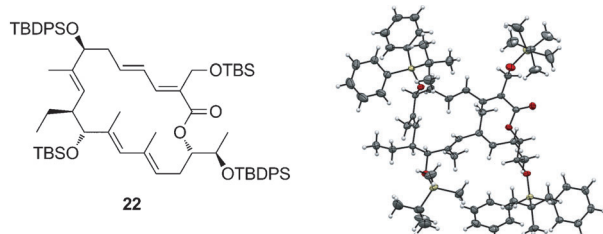
Die Estergruppierung im Metatheseprodukt wurde dann mit LiOH in  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  bei leicht erhöhter Temperatur ( $33^\circ\text{C}$ ) vorsichtig verseift, was die Säure **4** in 69 % Ausbeute lieferte. Isoliert wurde zudem die Hydroxysäure **18** (16 %), die durch Behandlung mit einem Überschuss an TESCl ebenfalls in **4** überführt werden konnte. Die Yamaguchi-Veresterung<sup>[29]</sup> von **4** mit dem Alkohol **5** lieferte dann die benö-



**Scheme 4.** a) Hoveyda-Grubbs-Kat. II (15 Mol-%), EtOAc, RT, 3.5 h, 56 %, *E/Z* 6.7:1 an C4-C5, 27 % **6** zurückgewonnen; b) LiOH,  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  3:1,  $33^\circ\text{C}$ , 48 h, 69 % (**4**), 16 % (**18**); c) 1. TESCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 14 h; 2.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 10 min, 84 % (zwei Stufen); d) **5**, 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{H}_2\text{C}_6\text{COCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP, Toluol, RT, 5.5 h, 81 %; e)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (20 Mol-%), TIOEt, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  3:1, RT, 25 min, 73 %; f)  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h; dann RT, 8 h; dann  $50^\circ\text{C}$ , 86 h, 47 % nach HPLC-Reinigung; g)  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  7:3,  $-15^\circ\text{C}$ , 4 h; dann  $-25^\circ\text{C}$ , 15 h; dann  $-15^\circ\text{C}$ , 7 h, 70 % (**20**), 22 % (**19**); h)  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  6:4,  $-15^\circ\text{C} \rightarrow 5^\circ\text{C}$ , 2 h; dann  $5^\circ\text{C}$ , 5 h, dann  $15^\circ\text{C}$ , 27 h, 54 %. Bpin = Pinakolatobor, DMAP = 4-Dimethylamino-pyridin.

tigte Vorstufe (**3**) für die geplante Suzuki-Kreuzkupplung in 81 % Ausbeute. Um den Ringschluss zum Makrocyclus herbeizuführen, wurde bei Raumtemperatur TIOEt tropfenweise zu einer Lösung von **3** und  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben.<sup>[30]</sup> Diese Bedingungen führten zu einer bemerkenswert schnellen Reaktion (vollständiger Umsatz in weniger als 30 Minuten) und ergaben das Makrolacton **19** in 73 % Ausbeute als *E/Z*-Gemisch (9.5:1) von C4-C5-Doppelbindungsisomeren.<sup>[31]</sup>

Zwar war das Makrolacton **19** nicht kristallin, Kristalle konnten jedoch für eine leicht verschieden geschützte Variante, nämlich Verbindung **22**, erhalten werden. Die für diese Substanz erhaltene Kristallstruktur (Abbildung 1)<sup>[19]</sup> beweist



**Abbildung 1.** Strukturformel und ORTEP-Repräsentation von **22**. Ellipsoide umfassen 50 % der Elektronendichte; Fehlordenungen wurden weggelassen (für Details siehe die Hintergrundinformationen). TBDSO = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

die korrekte Konfiguration aller Stereozentren und Doppelbindungen. Diese Schlussfolgerung lässt sich ohne weiteres auf **19** übertragen, da **22**, mit Ausnahme der Schützungs-schritte, über die gleiche Reaktionssequenz aus **9** hergestellt wurde wie **19**. Die komplette Entschützung von **19** wurde durch Behandlung mit  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$  bei  $50^\circ\text{C}$  erreicht, wodurch **2** nach Reinigung mittels präparativer HPLC in 47% Ausbeute erhalten wurde.<sup>[31]</sup> Wurde die Reaktion bei  $-15^\circ\text{C}$  statt  $50^\circ\text{C}$  durchgeführt, so führte die selektive Spaltung des sekundären TES-Ethers zum partiell geschützten Makrolacton **20**; bei  $15^\circ\text{C}$  wurden der TES-Ether wie auch der primäre TBS-Ether simultan gespalten, was zum Diether **21** führt. Sowohl **20** als auch **21** können als Vorstufen für die Synthese von Tiacumicin B (**1**) und von Tiacumicin-Analoga dienen.

Zusammenfassend haben wir eine effiziente Strategie zur Synthese des Aglykons von Tiacumicin B entwickelt. Die längste lineare Sequenz der Synthese führt über zwölf Stufen vom Alkohol **9** zum vollständig geschützten Aglykon **19**. Schlüsselschritte sind dabei eine neuentwickelte Variante der Corey-Peterson-Olefinierung in der Synthese des  $E$ - $\alpha$ -Methyl- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **13**, eine Kreuzmetathese zwischen **6** und **7** sowie eine hocheffiziente TIOEt-vermittelte Suzuki-Kupplung als Ringschlussreaktion. Die hier beschriebene Synthesestrategie dient uns nun als Grundlage für die Synthese von Tiacumicin-Analoga für SAR-Studien.

Eingegangen am 26. September 2014

Online veröffentlicht am 15. Dezember 2014

**Stichwörter:** Corey-Peterson-Olefinierung · Makrolide · Suzuki-Kupplung · Tiacumicin · Totalsynthesen

- [1] a) R. J. Theriault, J. P. Karwowski, M. Jackson, R. L. Girolami, G. N. Sunga, C. M. Vojtko, L. J. Coen, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 567–574; b) J. E. Hochlowski, S. J. Swanson, L. M. Ranfranz, D. N. Whittern, A. M. Buko, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 575–588.
- [2] Für eine Übersichtsarbeit zu Tiacumicinen, siehe: W. Erb, J. Zhu, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 161–174.
- [3] a) F. Parenti, H. Pagani, G. Beretta, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 247–252; b) C. Coronelli, R. J. White, G. C. Lancini, F. Parenti, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 253–259; c) S. Sergio, G. Pirali, R. White, F. Parenti, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 543–549.
- [4] a) S. Ōmura, N. Imamura, R. Ōiwa, H. Kuga, R. Iwata, R. Masuma, Y. Iwai, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1407–1412; b) Y. Takahashi, Y. Iwai, S. Ōmura, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1413–1418.
- [5] a) A. Arnone, G. Nasini, B. Cavalleri, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1353–1359; b) E. Martinelli, L. Faniuolo, G. Tuan, G. Gallo, B. Cavalleri, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1312–1322.
- [6] Y.-K. Shue, F. K. Babakhani, F. W. Okumu, P. S. Sears, S. L. Miller-Shangle, R. B. Walsh, PCT Anmeldung WO 2005/112990 A2, **2005**; vergleiche auch PCT-Anmeldung WO 2006/085838 A1, **2006** und US-Patentanmeldung US 2008/0269145 A1, **2008**.
- [7] A. Bedeschi, P. Fonte, G. Fronza, C. Fuganti, S. Serra, *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 237–240.
- [8] E. J. C. Goldstein, F. Babakhani, D. M. Citron, *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *55*, S143–S148.
- [9] M. Kurabachew, S. H. J. Lu, P. Krastel, E. K. Schmitt, B. L. Suresh, A. Goh, J. E. Knox, N. L. Ma, J. Jiricek, D. Beer, M. Cynamon, F. Petersen, V. Dartois, T. Keller, T. Dick, V. K. Sambandamurthy, *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 713–719.
- [10] I. Artsimovitch, J. Seddon, P. Sears, *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *55*, S127–S131. Die Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase durch Strukturen vom Tiacumicin-Typ wurde erstmals für das 3:1-Gemisch aus Tiacumicin B (Lipiamycin A3) und Lipiamycin A4 gezeigt; siehe Lit. [3c].
- [11] P. Sears, D. W. Crook, T. J. Louie, M. A. Miller, K. Weiss, *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *55*, S116–S120.
- [12] a) J. Lucado, C. Gould, A. Elixhauser, HCUP Statistical Brief #124, **2012**, <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb124.pdf> (abgerufen im August **2014**); b) M. J. T. Crobach, O. M. Dekkers, M. H. Wilcox, E. J. Kuijper, *Clin. Microbiol. Infect.* **2009**, *15*, 1053–1066.
- [13] a) F. Glaus, K.-H. Altmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3405–3409; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3461–3465; b) O. P. Horlacher, R. C. Hartkoorn, S. T. Cole, K.-H. Altmann, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 264–268; c) R. C. Hartkoorn, F. Pojer, J. A. Read, H. Gingell, J. Neres, O. P. Horlacher, K.-H. Altmann, S. T. Cole, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 96–98.
- [14] Sämtliche bisher verfügbaren SAR-Daten für Tiacumicine wurden entweder für natürliche Strukturvarianten oder für Analoga, die durch „metabolic engineering“ zugänglich sind, erhalten: a) J. E. Hochlowski, M. Jackson, R. R. Rasmussen, A. M. Buko, J. J. Clement, D. N. Whittern, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 201–205; b) Y. Xiao, S. Li, S. Niu, L. Ma, G. Zhang, H. Zhang, G. Zhang, J. Ju, C. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1092–1105; c) S. Niu, T. Hu, S. Li, Y. Xiao, L. Ma, G. Zhang, H. Zhang, X. Yang, J. Ju, C. Zhang, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1740–1748. Siehe auch Lit. [1a].
- [15] Die Synthese einer TIPS-geschützten Variante dieses Diens wurde in der Literatur beschrieben: A. B. Charette, B. Côté, S. Monroc, S. Prescott, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6888–6894, zit. Lit.
- [16] Eine Übersichtsarbeit: A. Wojtkielewicz, *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 43–66.
- [17] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 47–65.
- [18] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [19] CCDC-1025575 (**22**) und CCDC-1025576 (**11**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [20] a) E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 7–10; b) R. H. Schlessinger, M. A. Poss, S. Richardson, P. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2391–2394; c) R. Desmond, S. G. Mills, R. P. Volante, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3895–3898.
- [21] Die TFA-vermittelte Isomerisierung des aus der Reaktion von **8** und **12** hervorgehenden Aldimingemischs wurde nicht untersucht, da diese Methode in vorgängigen Experimenten mit einer TBS-geschützten Variante von **8** nur mäßige  $E/Z$ -Verhältnisse zwischen 3:1 und 5:1 lieferte; zudem war die Reaktion langsam, was zur Bildung von (nicht identifizierten) Nebenprodukten führte.
- [22] K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946–948; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 976–978.
- [23] H. Kim, S. Ho, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6517–6520.
- [24] Die absolute Konfiguration des neugebildeten Stereozentrums wurde mittels Mosher-Ester-Analyse gemäß des in der nachfolgenden Referenz beschriebenen Protokolls sichergestellt: T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451–2458.
- [25] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, B. K. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [26] M. J. Hesse, C. P. Butts, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12444–12448; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12612–12616.



- [27] A. L. Moure, R. Gómez Arrayás, D. J. Cárdenas, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219–7222.
- [28] A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251.
- [29] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [30] S. A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691–2694.
- [31] Das C4-C5-Z-Isomer geht auf das in der Kreuzmetathese gebildete Nebenisomer zurück. Bei Verwendung eines entsprechenden Lösungsmittelgemischs (siehe die Hintergrundinformationen) konnten die Isomere mittels Kieselgelchromatographie partiell getrennt werden. Dabei wurden nur Fraktionen gesammelt, die ausschließlich **19** enthielten; eine vollständige Reinigung des gesamten Materials durch wiederholte Chromatographie wurde nicht angestrebt. Alle Entschützungsreaktionen wurden mit reinem **19** durchgeführt.
- [32] H. Miyatake-Onozabal, E. Kaufmann, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 1933–1936; *Angew. Chem.*, **2015**, *127*, 1953–1956; W. Erb, J.-M. Grassot, D. Linder, L. Neuville, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 1929–1932; *Angew. Chem.*, **2015**, *127*, 1949–1952.