



Totalsynthese des geschützten Aglycons von Fidaxomicin (Tiacumicin B, Lipiarmycin A3)**

Hideki Miyatake-Ondozabal, Elias Kaufmann und Karl Gademann*

Abstract: Fidaxomicin, auch Tiacumicin B oder Lipiarmycin A3 genannt, ist ein neuartiges makrocyclisches Antibiotikum, das klinisch gegen *Clostridium difficile*-Infektionen eingesetzt wird. Dieser Naturstoff zeigt zudem eine exzellente Aktivität gegen multiresistente Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*. Trotz dieses attraktiven biologischen Profils gab es bisher noch keine Berichte über eine Totalsynthese. Hier berichten wir über die enantioselektive Synthese des zentralen 18-gliedrigen Makrolactons von Fidaxomicin. Die Schlüsselschritte der Synthese sind eine Ringschlussmetathese zwischen einem terminalen Olefin und einem Dienoat, eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion und eine Stille-Kupplung zweier sterisch anspruchsvoller Substrate. Der Ansatz beruht auf drei mittelgroßen Fragmenten, was eine flexible und gleichzeitig konvergente Syntheseroute ermöglicht.

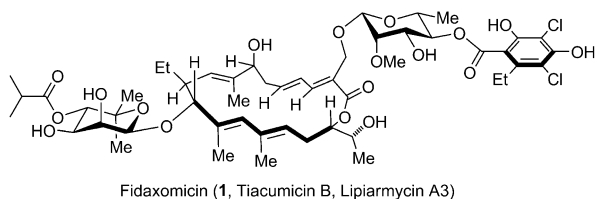
Tuberkulose (TB) gilt – wieweit behandelbar – immer noch als großes Problem im Gesundheitswesen.^[1] Jedes Jahr gibt es ca. neun Millionen neue Erkrankungen, woraus geschätzte zwei Millionen Todesfälle resultieren.^[2] Da sich resistente Formen immer stärker ausbreiten, versagen derzeit genutzte Medikamente, wie zum Beispiel die Antibiotika Rifampicin oder Isoniazid, immer öfter.^[3] Daher ist die Entwicklung alternativer Wirkstoffe gegen *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) eine wichtige Aufgabe in der medizinischen Forschung. In diesem Zusammenhang wurden wir auf Fidaxomicin (**1**; Tiacumicin B, Lipiarmycin A3)^[4] aufmerksam, das einen RNS-Polymerase-Hemmer mit vielversprechender

Aktivität gegen MTB darstellt.^[1] Dieses komplexe 18-gliedrige Makrolid mit mehreren stereogenen Zentren ist ein attraktives Synthesziel, wozu auch ungewöhnliche Kohlenhydrateinheiten und eine chlorierte, vollständig substituierte Resorcinoleinheit beitragen. Bedauerlicherweise eignet sich der Naturstoff wegen seiner geringen biologischen Verfügbarkeit und Instabilität im saurem Milieu nicht zur therapeutischen Behandlung von MTB.^[5] Die Modifizierung der Struktur entweder über Semi- oder Totalsynthese könnte somit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung des pharmakokinetischen Profils leisten.

Fidaxomicin wurde von Optimer Pharmaceuticals in 2011 zur klinischen Behandlung einer anderen Infektionskrankheit (*Clostridium difficile*) lanciert.^[6] Dort erzielt Fidaxomicin vergleichbare Erholungsraten wie Vancomycin, jedoch mit weniger Nebenwirkungen und einer geringeren Wiedererkrankungsrate. Da das Potenzial für ein Therapeutikum gegeben ist, entschlossen wir uns, eine effiziente und konvergente Totalsynthese für Fidaxomicin (**1**) zu entwickeln und somit den Zugang zu strukturell diversen Derivaten mit verbesserter Pharmakokinetik für die Behandlung von TB zu ermöglichen. Es ist erstaunlich, dass seit seiner ersten Isolierung durch Fermentation von *Actinoplanes deccanensis* im Jahre 1975 und trotz seiner klinischen Anwendung als Pharmazeutikum bislang noch keine Totalsynthese für **1** publiziert wurde.^[7] Bisher sind Synthesestudien zum zentralen Aglycon (in einer Doktorarbeit^[8]), zu den Monosacchariden^[9,10] und zu der Resorcinoleinheit^[11] beschrieben worden. Unabhängige und zeitgleiche Synthesen des Fidaxomicin-Makrolactons und eines vermeintlichen Lipiarmycin-Aglycons wurden durch die Forschungsgruppen von Altmann und Zhu durchgeführt.^[12]

Hier berichten wir über die erfolgreiche Synthese des zentralen Aglycons von Fidaxomicin (**1**), die eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR), eine Stille-Kupplung, eine Yamaguchi-Veresterung sowie eine Ringschlussmetathese (RCM) umfasst. Wir haben eine relativ kurze und konvergente Syntheseroute zum Makrocyclus **2** entwickelt, die das Vinylidiod **3**, das Vinylstannan **4** und die zweifach ungesättigte Carbonsäure **5** als Bausteine nutzt (Schema 1).

Die Synthese begann mit der Herstellung des Silylketen-N,O-acetals **7** durch eine γ -Deprotonierung und O-*tert*-Butyldimethylsilylierung des bekannten Ausgangsmaterials **6** (Schema 2).^[13] Anschließend wurde eine *anti*-selektive VMAR zwischen **7** und frisch hergestelltem (*E*)-3-Iod-2-methylacrylaldehyd mit TiCl_4 als Lewis-Säure durchgeführt. Unsere Optimierungsversuche zeigten, dass eine erhöhte Reaktionskonzentration bessere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten ergab (47 %, d.r. > 20:1; 35 % Rückgewinnung der desilylierten Ausgangsverbindung **6**). Unseres Wissens

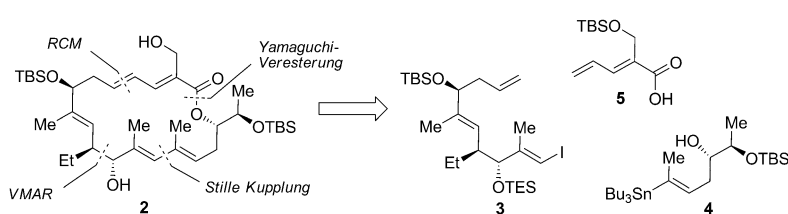


Fidaxomicin (**1**, Tiacumicin B, Lipiarmycin A3)

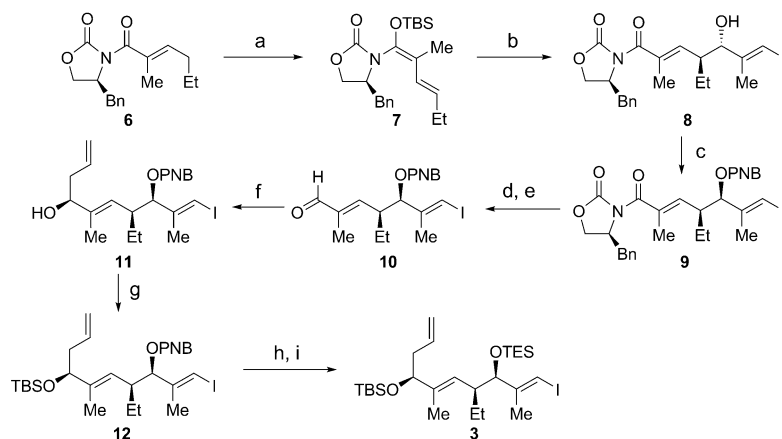
[*] Dr. H. Miyatake-Ondozabal, E. Kaufmann, Prof. Dr. K. Gademann
Department Chemie, Universität Basel
St. Johannis-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)
E-Mail: karl.gademann@unibas.ch
Homepage: <http://www.chemie.unibas.ch/~gademann>

[**] Wir bedanken uns für finanzielle Unterstützung durch den Latsis-Preis (an K.G.) und den Novartis Early Career Award (an K.G.). Wir danken Christian Fischer für die tatkräftige technische Unterstützung, Priv.-Doz. Dr. D. Häussinger für NMR-spektroskopische Messungen und Dr. M. Neuburger für Röntgenstrukturanalysen. Diese Publikation wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds als Teil des NFS Molecular Systems Engineering unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409464> zu finden.



Schema 1. Retrosynthetische Analyse des Makrolactons **2**.



Schema 2. Synthese des Vinyljodid-Fragments **3**. a) NaHMDS, THF, -78°C ; dann TBSCl, 97%; b) (E)-3-Iod-2-methylacrylaldehyd, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C bis -30°C , 47%, d.r. > 20:1; c) *para*-Nitrobenzoesäure, DEAD, PPh_3 , THF, 0°C , 78%; d) NaBH_4 , THF/ H_2O ; e) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 76% (2 Stufen); f) (–)-Ipc₂B(Allyl), Et_2O , -78°C dann wässr. NaBO_3 , 70%, d.r. = 20:1; g) TBSCl, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 93%; h) K_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; i) TBSCl, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 95% (2 Stufen). DEAD: Diethylazodicarboxylat, HMDS: Hexamethyldisilazan, Ipc: Isopinocampheyl, PNB: *para*-Nitrobenzyl, TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl, TES: Triethylsilyl, THF: Tetrahydrofuran.

handelt es sich bei dieser VMAR nach Kobayashi et al.^[14] um das erste Beispiel, in dem ein anderer Substituent (Ethyl in diesem Fall) anstelle des üblichen Methylrests verwendet wurde. Um die gewünschte *syn*-Konfiguration zu erhalten, wurde dann eine Mitsunobu-Inversion zum Ester **9** mit 78 % Ausbeute durchgeführt.^[15] Das Evans-Auxiliar^[16a] wurde selektiv, ohne den PNB-Ester zu reduzieren, abgespalten,^[16b] und die anschließende allylische Oxidation mittels MnO_2 lieferte den α,β -ungesättigten Aldehyd **10** in 76 % Ausbeute über zwei Stufen. Eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse des entsprechenden Vinylbromid-Derivats bestätigte die absolute Konfiguration des Produkts. Im nächsten Schritt folgte eine Brown-Allylierung des Aldehyds **10** mit (–)-Allyldiisopinocampheylboran,^[17] die eine hohe Diastereoselektivität von 20:1 und eine Ausbeute von 70 % ergab. Der Allylalkohol **11** wurde anschließend TBS-geschützt, um den Silylether **12** (93 %) zu erhalten. Es stellte sich heraus, dass der Schutzgruppenwechsel vom Benzylester zum Silylether (95 % über zwei Stufen) essenziell für eine erfolgreiche Durchführung der darauffolgenden Kreuzkupplung ist.

Das „südliche“ Fragment des Makrolactons war in drei Synthesestufen zugänglich (Schema 3). Im ersten Schritt wurde der bekannte chirale Epoxyalkohol **13**, der über eine kinetische Racematspaltung mittels Sharpless-Epoxidierung von 3-Buten-2-ol erhalten wurde,^[18] in einer Silylverethe-

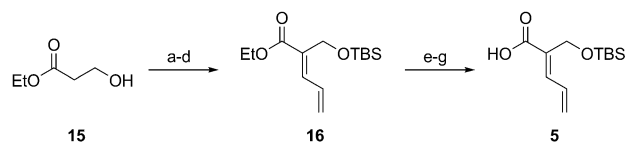
rung^[19] umgesetzt (93 %, e.r. > 99:1). Eine regioselektive Epoxidöffnung^[20] mit Propinylolithium und Bortrifluoretherat, gefolgt von einer Pd-katalysierten Hydrostannylierung, führte zum gewünschten sekundären Alkohol **4** mit einer Ausbeute von 46 % über zwei Stufen. Die Ausbeute fiel eher niedrig aus, da die Bildung des unerwünschten Regioisomers während der Hydrostannylierung nicht verhindert werden konnte. Andere Methoden wie die Hydrozircornierung^[21] und Stannancuprierung^[22] blieben erfolglos und führten zu komplexen Produktgemischen.

Die ungesättigte Carbonsäure **5** als letztes Fragment bildet den „östlichen“ Teil des Makrolactons (Schema 4). Im ersten Schritt wurde das kommerziell erhältliche 3-Hydroxypropanoat (**15**) mit einem Überschuss an Lithiumdiisopropylamid deprotoniert, um es dann mit Acrolein zum entsprechenden Aldolprodukt umzusetzen. Nun wurde eine monoselektive *tert*-Butyldimethylsilylierung mithilfe von Dimethylzinndichlorid,^[23] anschließender Acetylierung, gefolgt von einer basenkatalysierten E_{1cb} -Eliminierung durchgeführt, um so das Dienoat **16** mit 54 % Ausbeute über vier Schritte zu erhalten (d.r. = 5.5:1). Da normale Hydrolysebedingungen zur Desilylierung von **16** führten, wurde eine formale Hydrolyse (DIBAH-Reduktion, allylische und Lindgren-Pinnick-Oxidation) zur Säure **5** durchgeführt (70 % über drei Stufen).

Nachdem die benötigten drei Fragmente **3**, **4** und **5** hergestellt waren, konzentrierten wir uns zunächst auf die Stille-Kupplung. Wie zu erwarten war, stellte diese Kupplung mit den sterisch anspruchsvollen Reaktions-

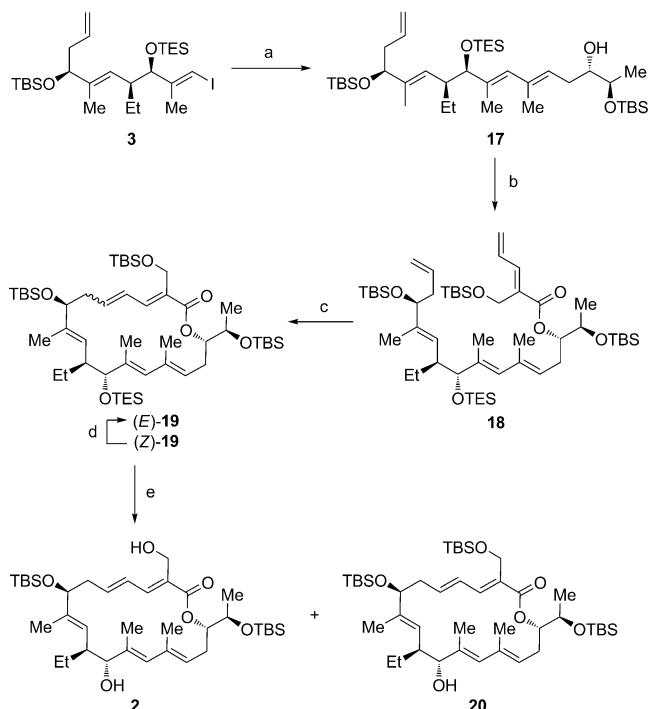


Schema 3. Synthese des Vinylstannan-Fragments **4**. a) TBSCl, Imid, CH_2Cl_2 , 93%; b) Propin, $n\text{BuLi}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, -78°C bis 0°C , 90%; c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PCy_3 , Bu_3SnH , Hexan, 51%. Imid: Imidazol, Cy: Cyclohexyl.



Schema 4. Synthese des Carbonsäure-Fragments **5**. a) LDA (3.5 Äquiv.), THF, -78°C ; dann Acrolein, -78°C ; b) Me_2SnCl_2 (10 Mol-%), TBSCl, Et_3N , 75% (2 Stufen); c) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; d) DBU, CH_2Cl_2 , 72% (2 Stufen), *E/Z* = 5.5:1; e) DIBAH, CH_2Cl_2 , -10°C ; f) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; g) NaClO_2 , KH_2PO_4 , 2-Methyl-2-buten, $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 70% (3 Stufen). LDA: Lithiumdiisopropylamid, DBU: 1,8-Diazabicycloundec-7-en, DIBAH: Diisobutylaluminiumhydrid, DMAP: 4-Dimethylaminopyridin.

partnern (Stannan und Vinylidiod) eine Herausforderung dar. Durch eine umfangreiche Evaluierung konnten wir optimierte Reaktionsbedingungen identifizieren: Eine Kombination von Kupferthiophen-2-carboxylat (CuTC),^[24] [Pd(PPh₃)₄] und Tetrabutylammoniumdiphenylphosphonat^[25] ergab das Dien in guter Ausbeute von 77 % (Schema 5). Die



Schema 5. Synthese des doppelt silylgeschützten Aglycons **2**. a) **4**, CuTC, [Pd(PPh₃)₄], [Bu₄N]⁺[Ph₂PO₂]⁻, DMF, 77%; b) **5**, Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, DMAP, PhMe, 86%; c) Grubbs-II-Kat. (15 Mol-%), PhMe, 40 °C (Mikrowellenbestrahlung), 10 min, *E/Z* = 2:3; dann 100 °C, 18 h, *E/Z* = 2:1, 90%; d) Grubbs-II-Kat. (15 Mol-%), PhMe, 100 °C, 18 h, *E/Z* = 2:1, 92%; e) 3 HF-Et₃N, THF/MeCN 1:1, 0 °C bis 23 °C, **2**: 65 %, **20**: 32 %. CuTC: Kupfer(I)-Thiophen-2-carboxylat, DMF: Dimethylformamid.

einzigste signifikante Nebenreaktion in dieser Kreuzkupplung war die Dimerisierung des Vinylidiods (**3**, ca. 10 %). Diese ungewöhnlichen, wiewohl effektiven Reaktionsbedingungen wurden von Fürstner und Mitarbeitern entwickelt und bewährten sich schon in einer Reihe von Kreuzkupplungen mit sterisch anspruchsvollen Substraten.^[26] Der resultierende sekundäre Alkohol **17** konnte dann mit der ungesättigten Carbonsäure **5** durch eine Yamaguchi-Veresterung zum Ester **18** in sehr guter Ausbeute (86 %) umgesetzt werden. Die anschließende Ringschlussmetathese des Olefins **18** verlief mit dem Grubbs-II-Katalysator (15 Mol-%) glatt und ergab ein *E/Z*-Gemisch der Makrocyclen mit einer Ausbeute von 90 %. Es zeigte sich, dass die Initiierung und Umsetzung der Reaktion extrem schnell ist und sogar bei Raumtemperatur gelingt, wenn auch in diesem Fall nur das *Z*-Isomer **19** gebildet wurde. Bei einer Temperatur von 40 °C ist die Umsetzung nach 10 Minuten bereits abgeschlossen (*E/Z* = 2:3), und das Isomerenverhältnis konnte durch Isomerisierung bei erhöhter Temperatur weiter auf 2:1 zugunsten von (*E*)-**19** verbessert

werden. Interessanterweise fand die Isomerisierung in Abwesenheit des Katalysators nicht statt, was vermuten lässt, dass das thermodynamische Gleichgewicht über Ringöffnungs- und Ringschluss-Mechanismen erreicht wird. Die beiden Isomere ließen sich durch Säulenchromatographie trennen, was eine weitere Isomerisierung des *Z*-Isomers ermöglichte, und somit eine Ausbeute von 80 % an *E*-Isomer **19** nach einmaligem Rezyklisieren erreicht wurde.

Zum Schluss wurden die TES- und primäre TBS-Schutzgruppe mittels Triethylamin-Trihydrogenfluorid mit 65 % Ausbeute selektiv abgespalten. Um die Entschützung der beiden sekundären TBS-Schutzgruppen zu verhindern, wurde die Reaktion nach einer bestimmten Zeit abgebrochen. So konnte das TES-entschützte Intermediat **20** (32 %) isoliert und anschließend weiter zum gewünschten Diol **2** umgesetzt werden. Da das Aglycon **2** die gewünschten freien Hydroxygruppen für die nachfolgenden Glykosidierungen trägt, erfüllt es alle Anforderungen als wichtiges Intermediat für die Fertigstellung der Totalsynthese.

Hier haben wir die Synthese des geschützten Aglycons von Fidaxomicin (**1**) vorgestellt. Der gewünschte Makrocyclus **2** konnte erfolgreich in 14 Stufen (längste lineare Sequenz) unter Verwendung von drei Hauptfragmenten hergestellt werden. Die Syntheseroute ermöglicht durch ihre Flexibilität viel Spielraum für die Herstellung interessanter Derivate. Herausstechende Merkmale dieser Synthese sind die RCM zwischen einem terminalen Olefin und einem Dienoat zur Makrocyclisierung, eine diastereoselektive VMAR und eine Stille-Kupplung sterisch gehinderter Substrate. Die Fertigstellung der Totalsynthese des Naturstoffs mit den zugehörigen Synthesen der Noviose, Rhamnose und des Resorcinol-Bausteins ist zurzeit in unseren Laboratorien im Gange.

Eingegangen am 25. September 2014

Online veröffentlicht am 27. November 2014

Stichwörter: Antibiotika · Kreuzkupplungen · Naturstoffe · Stereoselektive Synthesen

- [1] 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. P. V. Dartois, T. Keller, T. Dick, V. K. Sambandamurthy, *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, 62, 713–719.
- [2] M. Zignol, M. S. Hosseini, A. Wright, C. L. Weezenbeek, P. Nunn, C. J. Watt, B. G. Williams, C. Dye, *J. Infect. Dis.* **2006**, 194, 479–485.
- [3] A. Tupin, M. Gualtieri, J.-P. Leonetti, K. Brodolin, *The EMBO J.* **2010**, 29, 2527–2537.
- [4] Für eine ausführlich Zusammenfassung der Chemie und Biologie von Tiacumicin: W. Erb, J. Zhu, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 161–174; zur Identität von Lipiarmycin A3 und Tiacumicin B, siehe A. Bedeschi, P. Fonte, G. Fronza, C. Fuganti, S. Serra, *Nat. Prod. Commun.* **2014**, 9, 237–240.
- [5] K. Traynor, *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **2011**, 68, 1276–1277.
- [6] A. A. Venugopal, S. Johnson, *Clin. Infect. Dis.* **2012**, 54, 568–574.
- [7] a) F. Parenti, H. Pagani, G. Beretta, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 247–252; b) C. Coronelli, J. R. White, C. G. Lancini, F. Parenti, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 253–259; c) C. Coronelli, F. Parenti, R. White, H. Pagani (Gruppo Lepetit), GB 1458512, **1973**.

- [8] „Approche vers la synthèse totale de la Lipiarmycine A3“: W. Erb, Dissertation, Université de Paris-Sud XI, Frankreich, **2010**.
- [9] Für eine Synthese der 2-O-Methyl-D-rhamnose, siehe: a) A. Lipták, *Carbohydr. Res.* **1982**, *107*, 300–302; b) A. Lipták, I. Czégény, J. Harangi, P. Nánási, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 327–331.
- [10] Für eine Synthese der Noviose, siehe: a) A. Klemer, M. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 221–225; b) E. Walton (Merck & Co), US 2938900, **1960**.
- [11] Für Synthesestudien des Resorcyllates: a) M. Alexy, H.-D. Scharf, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1363–1364.
- [12] a) F. Glaus, K.-H. Altmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1937–1940; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1957–1961; b) 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.
- [13] a) K. Ohata, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 920–936; b) D. J. Ager, D. R. Allen, D. R. Schaad, *Synthesis* **1996**, 1283–1285.
- [14] a) S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604–13605; für Anwendungen dieser Methode in der Naturstoffsynthese, siehe: b) S. Hosokawa, T. Ogura, H. Togashi, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 333–337; c) K. Tatsuta, S. Hosokawa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4707–4729; d) M. Yamaoka, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 287–289; e) A. Schmauder, L. Sibley, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4328–4336; f) I. Paterson, J. S. B. Kan, J. Gibson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3724–3727; g) R. Matsui, K. Seto, Y. Sato, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 680–683; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 706–709; h) K. Fujita, R. Matsui, T. Suzuki, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7271–7274; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7383–7386; eine Übersicht zur VMAR in der Naturstoffsynthese: M. Kalesse, M. Cordes, G. Symkenberg, H.-H. Lu, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 563–594.
- [15] Eine Mitsunobu-Reaktion mit einem ähnlichen Substrat: K. Kobayashi, Y. Fujii, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 900–903.
- [16] a) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77–80; b) A. Schmauder, S. Müller, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6263–6269.
- [17] a) H. C. Brown, M. C. Desai, K. P. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065–5069; b) H. C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945–947; c) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 319–320; d) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570–1576; e) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404; Anwendungen der Brown-Allylierung mit ähnlichen Substraten, siehe: f) K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 84–87; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120–2153; g) J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Gardelli, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234; h) P. V. Ramachandran, T. E. Burghardt, M. V. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2329–2331.
- [18] a) J. D. White, M. Kang, B. G. Sheldon, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4539–4542; b) X. Li, U. H. Manjunatha, M. B. Goodwin, J. E. Knox, C. A. Lipinski, T. H. Keller, C. E. Barry, C. S. Dowd, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2256–2262.
- [19] R. M. Hindupur, B. Panicker, M. Valluri, M. A. Avery, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7341–7344.
- [20] Für Beispiele ähnlicher Epoxidöffnungen, siehe: a) K. C. O'Brien, E. A. Colby, T. F. Jamison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6243–6248; b) S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5048–5049.
- [21] Für Beispiele zur Hydrostannylierung, siehe: a) I. Shiina, H. Oshiumi, M. Hashizume, Y. Yamai, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 543–547; b) M. Kalesse, M. Quitschalle, C. P. Khandavalli, A. Saeed, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3107–3109; c) P. T. O'Sullivan, W. Buhr, M. A. M. Fuhry, J. R. Harrison, J. E. Davies, N. Feeder, D. R. Marshall, J. W. Burton, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2194–2207; d) F. Song, S. Fidanze, A. B. Benowitz, Y. Kishi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5739–5753.
- [22] J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780.
- [23] T. Takeichi, M. Kuriyama, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6646–6648.
- [24] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748–2749.
- [25] a) J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376–12377; b) A. B. Smith, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942–10953; c) T. B. Durham, N. Blanchard, B. M. Savall, N. A. Powel, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9307–9317.
- [26] a) A. Fürstner, C. Nevado, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, M. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5837–5842; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5969–5974; b) A. Fürstner, C. Nevado, M. Waser, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, E. Moulin, O. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9150–9161; c) A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875; d) A. Fürstner, J. Ackerstaff, *Chem. Commun.* **2008**, 2870–2872; e) A. Fürstner, C. L. Bouchez, L. Morency, J.-A. Funel, V. Liepins, F.-H. Porée, R. Gilmour, D. Laurich, F. Beaufils, M. Tamiya, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3983–4010.
- [27] „Yamaguchi esterification“: N. M. Ahmad in *Name Reactions for Functional Group Transformations* (Hrsg.: J. J. Li, E. J. Corey), Wiley, Hoboken, NJ, **2007**, S. 545–550.
- [28] Für Anwendungen der RCM zur Makrocyclisierung in Naturstoffsynthesen, siehe: a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; b) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; für eine ähnliche RCM in einer Totalsynthese, siehe: S. Barluenga, P. Lopez, E. Moulin, M. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3467–3470; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3549–3552.