

Wir haben gezeigt, dass die Ringerweiterung von Phenylcarben zu Cycloheptatetraen führt. Cycloheptatetraen ist wochenlang bei Raumtemperatur stabil, wenn seine Dimerisierung durch Incarcerierung verhindert wird. Dies beweist eindeutig die Überlegenheit von inneren Phasen für die Untersuchung von hochgespannten Reaktionsintermediaten. Durch diese Methode sollten sich die Enantiomerisierungsbarriere von **1** messen und aus Isotopenverteilungsstudien mechanistische Schlüsse ziehen lassen.

Eingegangen am 2. August 1999 [Z13812]

- [1] R. P. Johnson, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1111–1124.
- [2] S. Matzinger, T. Bally, E. V. Patterson, R. J. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1535–1542, zit. Lit.
- [3] a) P. R. West, O. L. Chapman, J.-P. LeRoux, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1779–1782; b) R. J. McMahon, C. J. Abelt, O. L. Chapman, J. W. Johnson, C. L. Kreil, J.-P. LeRoux, A. M. Mooring, P. R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2459.
- [4] a) J. W. Harris, W. M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7329–7333; b) W. Kirmse, K. Loosen, H.-D. Sluma, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5935–5937; c) W. Kirmse, H.-D. Sluma, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 763–767.
- [5] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Großbritannien, **1994**; b) R. Warmuth, *J. Incl. Phenom.* **1999**, im Druck.
- [6] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1048–1051; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1024–1027.
- [7] a) R. Warmuth, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1406–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1347–1350; b) R. Warmuth, *Chem. Commun.* **1998**, 59–60.
- [8] T. A. Robbins, C. B. Knobler, D. R. Bellow, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 111–122.
- [9] a) E. Schmitz, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 688–91; b) R. A. G. Smith, J. R. Knowles, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 686–694.
- [10] S. K. Kurdastani, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1659–60.
- [11] Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte C,H,N-Analysen, intensive FAB- oder MALDI-MS-Signale für  $M^+$  oder  $M+Na^+$  sowie passende  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Spektren.
- [12] Z. Lu, W. M. Jones, *Organometallics* **1993**, 12, 1344–1350.
- [13] MIMER: O. H. Manschen, J. P. Jacobsen, K. Schaumburg, QCPE, Indiana University, Bloomington, IN (USA), Program 394.
- [14] M. Kuzaj, H. Lüerssen, C. Wentrup, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 476–477; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 480–482.
- [15] Die nach innen und außen weisenden Acetalprotonen von **41** wurden Dubletts bei  $\delta = 5.67$  und  $4.12$  (in  $CDCl_3$ ) zugeordnet.
- [16] Wir stellten **4-11** aus **11** und **5** wie für **4-3** beschrieben her.<sup>[17]</sup>
- [17] W. von E. Doering, L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3203–3206.

## Synthese des (9S,18R)-Diastereomers von Cyclamenol A\*\*

Marc Nazaré und Herbert Waldmann\*

Der Transport von Leukocyten zu Entzündungsherden und Wunden ist ein zentraler Schritt in der humoralen Reaktion auf Entzündungen, Gewebeverletzungen und Infektionen. Er wird durch die Adhäsion von Leukocyten an Endothelzellen und ihre anschließende Transmigration aus dem Blutstrom durch die Wand der Blutgefäße und das umgebende Gewebe eingeleitet.<sup>[1]</sup> Überrekrutierung dieser Blutzellen kann zur Etablierung vielfältiger Erkrankungen führen, z.B. chronischen Autoimmunkrankheiten und akuten Entzündungen. Daher gilt der Eingriff in die Leukocytenrekrutierung durch Inhibierung ihrer Adhäsion an Endothelzellen als neue Strategie für die Entwicklung antiinflammatorischer Wirkstoffe. Dieser Ansatz könnte vollkommen neue und alternative Möglichkeiten für die Behandlung z.B. von Reperfusionsschädigungen, Schlaganfällen, Asthma und Arthritis eröffnen. Vor diesem Hintergrund hat die Entwicklung von Peptid- und Kohlenhydratderivaten als Inhibitoren der Selektin/Sialyl-Lewis-X-Wechselwirkung besonderes Interesse erregt.<sup>[2]</sup> Naturstoffe ohne Peptid- und Kohlenhydratstruktur wurden bislang jedoch noch nicht untersucht.

Das von Chemikern der Bayer AG aus *Streptomyces* sp. MHW 846 isolierte<sup>[3]</sup> makrocyclische Polyenlactam Cyclamenol A **1** (Schema 1) ist einer der wenigen bekannten Naturstoffe mit inhibierender Wirkung auf die Adhäsion von Leukocyten an Endothelzellen.<sup>[4]</sup> Die Verbindung blockiert diesen Prozess in einem Ex-vivo-Modell und inhibiert auch die Adhäsion von Leukocyten an Arteriolen in Hamstern, d.h. in vivo. Ihr Wirkungsmechanismus und die strukturellen Parameter, durch die ihre biologische Wirkung beeinflusst wird, einschließlich der absoluten Konfiguration der beiden stereogenen Zentren von Cyclamenol A, sind unbekannt.

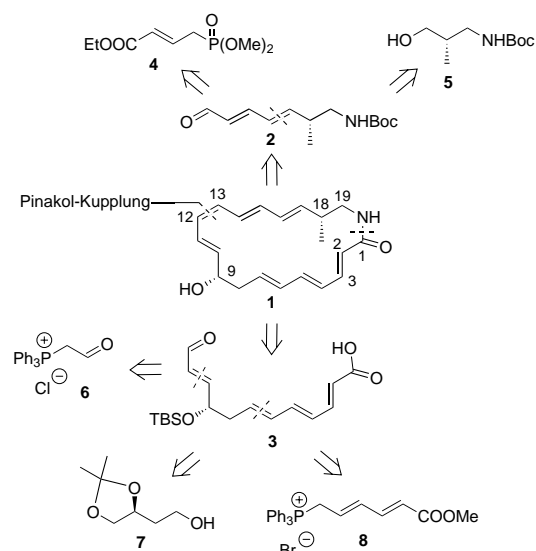
Angesichts dieser wichtigen und ungelösten medizinischen und biologischen Fragestellungen und um Werkzeuge für die Aufklärung der biologischen Aktivität von Cyclamenol A bereitzustellen, haben wir uns mit der Synthese des Naturstoffs und einiger Analoga mit modifizierter biologischer Aktivität auseinandergesetzt. Hier beschreiben wir die Synthese von (9S,18R)-Cyclamenol A.

Bei der Entwicklung eines Synthesepfades musste das eine Z- und sechs E-Doppelbindungen enthaltende Polyensystem

[\*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dr. M. Nazaré<sup>[+]</sup>  
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie  
Abteilung Chemische Biologie  
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)  
Fax: (+49) 231-133-2499  
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de  
und  
Universität Dortmund  
Fachbereich 3, Organische Chemie

[+] Weitere Adresse:  
Universität Karlsruhe  
Institut für Organische Chemie

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Bayer AG und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

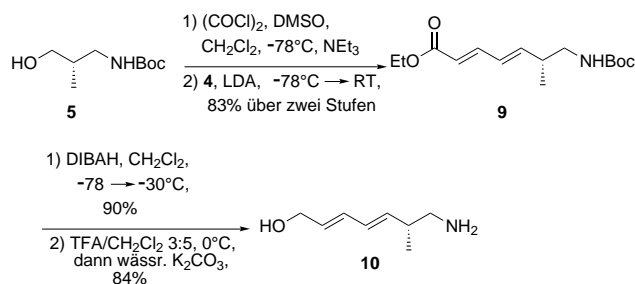


Schema 1. Retrosynthese von Cyclamenol A **1**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

besonders berücksichtigt werden. So war zu befürchten, dass nach erfolgreichem Aufbau des gesamten Moleküllückgrats ein vollständig konjugiertes Octaensystem entstehen oder die *Z*-Doppelbindung isomerisieren könnte. Darüber hinaus legten Kraftfeldrechnungen nahe, dass ein finaler Ringschluss durch Bildung der Amidbindung schwierig sein würde, da die in Cyclamenol A eingebetteten Tetraen- und Triensysteme eine Konformation der acyclischen Vorstufe induzieren, in der das Amid und die Säure einander nicht nahe kommen. Daher planten wir, das empfindliche Polyensystem in den abschließenden Schritten der Synthese aufzubauen und das Rückgrat der Verbindung durch eine Umsetzung zu bilden, bei der die beiden Enden der Vorstufe durch Templatkontrolle einander nahe gebracht werden. Hierfür wurde die Bildung von Pinakolen aus Dialdehyden gewählt.<sup>[5]</sup> Das dabei entstehende Pinakol sollte ein hinlänglich stabiles Intermediat sein und die Bildung der benötigten *Z*-Doppelbindung ermöglichen.

Diesem Plan folgend wurde die Zielverbindung zwischen C12 und C13 sowie an der Amidbindung zu den Aldehyden **2** und **3** als Hauptintermediaten zerlegt (Schema 1). Die Verbindung **2** wurde auf den Phosphonsäureester **4** und den geschützten Aminoalkohol **5** zurückgeführt, die nach Oxidation von **5** durch Horner-Olefinierung verknüpft werden sollten. Das Intermediat **3** wurde in die Bausteine **6–8** zerlegt. Nach Oxidation der primären Alkoholfunktionen in **7** zu Formylgruppen war die Verknüpfung dieser Fragmente durch Wittig-Olefinierung vorgesehen. Da die absolute Konfiguration von Cyclamenol A nicht bekannt ist, wurden die beiden Stereozentren willkürlich in der (*9S*)- und (*18R*)-Konfiguration eingeführt, die aus (*S*)-Äpfelsäure bzw. (*R*)-Hydroxyisobuttersäure zugänglich sind.<sup>[6]</sup>

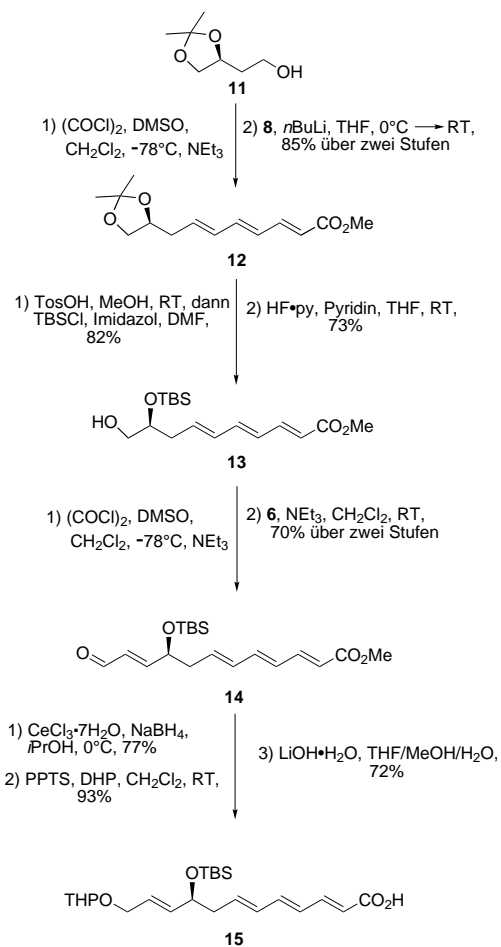
Das C13–C19-Fragment **10** wurde in einer kurzen und effizienten Sequenz aus dem geschützten Aminoalkohol **5**<sup>[7]</sup> aufgebaut (Schema 2). Swern-Oxidation des primären Alkohols und Kettenverlängerung mit dem Crotonylphosphonat **4** lieferten den doppelt ungesättigten Ester **9**, der zum Allylalkohol reduziert wurde. Nach Abspaltung der Boc-Gruppe



Schema 2. Synthese des C13–C19-Intermediats **10**. DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid.

und Extraktion mit  $K_2CO_3$ -Lösung wurde der Aminoalkohol **10** in hoher Ausbeute erhalten. Er gelangte unmittelbar für die weiteren Schritte zum Einsatz.

Die Synthese des C1–C12-Fragments ging von dem selektiv geschützten Butantriol **11**<sup>[8]</sup> aus und schloss zwei sukzessive Verlängerungen der Kohlenstoffkette ein (Schema 3). Zunächst wurde der primäre Alkohol **11** durch Swern-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt; dieser wurde dann mit dem Ylid umgesetzt, das in situ aus dem von Sorbinsäure abgeleiteten Phosphoniumsalz **8** durch Deprotonierung mit Butyllithium erhalten wurde. Das nach Abspaltung des



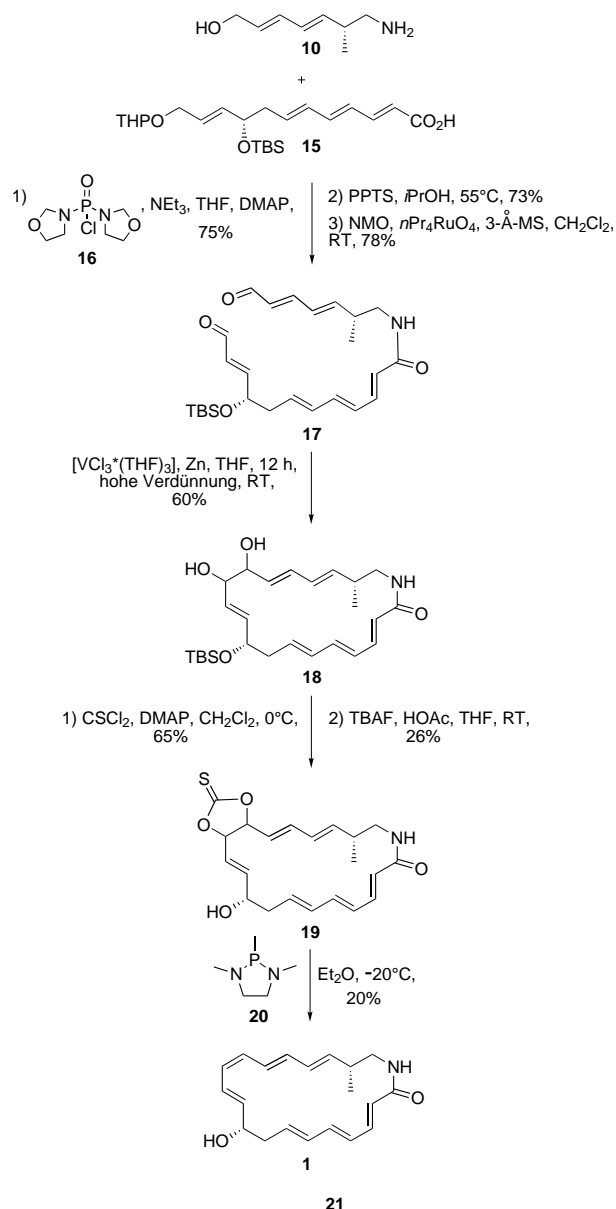
Schema 3. Synthese des C1–C12-Intermediats **15**. Tos = *p*-Toluolsulfonyl, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, DHP = Dihydropyran, THP = Tetrahydropyran.

Acetonids aus **12** gebildete Diol erwies sich als sehr instabil. Es wurde sofort in den Bis-Silylether überführt, und dann wurde die labilere *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe der primären Hydroxygruppe selektiv durch Behandeln mit einer Lösung von Pyridiniumhydrofluorid in einem Gemisch aus Pyridin und THF bei Raumtemperatur gespalten. Der selektiv entschützte und hoch ungesättigte Alkohol **13** entstand in hoher Gesamtausbeute. Er wurde dann in einer Eintopfreaktion in einer Reaktionssequenz aus Oxidation des Alkohols zum Aldehyd und Wittig-Reaktion mit Formylmethylentriphenylphosphoniumchlorid **6** in Gegenwart von  $\text{NEt}_3$  eingesetzt. Die Isolierung des sehr instabilen  $\alpha$ -Alkoxyaldehyd-Intermediats konnte so vermieden werden, und der wesentlich stabilere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **14** wurde in hoher Ausbeute isoliert.

Zur Amidverknüpfung der C1–C12- und C13–C19-Fragmente erwies es sich als notwendig, die Formylgruppe in **14** zu reduzieren und den resultierenden Allylalkohol als THP-Ether zu maskieren, der orthogonal stabil zu dem in **14** ebenfalls vorhandenen TBS-Ether und dem Methylester ist. Der Schutz war nötig, da der unmaskierte primäre Alkohol mit der Verknüpfung der Amidbindung interferierte. Nach Verseifung des Methylesters wurde die gebildete Carbonsäure durch Behandlung mit BOP-Cl voraktiviert (BOP = 1-Benzotriazolyl-oxyltris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat). Das aktivierte Intermediat reagierte chemoselektiv mit dem Aminoalkohl **10** und lieferte das gewünschte Amid in hoher Ausbeute. Um in diesem Schritt eine hohe Ausbeute zu erzielen, war die starke Voraktivierung mit BOP-Cl notwendig, da die Tetraencarbonsäure **15** nur schwach aktiv ist. Andere Aktivierungsmethoden ergaben deutlich niedrigere Ausbeuten. Als Nächstes wurde der THP-Ether gespalten und der Bis-Allylalkohol zum moderat stabilen Dialdehydintermediat **17** oxidiert (Schema 4).

Die Knüpfung der C-C-Bindung zur Erzeugung des 20-gliedrigen Ringsystems erwies sich als sehr schwierig. Weder die titan- oder samariumvermittelte Pinakolbildung<sup>[9]</sup> noch die McMurry-Reaktion unter Verwendung verschiedener Titan-Reagentien<sup>[10]</sup> waren erfolgreich. Nach umfangreichem Experimentieren erwies sich schließlich der Einsatz des *in situ* hergestellten Vanadium-Reagens  $[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6][\text{Zn}_2\text{Cl}_6]^{[11]}$  in THF und unter hoher Verdünnung als Methode der Wahl. Sie lieferte das cyclische Pinakol **18** in 60 % Ausbeute.

Nachdem diese kritische Umsetzung gelungen war, konzentrierte sich unsere Aufmerksamkeit auf die Entwicklung geeigneter milder Reaktionsbedingungen für die Bildung des empfindlichen Polyensystems und für die Entschützung des sekundären Alkohols. Insbesondere erwies sich die Reihenfolge, in der diese Schritte ausgeführt werden mussten, als kritisch für den Erfolg der Synthese. So wurde in einem ersten Anlauf die finale C12–C13-Doppelbindung erzeugt, und dann versuchten wir, die Silyl etherschutzgruppe abzuspalten. Nach Bildung des Heptaens wird das geschützte Cyclamenol A allerdings äußerst säure- und basenempfindlich, und zahlreiche Versuche, den Silylether zu hydrolysieren, führten nur zur Zersetzung. Dieses letzte Problem konnte jedoch durch Umkehr der Reihenfolge der Umsetzungen gelöst werden, d. h., der Silylether wurde zuerst gespalten, und das empfindliche Polyen wurde im abschließenden Schritt aufgebaut.



Schema 4. Kupplung der Fragmente **10** und **15** und Abschluss der Synthese. NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Hierfür wurde das Pinakol **18** durch Reaktion mit Thio-phosgen in das zugehörige Thionocarbonat überführt und der ungeschützte Alkohol dann in moderater Ausbeute aus dem TBS-Ether freigesetzt. Die Fragmentierung des Thionocarbonats **19** mit Trimethyldiazaphospholidin **20**<sup>[12]</sup> lieferte schließlich (9*S*,18*R*)-Cyclamenol A.

Ein Vergleich der für die synthetisierte Verbindung gemessenen spektroskopischen Daten mit den für den Naturstoff bestimmten<sup>[3, 13]</sup> belegte eindeutig, dass das gewünschte Polyensystem entstanden war. Während natürliches Cyclamenol A<sup>[14]</sup> allerdings einen spezifischen Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = +1000^\circ$  ( $c = 0.01$  in DMF) hat, bestimmten wir für die synthetisierte Verbindung  $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$  ( $c = 0.01$  in DMF). Der Naturstoff hat also nicht die (9*S*,18*R*)-Konfiguration. Wir betonen aber ausdrücklich, dass die Enantiomere der chiralen Bausteine **5** und **7** einfach verfügbar sind, so dass die anderen

Diastereomere von Cyclamenol A auf dem beschriebenen Weg ebenfalls aufgebaut werden können.

Wir haben hiermit eine Synthese des (9*S*,18*R*)-Enantiomers des Leukocyten-Adhäsions-Inhibitors Cyclamenol A entwickelt. Die Synthese ist hochkonvergent und effizient. Die längste lineare Sequenz umfasst zehn Schritte und führt die stereogenen Zentren des Polymakrolactams auf zwei Bausteine aus dem Chiral Pool zurück, die rasch in beiden enantiomeren Formen verfügbar sind. Die Flexibilität und Konvergenz der Syntheseroute werden alle Diastereomere des Naturstoffs und vielfältige Analoga mit höherer Stabilität und geänderten biologischen Eigenschaften zugänglich machen. Diese Synthese eröffnet nun die Möglichkeit, eine neue Klasse von Inhibitoren der Leukocyten-Adhäsion an Endothelzellen zu entwickeln, die weder Peptid- noch Kohlenhydratstruktur haben.

Eingegangen am 28. September 1999,  
veränderte Fassung am 12. November 1999 [Z14975]

- [1] a) K. Ebnet, E. P. Kaldjian, A. O. Anderson, S. Shaw, *Annu. Rev. Immunol.* **1996**, *14*, 155–177; b) T. A. Springer, *Cell* **1994**, *76*, 301–314; c) T. A. Springer, *Nature* **1990**, *346*, 425–434.
- [2] a) P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446–2471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300–2324; b) A. Giannis, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 188–191; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 178–181.
- [3] H. Müller, E. Bischoff, V. B. Fiedler, K. Weber, B. Fugmann, B. Rosen (Bayer AG), DE-A 4231289 A1 940324, **1994** [*Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 7441v].
- [4] Andere natürliche Inhibitoren der Leukocyten-Adhäsion an Endothelzellen: a) I. Kitagawa, T. Mahmud, K. Yokota, S. Nakagawa, T. Mayumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2009–2014; b) M. Kobayashi, M. Taifo, T. Hisashi, W. Wang, S. Aoki, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 720–724.
- [5] a) M. Kang, J. Park, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5528–5531; b) A. G. Myers, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5859–5860; c) J.-M. Pons, J.-P. Zahra, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3965–3968.
- [6] Eine Suche in der Datenbank Beilstein Crossfire nach verwandten Substrukturen ergab eine deutliche Bevorzugung dieser Konfiguration in anderen Naturstoffen.
- [7] R. A. Barrow, T. Hemscheidt, J. Liang, S. Paik, R. E. Moore, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479–2490.
- [8] a) M. Barth, F. D. Bellamy, P. Renaut, S. Samreth, F. Schubert, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6731–6740; b) P. Mosset, P. Pointeau, F. Aubert, J. P. Lellouche, J. P. Beaucourt, R. Grée, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 298–315.
- [9] a) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 260–265; b) Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717–5718; c) R. Schobert, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 869–871; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 855–857; d) T. A. Lipski, M. A. Hilfiker, S. G. Nelson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4566–4567; M. Kawatsura, F. Matsuda, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6900–6901; e) U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2132–2134; J. L. Chiara, W. Cabri, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1125–1128; f) G. Butora, T. Hudlicky, S. P. Fearnley, M. R. Stabile, A. G. Gum, D. Gonzalez, *Synthesis* **1998**, *4*, 665–681.
- [10] a) L. A. Paquette, J. Dressel, P. D. Pansegrau, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4965–4968; b) K. Yamamoto, S. Kuroda, M. Shibutani, Y. Yoneyama, J. Ojima, S. Fujita, E. Ejiri, K. Yanagihara, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1988**, 395–400; c) J. E. McMurry, J. G. Rico, Y. Shih, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1173–1176; d) B. Jackson, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3393–3396; e) Y. Li, W. Li, Y. Li, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2953–2956; f) D. Ghiringhelli, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 287–290; g) A. Ishida, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1976**, 1127–1130.
- [11] a) M. Kang, J. Park, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5528–5531; b) A. G. Myers, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5859–5860; c) J.-M. Pons, J.-P. Zahra, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3965–3968.
- [12] a) E. J. Corey, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1979–1982; b) M. F. Semmelhack, J. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4121–4124.
- [13] **1**:  $R_f = 0.40$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1);  $R_f = 0.14$  (Et<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 7.20$  (dd, <sup>3</sup> $J = 15$ , <sup>3</sup> $J = 10$  Hz, 1H), 6.88 (dd, <sup>3</sup> $J = 15$ , <sup>3</sup> $J = 10$  Hz, 1H), 6.52 (dd, <sup>3</sup> $J = 15$ , <sup>3</sup> $J = 10$  Hz, 1H), 6.20 (m, 5H), 6.06 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.80 (m, 2H), 5.52 (dd, <sup>3</sup> $J = 15$ , <sup>3</sup> $J = 6$  Hz, 1H), 5.41 (d, <sup>3</sup> $J = 15$  Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.02 (d, <sup>3</sup> $J = 7$  Hz, 3H); MS (ESI, pos. Modus, MeOH/CHCl<sub>3</sub> 2:1): 312 [ $M^+ + H$ ]; MS (ESI, neg. Modus, MeOH/CHCl<sub>3</sub> 2:1): 345 [ $M^- + Cl$ ], 310 [ $M^- - H$ ]. Um die gute Übereinstimmung der NMR-Daten im Olefin-Bereich für (9*S*,18*R*)-**1** mit dem natürlichen Stereoisomer von Cyclamenol zu untermauern, haben wir für das 12,13-*cis*- und das 12,13-*trans*-Isomer von (9*S*,18*R*)-Cyclamenol mit den in HyperChem 5.02 implementierten PM3- und MM+ -Programmen die Differenzen der Gesamtenergie und der sterischen Gesamtenergie berechnet. Die semiempirische Rechnung auf PM3-Niveau ergab dabei für die Gesamtenergie eine Differenz von  $\Delta H_{\text{total}}(12,13\text{-}cis) - \Delta H_{\text{total}}(12,13\text{-}trans) = -37.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ , und die Kraftfeldrechnung (MM+) ergab für die Differenz der sterischen Gesamtenergie  $\Delta H_{\text{total}}(12,13\text{-}cis) - \Delta H_{\text{total}}(12,13\text{-}trans) = -49.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Die 12,13-*cis*-konfigurierte Verbindung ist daher energetisch wesentlich günstiger als das zugehörige *trans*-Isomer. Aus energetischer Sicht kann daher die Bildung des *trans*-Isomers ausgeschlossen werden. Für verwandte Tetraen- und Polyensysteme ist darüber hinaus bekannt, dass sich die energetisch ungünstigeren Isomere spontan zu den stabileren umlagern: a) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, J. Ramphal, Y. Abe, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1077–1079; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1019–1021; b) M. B. Andrus, S. D. Lepore, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2327–2328; c) B. Crousse, M. Alami, G. Linstrumenelle, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4245–4248. Darüber hinaus zeigt das <sup>1</sup>H-NMR Spektrum des aus dem Diol **18** erhaltenen Thionocarbonats für die beiden CH(OCS)-Signale eine Kopplungskonstante von 7 Hz. Die beiden H-Atome sind somit *cis*-ständig. In verwandten Verbindungen werden Kopplungskonstanten von 6.5–7.8 Hz gefunden: d) P. S. Manchand, P. S. Belica, M. J. Holman, T. Huang, H. Maehr, S. Y.-K. Tam, R. T. Yang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3473–3478; e) I. Maeba, N. Morishita, P. Francom, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7539–7541; f) De Angelis, M. Marzi, P. Minetti, D. Misiti, S. Muck, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4159–4161; g) M. G. Lester, G. M. P. Giblin, G. G. A. Inglis, P. A. Procopiou, B. C. Ross, N. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4357–4360. Da die Eliminierung von Thionocarbonaten zu Olefinen eine stereospezifische *syn*-Eliminierung ist, muss das *cis*-Olefin gebildet worden sein.
- [14] Wir danken Herrn Dr. B. Fugmann, Bayer AG, für Proben von natürlichem Cyclamenol A.