

45. Intramolekulare Cycloadditionen mit Azomethin-yliden: Synthese und NMR-Untersuchungen einiger Paracyclophan-Derivate vom Makrolid-Typ

von Wolfgang Eberbach*, Ingrid Heinze und Katja Knoll

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Albertstrasse 21, D-7800 Freiburg

und Hans Fritz* und François Borle

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(5.1.88)

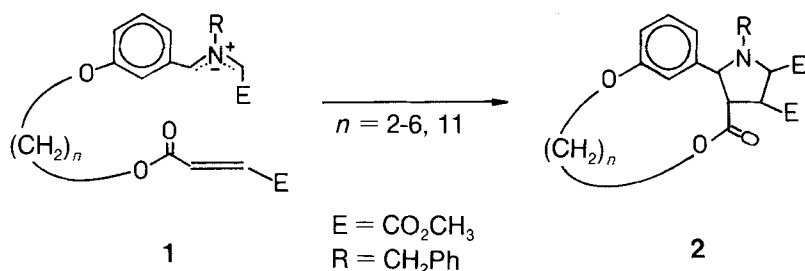
Intramolecular Cycloaddition Reactions with Azomethine Ylides: Synthesis and NMR Investigations of Some Macrolide-Type Paracyclophanes

Several aziridine derivatives bearing a *para*-substituted phenyl group have been prepared as precursors of azomethine ylides for intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions. Upon heating in refluxing toluene, the expected reactions take place resulting in the regioselective formation of the pairs of diastereoisomers **14/15** and **16/17**, respectively. As indicated by the sharply decreasing yield in the *a*-series (< 5%), a useful application of this method for preparing paracyclophane compounds is restricted to derivatives with more than 11 bridging atoms. The results of detailed ¹H- and ¹³C-NMR investigations with the pyrrolidino-annulated cyclophanes are discussed with respect to the configuration at the five-membered heterocycles and to the conformational flexibility of the bridges.

Einführung. – *Meta*- und *para*-überbrückte aromatische Systeme (Cyclophane) besitzen nicht nur im Hinblick auf ihre besonderen physikalischen und chemischen Eigenschaften Interesse [1], sondern haben als Bestandteil verschiedener Naturstoffklassen auch praktische Bedeutung [2]. Seit den ersten erfolgreichen Versuchen von Lüttringhaus [3] sind vielfältige Erfahrungen bei der Synthese dieser Verbindungen gesammelt worden [1] [4].

Im Rahmen von Arbeiten über neue Anwendungen dipolarer Cyclisierungsreaktionen haben wir auch die Möglichkeit untersucht, den Ringschluss zu Cyclophanen durch intramolekulare Cycloaddition zu erreichen. Obwohl dieses Reaktionsprinzip bei der Synthese zahlloser anellierter, überbrückter und polycyclischer Strukturen mit Erfolg angewandt worden ist [5], gibt es nur wenig Fälle, bei denen der durch 'Einschnürung' erhaltene zweite Ring *nicht* fünf-, sechs- oder siebengliedrig ist [6]. Als aktuelles Beispiel sei die Makrocyclisierung mittels Nitril-oxiden erwähnt, mit deren Hilfe die Synthese von Maytansin-Modellverbindungen [6a] sowie mehrerer cyclischer Lactone gelungen ist [6b]. Gleichzeitig wurde dabei demonstriert, dass die primär erzeugten fünfgliedrigen Heterocyclen für weitere chemische Abwandlungen bestens geeignet sind.

Nachdem wir schon früher gefunden hatten, dass die Methode der intramolekularen Cycloaddition auch mit Carbonyl-yliden als Dipol-Komponente zur Synthese grosser Ringe (bis zu 34 Ring-Glieder) genutzt werden kann [6c], haben wir kürzlich über die Cycloaddition von Azomethin-yliden zu funktionalisierten Metacyclophanen berichtet (**1** → **2**) [7]. Dabei war bemerkenswert, dass nicht nur die Verbindung mit langer Brücke (**2**,

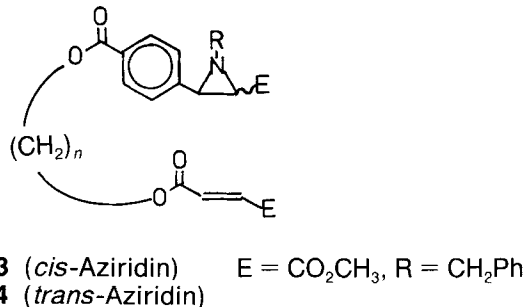


$n = 11$) sondern auch die gespannten Derivate mit $n = 2$ und 3 zugänglich sind (als Barrieren der Konformationsänderungen der Brücke wurden für die letzteren Verbindungen $\Delta G^\ddagger$ -Werte von ca. 12 bzw. 20 kcal/mol ermittelt).

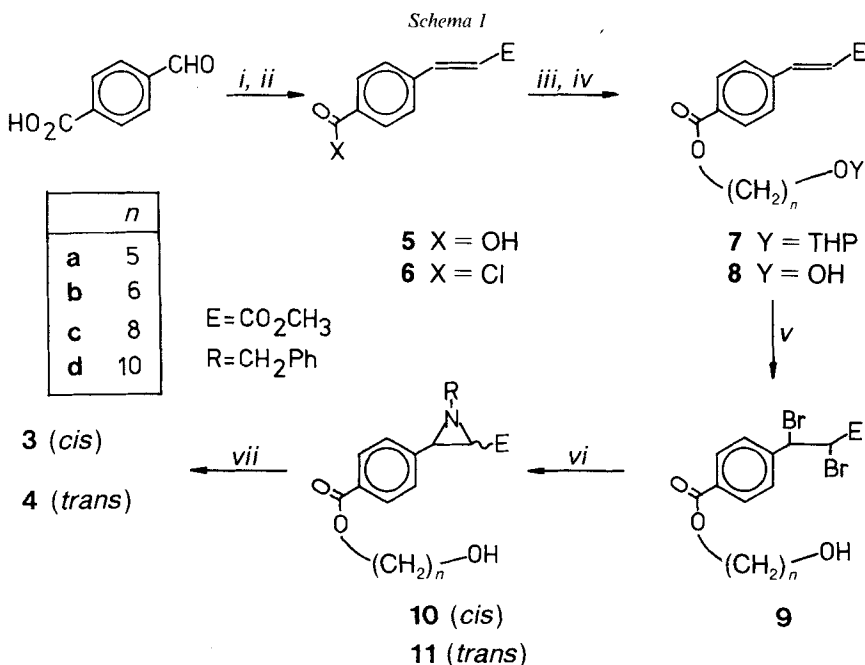
Zur Bildung von Verbindungen des Paracyclophan-Typs sind die geometrischen Voraussetzungen einer intramolekularen Cycloaddition sehr viel ungünstiger. Unsere Untersuchungen galten deshalb zunächst präparativen Aspekten und insbesondere der Frage, ob so auch Derivate mit kleinen 'Henkeln' zugänglich sind. Solche Reaktionen sind interessant für Synthesen von Modellverbindungen für Peptid-Alkaloide [8], die zehn- und mehrgliedrig verbrückte Meta- bzw. Paracyclophan-Einheiten enthalten [8] [9].

Wir haben deshalb einige Arylaziridine der Struktur **3** und **4** mit *para*-Substituenten unterschiedlicher Kettenlänge als Vorstufen der Azomethin-ylid-Zwischenstufen synthetisiert und die Ringschluss-Reaktionen dieser Dipole studiert.

Die für die Konstitutions- und Konfigurationszuordnung der Cycloaddukte notwendigen, aus detaillierten ^1H - und ^{13}C -NMR-Experimenten gewonnenen Daten werden auch im Hinblick auf das dynamische Verhalten der Brückeneinheiten in den Cyclophan-Derivaten ausführlich diskutiert.



Synthese der Aziridine 3/4. – Für den Aufbau der Aziridin-Ringe hat sich die Methode von Cromwell und Mitarbeitern bewährt [10], bei der das Zimtsäureester-Derivat **8** in das Dibromid **9** übergeführt und dieses anschliessend mit Benzylamin/MeOH zu einem (3:1)-Gemisch der *cis/trans*-Aziridine **10/11** umgewandelt wird (vgl. Schema 1). Als Ausgangssubstanz diente in allen Fällen das aus *p*-Formylbenzoesäure über **5** leicht zugängliche Acyl-chlorid **6**, welches ohne weitere Reinigung mit den entsprechenden mono-THP-geschützten Diolen (THP = 3,4,5,6-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) verestert wurde. Abschliessende Umsetzung von **10/11** mit (*E*)-3-(Chloroformyl)-2-propensäuremethylester führte zu den gewünschten, säulenchromatographisch auftrennbaren En-Aziridinen **3** und **4**.



i) Knoevenagel-Kondensation; *ii*) SOCl₂; *iii*) HO(CH₂)_nOTHP, Pyridin, CH₂Cl₂; *iv*) Pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) (PPTS), MeOH; *v*) Br₂, CHCl₃; *vi*) Benzylamin, MeOH; *vii*) (*E*)-3-(Chloroformyl)-2-propensäure-methylester, Et₃N, CH₂Cl₂.

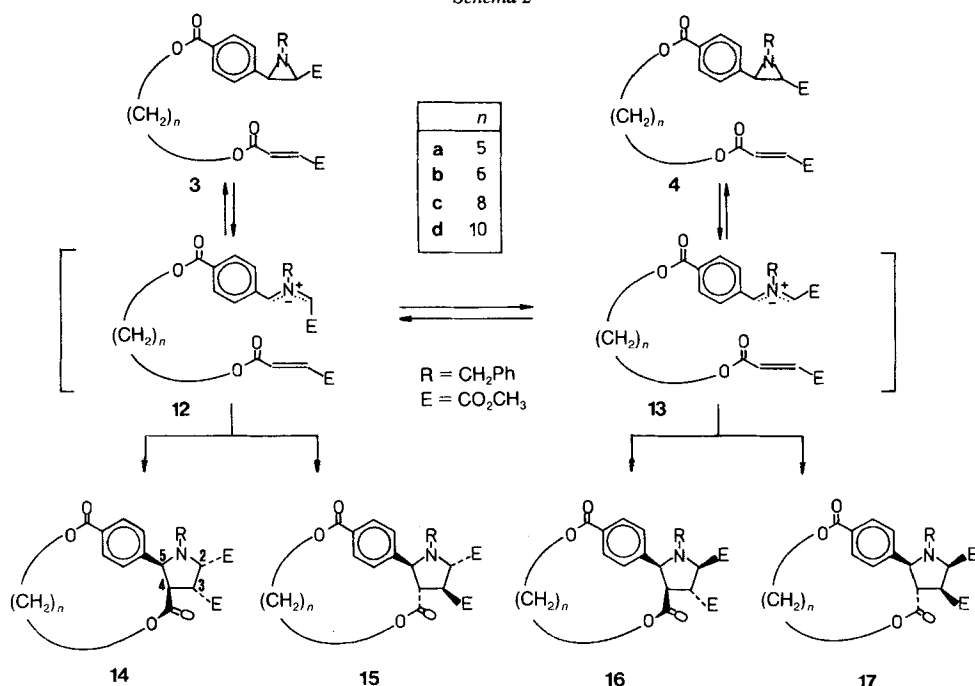
Von den ¹H-NMR-Spektren der auf übliche Weise charakterisierten Verbindungen (vgl. *Exper. Teil*) sei erwähnt, dass im Falle der *trans*-Diastereoisomeren **11** und **4** die Signale der Aziridin-Protonen aufgrund langsamer N-Inversion verbreitert sind [11].

Intramolekulare Cycloadditionen. – Die C/C-Ringöffnung von substituierten Aziridinen erfolgt im Gegensatz zu der von Oxiranen [6c] [12] schon bei relativ niedrigen Temperaturen [7] [13]. Im Einklang mit Ergebnissen ähnlich aktivierter Derivate bei bimolekularen Cycloadditionen [13a–c] lassen sich die Versuche mit den En-verknüpften Aziridinen **3** und **4** in siedendem Toluol (111°) durchführen, wobei bei Konzentrationen von 10^{–3} bzw. 10^{–2} M zumindest für Derivate der Reihe **b**, **c** und **d** unerwünschte bimolekulare Prozesse weitgehend unterdrückt werden.

Die Reaktionsdauer unterscheidet sich für die einzelnen Homologen nicht signifikant; nach *ca.* 4 h ist in allen Fällen vollständige Umsetzung erreicht. Zur Aufarbeitung werden aus den Thermolyse-Gemischen zunächst chromatographisch Diastereoisomerenpaare gewonnen und diese anschliessend (mit Ausnahme von **15a** und **15b**) durch fraktionierende Kristallisation aufgetrennt. In der Tat entstehen als einzige monomere Produkte definierter Struktur die erwarteten Cyclophan-Derivate **14–17**¹⁾.

¹⁾ Die im ¹H-NMR-Spektrum der Rohgemische auftretenden Signale bei 10,1 ppm weisen auf geringe Aldehyd-Anteile hin, die wahrscheinlich durch Fragmentierung des Aziridin-Rings und anschliessende Hydrolyse des Imins entstanden sind.

Schema 2

Tab. 1. Intramolekulare Cycloaddukte bei der Thermolyse von 3a–d und 4a–d^{a)}

Aziridin	Cyclophan-Derivate ^{b)}		Aziridin	Cyclophan-Derivate ^{b)}	
	14/15	16/17		14/15	16/17
3a	5% (11:1)	Spuren	3c	75% (2:1)	Spuren
4a	2,5% (7:3)	2,5% (nur 16)	4c	Spuren	61% (2:3)
3b	47% (2:1)	Spuren	3d	80% (1:2)	Spuren
4b	33% (2:1)	25% (2:3)	4d	Spuren	61% (1:2)

^{a)} 4 h/111°, 10^{−3} (**a**, **b**) bzw. 10^{−2} M (**c**, **d**) in Toluol.

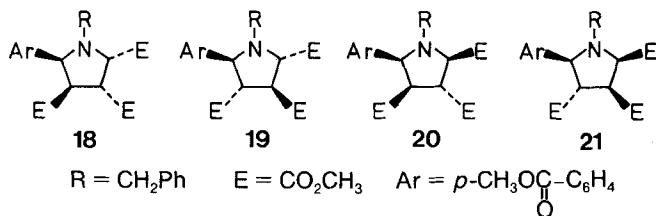
^{b)} Ausbeute-Angaben nach Chromatographie; Diastereoisomerenverhältnisse nach ¹H-NMR-Analyse der Gemische.

Wie die Produktverteilung (Tab. 1) zeigt, verlaufen die Reaktionen insofern diastereoselektiv, als ausgehend von den *cis*-Aziridinen 3a–d sowie den *trans*-Formen 4c, d nur jeweils zwei der vier möglichen Diastereoisomeren gebildet werden (14/15 bzw. 16/17); nur im Falle von 4a und 4b entstehen in vergleichbarer Menge beide denkbaren Diastereoisomerenpaare (vgl. Schema 2).

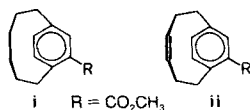
Die Strukturbestimmung der kristallin erhaltenen Cyclophan-Derivate erfolgte anhand der üblichen analytischen Verfahren (*Exper. Teil*), insbesondere aber mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Wegen der bekannten Schwierigkeiten bei der Zuordnung der Konfiguration bei Fünfringen [14] waren für deren Ermittlung an den Pyrrolidin-Ringen weitere spektroskopische Untersuchungen notwendig (s.u.).

Diskussion. – Die stereochemisch einheitliche Bildung der pyrrolidin-anellierten Cyclophane **14/15** bzw. **16/17** bei der Thermolyse von **3a–d** und **4c,d** ist zwanglos mit der konrotatorischen Ringöffnung der Aziridine zu den 'endo/exo'- bzw. 'exo/exo'-Azomethin-yliden **12** und **13** zu deuten, welche anschliessend regioselektiv und unter Erhaltung der Dipol- und Dipolarophil-Konfiguration eine intramolekulare Cycloaddition eingehen. Dass ausgehend von den *trans*-Aziridinen **4a,b** Gemische beider Isomerenpaare erhalten werden, muss auf eine C/N-Rotation im primär gebildeten Ylid **13** (Bildung von **12**) zurückgeführt werden²⁾, die in diesen Fällen offensichtlich mit der Cycloaddition konkurrieren kann. Dieser Befund ist im Einklang mit der Beobachtung, dass 'endo/endo'- bzw. 'exo/exo'-Azomethin-ylide mit Dipolarophilen generell langsamer reagieren als die 'endo/exo'-Formen [15]. Die *cis/trans*-Isomerisierung ist von Bedeutung, wenn sie rascher verläuft als die anschliessende Cycloaddition, deren Geschwindigkeit durch elektronische oder sterische Faktoren beeinflusst wird. Für **13a,b** wirken sich die letzteren Faktoren zugunsten einer partiellen Umwandlung in **12a,b** aus. Entsprechend sind auch die geringen Ausbeuten in der *a*-Reihe zu interpretieren: Es muss angenommen werden, dass sowohl für **13** als auch für **12** die intramolekulare Cycloaddition schon bei einer Kette von fünf CH₂-Gruppen stark verlangsamt wird. Dieses Resultat ist insofern überraschend, als die dabei entstehenden Ringverbindungen Derivate des spannungsarmen und auf anderem Wege relativ leicht zugänglichen [11]Paracyclophans darstellen [1]. Auch wurden im Falle der Metacyclophane auf analogem Wege sogar Verbindungen mit siebengliedriger Brücke erhalten [7]. Offenbar machen sich für die Cyclisierung von **12** und **13** die Nachteile der *para*-verknüpften Kette besonders stark bemerkbar³⁾.

NMR-Untersuchungen an den Verbindungen 14–21. – a) *Konfiguration am Pyrrolidin-Ring.* Die für die Konstitutions- und Konfigurationszuordnung relevanten NMR-Parameter sind für die Cyclophane **14–17** und die zu Vergleichszwecken hergestellten intermolekularen Cycloadditionsverbindungen **18–21** (s. *Exper. Teil*) in den Tab. 2–4 (Bezifferung, s. unten, *Figur*) zusammengestellt.



- ²⁾ Ausgehend von den *cis/trans*-Isomeren der *N*-Arylaziridindicarbonsäure-dimethylester wurden anhand kinetischer Parameter für die C/N-Rotation in den Azomethin-ylid-Zwischenstufen $\Delta G^\ddagger$ -Werte von ca. 22 kcal/mol ermittelt [13b].
- ³⁾ Zusätzlich dürften die beiden Carbonyl-Gruppen die Flexibilität der Kette einschränken und die Produktbildung entsprechend verlangsamen. Dass sp²-Zentren in der Brücke die Spannungsenergie in Cyclophanen stark erhöhen können, wird z. B. im Falle der beiden [6]Paracyclophane **i** und **ii** deutlich: Die Barriere für Konformationsänderungen ist für **ii** um fast 10 kcal/mol höher als für **i** [16].



Tab. 2. *H,H-Kopplungskonstanten J der Pyrrolidinring-Protonen von 14–21^{a)}*

	14a	14b	14c	14d	18	15a	15b	15c	15d	19
<i>J</i> (2,3)	7,5	7,5	7,0	7,0	7,0	5,5	5,5	4,5	3,0	1,5
<i>J</i> (3,4)	9,0	9,0	10,0	10,0	10,5	10,5	10,0	9,0	6,5	4,0
<i>J</i> (4,5)	10,0	10,0	10,5	10,0	10,5	10,0	10,0	9,5	8,5	7,0
	16a	16b	16c	16d	20		17b	17c	17d	21
<i>J</i> (2,3)	8,5	7,5	9,0	9,0	9,0		10,0	10,0	10,0	9,5
<i>J</i> (3,4)	7,0	6,0	8,0	8,5	9,0		12,0	11,5	11,5	10,5
<i>J</i> (4,5)	9,5	8,5	10,0	10,0	10,5		10,0	10,0	10,0	9,5

^{a)} *J*-Werte in Hz ($\pm 0,3$ Hz) bei 400,1 MHz; Lösungsmittel CDCl₃, für 14c CDCl₃/C₆D₆ 1:1; *T* = 25°.

Die ³*J*-Werte können – ausser für 14c – direkt den ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃ entnommen werden, da die Spinsysteme weitgehend 1. Ordnung sind (s. Tab. 2). Für 14c fallen in CDCl₃ die Signale für H–C(3) und H–C(4) zusammen; durch Zugabe von C₆D₆ kann jedoch auch hier eine Trennung der Signale erreicht werden, wodurch sich die Kopplungskonstanten bestimmen lassen. Die in Tab. 3 angegebenen δ_H lassen sich in den meisten Fällen problemlos den Spektren entnehmen. In einigen Fällen, in denen Signale nicht-koppelnder Protonen überlappen, ist die Zuordnung durch Entkopplungsexperimente oder 2D-homonukleare Korrelationsexperimente (COSY) abgesichert. Alle in Tab. 4 angegebenen Zuordnungen der ¹³C-Signale sind eindeutig und darüberhinaus durch heteronukleare Entkopplungsexperimente oder 2D-Heterokorrelation-Spektren belegt.

Die Daten – in erster Linie die δ_H und δ_C – erlauben, die einzelnen Cyclophane eindeutig den Gruppen von Stereoisomeren 14–17 zuzuweisen, dagegen können aus ihnen keine sicheren Aussagen über die relativen Konfigurationen in den vier Diastereoisomer-Typen getroffen werden. Diese lassen sich eindeutig und frei von Voraussetzungen aus NOE-Differenzexperimenten ableiten: Die *trans*-Stellung der Substituenten an C(3) und C(4) folgt aus der Tatsache, dass in allen vier Gruppen kein oder nur ein schwacher (< 3%) NOE zwischen H–C(3) und H–C(4) auftritt. Bei zwei der vier Stereoisomeren tritt ein starker (> 10%) NOE zwischen H–C(4) und H–C(5) auf, was auf ihre *cis*-Stellung hinweist (14 und 16). Aus dem bei 14 auftretenden NOE zwischen H–C(2) und H–C(3) wird die *cis*-Stellung der beiden COOCH₃-Gruppen abgeleitet. Ähnlich gelingt die Differenzierung zwischen den Diastereoisomeren 15 und 17, bei denen ebenfalls nur in einem Fall (17) ein NOE für H–C(2) und H–C(3)

Tab. 3. ¹H-NMR-Chemische Verschiebungen ausgewählter Signale von 14–21^{a)}

	14a	14b	14c	14d	18	15a	15b	15c	15d	19
H–C(2)	4,17	4,17	4,12	4,10	4,11	4,12	4,13	4,11	4,11	4,12
H–C(3)	4,03	4,05	4,03	4,02	3,94	3,60	3,66	3,68	3,69	3,63
H–C(4)	3,83	3,89	4,03	4,08	4,10	2,94	2,91	3,24	3,46	3,58
H–C(5)	4,80	4,80	4,80	4,76	4,75	4,44	4,46	4,47	4,52	4,60
CH ₂ N	3,94	3,86	3,65	3,58	3,62	4,01	4,01	3,79	3,63	3,59
	3,43	3,41	3,40	3,38	3,42		3,70	3,60	3,58	3,56
CH ₂ (1'')–O	3,35	3,41	3,80	3,63	3,08		3,85	4,15	4,14	
	3,15	3,41	3,40	3,52			3,74	3,69	3,88	
	16a	16b	16c	16d	20		17b	17c	17d	21
H–C(2)	3,71	3,78	3,68	3,68	3,69		3,98	3,97	3,95	3,93
H–C(3)	3,93	3,90	4,00	4,01	3,99		3,58	3,65	3,69	3,67
H–C(4)	3,32	3,32	3,50	3,55	3,57		3,20	3,43	3,54	3,55
H–C(5)	4,28	4,28	4,26	4,27	4,28		3,89	3,93	3,94	4,00
CH ₂ N	4,03	4,02	3,86	3,83	3,84		4,04	3,91	3,83	3,81
	3,80	3,77	3,62	3,58	3,62		3,74	3,63	3,55	3,54
CH ₂ (1'')–O	3,34	3,47	3,71	3,65	3,13		3,83	4,21	4,20	
	3,10	3,33	3,44	3,55			3,70	3,62	3,69	

^{a)} δ -Werte in ppm ($\pm 0,01$ ppm) bei 400,1 MHz; interner Standard TMS (= 0 ppm); CDCl₃; *T* = 25°.

Tab. 4. ^{13}C -NMR-Chemische Verschiebungen ausgewählter Signale von **14–21**^{a)}

	14a	14b	14c	14d	18	15b	15c	15d	19
C(2)	63,37	63,36	63,21	63,20	63,27	62,67	63,00	63,36	63,72
C(3)	47,54	47,64	47,93	47,90	47,61	48,39	48,01	47,97	48,64
C(4)	52,07	51,58	50,41	50,23	50,39	57,70	55,90	54,81	54,10
C(5)	68,22	67,95	67,57	67,47	67,48	71,19	70,42	69,55	68,43
CH ₂ N	52,84	52,72	52,63	52,55	52,68	51,51	51,30	51,08	51,26
CH ₂ (1'')–O	66,35	66,38	65,52	65,18	51,59	66,19	65,63	65,70	

	16a	16b	16c	16d	20	17b	17c	17d	21
C(2)	66,94	66,62	66,86	66,90	66,92	64,29	64,41	64,54	64,69
C(3)	48,12	48,23	48,72	48,72	48,46	47,87	48,12	48,43	48,88
C(4)	52,58	52,46	50,91	50,76	50,81	56,11	54,67	54,02	53,82
C(5)	68,97	68,93	68,10	67,98	67,83	71,69	71,39	71,18	70,64
CH ₂ N	55,41	55,38	55,38	55,46	55,56	56,30	56,15	55,96	55,80
CH ₂ (1'')–O	66,17	66,37	65,49	65,21	51,68	66,22	65,45	65,40	

^{a)} δ -Werte in ppm ($\pm 0,02$ ppm) bei 100,6 MHz und Breitband-Entkopplung der ^1H -Signale; interner Standard CDCl_3 ($= 77,0$ ppm); CDCl_3 ; $T = 25^\circ$.

beobachtet wird. Schliesslich kann auf ganz analoge Weise auch die Konfiguration der Vergleichsverbindungen **18–21** bestimmt werden.

Im Hinblick auf die Konformation des Pyrrolidin-Rings von **14–21** lässt sich eine konsistente Interpretation nur unter grossen Vorbehalten geben, weshalb wir hier auf eine diesbezügliche Diskussion verzichten [17].

b) *Konformative Beweglichkeit im Cyclophan-System.* In den Cyclophanen mit 11 oder 12 Atome enthaltender Klammer (**a**- bzw. **b**-Reihe) ist die Rotation des *para*-disubstituierten Benzolrings um seine C(1')/C(4')-Achse so stark behindert, dass für H–C(2')/H–C(6') bzw. H–C(3')/H–C(5') getrennte Signale beobachtet werden, die bis zu 50° keine Anzeichen einer Signalverbreiterung aufweisen. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-chemischen Verschiebungen dieser Signale sind in Tab. 5 angegeben (Bezifferung s. Figur).

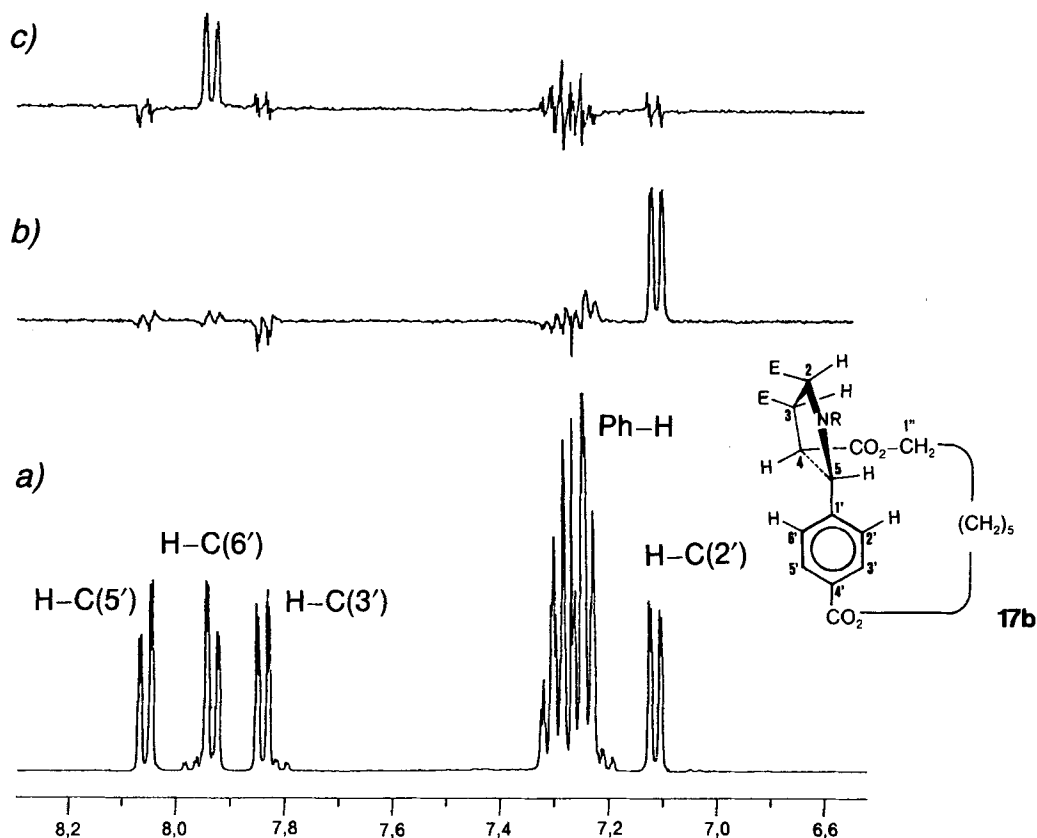
Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale kann auf übliche Weise durch Entkopplungs- oder Korrelationsexperimente vorgenommen werden, dagegen erfordert die Differenzierung z. B. zwischen H–C(2') und H–C(6') wiederum den Einsatz der NOE-Differenz-Spektroskopie. Für die Verbindung **17b** ist dies exemplarisch in der Figur dargestellt. Sättigung des Signals von H–C(5) führt zu einem NOE für nur eines der vier Aromatensignale,

Tab. 5. ^1H - und ^{13}C -NMR-Chemische Verschiebungen der Signale der *p*-disubstituierten Benzol-Ringe in den Verbindungen **14a,b–17a,b**

	14a	14b	15b	16a	16b	17b
H–C(2')	7,40	7,39	7,22	7,3	7,3	7,11
H–C(3')	7,84	7,96	7,88	7,83	7,94	7,84
H–C(5')	7,89	7,98	8,04	7,91	7,97	8,04
H–C(6')	7,64	7,63	7,78	7,83	7,80	7,93

	14a	14b	15b	16a	16b	17b
C(1')	143,43	143,80	143,85	143,28	143,47	144,24
C(2')	130,10	130,11	129,06	128,72	128,60	128,06
C(3')	129,91	129,87	130,16	129,69	129,74	129,93
C(4')	133,32	132,36	132,81	133,09	132,26	132,91
C(5')	130,27	130,02	130,78	130,35	129,95	130,26
C(6')	126,63	126,56	125,69	127,27	126,99	126,49

^{a)} Messbedingungen, s. Tab. 3 und 4.



Figur. Ausschnitte des ^1H -NMR-Spektrums von **17b**. a) Normalspektrum; b) NOE-Differenzspektrum bei Einstrahlung der Frequenz von $\text{H-C}(5)$; c) NOE-Differenzspektrum bei Einstrahlung der Frequenz von $\text{H-C}(4)$.

welches daher $\text{H-C}(2')$ zugeordnet werden muss. Sättigung von $\text{H-C}(4)$ führt dagegen zu einem NOE auf $\text{H-C}(6')$, völlig im Einklang mit der in der Figur angegebenen Konformation bezüglich der $\text{C}(1')/\text{C}(5)$ Bindung und der aus anderen Experimenten abgeleiteten *trans*-Konfiguration bezüglich $\text{C}(4)/\text{C}(5)$. Für die '*cis*-Isomeren' **14a,b** und **16a,b** wird bei Sättigung von $\text{H-C}(5)$ ebenfalls ein NOE auf einem der aromatischen Protonen beobachtet, andererseits tritt – im Einklang mit der vorgeschlagenen Konfiguration – bei Sättigung des $\text{H-C}(4)$ -Signals kein NOE auf. Für diese Verbindungen wird bei Einstrahlung auf das Signal von $\text{H-C}(3)$ ein – allerdings etwas schwächerer (ca. 5%) – NOE auf $\text{H-C}(6')$ beobachtet. Das 'Gegenexperiment', Sättigung von $\text{H-C}(2')$ oder $\text{H-C}(6')$, bewirkt in allen Fällen einen NOE auf die entsprechenden Protonen des Pyrrolidin-Ringes.

Die Cyclophane **14c–17c** zeigen bei 298 K entweder getrennte (**14c**) oder stark verbreiterte Signale für die vier aromatischen Protonen. Durch Abkühlen auf 233 oder 223 K kann die Rotation für diese Verbindungen eingefroren und Koaleszenztemperaturen sowie freie Aktivierungsenthalpien für die Koaleszenz der Signale von $\text{H-C}(2')/\text{H-C}(6')$ bzw. $\text{H-C}(3')/\text{H-C}(5')$ bestimmt werden (vgl. Tab. 6). Bei den Cyclophanen mit zehn CH_2 -Gruppen (**14d–17d**) sind die Rotationsbarrieren erwartungsgemäss kleiner, nur **14d** und **15d** zeigen getrennte Signale bei 223 K; für die beiden anderen Isomeren wird bei 223 K nur eine Verbreiterung der Signale von $\text{H-C}(2')/\text{H-C}(6')$ beobachtet.

Tab. 6. Kinetische Parameter für die behinderte Rotation der p-disubstituierten Benzol-Ringe in den Verbindungen **14c–17c**, **14d**, **15d** und **18**

	$\Delta\nu(2',6')^a)$	$T_c(K)$	$\Delta G_c^{\ddagger b)}$	$\Delta\nu(3',5')^a)$	$T_c(K)$	$\Delta G_c^{\ddagger b)}$
14c^{c)}	125	> 323	> 15,3	36	313	15,6
15c^{c)}	210	300	13,9	57	273	13,3
16c^{c)}	210	290	13,4	26	258	12,9
17c^{d)}	270	288	13,1	70	238	11,4
14d^{d)}	122	263	12,4	52	247	12,0
15d^{d)}	> 170	238	< 11,0	> 40	228	< 11,1
18^{d)}	134	253	11,8	32	238	11,8

a) Differenz der chemischen Verschiebungen in Hz für die Signale von H–C(2')/H–C(6') und H–C(3')/H–C(5') bei 223 oder 233 K.

b) Werte in kcal/mol, berechnet nach: $\Delta G_c^{\ddagger} = 4,57 T_c (9,97 + \log(T_c/\Delta\nu))10^{-3}$.

c) Messtemperatur: 233 K.

d) Messtemperatur: 223 K.

Wie aus den Daten der Tab. 6 hervorgeht, ist neben der Länge der Klammer auch die Konfiguration am Fünfring von Einfluss auf die Höhe der Rotationsbarriere. Selbst für eine der vier Vergleichsverbindungen (**18**) lässt sich die Rotation einfrieren. Hier genügt offenbar für eine Absenkung der Rotationsbarriere schon die sterische Hinderung durch 'Substituenten' an C(4).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp.: Apparat Tottoli (Fa. Büchi); unkorrigiert. 'Flash'-Chromatographien [18]: Kieselgel ICN Silica 32–63 (60 Å). Säulenfiltrationen: Kieselgel Machery & Nagel 60, 0,05–0,2 mm. Aluminiumoxid: Woelm B Super 1, neutral, Aktivitätsstufe 3. Anal. DC: Kieselgel Fertigfolien Merck 60 F₂₅₄, 0,2 mm. NMR-Spektren: Varian EM 390 (90 MHz), Bruker WM 250 (250,1 MHz), Bruker WM 400 (400,1 MHz; 100,6 MHz); TMS als interner Standard. Massenspektren: Finnigan MAT 44S (Ionisierungsenergie 70 eV). Elementaranalysen: Perkin Elmer Elemental Analyzer 240.

4-[2-(Methoxycarbonyl)ethenyl]benzoesäure (**5**). Die Lsg. aus 22,5 g (0,15 mol) p-Formylbenzoesäure und 35,4 g (0,30 mol) Malonsäure-monomethylester in 225 ml Pyridin und 11,5 ml Piperidin wird 12 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung giesst man die Lsg. auf Eis/konz. HCl-Lsg., filtriert und wäscht mit H₂O nach. Nach Trocknen von **5** im Exsikkator über konz. H₂SO₄, 22,6 g (73%). Sublimationspunkt 270°. IR (KBr): 3200–2500, 3060, 3020, 2960, 1730, 1680, 1440, 1315, 1170. ¹H-NMR (90 MHz, (D₆)DMSO): 3,7 (s, CH₃); 6,6 (d, J = 16,5, CH=); 7,6 (d, J = 16,5, CH=); 7,7 (AA'BB', 2 H); 7,9 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₁₁H₉O₄ (206,2): C 64,07, H 4,89; gef.: C 64,05, H 4,87.

4-[2-(Methoxycarbonyl)ethenyl]benzoyl-chlorid (**6**). Die Lsg. aus 22,6 g (0,11 mol) **5** in 120 ml SOCl₂ wird 5 h zum Sieden erhitzt. Danach destilliert man überschüssiges SOCl₂ bei 15 Torr ab: 18,0 g (73%) **6**. Das Rohprodukt kann für die weiteren Synthesen verwendet werden. Zur Charakterisierung wird eine Probe durch Sublimation gereinigt. Sublimationspunkt 85°/0,4 Torr. IR (CCl₄): 3000, 2950, 1780, 1750, 1730, 1640, 1600, 1435, 1410, 1200, 1170, 880. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 3,8 (s, CH₃); 6,5 (d, J = 16,5, CH=); 7,5 (AA'BB', 2 H); 7,6 (d, J = 16,5, CH=); 8,0 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₁₁H₉ClO₃ (224,7): C 58,81, H 4,05, Cl 15,78; gef.: C 58,43, H 3,99, Cl 15,08.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Ester 8. Zu einer Lsg. von 60 mmol des entsprechenden mono-THP-geschützten Diols in 180 ml H₂O-freiem Pyridin werden 66 mmol **6** in 165 ml CH₂Cl₂ getropft. Bei der leicht exothermen Reaktion entsteht eine dicke Suspension, die man 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem

Abkühlen giesst man auf Eiswasser und säuert mit konz. HCl-Lsg. auf pH 3 an. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. neutralgewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Säulenfiltration (SiO_2 , Cyclohexan/AcOEt 1:1) gereinigt. Zur Abspaltung der THP-Gruppe wird das Öl in 480 ml H_2O -freiem MeOH aufgenommen und, versetzt mit 0,2 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, 3 h bei 50° gerührt. Das Lsgm. wird i. V. abdestilliert, der ölige Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und 1mal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase (MgSO_4) und Entfernen des CH_2Cl_2 fällt ein Öl an, das beim Stehenlassen kristallisiert.

4-[2-(Methoxycarbonyl)ethenyl]benzoesäure-(5-hydroxy-1-pentyl)ester (**8a**). Ausbeute bzgl. **6**: 8,1 g (46%). Schmp. 64–65° (Et_2O). IR (KBr): 3520, 3400, 2950, 2860, 1700, 1630, 1280. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,5–1,7 (*m*, 2 CH_2); 1,82 (*m*, CH_2); 3,68 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,82 (*s*, CH_3); 4,33 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 6,51 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 7,57 (*AA'BB'*, 2 H); 7,71 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 8,06 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (292,3): C 65,74, H 6,90; gef.: C 65,53, H 6,76.

4-[2-(Methoxycarbonyl)ethenyl]benzoesäure-(6-hydroxy-1-hexyl)ester (**8b**). Ausbeute bzgl. **6**: 10,5 g (57%). Schmp. 65° (Et_2O). IR (KBr): 3500, 3400, 2940, 2860, 1710, 1640, 1440, 1300, 1200, 1180, 1145. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,48 (*br. m*, 2 CH_2); 1,60 (*br. m*, CH_2); 1,79 (*br. m*, CH_2); 3,65 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,83 (*s*, CH_3); 4,33 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 6,52 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 7,59 (*AA'BB'*, 2 H); 7,71 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 8,06 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (306,2): C 66,63, H 7,24; gef.: C 66,64, H 7,05.

4-[2-(Methoxycarbonyl)ethenyl]benzoesäure-(8-hydroxy-1-octyl)ester (**8c**). Ausbeute bzgl. **6**: 9,5 g (47%). Schmp. 61–62° (Et_2O). IR (KBr): 3420, 3360, 2940, 2860, 1720, 1640, 1470, 1440, 1280, 1175, 1110, 1060, 850, 780. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,36 (*br. m*, 4 CH_2); 1,58 (*br. m*, CH_2); 1,78 (*br. m*, CH_2); 3,64 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,82 (*s*, CH_3); 4,33 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 6,51 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 7,58 (*AA'BB'*, 2 H); 7,71 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 8,06 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (334,4): C 68,24, H 7,84; gef.: C 68,08, H 7,75.

4-[2-(Methoxycarbonyl)ethenyl]benzoesäure-(10-hydroxy-1-decyl)ester (**8d**). Ausbeute bzgl. **6**: 9,8 g (45%). Schmp. 69° (Et_2O). IR (KBr): 3420, 3350, 2930, 2850, 1730, 1710, 1280, 1175, 1110. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,35 (*br. m*, 6 CH_2); 1,57 (*br. m*, CH_2); 1,76 (*br. m*, CH_2); 3,64 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,83 (*s*, CH_3); 4,33 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 6,53 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 7,58 (*AA'BB'*, 2 H); 7,71 (*d*, $J = 16,5$, $\text{CH}=\text{}$); 8,04 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (362,5): C 69,59, H 8,34; gef.: C 69,57, H 8,25.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromierung von **8** zu **9**. Man löst 20 mmol **8** in 70 ml CHCl_3 und tropft hierzu die Lsg. aus 3,8 g (24 mmol) Br_2 in 10 ml CHCl_3 . Nach dem Zutropfen lässt man solange rühren bis alles Br_2 verbraucht ist, destilliert das Lsgm. i. V. ab und reinigt das verbleibende Öl, durch 'flash'-Chromatographie (SiO_2 , Cyclohexan/AcOEt 5:1).

4-[1,2-Dibromo-2-(methoxycarbonyl)ethyl]benzoesäure-(5-hydroxy-1-pentyl)ester (**9a**). Ausbeute 8,4 g (93%). R_f 0,05. Schmp. 49–50° (Et_2O). IR (KBr): 3460, 3000, 2960, 2860, 1750, 1700, 1440, 1280, 1130. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,52 (*m*, CH_2); 1,65 (*m*, CH_2); 1,81 (*m*, CH_2); 3,69 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,91 (*s*, CH_3); 4,35 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 4,83 (*d*, $J = 12$, CHBr); 5,36 (*d*, $J = 12$, CHBr); 7,49 (*AA'BB'*, 2 H); 8,07 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_5$ (452,2): C 42,50, H 4,47, Br 35,35; gef.: C 42,48, H 4,39, Br 35,19.

4-[1,2-Dibromo-2-(methoxycarbonyl)ethyl]benzoesäure-(6-hydroxy-1-hexyl)ester (**9b**). Ausbeute 7,0 g (75%). R_f 0,07. Schmp. 69° (Et_2O). IR (KBr): 3420, 3000, 2920, 2860, 1750, 1710, 1430, 1420, 1290, 1275, 1230, 1120, 1020. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,48 (*br. m*, 2 CH_2); 1,62 (*br. m*, CH_2); 1,79 (*br. m*, CH_2); 3,67 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,92 (*s*, CH_3); 4,35 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 4,86 (*d*, $J = 12$, CHBr); 5,38 (*d*, $J = 12$, CHBr); 7,49 (*AA'BB'*, 2 H); 8,08 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_5$ (466,0): C 43,78, H 4,76, Br 34,29; gef.: C 43,63, H 4,73, Br 34,46.

4-[1,2-Dibromo-2-(methoxycarbonyl)ethyl]benzoesäure-(8-hydroxy-1-octyl)ester (**9c**). Ausbeute 7,0 g (71%). R_f 0,14. Schmp. 56–57° (Et_2O). IR (KBr): 3400, 3000, 2940, 2860, 1740, 1720, 1440, 1420, 1280, 1130, 1110, 1020. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,39 (*br. m*, 4 CH_2); 1,58 (*br. m*, CH_2); 1,76 (*br. m*, CH_2); 3,64 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,90 (*s*, CH_3); 4,83 (*d*, $J = 12$, CHBr); 5,36 (*d*, $J = 12$, CHBr); 7,47 (*AA'BB'*, 2 H); 8,06 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_5$ (494,3): C 46,17, H 5,31, Br 32,34; gef.: C 46,42, H 5,26, Br 32,13.

4-[1,2-Dibromo-2-(methoxycarbonyl)ethyl]benzoesäure-(10-hydroxy-1-decyl)ester (**9d**). Ausbeute 7,9 g (76%). R_f 0,17. Schmp. 67–68° (Et_2O). IR (KBr): 3400, 3000, 2920, 2850, 1740, 1720, 1280, 1130, 1110, 1020. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1,33 (*br. m*, 6 CH_2); 1,58 (*br. m*, CH_2); 1,76 (*br. m*, CH_2); 3,63 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 3,92 (*s*, CH_3); 4,33 (*t*, $J = 6,8$, CH_2O); 4,85 (*d*, $J = 12$, CHBr); 5,38 (*d*, $J = 12$, CHBr); 7,47 (*AA'BB'*, 2 H); 8,07 (*AA'BB'*, 2 H). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{O}_5$ (522,3): C 48,29, H 5,79, Br 30,60; gef.: C 47,99, H 5,79, Br 30,39.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von **10/11**. Zur Lsg. von 14 mmol **9** in 40 ml H_2O -freiem MeOH werden unter Eiskühlung und Rühren 6 g (56 mmol) Benzylamin getropft. Man lässt 24 h bei 40° weitererrühren. Nach Abdestillieren des Lsgm. i. V. erhält man einen breiigen Rückstand, der mittels Säulenfiltration (SiO_2 , Cyclohexan/AcOEt 3:1) aufgetrennt wird. Die isolierten Öle bestehen jeweils aus einem ca. (3:1)-Gemisch der *cis/trans*-Aziridine **10/11**.

cis/trans-1-Benzyl-3-{4-[(5-hydroxy-1-pentyl)oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (10a/11a). Ausbeute 4,2 g (79%). R_f 0,06, 0,08 (10a/11a). IR (CCl₄): 3640, 3030, 2960, 2870, 1760, 1720, 1610, 1440, 1270, 1175. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)⁴: 1,4–1,9 (br. m, 3 CH₂); 2,72, 3,10 (d, J = 6,8, H-Az, *cis*); 2,81, 3,38 (br. s, H-Az, *trans*); 3,64, 4,31 (t, J = 6,8, CH₂O, *cis*); 3,65, 4,33 (t, J = 6,8, CH₂O, *trans*); 3,49 (s, CH₃, *cis*); 3,72 (s, CH₃, *trans*); ca. 3,7, 4,00 (d, J = 14, PhCH₂, *cis*); 4,08, 4,24 (br. d, J = 14, PhCH₂, *trans*); 7,21–7,43 (m, 5 arom. H); 7,49 (AA'BB', 2 H); 7,96 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₃H₂₇NO₅ (379,5): C 69,50, H 6,85, N 3,53; gef.: C 69,45, H 6,86, N 3,51.

cis/trans-1-Benzyl-3-{4-[(6-hydroxy-1-hexyl)oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (10b/11b). Ausbeute 5,2 g (90%). R_f 0,07, 0,11 (10b/11b). IR (CCl₄): 3640, 3030, 2940, 2860, 1760, 1720, 1610, 1275, 1200, 1175, 1100. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,4–1,8 (br. m, 4 CH₂); 2,71, 3,11 (d, J = 6,8, H-Az, *cis*); 2,81, 3,38 (br. s, H-Az, *trans*); 3,64, 4,29 (t, J = 6,8, CH₂O, *cis*); ca. 3,6, 4,31 (t, J = 6,8, CH₂O, *trans*); 3,49 (s, CH₃, *cis*); 3,73 (s, CH₃, *trans*); ca. 3,7, 3,99 (d, J = 14, PhCH₂, *cis*); 4,08, 4,25 (d, J = 14, PhCH₂, *trans*); 7,19–7,47 (m, 5 arom. H); 7,51 (AA'BB', 2 H); 7,94 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₄H₂₉NO₅ (411,5): C 70,05, H 7,10, N 3,41; gef.: 69,75, H 7,00, N 3,35.

cis/trans-1-Benzyl-3-{4-[(8-hydroxy-1-octyl)oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (10c/11c). Ausbeute 4,2 g (68%). R_f 0,11, 0,19 (10c/11c). IR (CCl₄): 3660, 3030, 2930, 2850, 1740, 1700, 1280, 1215, 1125, 1100, 1070. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,3–1,8 (br. m, 6 CH₂); 2,71, 3,11 (d, J = 6,8, H-Az, *cis*); 2,81, 3,38 (br. s, H-Az, *trans*); 3,63, 4,30 (t, J = 6,8, CH₂O, *cis*); ca. 3,6, 4,31 (t, J = 6,8, CH₂O, *trans*); 3,49 (s, CH₃, *cis*); 3,73 (s, CH₃, *trans*); 3,63, 3,98 (d, J = 14, PhCH₂, *cis*); 4,09, 4,25 (br. d, J = 14, PhCH₂, *trans*); 7,22–7,43 (m, 5 arom. H); 7,48 (AA'BB', 2 H); 7,95 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₆H₃₃NO₅ (439,6): C 71,03, H 7,58, N 3,19; gef.: C 71,07, H 7,37, 3,16.

cis/trans-1-Benzyl-3-{4-[(10-hydroxy-1-decyl)oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (10d/11d). Ausbeute 6,0 g (92%). R_f 0,12, 0,21 (10d/11d). IR (CCl₄): 3640, 3030, 2930, 2860, 1760, 1720, 1270, 1200, 1175, 1100. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,2–1,9 (br. m, 8 CH₂); 2,71, 3,11 (d, J = 6,8, H-Az, *cis*); 2,81, 3,38 (br. s, H-Az, *trans*); 3,61, 4,28 (t, J = 6,8, CH₂O, *cis*); ca. 3,6, 4,29 (t, J = 6,8, CH₂O, *trans*); 3,49 (s, CH₃, *cis*); 3,72 (s, CH₃, *trans*); ca. 3,6, 3,97 (d, J = 14, PhCH₂, *cis*); 4,10, 4,24 (d, J = 14, PhCH₂, *trans*); 7,21–7,43 (m, 5 arom. H); 7,47 (AA'BB', 2 H); 7,94 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₈H₃₇NO₅ (467,6): C 71,92, H 7,98, N 3,00; gef.: C 71,66, H 8,01, N 2,96.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 3 und 4. Zu einer Lsg. von 10 mmol 10/11 und 4,0 g (40 mmol) Et₃N in 75 ml CH₂Cl₂ tropft man bei 0° unter Rühren die Lsg. aus 1,5 g (10 mmol) (*E*)-3-(Chloroformyl)-2-propensäure-methylester in 20 ml CH₂Cl₂. Nach 3 h Rühren wäscht man 2mal mit ges. NaCl-Lsg., trocknet die org. Phase (MgSO₄), dampft ein, reinigt das erhaltene Öl durch Säulenfiltration (Al₂O₃, CH₂Cl₂) vor und trennt mittels 'flash'-Chromatographie (SiO₂, Petrolether(30/40)/Et₂O 2:1) in *cis*- und *trans*-Isomere.

*cis-1-Benzyl-3-{4-[[5-(*E*)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl]-1-pentyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (3a)*. Ausbeute 1,50 g (30%). R_f 0,10. Schmp. 66–67° (Et₂O/CH₂Cl₂). IR (KBr): 3080, 3060, 2960, 2860, 1740, 1720, 1440, 1300, 1160. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,54 (br. m, CH₂); 1,78 (br. m, 2 CH₂); 2,71 (d, J = 6,8 H-Az); 3,11 (d, J = 6,8, H-Az); 3,47 (s, CH₃); 3,64 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 3,79 (s, CH₃); 3,97 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4,22 (t, J = 6,8, CH₂O); 4,30 (t, J = 6,8, CH₂O); 6,86 (s, 2 CH=); 7,2–7,4 (m, 5 arom. H); 7,47 (AA'BB', 2 H); 7,94 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₈H₃₁NO₈ (509,6): C 65,99, H 6,14, N 2,75; gef.: C 65,77, H 6,13, N 2,74.

*trans-1-Benzyl-3-{4-[[5-(*E*)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl]-1-pentyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (4a)*. Ausbeute 765 mg (15%). R_f 0,25. IR (CCl₄): 3030, 2950, 1730, 1440, 1300, 1270, 1175, 1160, 1100, 1020. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,56 (br. m, CH₂); 1,83 (br. m, 2 CH₂); 2,81 (br. s, H-Az); 3,38 (br. s, H-Az); 3,71 (s, CH₃); 3,79 (s, CH₃); 4,10 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); ca. 4,2 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4,24 (t, J = 6,8, 2 H, CH₂O); 4,33 (t, J = 6,8, 2 H, CH₂O); 6,83 (s, 2 CH=); 7,2–7,4 (m, 7 arom. H); 7,96 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₈H₃₁NO₈ (509,6): C 65,99, H 6,14, N 2,75; gef.: C 65,77, H 6,01, N 2,71.

*cis-1-Benzyl-3-{4-[[6-(*E*)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl]-1-hexyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (3b)*. Ausbeute 1,78 g (34%). R_f 0,12. Schmp. 59–60° (Et₂O/CH₂Cl₂). IR (KBr): 3080, 3030, 2960, 2860, 1740, 1710, 1440, 1310, 1290, 1270, 1160. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,47 (br. m, 2 CH₂); 1,76 (br. m, 2 CH₂); 2,72 (d, J = 6,8, H-Az); 3,11 (d, J = 6,8, H-Az); 3,49 (s, CH₃); 3,65 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 3,82 (s, CH₃); 3,99 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4,22 (t, J = 6,8, CH₂O); 4,31 (t, J = 6,8, CH₂O); 6,86 (s, 2 CH=); 7,2–7,4 (m, 5 arom. H); 7,47 (AA'BB', 2 H); 7,94 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₉H₃₃NO₈ (523,6): C 66,52, H 6,37, N 2,68; gef.: C 66,27, H 6,34, N 2,64.

⁴) Hier und im folgenden wird 'Az' als Abkürzung für 'Aziridin-Ring' verwendet.

trans-1-Benzyl-3-{4-[[6-((E)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl)-1-hexyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (**4b**). Ausbeute 890 mg (17%). R_f 0.28. IR (CCl₄): 3030, 2950, 1730, 1440, 1300, 1280, 1175, 1160, 1100. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.49 (br. m, 2 CH₂); 1.76 (br. m, 2 CH₂); 2.81 (br. s, H-Az); 3.39 (br. s, H-Az); 3.74 (s, CH₃); 3.81 (s, CH₃); 4.10 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); ca. 4.2 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4.24 (t, J = 6.8, CH₂O); 4.32 (t, J = 6.8, CH₂O); 6.86 (s, 2 CH=); 7.2–7.4 (m, 7 arom. H); 7.95 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₂₉H₃₃NO₈ (523.6): C 66.52, H 6.37, N 2.68; gef.: C 66.27, H 6.28, N 2.58.

cis-1-Benzyl-3-{4-[[8-((E)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl)-1-octyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (**3c**). Ausbeute 2.20 g (40%). R_f 0.15. Schmp. 60–61° (Et₂O/CH₂Cl₂). IR (KBr): 3080, 3030, 2950, 2860, 1740, 1720, 1440, 1305, 1280, 1220, 1160. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.38 (br. m, 4 CH₂); 1.71 (br. m, 2 CH₂); 2.72 (d, J = 6.8 H-Az); 3.11 (d, J = 6.8, H-Az); 3.47 (s, CH₃); 3.64 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 3.79 (s, CH₃); 3.99 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4.19 (t, J = 6.8, CH₂O); 4.29 (t, J = 6.8, CH₂O); 6.86 (s, 2 CH=); 7.2–7.4 (m, 5 arom. H); 7.47 (AA'BB', 2 H); 7.94 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₃₁H₃₇NO₈ (551.7): C 67.50, H 6.76, N 2.54; gef.: C 67.38, H 6.50, N 2.54.

trans-1-Benzyl-3-{4-[[8-((E)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl)-1-octyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (**4c**). Ausbeute 990 mg (18%). R_f 0.35. IR (CCl₄): 3030, 2960, 2940, 2860, 1730, 1300, 1275, 1180, 1160, 1110. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.38 (br. m, 4 CH₂); 1.72 (br. m, 2 CH₂); 2.81 (br. s, H-Az); 3.38 (br. s, H-Az); 3.72 (s, CH₃); 3.81 (s, CH₃); 4.10 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4.19 (t, J = 6.8, CH₂O); ca. 4.2 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4.31 (t, J = 6.8, CH₂O); 6.86 (s, 2 CH=); 7.2–7.4 (m, 7 arom. H); 7.97 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₃₁H₃₇NO₈ (551.7): C 67.50, H 6.76, N 2.54; gef.: C 67.58, H 6.78, N 2.48.

cis-1-Benzyl-3-{4-[[10-((E)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl)-10-decyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (**3d**). Ausbeute 2.61 g (45%). R_f 0.17. Schmp. 52–53° (Et₂O/CH₂Cl₂). IR (KBr): 3030, 2930, 2860, 1740, 1715, 1310, 1280, 1160, 1020. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.35 (br. m, 6 CH₂); 1.71 (br. m, 2 CH₂); 2.72 (d, J = 6.8, H-Az); 3.11 (d, J = 6.8, H-Az); 3.50 (s, CH₃); 3.65 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 3.81 (s, CH₃); 4.00 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4.19 (t, J = 6.8, CH₂O); 4.29 (t, J = 6.8, CH₂O); 6.88 (s, 2 CH=); 7.2–7.4 (m, 5 arom. H); 7.47 (AA'BB', 2 H); 7.94 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₃₃H₄₁NO₈ (579.7): C 68.37, H 7.13, N 2.42; gef.: C 68.11, H 6.98, N 2.53.

trans-1-Benzyl-3-{4-[[10-((E)-2-(methoxycarbonyl)-2-propenoyl)-10-decyl]oxy]carbonyl}phenyl}aziridin-2-carbonsäure-methylester (**4d**). Ausbeute 1.16 g (20%). R_f 0.40. IR (CCl₄): 3030, 2930, 2860, 1730, 1440, 1300, 1275, 1175, 1155, 1110. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.33 (br. m, 6 CH₂); 1.71 (br. m, 2 CH₂); 2.79 (br. s, H-Az); 3.38 (br. s, H-Az); 3.74 (s, CH₃); 3.82 (s, CH₃); 4.11 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4.19 (t, J = 6.8, CH₂O); ca. 4.2 (d, J = 14, 1 H, PhCH₂); 4.32 (t, J = 6.8, CH₂O); 6.86 (s, 2 CH=); 7.2–7.4 (m, 7 arom. H); 7.97 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₃₃H₄₁NO₈ (579.7): C 68.37, H 7.13, N 2.42; gef.: C 68.13, H 7.06, N 2.38.

Thermolyse der Aziridine 3 und 4. Die Lsg. von **3a**, **4a**, **3b** bzw. **4b** (alle 10⁻³ M) oder **3c**, **4c**, **3d** bzw. **4d** (alle 10⁻² M) in H₂O-freiem Toluol wird 4 h unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Man dampft ein und trennt den Rückstand mittels 'flash'-Chromatographie (SiO₂, Petrolether (30/40)/Et₂O 2:1). Die so erhaltenen Diastereoisomergemische (s. Tab. I) werden durch fraktionierte Kristallisation getrennt.

1-Benzyl-4,12-dioxo-1,2β,3β,3αα,4,7,8,9,10,15bα-decahydro-6 H,12 H-benzo[11,12,13][1,7]dioxacyclotetradeca[10,9-b]pyrrolidin-2α,3α-dicarbonsäure-dimethylester (14a) und das 1,2β,3α,3αβ,4,7,8,9,10,15bα-Decahydro-Isomere 15a. Aus 1.20 g **3a** wurden 60 mg (5%) **14a/15a** (ca. 11:1) erhalten.

14a: R_f 0.06. Schmp. 104–105° (Et₂O). IR (CCl₄): 3030, 2950, 1730, 1265, 1200, 1175, 1095. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV): 509 (1, M^+), 450 (8), 418 (40), 91 (100). Anal. ber. für C₂₈H₃₁NO₈ (509.6): C 65.99, H 6.14, N 2.75; gef.: C 65.81, H 6.09, N 2.80.

15a konnte von **14a** nicht gereinigt werden.

1-Benzyl-4,12-dioxo-1,2α,3β,3αα,4,7,8,9,10,15bα-decahydro-6 H,12 H-benzo[11,12,13][1,7]dioxacyclotetradeca[10,9-b]pyrrolidin-2β,3α-dicarbonsäure-dimethylester (16a). Aus 700 mg **4a** wurden 18 mg (2.5%) **14a/15a** (ca. 11:1) und 19 mg (2.5%) **16a** erhalten.

16a: R_f 0.04. Schmp. 158° (Et₂O). IR (CCl₄): 3030, 2950, 1730, 1440, 1265, 1170, 1095. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV): 509 (1, M^+), 477 (2), 418 (42), 91 (100). Anal. ber. für C₂₈H₃₁NO₈ (509.6): C 65.99, H 6.14, N 2.75; gef.: C 65.91, H 6.22, N 2.67.

1-Benzyl-4,13-dioxo-1,2β,3β,3αα,4,6,7,8,9,10,11,16bα-dodecahydro-13 H-benzo[12,13,14][1,8]dioxacyclopenta[11,10-b]pyrrolidin-2α,3α-dicarbonsäure-dimethylester (14b) und das 1,2β,3α,3αβ,4,6,7,8,9,10,11,16bα-Dodecahydro-Isomere 15b. Aus 1.60 g **3b** wurden 750 mg (47%) **14b/15b** (ca. 2:1) erhalten.

14b: R_f 0.24. Schmp. 129–130° (Et₂O). IR (KBr): 3030, 2950, 2850, 1730, 1710, 1370, 1260, 1200, 1170, 1095. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV, CI, NH₃): 524 ($[M^+ + 1]$). Anal. ber. für C₂₉H₃₃NO₈ (523.6): C 66.52, H 6.37, N 2.68; gef.: C 66.41, H 6.14, N 2.64.

15b: R_f 0,21; nur im Gemisch mit **14b** isoliert. NMR: Tab. 2–5.

1-Benzyl-4,13-dioxo-1,2 α ,3 β ,3 $\alpha\alpha$,4,6,7,8,9,10,11,16b α -dodecahydro-13H-benzof[12,13,14][1,8]dioxacyclopenta[11,10-b]pyrrolidin-2 α ,3 β -dicarbonsäure-dimethylester (16b) und das 1,2 α ,3 α ,3 $\alpha\beta$,4,6,7,8,9,10,11,16b α -Dodecahydro-Isomere 17b. Aus 1,30 g **4b** wurden 430 mg (33%) **14b/15b** (ca. 2:1) und 320 mg (25%) **16b/17b** (ca. 2:3) erhalten.

16b: R_f 0,15. Schmp. 120–122° (Et₂O). IR (KBr): 2950, 1740, 1730, 1610, 1270, 1210, 1175, 1100, 760. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV, Cl, NH₃): 524 ($[M^+ + 1]$). Anal. ber. für C₂₉H₃₃NO₈ (523,6): C 66,52, H 6,37, N 2,68; gef.: C 66,22, H 6,37, N 2,76.

17b: R_f 0,12. Schmp. 176–177° (Et₂O). IR (KBr): 2960, 2850, 1750, 1720, 1335, 1270, 1210, 1175, 1110, 1100. NMR: Tab. 2–5. Anal. ber. für C₂₉H₃₃NO₈ (523,6): C 66,52, H 6,37, N 2,68; gef.: C 66,23, H 6,22, N 2,64.

1-Benzyl-4,15-dioxo-1,2 β ,3 β ,3 $\alpha\alpha$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,18b α -tetradecahydro-15H-benzof[14,15,16][1,10]dioxacycloheptadeca[13,12-b]pyrrolidin-2 α ,3 α -dicarbonsäure-dimethylester (14c) und das 1,2 β ,3 α ,3 $\alpha\beta$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,18b α -Tetradecahydro-Isomere 15c. Aus 1,50 g **3c** wurden 1,12 g (75%) **14c/15c** (ca. 2:1) erhalten.

14c: R_f 0,38. Schmp. 181–182° (Et₂O). IR (KBr): 2920, 2860, 1730, 1710, 1280, 1210, 1200, 1170, 1100. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV, Cl, NH₃): 552 ($[M^+ + 1]$). Anal. ber. für C₃₁H₃₇NO₈ (551,7): C 67,50, H 6,76, N 2,54; gef.: C 67,35, H 6,71, N 2,57.

15c: R_f 0,37. Schmp. 140–141° (Et₂O). IR (KBr): 3030, 2960, 2860, 1725, 1610, 1270, 1175. NMR: Tab. 2–5. Anal. ber. für C₃₁H₃₇NO₈ (551,7): C 67,50, H 6,76, N 2,54; gef.: C 67,29, H 6,71, N 2,51.

1-Benzyl-4,15-dioxo-1,2 α ,3 β ,3 $\alpha\alpha$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,18b α -tetradecahydro-15H-benzof[14,15,16][1,10]dioxacycloheptadeca[13,12-b]pyrrolidin-2 β ,3 α -dicarbonsäure-dimethylester (16c) und das 1,2 α ,3 α ,3 $\alpha\beta$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,18b α -Tetradecahydro-Isomere 17c. Aus 1,00 g **4c** wurden 610 mg (61%) **16c/17c** (ca. 2:3) erhalten.

16c: R_f 0,25. Schmp. 109–110° (Et₂O). IR (KBr): 2950, 2920, 1760, 1730, 1450, 1440, 1340, 1280, 1210, 1120, 1000. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV, Cl, NH₃): 552 ($[M^+ + 1]$). Anal. ber. für C₃₁H₃₇NO₈ (551,7): C 67,50, H 6,76, N 2,54; gef.: C 67,32, H 6,70, N 2,45.

17c: R_f 0,22. Schmp. 105–106° (Et₂O). IR (KBr): 2940, 2850, 1740, 1720, 1270, 1200, 1100. NMR: Tab. 2–5. Anal. ber. für C₃₁H₃₇NO₈ (551,7): C 67,50, H 6,76, N 2,54; gef.: C 67,31, H 6,74, N 2,49.

1-Benzyl-4,17-dioxo-1,2 β ,3 β ,3 $\alpha\alpha$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,20b α -hexadecahydro-17H-benzof[16,17,18]-[1,12]-dioxacyclononadeca[15,14-b]pyrrolidin-2 α ,3 α -dicarbonsäure-dimethylester (14d) und das 1,2 β ,3 α ,3 $\alpha\beta$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,20b α -Hexadecahydro-Isomere 15d. Aus 2,00 g **3d** wurden 1,60 g (80%) **14d/15d** (ca. 1:2) erhalten.

14d: R_f 0,37. Schmp. 127–128° (Et₂O). IR (KBr): 2930, 2860, 1730, 1610, 1270, 1200, 1170, 1100, 770, 700. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV, Cl, NH₃): 580 ($[M^+ + 1]$). Anal. ber. für C₃₃H₄₁NO₈ (579,7): C 68,37, H 7,13, N 2,42; gef.: C 68,29, H 7,12, N 2,42.

15d: R_f 0,37. Schmp. 149–150° (Et₂O). IR (KBr): 3030, 2930, 2860, 1730, 1270, 1200, 1100. NMR: Tab. 2–5. Anal. ber. für C₃₃H₄₁NO₈ (579,7): C 68,37, H 7,13, N 2,42; gef.: C 68,13, H 7,11, N 2,41.

1-Benzyl-4,17-dioxo-1,2 α ,3 β ,3 $\alpha\alpha$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,20b α -hexadecahydro-17H-benzof[16,17,18]-[1,12]-dioxacyclononadeca[15,14-b]pyrrolidin-2 β ,3 α -dicarbonsäure-dimethylester (16d) und das 1,2 α ,3 α ,3 $\alpha\beta$,4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,20b α -Hexadecahydro-Isomere 17d. Aus 850 mg **4d** wurden 530 mg (61%) **16d/17d** (ca. 1:2) erhalten.

16d: R_f 0,31. Schmp. 105–108° (Et₂O). IR (KBr): 2930, 2850, 1740, 1715, 1610, 1440, 1280, 1220, 1170, 1130. NMR: Tab. 2–5. MS (70 eV, Cl, NH₃): 580 ($[M^+ + 1]$). Anal. ber. für C₃₃H₄₁NO₈ (579,7): C 68,37, H 7,13, N 2,42; gef.: C 68,08, H 7,13, N 2,36.

17d: R_f 0,23. Schmp. 104–105° (Et₂O). IR (KBr): 2930, 2850, 1750, 1730, 1440, 1330, 1280, 1210, 1180, 1100. NMR: Tab. 2–5. Anal. ber. für C₃₃H₄₁NO₈ (579,7): C 68,37, H 7,13, N 2,42; gef.: C 68,33, H 7,07, N 2,33.

1-Benzyl-5 β -[4-(methoxycarbonyl)phenyl]pyrrolidin-2 α ,3 α ,4 β -tricarbonsäure-trimethylester (18) und die 2 α ,3 β ,4 α ,5 β -, 2 β ,3 α ,4 β ,5 β - und 2 β ,3 β ,4 α ,5 β -Isomeren 19, 20 bzw. 21. a) 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethenyl]-benzoesäure-methylester (22). Eine Lsg. von 3,1 g (15 mmol) **5** in 100 ml H₂O-freiem MeOH wird mit einer Spatelspitze TsOH 24 h zum Rückfluss erhitzt. Überschüssiges MeOH wird abdestilliert, den Rückstand nimmt man in Et₂O auf, wäscht 1mal mit 2N NaOH und dann mit ges. NaCl-Lsg. neutral, trocknet (MgSO₄) und dampft ein: 3,0 g (91%) kristallines Produkt. Schmp. 122° (Et₂O; [19]: 125,5–126,5° (Hexan)). IR (KBr): 3020, 2960, 1720, 1640, 1435, 1280, 1170, 1110, 985, 850, 780. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 3,8 (s, CH₃); 3,9 (s, CH₃); 6,4 (d, J = 16,5, CH=); 7,5 (AA'BB', 2H); 7,6 (d, J = 16,5, CH=); 7,9 (AA'BB', 2H). Anal. ber. für C₁₂H₁₂O₄ (220,2): C 65,44, H 5,50; gef.: C 65,23, H 5,38.

b) 4-[1,2-Dibrom-2-(methoxycarbonyl)ethyl]benzoesäure-methylester (23). Zur Lsg. von 2,5 g (11,4 mmol) **22** in 25 ml CHCl₃ tropft man 2,2 g (13,6 mmol) in 5 ml CHCl₃ gelöstes Br₂. Nachdem die Farbe des Br₂ verschwunden ist, wird eingedampft und der feste Rückstand aus CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisiert: 3,5 g (81%). Schmp. 140–141°. IR

(KBr): 3010, 2960, 1740, 1720, 1610, 1435, 1290, 1120, 710. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 3,9 (s, CH₃); 3,9 (s, CH₃); 4,8 (d, *J* = 12, CHBr); 5,3 (d, *J* = 12, CHBr); 7,4 (AA'BB', 2 H); 8,0 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₂Br₂O₄ (380,1): C 37,92, H 3,19, Br 42,05; gef.: C 37,83, H 3,12, Br 42,17.

c) *cis/trans*-1-Benzyl-3-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]aziridin-2-carbonsäure-methylester (24/25). Analog zur Herstellung von 10/11 erhält man aus 3,3 g (8,7 mmol) 23 2,2 g (78%) 24/25 (3:1). Die Isomere wurden durch 'flash'-Chromatographie (SiO₂, Petrolether (30/40)/Et₂O 5:1) getrennt.

24: 1,5 g (53%). *R*_f 0,06. Schmp. 97–98° (Et₂O). IR (KBr): 3030, 2960, 2850, 1740, 1715, 1610, 1440, 1280, 1210, 760, 700. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,72 (d, *J* = 6,8, H-Az); 3,11 (d, *J* = 6,8, H-Az); 3,47 (s, CH₃); 3,65 (d, *J* = 14, 1 H, PhCH₂); 3,89 (s, CH₃); 3,96 (d, *J* = 14, 1 H, PhCH₂); 7,2–7,5 (m, 7 arom. H); 7,94 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₁₉H₁₉NO₄ (325,4): C 70,13, H 5,91, N 4,31; gef.: C 69,97, H 5,84, N 4,36.

25: 500 mg (18%). *R*_f 0,11. IR (CCl₄): 3030, 2950, 1730, 1610, 1435, 1280, 1200, 1180, 1110. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,79 (br. s, H-Az); 3,37 (br. s, H-Az); 3,71 (s, CH₃); 3,90 (s, CH₃); 4,09 (br. d, *J* = 14, 1 H, PhCH₂); 4,25 (br. d, *J* = 14, 1 H, PhCH₂); 7,2–7,4 (m, 7 arom. H); 7,97 (AA'BB', 2 H). Anal. ber. für C₁₉H₁₉NO₄ (325,4): C 70,13, H 5,91, N 4,31; gef.: C 69,91, H 5,82, N 4,29.

d) *Umsetzung der Aziridine mit Fumarsäure-dimethylester*. Das Gemisch aus 500 mg (1,5 mmol) 24 oder 25 und 220 mg (1,5 mmol) Fumarsäure-dimethylester in 28 ml H₂O-freiem Toluol wird 4 h zum Rückfluss erhitzt. Durch 'flash'-Chromatographie des Eindampfrückstandes (SiO₂, Petrolether (30/40)/Et₂O 3:1) und anschliessende fraktionierende Kristallisation erhält man die diastereoisomeren 18 und 19 bzw. 20 und 21. Gesamtausbeute an 18/19 (ca. 1:1): 585 mg (83%). Gesamtausbeute an 18/19/20/21 (ca. 1:1:1:3): 656 mg (93%).

18: *R*_f 0,07. Schmp. 126–127° (Et₂O/CH₂Cl₂). IR (KBr): 3000, 2950, 2840, 1730, 1720, 1440, 1280, 1220, 1200, 1180, 1110, 1020, 910, 700. NMR: Tab. 2–5. Anal. ber. für C₂₅H₂₈NO₈ (470,5): C 63,81, H 6,01, N 2,98; gef.: C 63,93, H 5,76, N 2,87.

19: *R*_f 0,07. IR (CCl₄): 3030, 2950, 1740, 1730, 1435, 1280, 1200, 1180, 1110, 1020, 910, 700. NMR: Tab. 2–5.

20: *R*_f 0,03. Schmp. 77–78° (Et₂O/CH₂Cl₂). IR (CCl₄): 3030, 2950, 1745, 1730, 1435, 1280, 1210, 1180, 1120, 700. NMR: Tab. 2–5. Anal. ber. für C₂₅H₂₈NO₈ (470,5): C 63,81, H 6,01, N 2,98; gef.: C 63,56, H 5,75, N 2,86.

21: *R*_f 0,03. IR (CCl₄): 3030, 2950, 2840, 1740, 1730, 1435, 1280, 1200, 1180, 1120, 700. NMR: Tab. 2–5.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Aktuelle Übersichten in a) 'Topics of Current Chemistry', Ed. F. L. Boschke, Springer Verlag, Berlin, 1983, Vol. 113 und 115; b) 'Cyclophanes', Eds. P. M. Keehn und S. M. Rosenfeld, Academic Press, New York, 1983, Vol. 1 und 2.
- [2] a) I. Paterson, M. M. Mansouri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569; b) Bisbenzylisochinolin-Alkaloide: M. Curcumi-Rodostamo, in 'The Alkaloids', Ed. R. H. F. Manske, Academic Press, New York, 1971, Vol. 13, S. 303ff.; M. P. Cava, K. T. Buck, K. L. Stuart, *ibid.*, 1977, Vol. 16, S. 249ff.; Cyclopeptid-Alkaloide: R. Tschesche, E. U. Kaussmann, *ibid.*, 1975, Vol. 15, S. 165ff.; Maytansinoide: P. J. Reider, D. M. Roland, in 'The Alkaloids', Ed. E. Brossi, Academic Press, New York, 1984, Vol. 23, S. 71ff.; Marine Alkaloide: C. Christophersen, *ibid.*, 1985, Vol. 24, S. 25ff.; Peptid-Alkaloide: U. Schmidt, A. Lieberknecht, E. Haslinger, *ibid.*, 1985, Vol. 26, S. 299ff.
- [3] A. Lüttringhaus, *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, 528, 181, 211, 223.
- [4] a) L. Rossa, F. Vögtle, *Topics. Curr. Chem.* **1983**, *113*, 1; b) J. Liebe, C. Wolff, C. Krieger, J. Weiss, W. Tochtermann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4144; J. Hunger, C. Wolff, W. Tochtermann, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. von Schnering, *ibid.* **1986**, *119*, 2698; c) G. B. M. Kostermans, M. Bobeldijk, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2471; d) J. W. van Straten, L. A. M. Turkenburg, W. H. de Wolf, F. Bickelhaupt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 89; e) Y. Tobe, K.-I. Ueda, K. Kakiuchi, Y. Odaira, Y. Kai, N. Kasai, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1851; Y. Tobe, K.-I. Ueda, K. Kakiuchi, Y. Odaira, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 364; f) X. Lei, C. Doubleday, Jr., N. Turro, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4675.
- [5] A. Padwa, in '1,3 Dipolar Cycloaddition Reactions', Ed. A. Padwa, Wiley, New York, 1984, Vol. 2, S. 277ff.
- [6] z. B. a) P. N. Confalone, S. S. Ko, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 947; S. S. Ko, P. N. Confalone, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3511; b) M. Asoaka, M. Abe, T. Mukata, H. Takei, *Chem. Lett.* **1982**, 215; M. Asoaka, M. Abe, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2145; c) J. Brokatzky, W. Eberbach, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4909; J. Brokatzky-Geiger, W. Eberbach, *ibid.* **1982**, *23*, 4665; J. Brokatzky-Geiger, W. Eberbach, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1519; J. Brokatzky-Geiger, W. Eberbach, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2157.

- [7] W. Eberbach, H. Fritz, I. Heinze, P. von Laer, P. Link, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4003.
- [8] R. Tschesche, E. U. Kaussmann, in [2b].
- [9] U. Schmidt, U. Schanbacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1205.
- [10] a) P. Tarburton, P. B. Woller, R. C. Badger, E. Doomes, N. H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 459; b) I. Nakamura, K. Harada, *Heterocycles* **1978**, 9, 473.
- [11] a) J. C. Pommelet, J. Chucho, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 1571; b) D. Borel, Y. Gelas-Mialhe, R. Vessière, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 1582, 1590; M. El Mekki Attia, Y. Gelas-Mialhe, R. Vessière, *ibid.* **1983**, 61, 2126.
- [12] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 589.
- [13] a) J. W. Lown, in [5], Vol. 1, S. 653; b) R. Huisgen, H. Mäder, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1777; H. Herrmann, R. Huisgen, H. Mäder, *ibid.* **1971**, 93, 1779; c) A. Derdour, F. Texier, *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 2245; d) D. Wenkert, S. B. Ferguson, B. Porter, A. Qvarnstrom, A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4114.
- [14] z. B. H. Hall, R. Huisgen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1187; H. Hall, R. Huisgen, C. H. Ross, W. Scheer, *ibid.* **1971**, 1188.
- [15] R. Huisgen, W. Scheer, H. Mäder, E. Brunn, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 621; vgl. auch [5], Vol. 1, S. 657.
- [16] Y. Tobe, K. Ueda, T. Kaneda, K. Kakiuchi, Y. Odeira, Y. Kai, N. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1136, und dort zit. Lit.
- [17] Vgl. dazu R. J. Abraham, C. J. Medforth, *Magn. Reson. Chem.* **1987**, 25, 790.
- [18] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [19] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518.