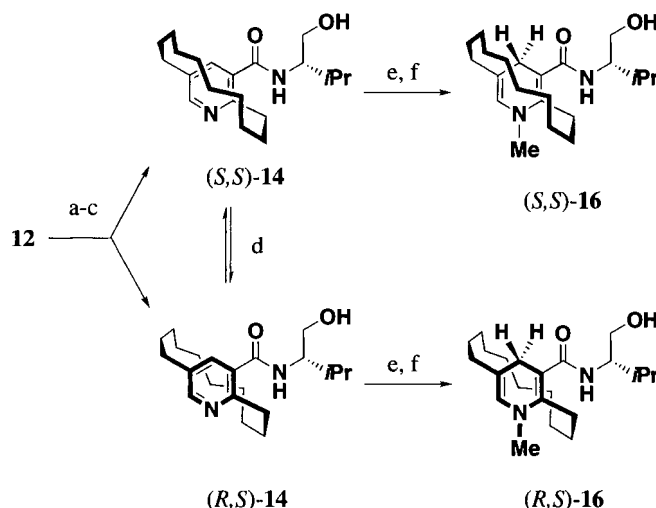


Scheme 2. Synthese der Nicotinate **12** und **13**. a) NaN_3 , LiCl (kat.), H_2O , THF, RT, 5 h; b) $h\nu$ (Pyrex), CHCl_3 , RT, 8 h; c) PPh_3 , Toluol, Δ , 3 h; d) Methylpropiolat (10 Äquiv.), Toluol, 140°C , 12 h.

Addition von **4** an die β -Position von Methylpropiolat liefert die Zwischenstufe **5**, aus der durch intramolekulare Addition an die $\text{C}=\text{N}$ - oder die $\text{C}=\text{O}$ -Bindung die Cyclobutenintermediate **6** bzw. **8** entstehen. Die spontanen Ringöffnungen von **6** und **8** führen zu den (Vinylimino)phosphoranen **7** bzw. **9**, welche in intramolekularen Aza-Wittig-Reaktionen zu den Pyridinen **12** bzw. **13** reagieren. Ein Teil der Gesamtmenge an **13** entsteht vermutlich über die Cycloaddition von Methylpropiolat an die $\text{N}=\text{P}$ -Bindung von **4** unter Bildung von **10**, dessen Cycloreversion und die anschließende Wittig-Reaktion von **11**. Auf ähnliche Weise bildet sich der Pyridinring bei der Reaktion von **4** mit Dimethylacetylendicarboxylat (2 Äquiv.), wobei die beiden isomeren *ortho*-verbrückten 3,4- und 2,3-Pyridindicarboxylate (**5** bzw. **14** % Ausbeute) sowie [10](2,5)-Pyridinophan-3,4-dicarboxylat (**14** %) entstehen. Die Bildung von zwei *ortho*-verbrückten Nicotinaten deutet darauf hin, daß **13** aus **4** über zwei unabhängige Wege entsteht.

Aus **12** wurden durch Umwandlung der Ester- in eine Amidgruppe, N-Alkylierung und selektive Reduktion des Pyridiniumrings die gewünschten NADH-Modellverbindungen **16** erhalten (Schema 3). Die Hydrolyse von **12** in Gegenwart von Lithiumhydroxid lieferte die entsprechende Nicotinsäure (81%), und die Umsetzung zum Amid mit (S)-Valinol führte zu den diastereomeren Nicotinamiden **14**, die getrennt und in 48 % Ausbeute als (S,S)-**14** sowie (R,S)-**14** isoliert wurden (Tabelle 2). Nach dem Reinigen sind die Verbindungen bei Raumtemperatur so stabil, daß die Oligomethylenbrücke nicht umklappt, im Unterschied zu der bei 2,8-Dithia[10](2,5)pyridinophan^[9d] beobachteten Racemisierung. Die thermische Umwandlung von (S,S)- und (R,S)-**14** ineinander beginnt erst in siedendem Toluol, nach acht Stunden liegt eine Gleichgewichtsmischung der



Scheme 3. Synthese von (S,S)- und (R,S)-**16**. a) LiOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, RT, ca. 12 h; b) SOCl_2 , DMF (kat.), Δ ; c) (S)-Valinol, Et_3N , CHCl_3 , RT; d) Toluol, Δ , 8 h; e) MeI, CH_3CN , Δ , 24 h; f) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{wäßr. Na}_2\text{CO}_3$, 14 h.

Isomere im Verhältnis 1:1 vor. Dieses Phänomen ist für die selektive Herstellung von homochiralem **14** bemerkenswert nützlich, da durch wiederholte Trennung und Einstellung des Gleichgewichts entweder (S,S)- oder (R,S)-**14** zugänglich sein sollten. Die Struktur von (S,S)-**14** wurde durch röntgenographische Untersuchung der aus Ethylacetat erhaltenen, farblosen, plättchenförmigen Kristalle bestimmt (Abb. 1).^[16] Interessant

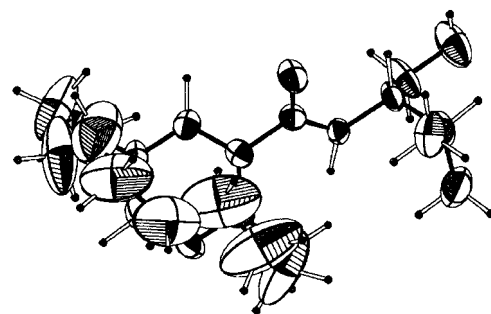


Abb. 1. Struktur von (S,S)-**14** im Kristall.

an dieser Struktur ist, daß die Oligomethylenbrücke thermisch stärker schwingt als die Pyridin- und die Amidgruppe. Dieses Ergebnis stimmt mit unserem Design überein, wonach die Oligomethylenbrücke als sterisch anspruchsvolle, die Annäherung von Substraten verhindernde Wand fungieren soll. Die N-Alkylierung von (S,S)- und (R,S)-**14** mit Methyljodid lieferte die N-Methylpyridiniumiodide (S,S)- bzw. (R,S)-**15a** in quantitativen Ausbeuten (Tabelle 2). Die regioselective 1,4-Reduktion zu (S,S)- bzw. (R,S)-**16**^[17] gelang in einer Zwei-Phasen-Reaktion mit wäßrigem Natriumdithionit in Dichlormethan.

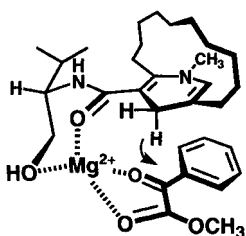
Die verbrückten NADH-Modellverbindungen **16** sind hervorragende Katalysatoren für biomimetische Reduktionen. Die Reaktion von **16** mit Methylbenzoylformiat wurde in Gegenwart von Magnesiumperchlorat in Acetonitril durchgeführt (Tabelle 1). Nach fünftägigem Rühren bei Raumtemperatur (RT) im Dunkeln wurde wie gewünscht ein Wasserstoffatom von (S,S)-**16** enantioselectiv auf Methylbenzoylformiat übertragen, und es entstanden (R)-Methylmandelat ((R)-Methyl-2-

Tabelle 1. Reaktion von Methylbenzoylformiat mit **16**.

Nr. 16		$T [^{\circ}\text{C}]$	t	Methylmandelat[b] Konfig. ee [%]	Ausb. [%]	15b Ausb. [%]
1	(<i>S,S</i>)- 16	RT	5 d	<i>R</i>	99	64
2	(<i>S,S</i>)- 16	50	24 h	<i>R</i>	99	70
3	(<i>S,S</i>)- 16	75	6 h	<i>R</i>	98	63
4	(<i>R,S</i>)- 16	RT	4 d	<i>S</i>	97	64
5	(<i>R,S</i>)- 16	75	6 h	<i>S</i>	98	63

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 Äquiv. **16**, 0.9 Äquiv. Methylbenzoylformiat, 1.0 Äquiv. $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, MeCN. [b] Der Enantiomerenüberschuß wurde chromatographisch an einer Chiralcel OJ-HPLC-Säule (Daicel Chemical Technologies) bestimmt.

hydroxy-2-phenylacetat) mit 99% ee (Ausbeute 64%) sowie das entsprechende homochirale *N*-Methylpyridiniumperchlorat (*S,S*)-**15b** mit 64% ee (66% Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 1). Bemerkenswerterweise stieg die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Reaktionstemperatur deutlich an, ohne daß die Enantioselektivität bedeutend abnahm. Die Reaktionen waren bei 50 °C in 24 Stunden und bei 75 °C in 6 Stunden beendet, wonach



Schema 4. Postulierter Übergangszustand für die Reduktion von Methylbenzoylformiat mit (*S,S*)-**16** in Gegenwart von Mg^{2+} -Ionen.

(*R*)-Methylmandelat mit 99 bzw. 98% ee erhalten wurde (Tabelle 1, Nr. 2, 3). In Schema 4 ist der postulierte Übergangszustand der asymmetrischen Reduktion mit (*S,S*)-**16** gezeigt. Mit dem ternären Komplex,^[18] in dem Magnesiumperchlorat wegen der Blockierung der Oberseite der NADH-Modellverbindung durch die Oligomethylenbrücke das Methylbenzoylformiatmolekül auf der Unterseite chelatisiert, läßt sich die Enantioselektivität verdeutlichen. Die Reaktionen der verbrückten NADH-Modell-

verbindungen verliefen stereospezifisch. Die Reduktion mit (*R,S*)-**16** führte bei Raumtemperatur zu (*S*)-Methylmandelat mit 97% ee und bei 75 °C mit 98% ee (64 bzw. 63% Ausbeute; Tabelle 1, Nr. 4, 5). Inouye et al.,^[5a] Vekemans et al.^[2b] sowie Combret et al.^[13b] untersuchten die Temperaturabhängigkeit ihrer NADH-Modellreaktionen und kamen zu dem Ergebnis, daß bei Erhöhung der Temperatur die Enantioselektivität mehr oder weniger stark abnimmt. So reduziert die von Vekemans et al. beschriebene NADH-Modellverbindung, die keine chelatierende Gruppe enthielt, Benzoylformiat bei – 25 °C zu Mandelat mit 95% ee , bei 25 °C betrug der ee -Wert dagegen nur 66%. Die aus (*S*)-Valinol erhaltene chelatierende Gruppe in unseren Modellverbindungen **16** stabilisiert offensichtlich sogar bei höheren Temperaturen den ternären Komplex, wie an der einzigartigen Temperaturunabhängigkeit der Enantioselektivität deutlich wird.

Die Enantioselektivität asymmetrischer Reduktionen hängt bei Reaktionen mit NADH-Modellverbindungen, die chirale Amideinheiten aufweisen, beträchtlich von der absoluten Konfiguration der Amidgruppe ab.^[1a, 3, 4] Davies et al. berichteten über NADH-Modellverbindungen, die sowohl eine chirale Amid- als auch eine chirale Ferrocenylgruppe aufwiesen, die zur selektiven Abschirmung der Dihydropyridinringe eingeführt wurden.^[4] Allerdings scheint es sowohl günstige (matched) als auch ungünstige (mismatched) Kombinationen aus diesen bei-

Tabelle 2. Ausgewählte spektroskopische Daten von **12–16**.

12: Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.13 (m, 1H), 0.50 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.70–0.77 (m, 3H), 0.83 (m, 2H), 1.07–1.16 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.63 (ddd, J = 13.5, 10.3, 4.3 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 13.5, 6.0, 4.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 12.8, 10.3, 4.3 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 12.8, 6.4, 4.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.5, 25.3, 26.3, 26.5, 27.71, 27.73, 28.0, 28.2, 31.9, 36.1, 52.2, 125.3, 134.4, 138.8, 151.9, 161.5, 167.2; MS (EI): m/z (%): 275 (94) [M^+], 216 (100)

13: gelber Feststoff; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (m, 8H), 1.51 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.85, 22.93, 24.9, 25.3, 25.7, 26.0, 27.8, 28.8, 29.1, 31.8, 52.1, 123.4, 135.9, 138.1, 147.8, 165.4, 166.2; MS (EI): m/z (%): 275 (59) [M^+], 165 (100)

(*S,S*)-**14**: farblose Plättchen; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.36 (m, 1H), 0.52–0.63 (m, 2H), 0.72–0.85 (m, 5H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.02 (oct., J = 6.8 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 13.7, 10.0, 4.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 13.7, 6.3, 4.4 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 13.0, 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J = 13.0, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 3.96 (dddd, J = 8.1, 6.8, 5.8, 3.4 Hz, 1H), 6.01 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 19.0, 19.7, 24.7, 25.2, 26.4, 26.5, 27.7, 27.8, 27.9, 28.3, 29.2, 31.9, 35.1, 57.6, 63.8, 132.2, 134.7, 135.8, 150.4, 157.7, 169.5; [α]_D²⁰ = + 64.9 (c = 1 in CHCl_3); MS (EI): m/z (%): 346 (31) [M^+], 244 (100)

(*R,S*)-**14**: Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.35 (m, 1H), 0.53 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.71–0.85 (m, 5H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06–1.26 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.00 (oct., J = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 13.3, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 13.3, 5.6, 5.1 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 13.3, 9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 13.3, 7.5, 4.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.97 (dddd, J = 8.6, 6.8, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 6.12 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.9, 19.6, 24.6, 25.2, 26.4, 26.5, 27.7, 27.8, 27.9, 28.3, 29.1, 31.9, 34.9, 57.4, 63.6, 132.2, 134.7, 135.8, 150.2, 157.3, 169.3; [α]_D²⁰ = – 80.1 (c = 1 in CHCl_3); MS (EI): m/z (%): 346 (35) [M^+], 244 (100)

(*S,S*)-**15a**: gelber Feststoff; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = – 0.03 (m, 1H), 0.68–0.95 (m, 7H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09–1.28 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.10 (oct., J = 6.8 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 14.0, 9.2, 4.9 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 14.0, 7.0, 5.2 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 15.3, 5.2, 4.9 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 15.3, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 3.93 (dddd, J = 7.9, 6.8, 6.4, 3.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H); ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 19.7, 19.8, 24.1, 25.0, 25.9 (2C), 26.0, 26.87, 26.90, 27.8, 29.3, 31.2, 32.0, 47.1, 58.9, 62.7, 139.5, 140.8, 145.2, 145.5, 155.6, 164.8; [α]_D²³ = + 61.8 (c = 1 in CHCl_3); MS (ESI): m/z (%): 361 (100) [$M - I^-$]; MS (ESI, negative Ionen): m/z (%): 615 (100) [$M + I^-$], 127 (35) [I^-]

(*S,S*)-**15b**: MS (ESI, negative Ionen): m/z (%): 559 (62) [$M + \text{ClO}_4^-$], 99 (100) [ClO_4^-]

(*R,S*)-**15a**: gelber Feststoff; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = – 0.12 (m, 1H), 0.70–0.99 (m, 7H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12–1.28 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.98 (oct., J = 6.8 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.83 (ddd, J = 14.3, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 14.3, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 7.6, 6.7 Hz, 1H), 3.46 (dt, J = 15.3, 5.2 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 15.3, 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.9, 6.7, 3.7 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 11.9, 7.6 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 7.6, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 8.07–8.11 (br s, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H); ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl_3): δ = 19.4, 19.5, 24.1, 24.9, 25.88, 25.93, 26.1, 26.8, 26.9, 28.0, 29.4, 31.3, 32.5, 47.2, 58.6, 62.3, 139.9, 140.7, 143.5, 145.0, 156.6, 164.8; [α]_D²⁰ = – 75.4 (c = 1 in CHCl_3); MS (ESI): m/z (%): 361 (100) [$M - I^-$]; MS (ESI, negative Ionen): m/z (%): 615 (100) [$M + I^-$], 127 (35) [I^-]

(*R,S*)-**15b**: MS (ESI, negative Ionen): m/z (%): 559 (38) [$M + \text{ClO}_4^-$], 99 (100) [ClO_4^-]

(*S,S*)-**16**: Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.85–1.65 (m, 16H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3H, 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95 (oct., J = 6.8 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 13.7, 12.4, 4.7 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 13.7, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 14.5, 4.3, 1.8 Hz, 1H), 2.79 (br d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.3, 0.9 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.45 (ddd, J = 14.5, 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.66–3.72 (m, 2H), 5.60 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.5, 19.7, 23.6, 25.1, 25.5, 25.7, 26.7, 27.03, 27.04, 27.2, 27.82, 27.83, 29.3, 30.7, 36.7, 58.1, 65.6, 101.3, 109.6, 130.6, 147.7, 172.8

(*R,S*)-**16**: Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.84–1.65 (m, 16H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89 (oct., J = 6.8 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 13.2, 12.4, 4.7 Hz, 1H), 2.15 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 14.5, 4.3, 1.7 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.44 (br s, 1H), 3.57 (dd, J = 10.7, 7.3 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 10.7, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.5, 19.7, 23.5, 24.9, 25.4, 25.8, 26.4, 26.7, 27.0, 27.2, 27.4, 27.9, 29.6, 30.8, 36.7, 57.6, 65.5, 100.3, 109.9, 130.5, 149.4, 171.6

den Hilfsgruppen zu geben. So wurde mit günstigen Kombinationen Mandelat mit 97–98% *ee* und mit ungünstigen nur zu 15–16% *ee* erhalten. Beide Diastereomere unserer Modellverbindung **16** führten dagegen zu hohen Enantioselektivitäten, was eindeutig an der absoluten Struktur der starren Parapyridinophaneinheiten liegt. Somit fungiert die aus (S)-Valinol erhaltene Amidgruppe nicht als chirales Auxiliär, sondern lediglich als gut chelatisierende Gruppe, und ihre absolute Konfiguration hat keinen Einfluß auf die Selektivität. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, daß sich die Salze **15b**, die durch Chromatographie an Silicagel abgetrennt werden können, erneut zur Herstellung der Dihydropyridine **16** verwenden lassen, da das verbrückte NAD⁺/NADH-Modellsystem während aller Redoxreaktionen planarchiral bleibt. Die verbrückten NADH-Modellverbindungen, deren Design sich an die räumlichen Verhältnissen im Enzym anlehnt, können also erfolgreich zur Kontrolle der Angriffsrichtung und der Orientierung des Substrats eingesetzt werden, so daß biomimetische Reaktionen mit diesen Modellverbindungen hoehenantioselektiv verlaufen.

Eingegangen am 23. Dezember 1996 [Z9920]

Stichworte: Asymmetrische Hydrierungen · Makrocyclen · NADH-Modellverbindungen · Pyridinophane

- [1] Übersichtsartikel: a) G. Dupas, V. Levacher, J. Bourguignon, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1994**, 39, 405; b) V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 299.
- [2] a) A. Ohno, M. Ikeuchi, T. Kimura, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7036; b) P. M. T. de Kok, L. A. M. Bastiaansen, P. M. van Lier, J. A. J. M. Vekemans, H. M. Buck, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1313; c) A. I. Meyers, T. Oppenlaender, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1989.
- [3] a) Y. Combret, J. J. Torché, P. Binay, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Quéguiner, *Chem. Lett.* **1991**, 125; Y. Combret, J. J. Torché, N. Plé, J. Duflos, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9369; b) Y. Combret, J. Duflos, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5237; c) J. Bédard, V. Levacher, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Bourguignon, *Chem. Lett.* **1995**, 327; *ibid.* **1996**, 359.
- [4] V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, M. Whittaker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 871; V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1759; S. G. Davies, R. T. Skerlj, M. Whittaker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 725.
- [5] a) M. Seki, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4613; F. Hoshida, S. Ohi, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 2173; M. Seki, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1370; b) K. Skog, O. Wennerström, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1751.
- [6] J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2759; P. Jouin, C. B. Troostwijk, R. M. Kellogg, *ibid.* **1981**, 103, 2091; A. G. Talma, P. Jouin, J. G. de Vries, C. B. Troostwijk, G. H. Werumeus Buning, J. K. Waninge, J. Visscher, R. M. Kellogg, *ibid.* **1985**, 107, 3981.
- [7] S. Obika, T. Nishiyama, T. S., K. Miyashita, T. Imanishi, *Chem. Lett.* **1996**, 853; T. Imanishi, Y. Hamano, H. Yoshikawa, C. Iwata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 473.
- [8] NAD⁺/NADH-Modellverbindungen mit Pyridinophangerüst: a) T. Oikawa, N. Kanomata, M. Tada, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2046; b) P. M. de Kok, H. M. Buck, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1009; c) siehe Lit. [6].
- [9] [n](2,5)Pyridinophan-Synthesen: a) T. Kobayashi, M. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 3099; M. Nitta, T. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 959; b) H. Gerlach, E. Huber, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 2027; [n](2,5)Pyridinophane als Vitamin-B6-Modellverbindungen: c) J. T. Koh, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11234; d) T. Tachibana, M. Ando, H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3652; H. Kuzuhara, M. Iwata, S. Emoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4173.
- [10] Durch Vilsmeier-Haack-Formylierung von Cyclododecanon wurde **1** in 55% Ausbeute erhalten: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (m, 2H), 1.36–1.47 (m, 10H), 1.51 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 10.24 (s, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.2, 22.8, 23.8, 24.5, 24.87, 24.90, 25.1, 25.3, 26.4, 34.3, 135.9, 154.7, 192.7.
- [11] **2**: IR (Film): ν̄ = 2932, 1778, 1702 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.11–1.56 (m, 14H), 1.72 (m, 1H), 1.80 (ddd, J = 13.7, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 13.7, 7.7, 6.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 16.7, 7.7, 4.7 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 16.7, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.9, 22.8, 23.2, 24.6, 24.9, 25.4, 25.5, 25.8, 26.6, 26.7, 48.4, 167.5, 201.1.
- [12] **3** wurde dünnstschichtchromatographisch an Aluminiumoxid mit Chloroform/Hexan (2/1) erhalten: IR (Film): ν̄ = 2103, 1661, 1599 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.12–1.34 (m, 10H), 1.35–1.52 (m, 3H), 1.58–1.83 (m, 3H), 2.27 (ddd, J = 13.3, 8.3, 3.0 Hz, 1H), 2.39–2.45 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 14.5, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 9.94 (s, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.3, 23.4, 23.5, 23.6, 23.9, 25.4, 26.3, 26.4, 26.8, 27.0, 129.6, 156.3, 189.4.
- [13] *cis*-2-Azidocyclododecen-1-carboxaldehyd entsteht, wie ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde, wenn die Reaktion bei 0°C durchgeführt wurde. Erhitzte man die Produkte auf Raumtemperatur, wandelte sich das *cis*-Azid schnell in das Azirin **2** um.
- [14] Auch **4** wurde aus dem *trans*-Azid **3** erhalten: Die Staudinger-Reaktion von **3** mit Triphenylphosphan bei Raumtemperatur lieferte **4** in 48% Ausbeute. *trans*-**4**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, –50°C): δ = 0.36 (m, 1H), 0.84–1.53 (m, 14H), 1.74 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.83 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 7.55 (td, J(H,H) = 8.1, J(H,P) = 2.7 Hz, 6H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.82 (dd, J(H,H) = 8.1, J(H,P) = 12.4 Hz, 6H), 9.80 (s, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, –50°C): δ = 21.8, 22.0, 22.5, 22.6, 23.2, 24.7, 26.2, 26.4, 29.2, 34.7 (d, J(C,P) = 8.6 Hz), 124.4 (d, J(C,P) = 17.2 Hz), 128.7 (d, J(C,P) = 17.2 Hz, 6C), 129.9 (d, J(C,P) = 101.0 Hz, 3C), 132.2, 132.5 (d, J(C,P) = 9.7 Hz, 6C), 187.8; *cis*-**4**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, –50°C): δ = 2.30 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 7.52 (dt, J(H,H) = 7.7, J(H,P) = 3.0 Hz, 6H), 7.61 (m, 3H), 7.78 (m, 6H), 10.86 (s, 1H), weitere Signale (16H) sind von denen von *trans*-**4** überlagert.
- [15] Die Konfiguration der C-C-Doppelbindung wurde durch Vergleich mit dem ¹H-NMR-Spektrum des bekannten formylsubstituierten (Vinylimino)-phosphorans bestimmt, das einen Cyclohexenring aufweist. Die Aldehydgruppe dieser Verbindung, die ausschließlich in *cis*-Konfiguration vorliegt, gibt den Messungen von B. Tabyaoui, T. Aubert, M. Farnier und R. Guillard (*Synth. Commun.* **1988**, 18, 1475) zufolge ein Signal bei δ = 10.66 in [D₆]DMSO. Wir haben diese Verbindung ebenfalls hergestellt und die chemische Verschiebung des Aldehydprotons in CDCl₃ zu δ = 10.72 bestimmt.
- [16] Kristallstrukturdaten von (S,S)-**14**: C₂H₃₄N₂O₂, M_r = 346.50, farblose Plättchen, R = 0.074, R_w = 0.069. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur-faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100106“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).
- [17] Die Dihydropyridine **16** wurden ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Die Verbindungen sind offensichtlich sauerstoffempfindlich.
- [18] Y. Toyooka, T. Matsuzawa, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6459.