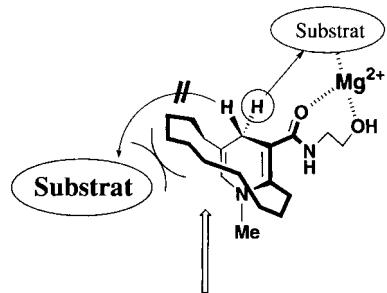


- [3] a) P. G. Williard, Q.-Y. Liu, L. Lochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 350; b) A. Sekigushi, Y. Sugai, K. Ebata, C. Kabuto, H. Sakurai, *ibid.* **1993**, *115*, 348–1144–1146; c) D. R. Armstrong, M. G. Davidson, R. P. Davies, H. J. Mitchell, R. M. Oakley, P. R. Raithby, R. Snaith, S. Warren, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2071–2073; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1942–1944.
- [4] a) D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 469–470; b) G. Boche, I. Langlotz, M. Marsch, K. Harms, N. E. S. Nudelman, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1239–1240; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1205–1207.
- [5] Kristallstrukturdaten von **1** ($C_{60}H_{86}Li_7N_3O_4$, $M_r = 961.90$): monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 15.43(2)$, $b = 25.15(2)$, $c = 16.05(2)$ Å, $\beta = 102.20(11)$ °, $V = 6087(12)$ Å³, $F(000) = 2080$, $\mu(Mo_K\bar{\lambda}) = 0.062$ mm⁻¹, $T = 193(2)$ K, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.050$ Mg m⁻³. Messung mit einem Stoe-Siemens-Diffraktometer im Bereich $3.51 \leq \theta \leq 22.50$ (8948 gemessene Reflexe, davon 7935 unabhängig ($R_{\text{int.}} = 0.0912$)). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 verfeinert (SHELXL 93, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Die Lagen aller Atome bis auf Wasserstoff wurden anisotrop verfeinert. Die H-Atome wurden auf berechneten Positionen miteinbezogen und nach dem Reitermodell den jeweiligen C-Atomen zugeordnet. 4178 Parameter, $R_1 = 0.0969$ mit $I > 2\sigma(I)$ und $wR2 = 0.3352$ (alle Daten). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100136“ 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 CB2 1EZ, UK (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [6] a) T. Kotke, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 619–621; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 580–582; b) M. A. Nichols, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1568–1572.
- [7] a) P. Wijkens, E. M. van Koten, M. D. Janssen, J. T. B. H. Jastrzebski, A. L. Spek, G. van Koten, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 239–241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 219–221; b) K. Ruhlandt-Senge, J. J. Ellison, R. J. Wehmischulte, F. Pauer, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11353–11357.
- [8] W. Zarges, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1424–1425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1392–1393.
- [9] a) P. J. Crowley, M. R. Leach, O. Meth-Cohn, B. J. Wakefield, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2909–2912; b) P. R. Carlier, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11602–11603; c) G. Boche, I. Langlotz, M. Marsch, K. Harms, G. Frenking, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1207–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1171–1173; d) S. C. Ball, I. Cragg-Hine, M. G. Davidson, R. P. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, *Chem. Commun.* **1996**, 1581–1582.

NADH-Modellverbindungen nachzuahmen,^[1–7] mit denen Pyruvat-Analoga hohenantioselektiv reduziert werden können. Die Interpretation der Enzymfunktion in asymmetrischen Reduktionen mit NADH führte uns zum Design neuartiger, verbrückter NADH-Modellverbindungen,^[8] die ein $[n](2,5)$ -Pyridinophangerüst^[9] aufweisen (Parapyridinophane) und vielversprechende, hohenantioselektiv reagierende, wiederverwendbare Verbindungen sein könnten. Die Oligomethylenkette, die die 2- und die 5-Position eines Dihydronicotinoylrings verbrückt, könnte als „Enzymwand“ wirken und so die Substratannäherung ausschließlich von der gegenüberliegenden Seite zulassen (Schema 1). Wir beschreiben hier die Synthese homo-



Schema 1. Abschirmung einer Seite des Dihydronicotinoylrings in verbrückten NADH-Modellverbindungen durch die als „Enzymwand“ fungierende Oligomethylenbrücke.

chiral verbrückter NADH-Modellverbindungen und ihr hervorragendes Vermögen das Brenztraubensäureanalogon Methylbenzoylformiat hohenantioselektiv zu reduzieren.

Die Synthese des verbrückten Nicotinats **12**, einer wichtigen Vorstufe zur Herstellung der NADH-Modellverbindungen **16**, ist in Schema 2 wiedergegeben: *cis*-2-Chlorcyclododecen-1-carboxaldehyd **1**^[10] wurde mit Natriumazid und katalytischen Mengen an Lithiumchlorid umgesetzt, wobei das Azirin **2**^[11] sowie *trans*-2-Azidocyclododecen-1-carboxaldehyd **3**^[12] im Verhältnis 61:39 entstanden.^[13] Bestrahlte man die in Chloroform gelöste Mischung, wurde **3** in **2** umgewandelt (84 % Ausbeute bezogen auf **1**). Die thermische Ringöffnung von **2** mit Triphenylphosphoran in siedendem Toluol lieferte das Iminophosphoran **4**^[14] in 84 % Ausbeute. Dieses lag als *cis/trans*-Gemisch im Verhältnis von ca. 1:3 vor, wie sich aus den Intensitäten der ¹H-NMR-Signale für die Aldehydprotonen bei $\delta = 10.66$ (0.25 H) bzw. 9.87 (0.75 H) ergab.^[15] Methyl[10](2,5)pyridinophan-3-carboxylat **12** wurde aus **4** durch Reaktion mit Methylpropiolat (Propinsäuremethylester; 10 Äquivalente) in Toluol bei 140 °C erhalten (21 % Ausbeute; Tabelle 2). Daneben entstand das *ortho*-verbrückte Isomer **13** in 8 % Ausbeute. Die Strukturen dieser Verbindungen wurden ¹H- und ¹³C-NMRspektroskopisch sowie massenspektrometrisch bestimmt. Dem ¹H-NMR-Spektrum von **12** zufolge befindet sich eines der Oligomethylenprotonen ($\delta = 0.13$) in einer abgeschirmten Position oberhalb des Pyridinrings, und jedes Brückenproton gibt infolge der unsymmetrischen Struktur ein Signal. Demnach klappt die Oligomethylenbrücke des Parapyridinophangerüstes von **12** auf der NMR-Zeitskala nicht im Sinne einer Springseil-artigen Rotation um. Alle anderen spektroskopischen Daten sind mit der für **12** vorgeschlagenen Struktur in Einklang. Die geminalen Methylenprotonen der Oligomethylenbrücke in **13** weisen – anders als die im unsymmetrischen **12** – wegen der symmetrischen Struktur gleiche chemische Verschiebungen auf. In Schema 2 sind auch die postulierten Reaktionswege gezeigt, nach denen diese neuartige Pyridinringbildung verläuft. Die Enamin-

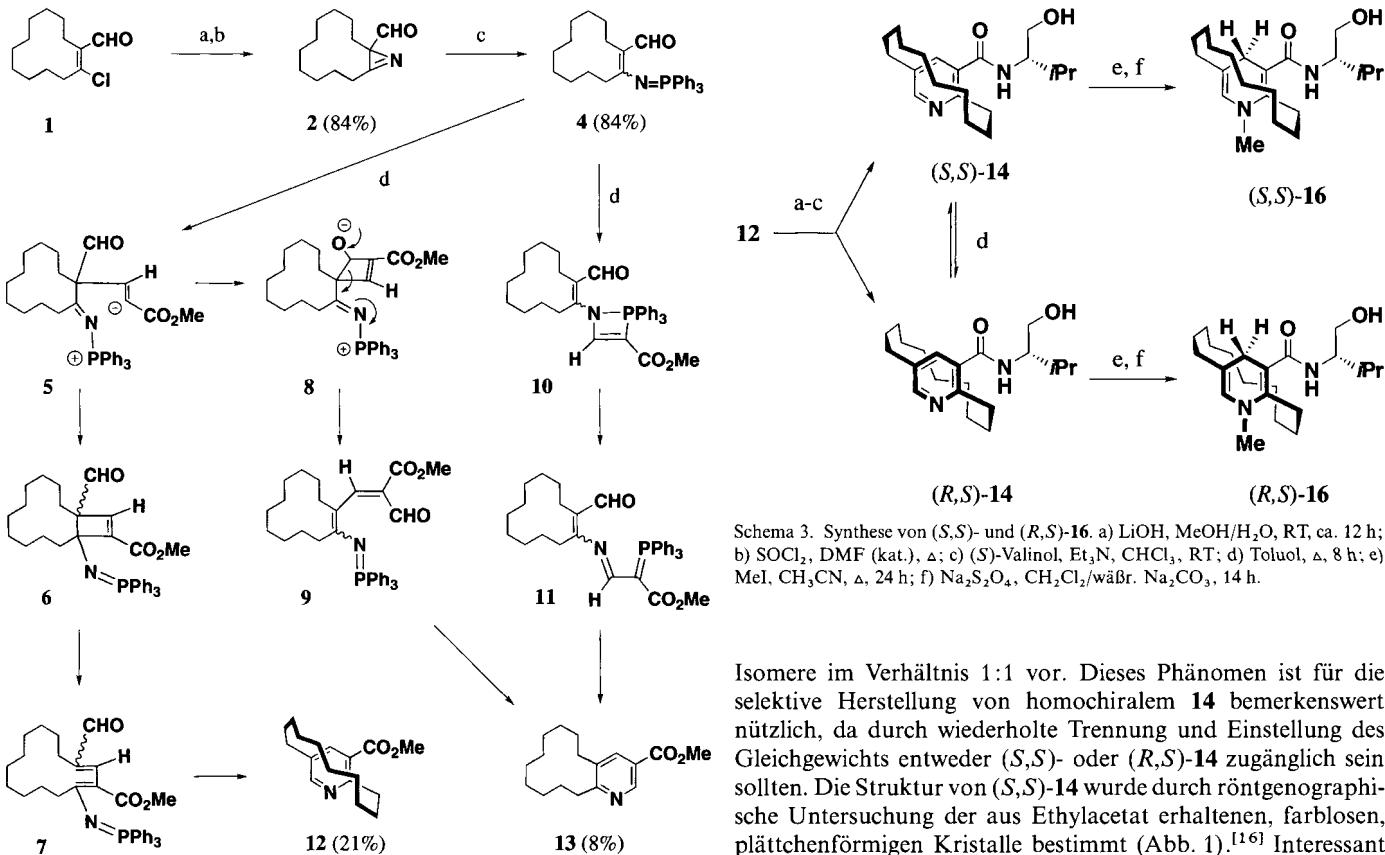
Hohenantioselektive Reduktion mit neuartigen verbrückten NADH-Modellverbindungen**

Nobuhiro Kanomata* und Tadashi Nakata

Eine L-Lactat-Dehydrogenase, die das Coenzym NADH benötigt, katalysiert die enantioselektive Reduktion von Pyruvat zu L-Lactat in einer anaeroben Glykolyse. Die räumliche Umgebung des Coenzyms im Enzym erfüllt bei diesen Reaktionen die wichtigsten Bedingungen für die asymmetrische Induktion: die stereoselektive Übertragung eines diastereotopen Wasserstoffatoms von NADH auf achirale Substratgruppen und die kontrollierte Orientierung bei der Annäherung des Substrats (*re*- oder *si*-Seitenselektivität bezüglich des Substrats). Diese biochemische Reaktion war für viele Organiker und Bioorganiker eine Herausforderung, und sie versuchten sie mit unterschiedlichen

[*] Dr. N. Kanomata, Prof. Dr. T. Nakata
The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)
Wako-shi, Saitama 351-01 (Japan)
Telefax: Int. +48/462-4666
E-mail: nobkano@riken.go.jp

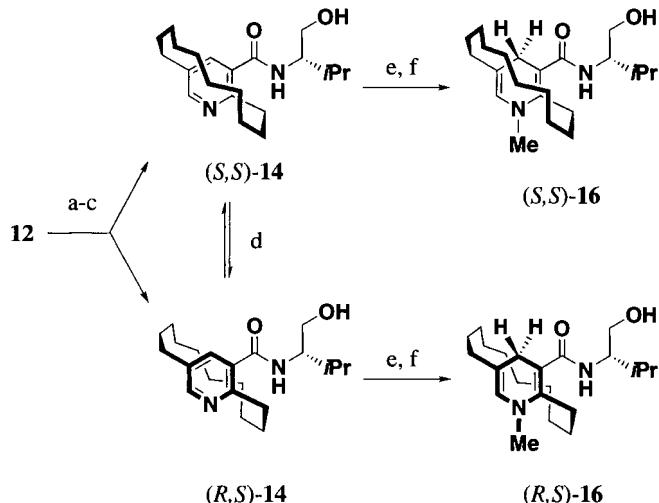
[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur (Grant-in-Aid 07740514) und vom Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN, Special Grant for Promotion of Research) gefördert. N. K. dankt für die Unterstützung durch das Basic Science Program (RIKEN, 1994–1997). Wir danken Frau Kimiko Kobayashi, RIKEN, für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse.



Schema 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)phosphoränen 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^[19d] 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



Schema 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

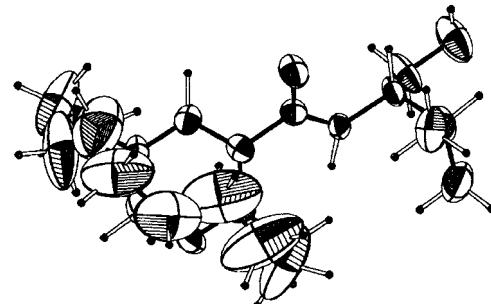
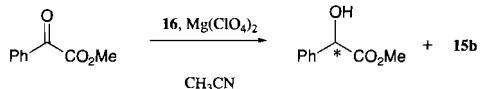


Abb. 1. Struktur von (*S,S*)-14 im Kristall.

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 Methyliodid lieferte die *N*-Methylpyridiniumiodide (*S,S*)- bzw. (*R,S*)-15a in quantitativen Ausbeuten (Tabelle 2). Die regioselektive 1,4-Reduktion zu (*S,S*)- bzw. (*R,S*)-16^[17] gelang in einer Zwei-Phasen-Reaktion mit wäßrigem Natriumdithionit in Dichlormethan.

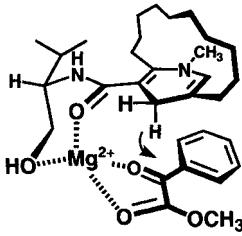
Die verbrückten NADH-Modellverbindungen 16 sind herausragende Katalysatoren für biomimetische Reduktionen. Die Reaktion von 16 mit Methylbenzoylformiat wurde in Gegenwart von Magnesiumperchlorat in Acetonitril durchgeführt (Tabelle 1). Nach fünfätigem Rühren bei Raumtemperatur (RT) im Dunkeln wurde wie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

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

Nr.	16	<i>T</i> [°C]	<i>t</i>	Methylmandelat [b]		15b
				Konfig. ee[%]	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	81
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	71

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 Äquiv. **16**, 0.9 Äquiv. Methylbenzoylformiat, 1.0 Äquiv. $Mg(ClO_4)_2$, MeCN. [b] Der Enantiomerenüberschüß 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). Be merkenswerterweise 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 (*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 Methylbenzoylformiatmoleköl auf der Unterseite chelatisiert, läßt sich die Enantioselektivität verdeutlichen. Die Reaktionen der verbrückten NADH-Modell-



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

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.^[3b] 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 chelatisierende Gruppe enthält, Benzoylformiat bei –25 °C zu Mandelat mit 95% ee, bei 25 °C betrug der ee-Wert dagegen nur 66 %. Die aus (*S*)-Valinol erhaltene chelatisierende 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 einge führt 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, CDCl₃): δ = 0.13 (m, 1 H), 0.50 (m, 1 H), 0.64 (m, 1 H), 0.70–0.77 (m, 3 H), 0.83 (m, 2 H), 1.07–1.16 (m, 3 H), 1.23 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.63 (ddd, J = 13.5, 10.3, 4.3 Hz, 1 H), 2.75 (ddd, J = 13.5, 6.0, 4.3 Hz, 1 H), 2.79 (ddd, J = 12.8, 10.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.80 (ddd, J = 12.8, 6.4, 4.3 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 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, CDCl₃): δ = 1.41 (m, 8 H), 1.51 (m, 4 H), 1.75 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 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, CDCl₃): δ = 0.36 (m, 1 H), 0.52–0.63 (m, 2 H), 0.72–0.85 (m, 5 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.12 (m, 2 H), 1.21 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 2.02 (oct., J = 6.8 Hz, 1 H), 2.61 (ddd, J = 13.7, 10.0, 4.3 Hz, 1 H), 2.73 (ddd, J = 13.7, 6.3, 4.4 Hz, 1 H), 2.85 (ddd, J = 13.0, 9.0, 4.3 Hz, 1 H), 3.26 (ddd, J = 13.0, 8.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.96 (ddd, J = 8.1, 6.8, 5.8, 3.4 Hz, 1 H), 6.01 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 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; $[\alpha]_D^{25} = +64.9$ (c = 1 in CHCl₃); MS (EI): m/z (%): 346 (31) [M⁺], 244 (100)

(R,S)-14: Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.35 (m, 1 H), 0.53 (m, 1 H), 0.60 (m, 1 H), 0.71–0.85 (m, 5 H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.06–1.26 (m, 4 H), 1.44 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 2.00 (oct., J = 6.8 Hz, 1 H), 2.60 (ddd, J = 13.3, 10.3, 6.3 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, J = 13.3, 5.6, 5.1 Hz, 1 H), 2.83 (ddd, J = 13.3, 9.0, 3.9 Hz, 1 H), 3.27 (ddd, J = 13.3, 7.5, 4.1 Hz, 1 H), 3.80 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1 H), 3.85 (dd, J = 11.3, 3.4 Hz, 1 H), 3.97 (ddd, J = 8.6, 6.8, 5.6, 3.4 Hz, 1 H), 6.12 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 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; $[\alpha]_D^{25} = -80.1$ (c = 1 in CHCl₃); MS (EI): m/z (%): 346 (35) [M⁺], 244 (100)

(S,S)-15a: gelber Feststoff; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.03 (m, 1 H), 0.68–0.95 (m, 7 H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.09–1.28 (m, 4 H), 1.55 (m, 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.10 (oct., J = 6.8 Hz, 1 H), 2.82 (ddd, J = 14.0, 9.2, 4.9 Hz, 1 H), 2.96 (ddd, J = 14.0, 7.0, 5.2 Hz, 1 H), 3.43 (ddd, J = 15.3, 5.2, 4.9 Hz, 1 H), 3.58 (ddd, J = 15.3, 10.4, 5.2 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 11.9, 6.4 Hz, 1 H), 3.93 (ddd, J = 7.9, 6.8, 6.4, 3.7 Hz, 1 H), 4.42 (s, 3 H), 8.31 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H); ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl₃): δ = 19.7, 19.8, 24.1, 25.0, 25.9 (2 C), 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; $[\alpha]_D^{25} = +61.8$ (c = 1 in CHCl₃); 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⁺ClO₄[–]], 99 (100) [ClO₄[–]]

(R,S)-15a: gelber Feststoff; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = −0.12 (m, 1 H), 0.70–0.99 (m, 7 H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.12–1.28 (m, 4 H), 1.55 (m, 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.98, (oct., J = 6.8 Hz, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 2.83 (ddd, J = 14.3, 8.8, 5.2 Hz, 1 H), 2.94 (ddd, J = 14.3, 7.3, 5.4 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J = 7.6, 6.7 Hz, 1 H), 3.46 (dt, J = 15.3, 5.2 Hz, 1 H), 3.58 (ddd, J = 15.3, 10.3, 5.4 Hz, 1 H), 3.80 (ddd, J = 11.9, 6.7, 3.7 Hz, 1 H), 3.86 (dt, J = 11.9, 7.6 Hz, 1 H), 4.01 (ddd, J = 7.6, 6.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.42 (s, 3 H), 8.07–8.11 (br s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (68 MHz, CDCl₃): 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; $[\alpha]_D^{25} = -75.4$ (c = 1 in CHCl₃); 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⁺ClO₄[–]], 99 (100) [ClO₄[–]]

(S,S)-16: Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–1.65 (m, 16 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.95 (oct., J = 6.8 Hz, 1 H), 2.05 (ddd, J = 13.7, 12.4, 4.7 Hz, 1 H), 2.15 (dt, J = 13.7, 3.2, 1.7 Hz, 1 H), 2.25 (ddd, J = 14.5, 4.3, 1.8 Hz, 1 H), 2.79 (br d, J = 16.3 Hz, 1 H), 2.90 (dd, J = 16.3, 0.9 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.45 (ddd, J = 14.5, 11.5, 4.1 Hz, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 3.66–3.72 (m, 2 H), 5.60 (br d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.73 (d, J = 0.9 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 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, CDCl₃): δ = 0.84–1.65 (m, 16 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.89 (oct., J = 6.8 Hz, 1 H), 2.05 (ddd, J = 13.2, 12.4, 4.7 Hz, 1 H), 2.15 (br d, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.21 (dt, J = 14.5, 4.3, 1.7 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.44 (br s, 1 H), 3.57 (dd, J = 10.7, 7.3 Hz, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.70 (dd, J = 10.7, 3.4 Hz, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.73 (s, 1 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 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 Diasteromere unserer Modellverbindung **16** führten dagegen zu hohen Enantioselektivitäten, was eindeutig an der absoluten Struktur der starren Parapyrnidophaneinheiten liegt. Somit fungiert die aus (*S*)-Valinol erhaltene Amidgruppe nicht als chirales Auxiliar, 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 Verhältnisse im Enzym anlehnt, können also erfolgreich zur Kontrolle der Angriffsrichtung und der Orientierung des Substrats eingesetzt werden, so daß biomimetische Reaktionen mit diesen Modellverbindungen hohenantioselektiv verlaufen.

Ein 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. Bédat, 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): ν = 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 dünnschichtchromatographisch an Aluminiumoxid mit Chloroform/Hexan (2/1) erhalten: IR (Film): ν = 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. Erhitze man die Produkte auf Raumtemperatur, wandelt 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 Triphenylphosphoran 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. Farrier und R. Guillard (*Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1475) folge 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: C₂₁H₃₄N₂O₂, *M*_r = 346.50, farblose Plättchen, *R* = 0.074, *Rw* = 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@chemcrys.cam.ac.uk).
- [17] Die Dihydropyridine **16** wurden ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Die Verbindungen sind offensichtlich sauerstoffempfindlich.
- [18] Y. Tooyooka, T. Matsuzawa, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6459.