

- [5] T. Hirao, B. Hatano, M. Asahara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247–5248.
- [6] Übersicht: A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 567–570.
- [7] a) R. Nomura, T. Matsuno, T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11666–11667; b) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457–458; c) A. Svatos, W. Boland, *Synlett* **1998**, 549–551; d) T. Hirao, M. Asahara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2812–2813.
- [8] F. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, 233–248.
- [9] a) A. Gansäuer, *Synlett* **1997**, 363–364; b) A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923–1927.
- [10] Übersichten: a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29–68; b) T. Imamoto, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 231–250; c) T. Imamoto, *Lanthanides in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**.
- [11] C. Alcaraz, U. Groth, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2590–2592; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2480–2482.
- [12] A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454–5459.
- [13] a) E. C. Ashby, J. N. Argyropoulos, G. R. Meyer, A. B. Goel, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6788–6789; b) T. Holm, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1983**, 37, 567–584.
- [14] W. Kaim, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 436–439.
- [15] P. Eckenberg, U. Groth, T. Köhler, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 673–677.

## Erste funktionalisierte 6,12-Diazatetrakishomocubane\*\*

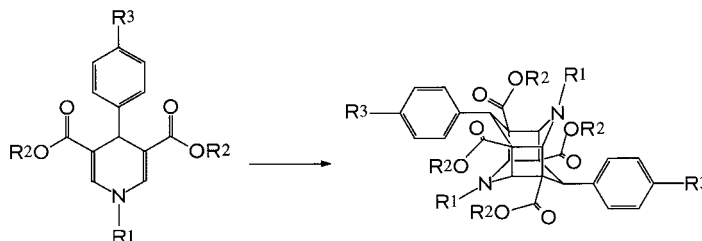
Andreas Hilgeroth\* und Ute Baumeister

Der Zugang zu Cuban-analogen Käfigverbindungen, der seit der ersten Cubandarstellung eine beständige Herausforderung in der Synthese ist,<sup>[1]</sup> ist heute trotz aller Bemühungen in nur begrenztem Umfang möglich.<sup>[2]</sup> Mit der beschränkten Entwicklung neuartiger Funktionalisierungsreaktionen wie der photochemischen Carboxylierung<sup>[2, 3]</sup> wurden Verbindungen erhalten, die interessante pharmakologische Effekte aufweisen: Hierzu zählt die kanzerogene Wirkung phenylsubstituierter Cubane und substituierter Bishomocubane sowie die neuerdings beobachtete Anti-HIV-Wirkung carboxylierter Cubane.<sup>[2, 4]</sup> Mit ersten Entwicklungen einer kombinatorischen Cuban-Chemie ist heute eine beschleunigte Auffindung neuartiger Wirkstoffe möglich.<sup>[5]</sup> Da hierbei jedoch lediglich Derivate, nicht aber neuartige Grundstrukturen erschlossen werden, bleibt die Suche nach alternativen Möglichkeiten zur Herstellung insbesondere neuartiger Käfigverbindungen als Herausforderung bestehen.

[\*] Dr. A. Hilgeroth  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Wolfgang-Langenbeck-Straße 4, 06120 Halle (Deutschland)  
Fax: (+49) 345-5527026  
E-mail: hilgeroth@pharmazie.uni-halle.de  
Dr. U. Baumeister  
Institut für Physikalische Chemie  
Mühlporfte 1, 06108 Halle (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

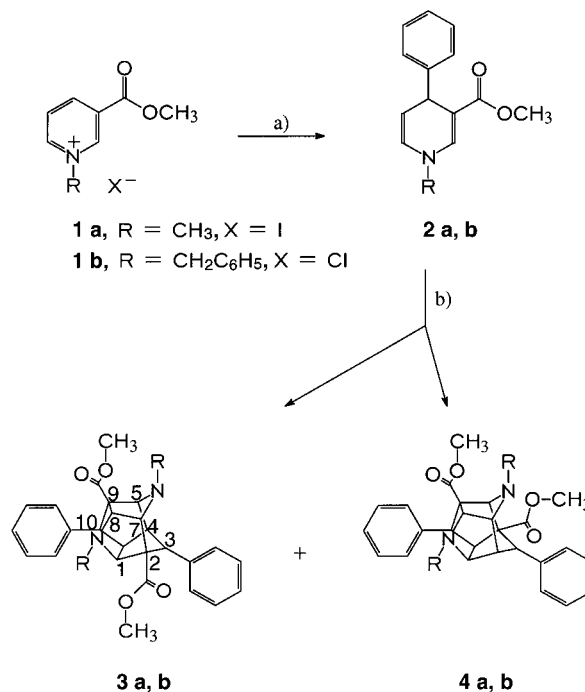
Mit der topochemisch kontrollierten Photodimerisierung symmetrischer 4-Aryl-1,4-dihydropyridine zu zentrosymmetrischen 3,9-Diazatetraasteranen entwickelten wir jüngst ein Verfahren zur Herstellung Aza-analoger Tetraasterane in nahezu quantitativen Ausbeuten (Schema 1).<sup>[6]</sup> Diese Cuban-analogen Verbindungen sind als neuartige HIV-1-Protease-inhibitoren von aktuellstem Interesse.<sup>[7]</sup>



Schema 1. Bildung von 3,9-Diazatetraasteranen aus 4-Aryl-1,4-dihydropyridinen.

Im folgenden sollen nun erste  $C_2$ -symmetrische und unsymmetrische 6,12-Diazatetrakishomocubane vorgestellt werden, die in einfacher Weise als völlig unerwartete Hauptprodukte einer Umsetzung unsymmetrischer 4-Aryl-1,4-dihydropyridine erhalten wurden und den Pool interessanter Käfigverbindungen bereichern werden.

Ausgehend von den N-Alkyl-substituierten Pyridiniumverbindungen **1**<sup>[8]</sup> sind die 4-Aryl-1,4-dihydropyridine **2**<sup>[9]</sup> durch regioselektive Umsetzung mit äquimolaren Mengen Phenylmagnesiumchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer(I)-iodid<sup>[10]</sup> in über 90 % Ausbeute zugänglich (Schema 2).



Schema 2. a)  $\text{PhMgCl}$ ,  $\text{CuI}$  (kat.), THF, RT; b)  $h\nu$ ,  $\text{MeOH/THF}$ .

Die Bestrahlung einer Lösung der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine **2** mit Ultra-Vitalux-Lampen ( $\lambda \geq 270 \text{ nm}$ ) liefert unter Anregung des 1,4-Dihydropyridinchromophors bei  $\lambda_{\text{max}} =$

348 nm (**2a**) bzw. 346 nm (**2b**) die Dimerisierungsprodukte **3** und **4** in Gesamtausbeuten von über 80%.  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch ist das  $C_2$ -symmetrische Addukt **3** durch einen einfachen Satz von Protonensignalen für beide 1,4-Dihydropyridineinheiten charakterisiert,<sup>[11]</sup> während das unsymmetrische Produkt **4** einen entsprechend doppelten Satz für diese beiden Einheiten aufweist.<sup>[12]</sup> Im IR-Spektrum von **3** findet sich nur eine Estercarbonylbande,<sup>[11]</sup> während das von **4** zwei Banden zeigt.<sup>[12]</sup>

Röntgenstrukturanalysen für beide Verbindungen (Abbildung 1 a und 1 b) zur Aufklärung der Konfiguration bestätigten das Vorliegen der völlig unerwarteten Strukturen, bei

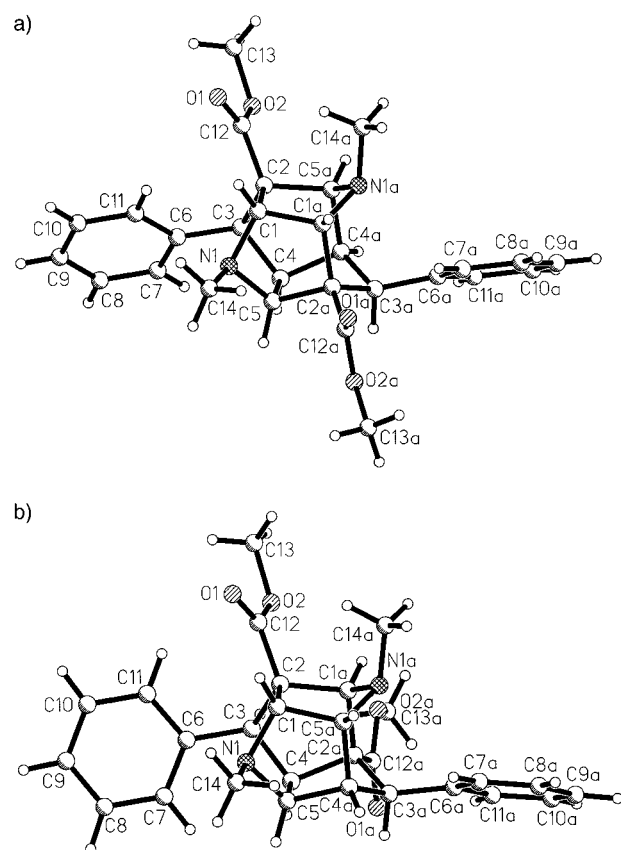
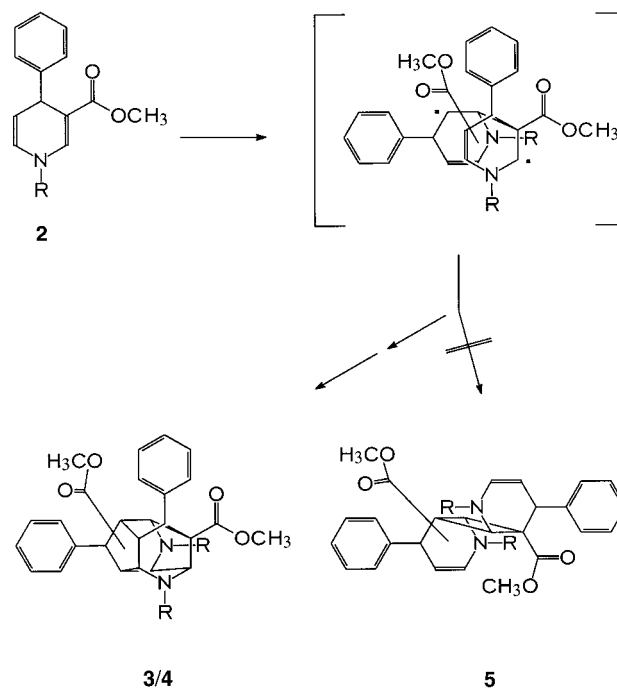


Abbildung 1. Molekülstrukturen von **3a** (a) und **4a** (b).

denen im Unterschied zu den bislang bekannten Kopf-Schwanz-1,4-Dihydropyridindimeren mit zentrosymmetrischer Käfigstruktur der 3,9-Diazatetraasterane oder ihrer  $C_2$ -symmetrischen, *syn*-dimeren Zwischenprodukte<sup>[6, 13]</sup> die beiden 1,4-Dihydropyridinringe nicht ihrer Kopf-Schwanz-Verknüpfung entsprechend um  $180^\circ$  gedreht zueinander angeordnet sind, sondern einen Winkel von lediglich  $90^\circ$  einschließen. Während **3** stereochemisch das Produkt gleicher enantiomerer Formen ist, sind in **4** die entsprechend verschiedenen Enantiomere verknüpft. Übereinstimmend sind beide Verbindungen formal durch den Angriff des einen Dihydropyridins an der dem Arylrest abgewandten Seite des zweiten Dihydropyridinringes entstanden. Bei axialer Stellung des Phenylrings werden hierfür sterische Gründe verantwortlich sein.

Von großem Interesse ist der Mechanismus der Adduktbildung von **3** und **4**. Ausgehend von einer den bekannten Photodimerisierungen entsprechenden primären Diradikalbildung müsste eine dem Mechanismus einer klassischen [2+2]-Cycloaddition der bislang bekannten 1,4-Dihydropyridinphotodimerisierungen<sup>[6, 13]</sup> folgende nichtkonzertierte [2+2]-Cycloaddition unter Bindungsrotation<sup>[14]</sup> zur Bildung von *anti*-Dimeren **5** führen (Schema 3). Die Bildung von **3/4** über das hypothetische, primäre Diradikaladdukt ist Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen.



Schema 3. Bildung von **3/4** über ein primäres Diradikal.

Die vorgestellte Synthese eröffnet einen einfachen Zugang zu neuartigen funktionalisierten Diaza-Käfigverbindungen mit einem interessanten Bildungsmechanismus. Weitere Arbeiten mit strukturell variierten Edukten werden die Breite dieser funktionalisierten Käfigverbindungen noch vergrößern. Auch die Festkörperchemie der unsymmetrischen 4-Aryl-1,4-dihydropyridine wird gegenwärtig untersucht. Bei gegebener struktureller Ähnlichkeit zu den 3,9-Diazatetraasteranen<sup>[15]</sup> werden insbesondere die  $C_2$ -symmetrischen Tetraakisomocubane **3** als potentielle Inhibitoren der ebenfalls  $C_2$ -symmetrischen HIV-1-Protease von größtem Interesse sein.

### Experimentelles

10 mmol des Pyridiniumsalzes **1a, b** werden in 100 mL wasserfreiem THF suspendiert. Zu der Suspension werden nach Zusatz von 0.5 mmol Kupfer(I)-iodid tropfenweise 10 mL (10 mmol) einer 1M Lösung von Phenylmagnesiumchlorid gegeben. Nach 2 h Rühren wird die Lösung mit 60 mL einer wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid versetzt und anschließend mit 150 mL Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird mit jeweils 60 mL 20-proz. Ammoniak/Ammoniumchlorid-Lösung (1/1), Wasser, 10-proz. Salzsäure ( $2 \times$ ), Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird der Ether im

Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand in Methanol aufgenommen, woraus **2a** und **2b** unter Kühlung in jeweils 90% Ausbeute kristallisieren.

2 mmol der 4-Aryl-1,4-dihydropyridine **2a**, **b** werden in 40 mL Methanol/THF unter Rühren in einem Quarzglas Kolben gelöst. Die Lösung wird anschließend mit einer Ultra-Vitalux-Lampe aus einem Abstand von 60 cm 4 Wochen bestrahlt. Die Verwendung von Quarzglas Kolben soll gewährleisten, dass auch kurzwelligere Anteile des verwendeten Lichtes, die die Cyclisierung der *syn*-dimeren symmetrischen 4-Aryl-1,4-dihydropyridine zu den 3,9-Diazatetraasteranen auslösten, durchgelangen.<sup>[6]</sup> Sobald dünn-schichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar und die Produktbildung ohne nachweisbare Zwischenprodukte abgeschlossen ist, dampft man das Lösungsmittel ab. Die Addukte **3a**, **b** und **4a**, **b** werden durch fraktionierte Kristallisation erhalten.

Röntgenstrukturanalyse von **3a**: Ein weißer, prismatischer Kristall der Größe  $0.72 \times 0.37 \times 0.19 \text{ mm}^3$  wurde bei Raumtemperatur mit einem STADI4-Diffraktometer unter Verwendung von  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) und einem Graphitmonochromator vermessen. 14022 Reflexe wurden im  $\omega/2\theta$ -Scan-Modus gemessen ( $3.3^\circ \leq 2\theta \leq 54.0^\circ$ ). Kristallsystem: tetragonal, Raumgruppe  $P4_2/n$ ,  $Z = 8$ ,  $a = 24.846(3)$ ,  $b = 24.846(3)$ ,  $c = 7.8219(13) \text{ \AA}$ ;  $V = 4828.6(12) \text{ \AA}^3$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.262 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $\mu = 0.084 \text{ mm}^{-1}$ . Die Strukturaufklärung erfolgte direkt mit SHELXS97 unter Verwendung von 7011 unabhängigen Reflexen, die Strukturverfeinerung nach dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren (SHELXL97);  $wR^2 = 0.1919$  für 7011 Reflexe,  $R^1 = 0.0986$  für 2706 beobachtete Reflexe [ $I_0 > 2.0\sigma(I_0)$ ] und 311 verfeinerte Parameter. Die Lagen der Wasserstoffatome wurden nach geometrischen Gesichtspunkten berechnet und isotrop verfeinert.

Röntgenstrukturanalyse von **4a**: Ein gelber Kristall der Größe  $0.57 \times 0.48 \times 0.34 \text{ mm}^3$  wurde bei Raumtemperatur mit einem STADI4-Diffraktometer unter Verwendung von  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) und einem Graphitmonochromator vermessen. 13516 Reflexe wurden im  $\omega/2\theta$ -Scan-Modus gemessen ( $3.3^\circ \leq 2\theta \leq 54.9^\circ$ ). Kristallsystem: triklin, Raumgruppe  $P1$ ,  $Z = 2$ ,  $a = 9.6489(3)$ ,  $b = 9.8280(5)$ ,  $c = 13.2209(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 82.092(5)$ ,  $\beta = 69.261(5)$ ,  $\gamma = 84.237(4)^\circ$ ;  $V = 1159.53(10) \text{ \AA}^3$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.313 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $\mu = 0.088 \text{ mm}^{-1}$ . Die Strukturaufklärung erfolgte direkt mit SHELXS97 unter Verwendung von 6758 unabhängigen Reflexen, die Strukturverfeinerung nach dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren (SHELXL97);  $wR^2 = 0.1340$  für 6758 Reflexe,  $R^1 = 0.0477$  für 5035 beobachtete Reflexe [ $I_0 > 2.0\sigma(I_0)$ ] und 405 verfeinerte Parameter. Die Lagen der Wasserstoffatome wurden nach geometrischen Gesichtspunkten berechnet und isotrop verfeinert.

Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-133187“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Eingegangen am 3. September 1999 [Z13960]

- [1] P. E. Eaton, T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 962–964, 3157–3158.
- [2] P. E. Eaton, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1447–1462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1421–1436.
- [3] A. Bashir-Hashemi, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 585–586; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 612.
- [4] a) T. Hasegawa, N. Tomohiro, T. Kakita, H. Toyoda, H. Toya, I. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1760–1768; b) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1994**, 28(11), 34–36.
- [5] a) T. Carell, E. A. Wintner, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2159–2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2059–2061; b) T. Carell, E. A. Wintner, J. Rebek, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2162–2164; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2061–2064.
- [6] A. Hilgeroth, U. Baumeister, F. W. Heinemann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1213–1218.
- [7] A. Hilgeroth, A. Billich, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332, 3–5.

- [8] a) M. R. Lamborg, R. M. Burton, N. O. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6173–6177; b) A. G. Anderson, G. Berkelhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 992–999.
- [9] Alle neuen Substanzen wurden IR-,  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch charakterisiert, soweit es deren Löslichkeit erlaubte, und darüber hinaus durch Elementaranalyse. – Ausgewählte physikalische Daten von **2a**: gelbe Kristalle, Schmp. 115–120 °C; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1682 \text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 25 °C, TMS):  $\delta = 3.10$  (s, 3 H;  $\text{NCH}_3$ ), 3.53 (s, 3 H;  $\text{COOCH}_3$ ), 4.41 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 4.7 \text{ Hz}$ , 1 H; 4-H), 4.89 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 7.8$ , 4.7 Hz, 1 H; 5-H), 5.94 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 7.8 \text{ Hz}$ , 1 H; 6-H), 7.09–7.87 (m, 6 H; arom. H, 2-H); UV/Vis (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 348$  (4324), 232 (6229); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 229 (2) [ $M^+$ ], 212 (9) [ $M^+$ ], 169 (100) [ $M^+ - 60$ ].
- [10] D. L. Comins, E. D. Stroud, J. J. Herrick, *Heterocycles* **1984**, *22*, 151–157.
- [11] Ausgewählte physikalische Daten von **3a**: weiße Nadeln, Ausbeute: 39%, Schmp. 212–218 °C, IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1723 \text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C, TMS):  $\delta = 2.04$  (s, 6 H;  $\text{NCH}_3$ ), 3.18 (AA'HH'RR'XX',  $^3J(\text{H,H}) = 9.4$ , 1.9 Hz,  $2 \times ^4J(\text{H,H}) = 1.9 \text{ Hz}$ , 2 H; 4-, 11-H), 3.37 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 1.9 \text{ Hz}$ , 2 H; 3-, 10-H), 3.69 (s, 6 H;  $\text{COOCH}_3$ ), 3.84 (dt,  $^3J(\text{H,H}) = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $2 \times ^4J(\text{H,H}) = 1.9 \text{ Hz}$ , 2 H; 1-, 5-H), 4.59 (t,  $^4J(\text{H,H}) = 1.9 \text{ Hz}$ , 2 H; 7-, 8-H), 7.05–7.18 (m, 10 H; arom. H); UV/Vis (Chloroform):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 250$  (973); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 458 (3) [ $M^+$ ], 229 (34) [ $M^+/2$ ], 214 (6) [ $M^+/2 - \text{CH}_3$ ], 152 (100) [ $M^+/2 - \text{Ph}$ ].
- [12] Ausgewählte physikalische Daten von **4a**: gelbliche Kügelchen, Ausbeute: 42%, Schmp. 188–191 °C, IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1725$ , 1713  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C, TMS):  $\delta = 2.00$ , 2.04 ( $2 \times$  s, 6 H;  $\text{NCH}_3$ ), 3.73, 3.75 ( $2 \times$  s, 6 H;  $\text{COOCH}_3$ ), 3.25 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 8.9$ , 3.1 Hz, 1 H; 4-H), 3.29 (ddd,  $^3J(\text{H,H}) = 8.9$ , 4.9, 3.3 Hz, 1 H; 9-H), 3.36 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 3.1 \text{ Hz}$ , 1 H; 3-H), 3.38 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 3.3 \text{ Hz}$ , 1 H; 10-H), 3.51 (ddd,  $^3J(\text{H,H}) = 8.9$ , 4.5 Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 2.9 \text{ Hz}$ , 1 H; 8-H), 3.76 (ddd,  $^3J(\text{H,H}) = 8.9$ , 4.9 Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 2.7 \text{ Hz}$ , 1 H; 5-H), 4.43 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H,H}) = 2.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 4.58 (d,  $^4J(\text{H,H}) = 2.9 \text{ Hz}$ , 1 H; 1-H), 7.03–7.19 (m, 10 H; arom. H); UV/Vis (Chloroform):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 250$  (2863); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 458 (15) [ $M^+$ ], 427 (4) [ $M^+ - \text{OCH}_3$ ], 228 (35) [ $M^+/2 - 1$ ], 214 (6) [ $M^+/2 - \text{CH}_3$ ], 152 (100) [ $M^+/2 - \text{Ph}$ ].
- [13] U. Eisner, J. R. Williams, B. H. Matthews, H. Ziffer, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 899–909.
- [14] M. Klessinger, J. Michl, *Excited States and Photochemistry of Organic Molecules*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 404.
- [15] A. Hilgeroth, R. Fleischer, M. Wiese, F. W. Heinemann, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1999**, *13*, 233–242.