

- [4] Beispiele für lange π -konjugierte monodisperse Oligomere von ca. 10 nm Länge: Oligo(*p*-phenylenporphyrin), ein 9-mer, Länge 12 nm: A. Osuka, N. Tanabe, R. P. Zhang, K. Maruyama, *Chem. Lett.* **1993**, 1505; Oligo(*p*-phenylenvinylen), ein 11-mer, Länge 8 nm: U. Stalmach, H. Kolshorn, I. Brehm, H. Meier, *Liebigs Ann.* **1996**, 1449; Oligo(*p*-phenylenethinylen), ein 16-mer, Länge 13 nm: L. Jones II, J. S. Schumm, J. M. Tour, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1388; Oligothiophen, ein 27-mer, Länge 11 nm: H. Nakanishi, N. Sumi, Y. Aso, T. Otsubo, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8632; Oligo(thiophenvinylen), ein 16-mer, Länge 9.5 nm: I. Jestin, P. Frere, P. Blanchard, J. Roncali, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 990; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 942; Oligo(thiophenethiinylen), ein 17-mer, Länge 13 nm: D. L. Pearson, J. M. Tour, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1376; Oligoendiyen, ein 16-mer, Länge 12 nm: R. E. Martin, T. Mader, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 817.
- [5] M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 435; M. G. H. Vicente, L. Jaquinod, K. M. Smith, *Chem. Commun.* **1999**, 1771; J.-H. Chou, M. E. Kosal, H. S. Nalwa, N. A. Rakow, K. S. Suslick in *The Porphyrin Handbook*, Vol. 6 (Hrsg.: K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, New York, **1999**, S. 43; H. L. Anderson, *Chem. Commun.* **1999**, 2323.
- [6] V. S.-Y. Lin, S. G. DiMaggio, M. J. Therien, *Science* **1994**, 264, 1105; R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9759; H. L. Anderson, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 972; C. C. Mak, N. Bampas, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3020; D. P. Arnold, G. A. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12197; O. Mongin, C. Paramicael, N. Hoyler, A. Gossauer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5568; K. Sugiura, Y. Sakata, *Chem. Lett.* **1999**, 1193; T. Nagata, A. Osuka, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3054.
- [7] A. Osuka, H. Shimidzu, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 93; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 135; N. Yoshida, H. Shimidzu, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1998**, 55; A. Nakano, A. Osuka, I. Yamazaki, T. Yamazaki, Y. Nishimura, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3023.
- [8] Synthesen von *meso*-*meso*-verknüpften Porphyrindimeren und -trimeren auf anderen, nicht direkten Wegen sind unabhängig voneinander veröffentlicht worden: K. Susumu, T. Shimidzu, K. Tanaka, H. Segawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8399; R. G. Khoury, L. Jaquinod, K. M. Smith, *Chem. Commun.* **1997**, 1957.
- [9] N. Yoshida, N. Aratani, A. Osuka, *Chem. Commun.* **2000**, 197.
- [10] Die MALDI-TOF-MS-Messungen wurden mit einem Shimadzu/KRATOS-KOMPACT-MALDI4-Spektrometer im Positiv-Ionen-Modus mit 9-Nitroanthracen als Matrix durchgeführt.
- [11] M. Kasha, H. R. Rawls, M. A. El-Bayoumi, *Pure Appl. Chem.* **1965**, 11, 371.
- [12] Y. H. Kim, D. H. Chung, H. S. Cho, S. C. Jeoung, D. Kim, N. Aratani, A. Osuka, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] ΔE in Gleichung (1) ist der Energieunterschied zwischen dem erlaubten (tieferen) und dem verbotenen (höheren) Soret-Übergang, somit muss er doppelt so groß sein wie der experimentell bestimmte Energieunterschied zwischen dem erlaubten und dem ungestörten Übergang.
- [14] V. Sundström, T. Pullerits, R. van Grondelle, *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 2327; T. Pullerits, M. Chachisvilis, V. Sundström, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 10787.
- [15] A. M. van Oijen, M. Ketelaars, J. Köhler, T. J. Aartsma, J. Schmidt, *Science* **1999**, 285, 400.
- [16] S. De Boer, D. A. Wiersma, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, 165, 45.
- [17] P. G. Seybold, M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.* **1969**, 31, 1.
- [18] Die Abnahme der Fluoreszenzintensität kurzer linearer Oligoporphyrine folgt einer einfachen exponentiellen Funktion, die der längeren (**Z32**, **Z64** und **Z128**) kann nur mit einer doppelt exponentiellen Funktion beschrieben werden, weshalb wir mittlere Lebensdauern verwendeten.
- [19] Die hergeleitete Kohärenzlänge von 6–8 ist im Einklang mit anderen umfassenden Messungen, unter anderem mit den von der Anregungswellenlänge sowie von der Zahl der Porphyrineinheiten abhängigen Resonanz-Raman-Daten und der von der Laserintensität abhängigen Abnahme der Signalintensität.^[12]

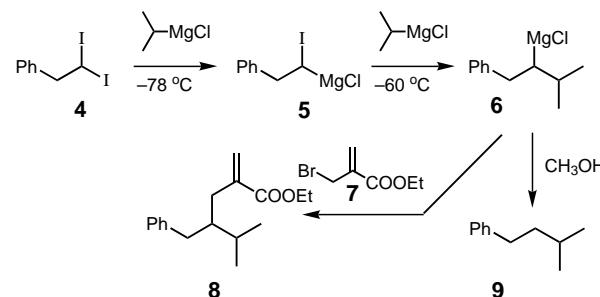
Bildung umgelagerter Grignard-Reagentien durch Carbenoid-C-H-Einschiebung**

Reinhard W. Hoffmann,* Oliver Knopff und Andreas Kusche

Grignard-Verbindungen sind Standard-Carbanion-Reagentien der klassischen organischen Synthese. Die meisten Methoden zur Herstellung von Grignard-Reagentien beruhen auf der Reaktion von metallischem Magnesium mit einem Alkyl- oder Arylhalogenid, wobei die Gefahr von Nebenreaktionen durch radikalische Intermediate vorhanden ist. Frei von diesem Risiko sind nur wenige Varianten zur Herstellung von Alkyl-Magnesium-Reagentien.^[1] Eine Methode ist die Carbenoid-Homologisierung.^[2] Bei dieser wird eine α -Halogenalkylmagnesiumverbindung **1** mit einem weiteren metallorganischen Reagens, z. B. einem zweiten Grignard-Reagens **2**, durch C-C-Bindungsknüpfung zu einem neuen Grignard-Reagens **3** umgesetzt.



Bei Modellstudien zu dieser Reaktion machten wir unerwartete Beobachtungen, über die wir hier näher berichten. Die Reaktion des Diiodalkans **4** mit drei Äquivalenten Isopropylmagnesiumchlorid in THF verlief zunächst erwartungsgemäß: Das erste Äquivalent des Grignard-Reagens lieferte innerhalb von einer Stunde^[3] die α -Iodalkylmagnesiumverbindung **5**, die sich bei -78°C langsam und bei -60°C schnell mit einem weiteren Äquivalent zu dem gewünschten Grignard-Reagens **6** umsetzte. Die gebildete

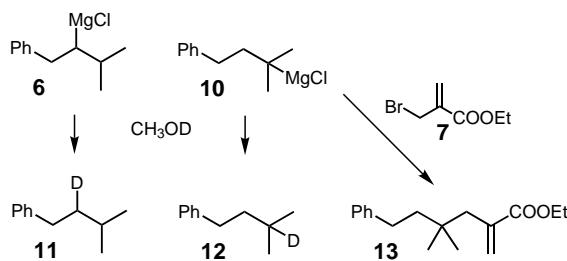


Organomagnesiumverbindung **6** konnte beispielsweise mit α -Brommethylacrylat **7** bei $-90 \rightarrow -78^\circ\text{C}$ in 30 min zum Addukt **8** in 79 % Ausbeute umgesetzt werden (zusätzlich entstand zu 12 % das später identifizierte Nebenprodukt **13**). Durch Protonierung von **6** erhielt man in 92 % Ausbeute den Kohlenwasserstoff **9**.

[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. O. Knopff, Dr. A. Kusche
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-8917
E-mail: rwho@ps1515.chemie.uni-marburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260) gefördert.

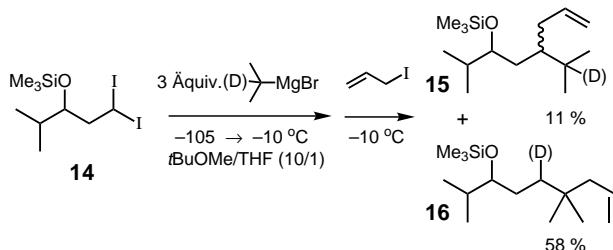
Beim Auffangen von **6** mit CH_3OD erwarteten wir den deuterierten Kohlenwasserstoff **11**. Die ^2D -NMR-spektroskopische Untersuchung des Produktes ergab allerdings, dass als Nebenprodukt 10% des Isotopomers **12** entstanden waren.



Daraus konnte man schließen, dass im Verlauf der Reaktion zu geringen Anteilen eine tertiäre Grignard-Verbindung **10** als Vorstufe von **12** gebildet worden war.

Bei Verwendung von Diisopropylether oder Diethylether als Lösungsmittel anstelle von THF wurde diese „Nebenreaktion“ überraschenderweise zur Hauptreaktion (siehe Tabelle 1). Bei Durchführung der Reaktionsfolge in Diethylether konnte die „umgelagerte“ Grignard-Verbindung **10** mit **7** in 79% Ausbeute abgefangen werden, wobei sich neben dem Additionsprodukt **13** auch 12% der Verbindung **8** bildeten.

Ähnliche Beobachtungen machten wir bei der Reaktion der Diiod-Verbindung **14** mit drei Äquivalenten Isopropylmagnesiumbromid und nachfolgender Zugabe von Allyliodid. Bei Durchführung der Reaktion in THF erhielt man **15** und **16**



im Verhältnis 10:1 in 55 % Gesamtausbeute. In einem mit *tert*-Butylmethylether angereicherten Lösungsmittelgemisch (*t*BuOMe/THF, 10/1) bildete sich hauptsächlich die aus dem „umgelagerten“ Grignard-Reagens entstandene allylierte Verbindung **16** (58%). Führte man die gleiche Reaktion mit $(\text{CH}_3)_2\text{CDMgBr}$ durch, konnte ^{13}C -NMR-spektroskopisch gezeigt werden, dass sich das Deuteriumatom in **16** an der gekennzeichneten Position befindet. Diese Befunde ließen im ersten Moment auf eine Umlagerung der sekundären Grignard-Verbindung **6** in die tertiäre (**10**) schließen, wobei das Magnesium- und das Wasserstoffatom die Plätze tauschen. Ein solcher Prozess erscheint allerdings sehr unwahrscheinlich, da er energetisch ungünstig ist! Ging man von einer in THF hergestellten Lösung aus, die mit **6** angereichert war, so führte ein Lösungsmittelwechsel zu Diethylether nicht zu größeren Anteilen an **10**. Umgekehrt wurden ausgehend von einer in Diethylether hergestellten Lösung von **10** durch einen Lösungsmittelwechsel zu THF keine höheren Anteile an **6**

erhalten. Die Verhältnisse von sekundären zu tertiären Grignard-Verbindung blieben in beiden Versuchen konstant. Daraus kann man folgern, dass die Grignard-Reagentien **6** und **10** nicht durch einen Lösungsmittelwechsel ineinander überführt werden können. Wahrscheinlich entstehen beide aus dem α -Iodalkyl-Grignard-Reagens **5** und Isopropylmagnesiumchlorid über zwei verschiedene Reaktionspfade, die eine unterschiedliche Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Lösungsmittel aufweisen.

Weitere Experimente ergaben, dass die Tendenz zur Bildung des „umgelagerten“ Grignard-Reagens **10** nicht nur vom verwendeten Lösungsmittel, sondern auch vom Halogenatom des α -Haloalkyl-Grignard-Reagens **1** sowie von der Art des zweiten Grignard-Reagens **2** abhing (Tabelle 1). Ein

Tabelle 1. Bildung umgelagerter Grignard-Reagentien.

X	R ¹	Lösungsm.	17:18 ^[a]	Ausb. [%] an deuterierten Kohlenwasserstoffen
I	Me	THF	90:10	92
		MeOCMe ₃	31:69	82
		Et ₂ O	25:75	91
		iPr ₂ O	19:81	93
Br	Me	THF	18:82	85
		Et ₂ O	34:66	65
Cl	Me	THF	23:77	95
		Et ₂ O	35:65	81
I	H	THF	100:0	72
		Et ₂ O	100:0	71
Br	H	THF	89:11	74
		Et ₂ O	85:15	72
Cl	H	THF	97:3	76
		Et ₂ O	94:6	81

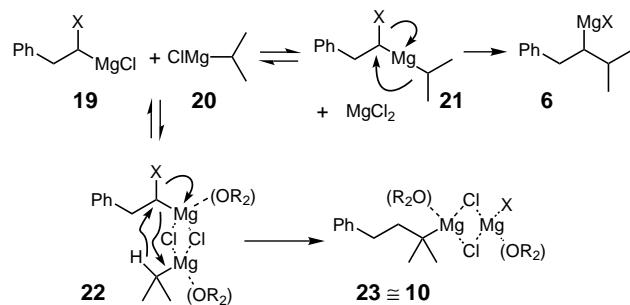
[a] Verhältnis bestimmt durch ^2H -NMR-Spektroskopie nach Quenching mit CH_3OD .

Wechsel des Halogens in **1** von Iod zu Brom oder Chlor führte zu einer verstärkten Bildung des unerwarteten Produktes **12**. Je elektronegativer (reaktiver) das Carbenoid **1** war, desto höher war der Anteil an **12**. Bezuglich des für die Reaktion notwendigen zweiten Grignard-Reagens war die Bildung des unerwarteten Produktes **12** mit dem Isopropyl-Grignard-Reagens deutlich ausgeprägter als mit dem Ethyl-Grignard-Reagens.

Die Bildung des erwarteten Grignard-Reagens **6** kann durch einen konventionellen Mechanismus über ein Dialkylmagnesium-Intermediat **21** erklärt werden, wie er auch bei der Reaktion von α -Haloalkylboronaten mit Grignard-Reagentien postuliert wird.^[4] Die Dialkylmagnesiumspezies **21** konnte man auch aus der α -Iodalkylmagnesiumverbindung **5** und zwei Äquivalenten Isopropyllithium in Diethylether erzeugen.^[5] Dabei erhielt man nur das gewöhnliche Substitutionsprodukt **6** (70%).

Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass die Dialkylmagnesiumverbindung **21** die Vorstufe des unerwarteten Produkts

12 ist. Daher postulieren wir, dass die tertiäre Grignard-Verbindung **10** aus einem gemischten Aggregat **22** der beiden Grignard-Reagentien **19** und **20** gebildet wurde. In weniger koordinierenden Lösungsmitteln wie Diethylether oder *tert*-Butylmethylether sollten solche, über Halogenatome verbrückte Aggregate bevorzugt auftreten.^[1] Außerdem ist bekannt, dass Lithiumcarbenoide R-CHX-Li durch THF stabilisiert werden, während sie in Diethylether schneller zerfallen.^[6] Die Tendenz, Carbene zu bilden, bzw. die elektrophile Reaktivität der Carbenoide ist in diesen unpolaren Lösungsmitteln größer. Wir postulieren daher, dass das Carbenoid **22** eine C-H-Insertion innerhalb des Aggregats (direkt oder indirekt) in die α -C-H-Bindung des sekundären Grignard-Reagens **20** eingeht, wobei das Produktaggregat **23**, d.h. das tertiäre Grignard-Reagens **10** gebildet wird.



Dieser postulierte Mechanismus stimmt mit der Beobachtung überein, dass die tertiäre α -C-H-Bindung des Isopropyl-Grignard-Reagens bei dem elektrophilen Angriff durch das Carbenoid in größerem Ausmaß reagierte als die sekundäre α -C-H-Bindung des Ethyl-Grignard-Reagens. Außerdem entspricht der Einfluss des Halogenatoms der α -Halogenalkylmagnesiumverbindung **1** auf die Reaktion mit einer Alkylmagnesiumverbindung insoweit den Erwartungen, als beispielsweise die Iodverbindungen weniger geneigt sind, carbenoide Einschiebungsreaktionen einzugehen als die anderen Halogenverbindungen.

Unabhängig davon, ob der vorgeschlagene Mechanismus in Zukunft durch andere Erklärungen ersetzt werden muss, konnten wir zeigen, dass sich die Carbenoid-Homologisierungsreaktion in einen neuen Prozess umsteuern lässt, der zu „umgelagerten“ Grignard-Reagentien führt.

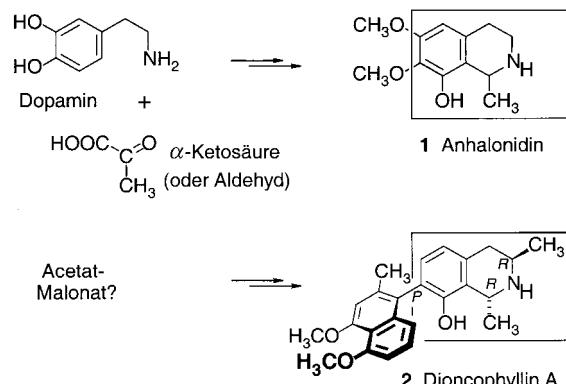
Eingegangen am 23. Dezember 1999 [Z14458]

- [1] B. J. Wakefield, *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, Academic Press, **1995**, S. 58.
- [2] a) J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1511–1520; b) R. C. Hahn, J. Tompkins, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 937–940; c) C. DeLima, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Synlett.* **1992**, 133–134.
- [3] V. Schulze, M. Brönstrup, V. P. W. Böhm, P. Schwerdtfeger, M. Schimeczek, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 869–871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 824–826.
- [4] a) D. S. Matteson, R. W. H. Mah, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599–2603; b) D. S. Matteson, G. D. Hurst, *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 65–74.
- [5] C. W. Kamienski, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 542–546.
- [6] a) G. Köbrich, H. R. Merkle, H. Trapp, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 969–972; b) G. Köbrich, F. Ansari, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2011–2020; c) J. Villiéras, R. Tarhouni, B. Kirschleger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 825–830; d) J. Villiéras, *Organomet. Chem. Rev. A* **1971**, *7*, 81–94.

Ein neuer Biosyntheseweg zu Alkaloiden in Pflanzen: acetogenine Isochinoline**

Gerhard Bringmann,* Michael Wohlfarth,
Heiko Rischer, Matthias Grüne und Jan Schlauer

Die Tetrahydroisochinolin-Alkalioide bilden eine große Familie von mehr als 2500^[1] bekannten, meist pharmakologisch bedeutsamen pflanzlichen Sekundärmetaboliten – von einfachen 1-Alkylisochinolinen wie Anhalonidin **1**^[2] (Schema 1) zu komplexen polycyclischen Benzylisochinolinen wie



Schema 1. Bekannter^[2] biogenetischer Ursprung von Tetrahydroisochinolinen wie Anhalonidin über Pictet-Spengler-Kondensation und der vorgeschlagene neue Weg zu Dioncophyllin A **2**.

dem Analgetikum Morphin.^[3] Bislang wurde allgemein angenommen, dass sie sich alle von aromatischen Aminosäuren wie Tyrosin ableiten – über einen gemeinsamen biosynthetischen Schlüsselschritt, die Pictet-Spengler-Kondensation von 2-Arylethylaminen wie Dopamin mit Aldehyden (oder α -Ketosäuren). Die letztlich beobachtete Stukturvielfalt der natürlich vorkommenden Isochinoline^[4] ergibt sich aus der Variation der Aldehydvorstufe und den anschließenden Transformationen des ursprünglich gebildeten Tetrahydroisochinolins.

Die Strukturen von Dioncophyllin A **2** (Schema 1) und anderen Naphthylisochinolin-Alkaloiden^[5] passen allerdings nicht in dieses bislang allgemein anwendbare Biosyntheseschema. Im Folgenden berichten wir über die Entdeckung

[*] Prof. Dr. G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, Dr. M. Grüne, Dr. J. Schlauer
Institut für Organische Chemie
Universität Würzburg
Am Hubland, 97074 Würzburg (Deutschland)
Fax: (+49) 931-888-4755
E-mail: bringman@chemie.uni-wuerzburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 251 und Graduiertenkolleg „NMR in vivo und in vitro“), vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Max-Buchner-Stiftung gefördert. Wir danken Dr. D. Marek und Dr. D. Moskau, Bruker AG, Fällanden (Schweiz), die uns die Kryoprobenkopftechnik zur Verfügung gestellt haben, Prof. L. Aké Assi, Centre National de Floristique, Abidjan (Elfenbeinküste), für eine lange und ergebnisreiche Kooperation auf dem Gebiet der Dioncophyllaceen- und Ancistrocladaceenpflanzen und Dr. D. Scheutzw, Universität Würzburg, für wertvolle Hinweise.