

OCF Vortrag

Dötz-Reaktion

12.12.2005

Sonja Gocke
Robert Lehmann

Inhalt

1. Einleitung

2. Die Dötz-Reaktion

3. Carbene

4. Carben-Komplexe

Fischer-Carben-Typ

Schrock-Carben-Typ

5. Reaktivität der Fischer- und der Schrock-Carbene

6. Darstellung von Carben-Komplexen

7. Mechanismus der Dötz-Reaktion

8. Aufarbeitung

9. Anwendungen

Synthese von Vitaminen der K-Reihe

Synthese von Kendomycin

10. Arylsynthesen im Vergleich

11. Literatur

1. Einleitung

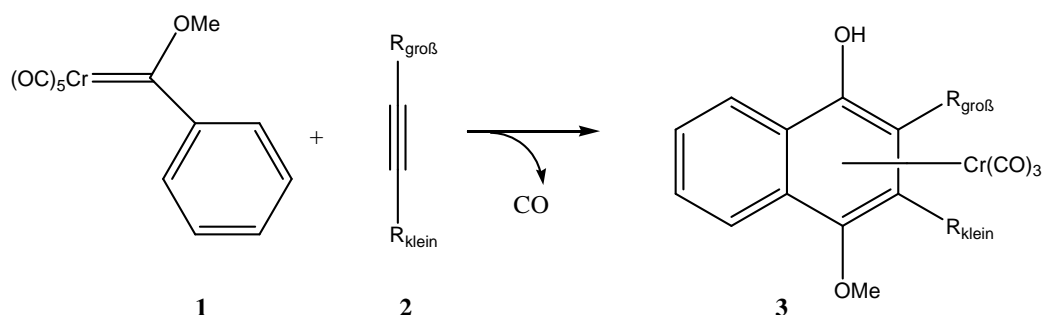
Sowohl in der organischen als auch in der anorganischen Chemie werden zunehmend Übergangsmetalle in Synthesen verwendet. Hauptgrund hierfür sind die im Allgemeinen hohen Selektivitäten dieser Reagenzien, die mittlerweile von fast allen Nebengruppenelementen entwickelt worden sind. Die Übergangsmetalle mit ihrer speziellen Co-Liganden-Sphäre fungieren hierbei unter anderem als Carbenüberträger, Oxidations- und Reduktionsmittel, Ligandenüberträger und Komplexierungshilfen.

Speziell Carbenkomplexe erlangen zunehmende Bedeutung bei Naturstoffsynthesen wie zum Beispiel der Synthese von Antibiotika und zahlreichen Vitaminen.

Eine der wichtigsten Eigenschaften von Übergangsmetallen ist ihre Fähigkeit, kurzlebige Moleküle als Liganden zu stabilisieren und somit der kontrollierten Reaktion oder Untersuchung, beispielsweise durch Spektroskopie, zugänglich zu machen. Dies hat zur Folge, dass reaktive und kurzlebige Moleküle relativ bequem als Komplexverbindungen isoliert und gelagert/untersucht werden können und diese Liganden bei Bedarf ohne viel Aufwand wieder abspaltbar sind. Diese Lagerfähigkeit und einfache Handhabung führt zu steigender Beliebtheit solcher Reagenzien. Insbesondere seien hierbei Carbenverbindungen genannt, die einen verbreiteten Baustein in organischen Synthesen darstellen.

2. Die Dötz-Reaktion

Die Dötz-Reaktion ist eine der wenigen zuverlässigen Methoden zur Darstellung hochsubstituierter aromatischer Systeme bei guter Kontrollierbarkeit der Regiochemie. Es wird ein Chrom-Carbenoid **1** (mit α -ständiger Doppelbindung) mit einem Alkin **2** unter Insertion eines CO-Liganden des Chroms und anschließendem Ringschluss umgesetzt. Die Dötz-Reaktion lässt sich ebenfalls intramolekular durchführen.



Schema 1: Schema einer typischen Dötz-Reaktion [2]

3. Carbene

Der Ausdruck Carbene bezeichnet eine Substanzklasse, deren Hauptmerkmal das Elektronensextett am Kohlenstoff ist und deren Vertreter als Derivate des zweibindigen Kohlenstoffes anzusehen sind. Carbene zeigen radikal-ähnliches Verhalten und können in drei mögliche Formen unterschieden werden:

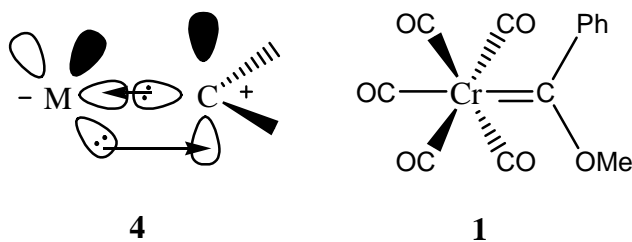
- Freie Carbene
- Carbenoide
- Carbenkomplexe

Freie Carbene enthalten ein zweibindiges Kohlenstoffatom und zwei freie Elektronen. Sie sind unter normalen Bedingungen nicht stabil und nur bei Gasphasenreaktionen, wie etwa der Thermolyse von Ketonen, zu erwarten. Als Carbenoide werden Intermediate bezeichnet, die ein Carben-ähnliches Verhalten aufweisen. In der Dötz-Reaktion wird mit durch das Übergangsmetall Chrom stabilisierten und daher gut handhabbaren Carben-Komplexen gearbeitet. In der Literatur wird häufig nicht streng zwischen den Bezeichnungen der verschiedenen Carben-Formen unterschieden.

4. Carben-Komplexe

Die verwendeten Chrom-Carben-Komplexe entsprechen dem Fischer-Carben-Typ. Dieser Typ unterscheidet sich folgendermaßen vom Schrock-Carben-Typ:

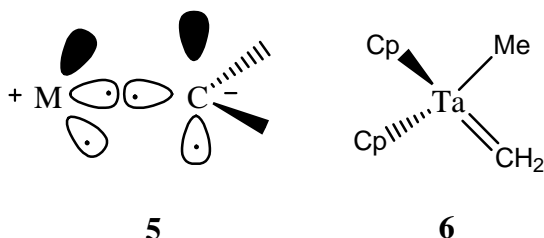
4.1 Fischer-Carben-Typ



Schema 2: genereller Aufbau eines Fischer-Carbens

- Metall der 6.-8. Nebengruppe liegt in einer niedrigen Oxidationsstufe vor
- Das Metall ist partiell negativ, der Carben-Kohlenstoff partiell positiv polarisiert
- Stabilisierung durch Liganden mit ausgeprägten Acceptorereigenschaften
- sp^2 -hybridisiertes Kohlenstoffatom
- Durch ein Heteroatom am Carben-Kohlenstoff kann die positive Partialladung delokalisiert werden

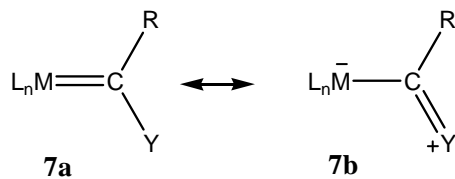
4.2 Schrock-Carben-Typ



Schema 3: genereller Aufbau eines Schrock-Carbens

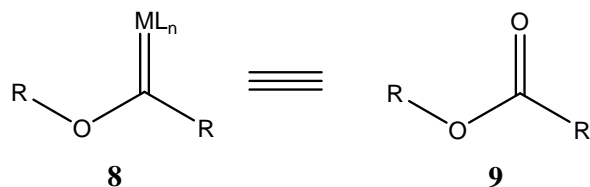
- Frühes Übergangsmetall
- Das Metall ist partiell positiv, der Carben-Kohlenstoff partiell negativ polarisiert

In Fischer-Carbenen liegt der Carben-Kohlenstoff sp^2 -hybridisiert vor, die Bindungslängen des Carbenkohlenstoffes zu seinen Substituenten sind kürzer als Einfachbindungen. Es lassen sich deshalb folgende Grenzstrukturen formulieren:



Schema 4: Grenzstrukturen eines Fischer-Carbens

Fischer-Carben-Komplexe sind Carbonylverbindungen beziehungsweise Estergruppen analog und gehen deshalb in ähnlicher Weise Reaktionen ein:

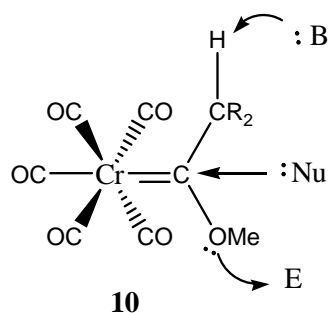


Schema 5: Analoga Carbonylverbindungen

5. Reaktivität der Fischer- und der Schrock-Carbene

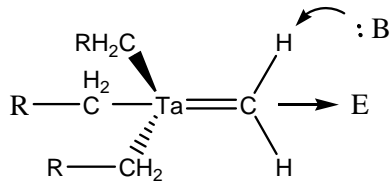
Der entscheidende Unterschied zwischen Fischer- und Schrock-Carben-Typ ist die jeweils unterschiedliche Polarität der Metall-Carben-Bindung, welche ein sehr unterschiedliches Reaktionsverhalten zur Folge hat.

Charakteristisch für die Fischer-Carben-Komplexe ist die Elektrophilie des Carben-Kohlenstoffatoms. Dies führt zu einem bevorzugten Angriff von Nucleophilen auf den Carben-Kohlenstoff. Elektrophile dagegen werden ausschließlich an den am Carben-Kohlenstoff gebundenen Hetero-Atomen gebunden. Protonen in α -Stellung zum Carben-Kohlenstoff sind relativ acide und können leicht durch Basen abgespalten werden. Die entstehenden Carben-Metall-Anionen erlauben neue Syntheseschritte. Die Carbonyl-Liganden lassen sich durch andere Liganden ersetzen.



Schema 6: Reaktionsschema eines Fischer-Carbens

Die Schrock-Carbene hingegen besitzen ein nukleophiles Carben-Kohlenstoffatom, welches von Elektrophilen angegriffen werden kann. Durch starke Basen kann auch hier eine Deprotonierung stattfinden, nun allerdings direkt am Carben-Kohlenstoffatom. Ebenfalls sind Veränderungen in der Co-Ligandensphäre möglich.



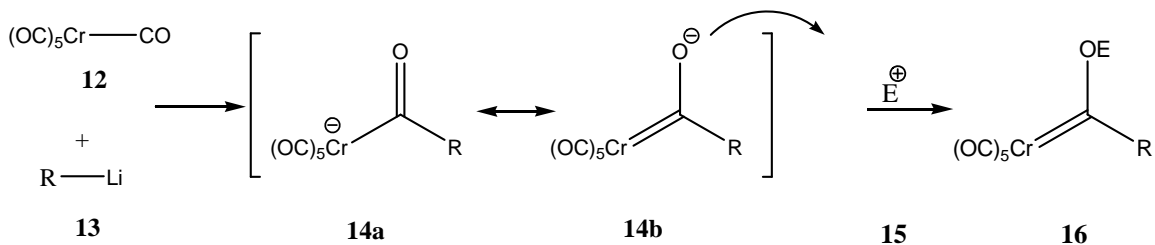
11

Schema 7: Reaktionsschema eines Schrock-Carbens

6. Darstellung von Fischer-Carben-Komplexen

Im Jahr 1964 wurde die erste gezielte Synthese eines stabilen Carben-Komplexes durchgeführt. Seitdem wurden Methoden entwickelt, die die Synthese von Carben-Komplexen mit fast allen Übergangsmetallen erlauben. Der gebräuchlichste Weg zur Darstellung stellt Weg a) dar, da hier gewöhnliche Carbonylmetall-Komplexe $M(0)(CO)_n$ verwendet werden können.

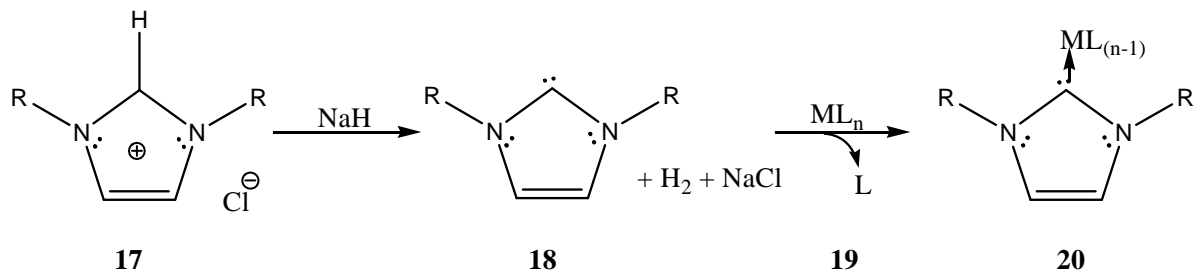
a) Umwandlung einer bereits bestehenden Metall-Kohlenstoff-Bindung (in situ)



Schema 8: Darstellungsmöglichkeit für Fischer-Carben-Komplexe [2]

Ausgangsstoff sind handelsübliche Carbonylmetall-Verbindungen **12**, die durch sukzessive Addition eines Nukleophiles und eines Elektrophiles umgesetzt werden. Als Nukleophil haben sich Organolithium-Verbindungen **13** durchgesetzt, da mit ihnen auch bei tiefen Temperaturen hinreichend große Ausbeuten erzielt werden. Die entstehenden Acylmetallate werden mit Fluoralkansulfonaten oder Oxoniumsalzen alkyliert. Die Ausbeuten an neutralen Carbenkomplexen liegen in der Regel bei 70 bis 90%.

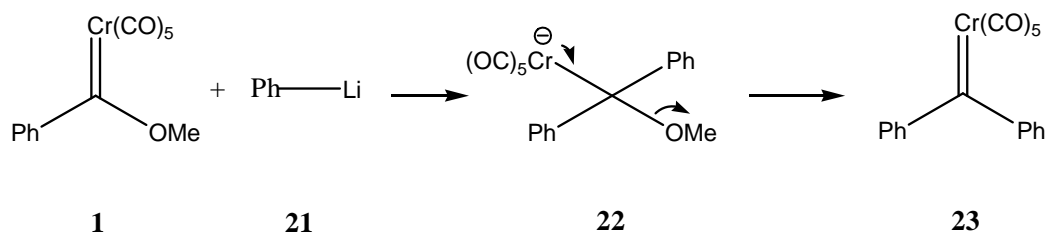
b) Addition eines Carbenvorläufers an einen ungesättigten Metallkomplex



Schema 9: Darstellungsmöglichkeit für Fischer-Carben-Komplexe [2]

Stabile Carbene nach Arduengo können als neutrale Liganden einen Carbonyl-Liganden verdrängen. Die Darstellung erfolgt ebenfalls in situ.

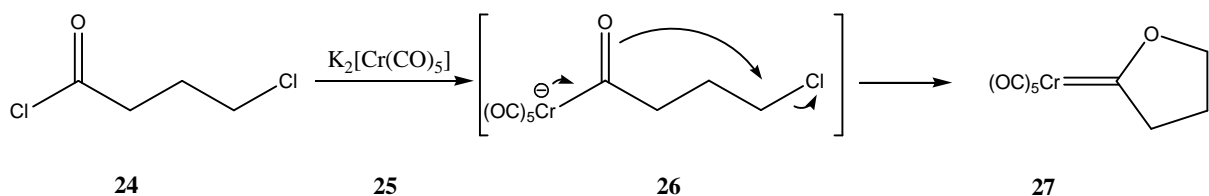
c) Modifizierung eines Carben-Komplexes



Schema 10: Darstellungsmöglichkeit für Fischer-Carben-Komplexe [2]

Ein bestehender Carben-Komplex **1** kann durch Umsetzung mit einer Organolithium-Verbindung **21** modifiziert werden. Hierbei erfolgt zunächst ein nukleophiler Angriff auf das Carben-Kohlenstoffatom; aus dem tetraedrischen Intermediat **22** wird unter Rückbildung des Carbens das Alkoholat eliminiert. Der so entstehende Carben-Komplex **23** ist allerdings nicht mehr durch ein Heteroatom am Carben-Kohlenstoff stabilisiert, so dass eine Abspaltung und nachfolgende Dimerisierung des Carben-Liganden erleichtert wird.

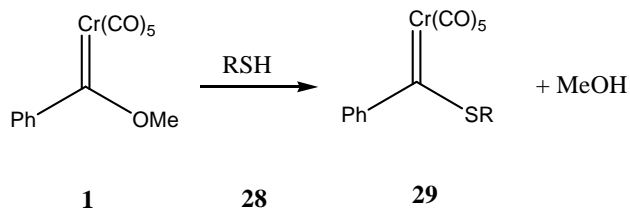
d) Aus Carbonsäurehalogenid und Halogenalkan



Schema 11: Darstellungsmöglichkeit für Fischer-Carben-Komplexe [2]

Hier erfolgt der nukleophile Angriff auf das Cr(CO)₅²⁻-Anion **25** durch das Carbonsäurechlorid **24**. Anschließend erfolgt ein Angriff des Carbonyl-Sauerstoffatoms auf das Halogenalkan unter Bildung des Carben-Komplexes **27**. Sind beide funktionelle Gruppen – Säurehalogenid und Halogen – in einem Molekül vorhanden, so kommt es zum Ringschluss.

e) Durch Austausch des Alkoxy-Substituenten

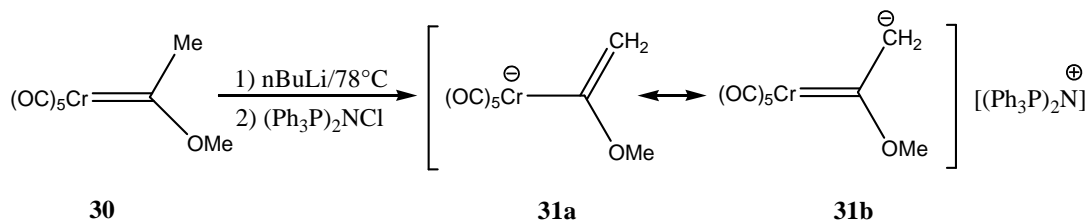


Schema 12: Darstellungsmöglichkeit für Fischer-Carben-Komplexe [2]

Alkoxy-Carben-Komplexe lassen sich durch Behandlung mit Thiolen **28** sowie primären und sekundären Aminen in die entsprechenden Alkyl-(oder Aryl)thio- **29** bzw. Amino-Carben-Komplexe überführen.

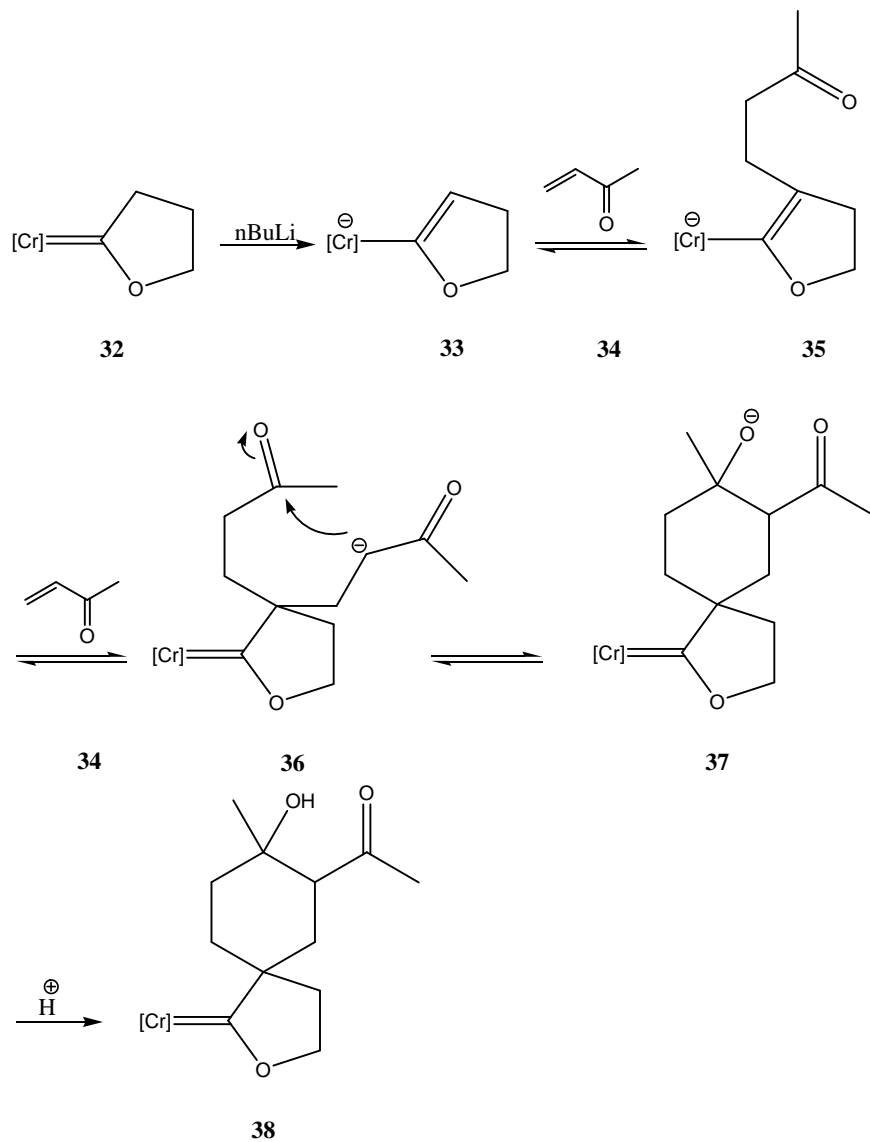
f) Aus Carben-Komplex-Anionen

Carbenkomplexe, deren Carben-Kohlenstoffatome α -ständige Protonen besitzen, zeigen eine hohe Acidität. Die durch Deprotonierung erhaltenen Carben-Komplex-Anionen **31** besitzen zwei Grenzstrukturen, wobei nach spektroskopischen Befunden die Vinylchrom-Anion-Struktur **31a** das größere Gewicht besitzt.



Schema 13: Darstellungsmöglichkeit für Fischer-Carben-Komplexe [2]

Carben-Komplex-Anionen können beispielsweise mit α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen **34** alkyliert werden, wobei sich der Alkylierungsgrad durch die Menge an zugesetzter Base steuern lässt. Über diesen Weg sind weitere Carben-Komplexe zugänglich.

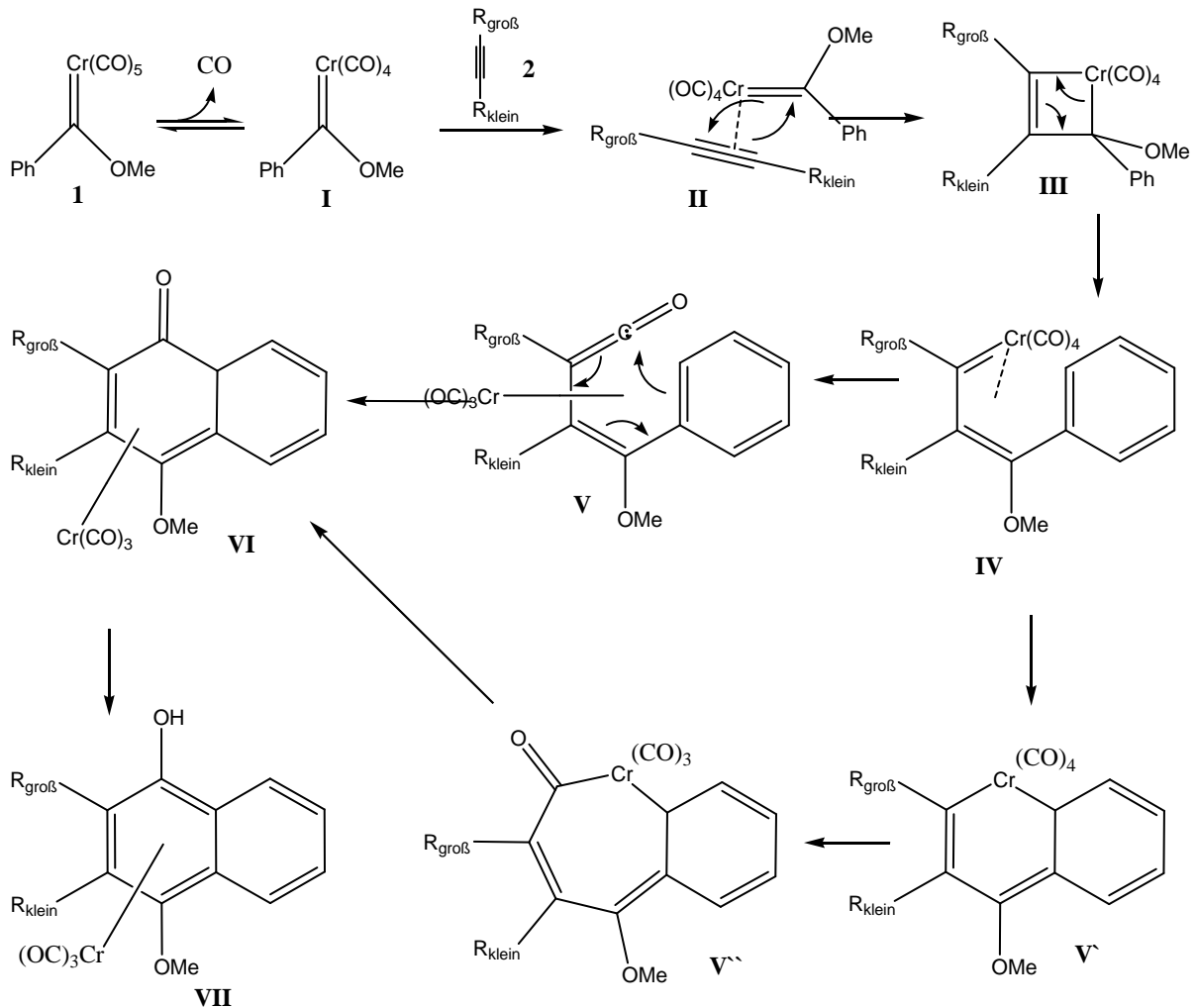


Schema 14: Alkylierung von Carben-Metall-Komplexen [1]; [Cr] bezeichnet hierbei $Cr(CO)_5$

7. Mechanismus der Dötz-Reaktion

Die Dötz-Reaktion ist eine Carbonyl-Carben-Transferreaktion, dies bedeutet, dass der verwendete Carben-Komplex ein difunktionelles Verhalten zeigt: Sowohl der Carben- als auch einer der Carbonyl-Liganden wirken an der Reaktion mit.

Zur Diskussion stehen zwei verschiedene Mechanismen (über Molekül **V** bzw. **V'**):



Schema 15: Mechanismus der Dötz-Reaktion [1]

1. Schritt: Abspaltung des Carbonylliganden

Aus dem oktaedrisch aufgebauten Pentacarbonyl-Carben-Komplex **1** wird reversibel ein zum Carben-Liganden cis-ständiger CO-Ligand abgespalten. Dieser Schritt ist geschwindigkeitsbestimmend und wurde durch kinetische Studien bestätigt: in Gegenwart von Kohlenmonoxid wird die CO-Abspaltung und damit die gesamte Reaktion unterdrückt. Der entstehende Tetracarbonyl-Carben-Komplex **I** ist koordinativ ungesättigt, es sind deshalb Lösemittel mit Donor-Eigenschaften nötig.

2. Schritt: Koordination des Alkins

An die freie Koordinationsstelle wird das Alkin **2** addiert, was zu einer facialen Alkin-Carben-Stellung im Komplex **II** führt. Der sterisch anspruchsvollere Substituent des Alkins zeigt hierbei auf die dem Carbensubstituenten entgegengesetzte Seite.

3. Schritt: [2+2]-ähnliche Addition

Es erfolgt eine [2+2]-ähnliche Addition zwischen dem Alkin **2** und dem Carben-Ligand, welche zur Bildung eines Chromabuten-Ringes **III** führt.

4. Schritt: Öffnung des Ringes

Die Öffnung des Metalla-Buten-Ringes führt zu einem neuen Vinylcarbenkomplex **IV** mit koordinativ ungesättigtem Metallzentrum.

5. Schritt: Insertion eines CO-Liganden, η^4 -Komplex

In diesem Schritt wird ein CO-Ligand mit dem im vorigen Schritt entstandenen Carben-Liganden zu einer Ketengruppe verknüpft, wobei das verbleibende koordinativ ungesättigte Tricarbonyl-Chrom-Molekül an die ebenfalls entstandenen zwei π -Bindungen koordiniert wird. Es entsteht ein Vinylketen-Komplex **V**.

6. Schritt: Cyclisierung zum Cyclohexanring

Es folgt eine Cyclisierung des entstandenen Vinylketen-Liganden zusammen mit der π -Bindung des ursprünglichen Carben-Liganden. Die Cyclisierung führt zunächst zu einem cyclischen Keton **VI**.

7. Schritt: Aromatisierung durch Keto-Enol-Tautomerie

Das Keton **VI** tautomerisiert unter Bildung des aromatischen Ringes zum Naphthol-Komplex **VII**.

Alternativer Mechanismus über die Stufen V' und V''

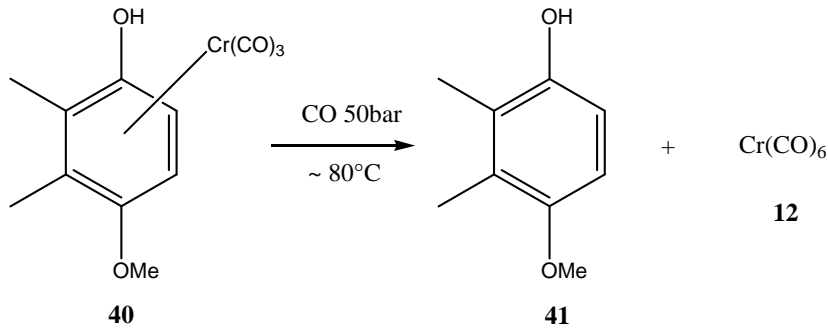
- 5. Schritt: Bildung eines Chromacyclohexadiens **V'**.
- 6. Schritt: Einfügen eines CO-Liganden; Bildung eines siebengliedrigen Ringes **V''**.
- 7. Schritt: Eliminierung von $\text{Cr}(0)\text{CO}_3$ und Komplexierung an die Doppelbindungen des Cyclohexadien-Ringes **VI**.

Die Annahme des ersten Mechanismus wird unterstützt durch die Ergebnisse von Abfangversuchen, welche die Existenz von Keten-Zwischenstufen bestätigen. Ebenfalls lassen sich stabile Vinylketene, welche aus Trimethylsilyl-substituierten Alkinen dargestellt werden, isolieren.

8. Aufarbeitung

Zur Aufarbeitung muss der koordinativ gebundene Tricarbonyl-Chrom-Komplex entfernt werden. Dies kann auf unterschiedlichen Wegen mit Erhaltung des aromatischen Systemes oder Oxidation geschehen:

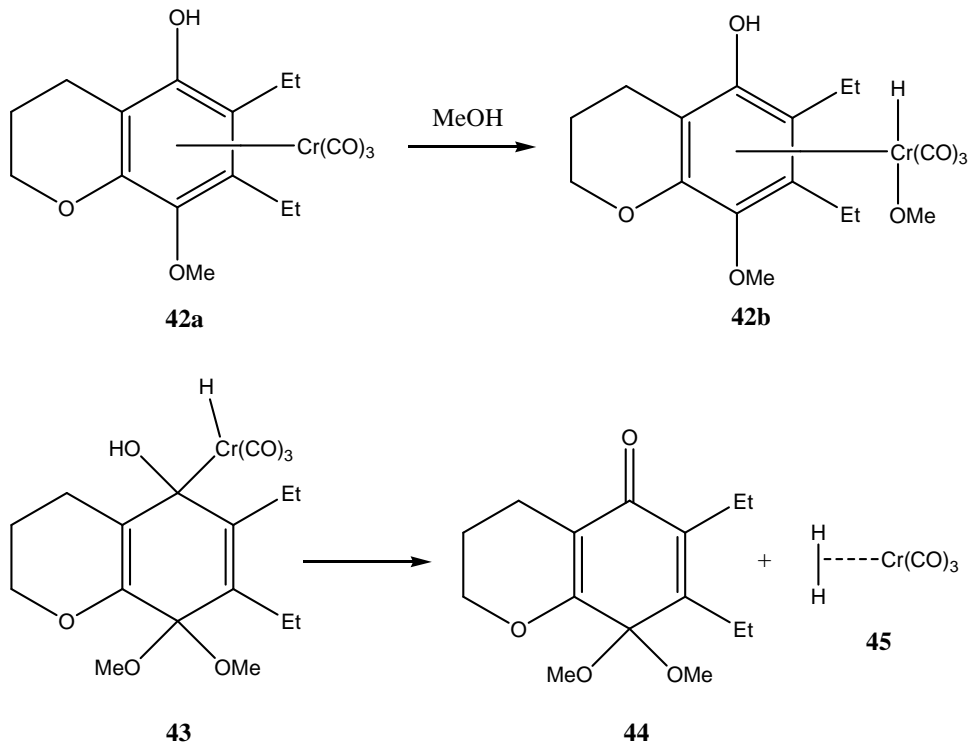
a) Erhaltung des aromatischen Systems



Schema 16: Aufarbeitungsmöglichkeit [2]

Das komplexierte Metall kann unter CO-Druck als Hexacarbonyl-Chrom(0)-Komplex **12** wieder abgespalten werden. Hierzu sind Drücke um 50 bar CO und Temperaturen um 80°C nötig, es entsteht das aromatische System **41**.

b) Oxidation



Schema 17: Aufarbeitungsmöglichkeit [2]

Die Behandlung mit Methanol führt zu einem Chinon-Derivat **44** mit einer Dimethoxy-Funktion. Die Regioselektivität bzw. der Mechanismus sind allerdings nicht eindeutig geklärt.

9. Anwendungen in der Naturstoffsynthese

Im Mechanismus der Dötz-Reaktion wurde verdeutlicht, dass die Wahl der Reste an den Edukten die Regiochemie beeinflusst und deshalb mit Hilfe einer breiten Palette an Funktionalisierungen verschiedene hochsubstituierte Benzole erzeugt werden können. Der einfache Zugang und diese Funktionalisierungen machen Alkoxy-carben-Carbonyl-Komplexe auch für zahlreiche Naturstoffsynthesen interessant. Verwendung findet die Dötz-Deaktion z.B. zum einen wegen der Elektrophilie des Carbenkohlenstoffs in Peptidsynthesen und zum anderen wegen der Cycloaddition mit Alkin-, Carben- und Carbonylliganden zum Hydrochinongerüst bei der Synthese von Vitaminen und Antibiotika.

9.1 Synthese der Vitamine K und E

Vitamin K₂ und K₃ (Phyllochinole)

Die Vitamine der K-Reihe gehören zur Gruppe der hydrophoben Vitamine und sind vor allem für die **Blutgerinnung** enorm wichtig. Ohne Vitamin K hat ein Mensch bei einer Verletzung eine um 30% schlechtere Gerinnung, da bei ihm die Bildung der Gerinnungsfaktoren nicht richtig funktioniert. Die tägliche Aufnahme an Vitamin K sollte bei ca. 20 µg liegen. Beispiel für ein Vitamin K haltiges Lebensmittel ist der Kohl.

Vitamin E (Tocopherol)

Die genaue Wirkungsweise von Vitamin E (gehört ebenfalls zur Gruppe der hydrophoben Vitamine) sind noch sehr umstritten. Es wird aber ein Eingreifen in oxidative Prozesse im Körper diskutiert. In Experimenten schützt Vitamin E nicht nur Enzyme und Hormone, sondern auch andere Vitamine und Lipide vor oxidativem Abbau.

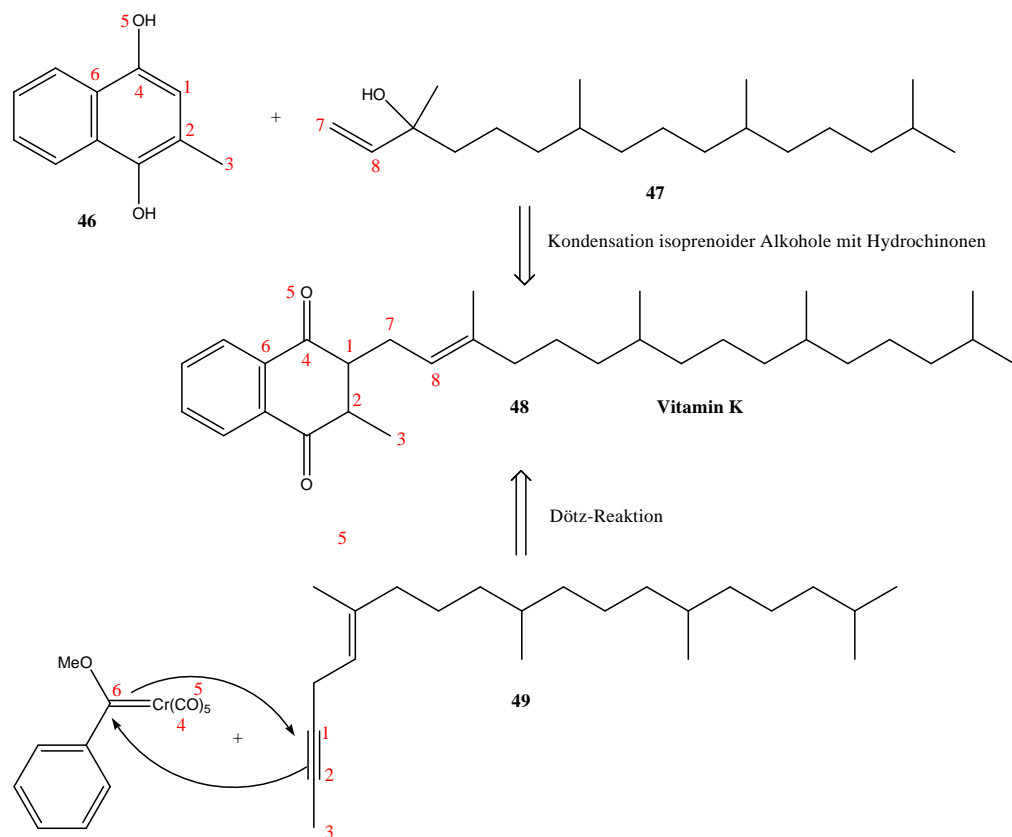
Als Mangelerkrankung treten u.a. **Unfruchtbarkeit** und neuromuskuläre **Funktionsstörungen** auf. Der Tagesbedarf liegt bei einem Erwachsenen bei ca. 30 mg. Beispiel für ein Vitamin E haltiges Lebensmittel sind Erdnüsse.

Darstellungsmöglichkeiten

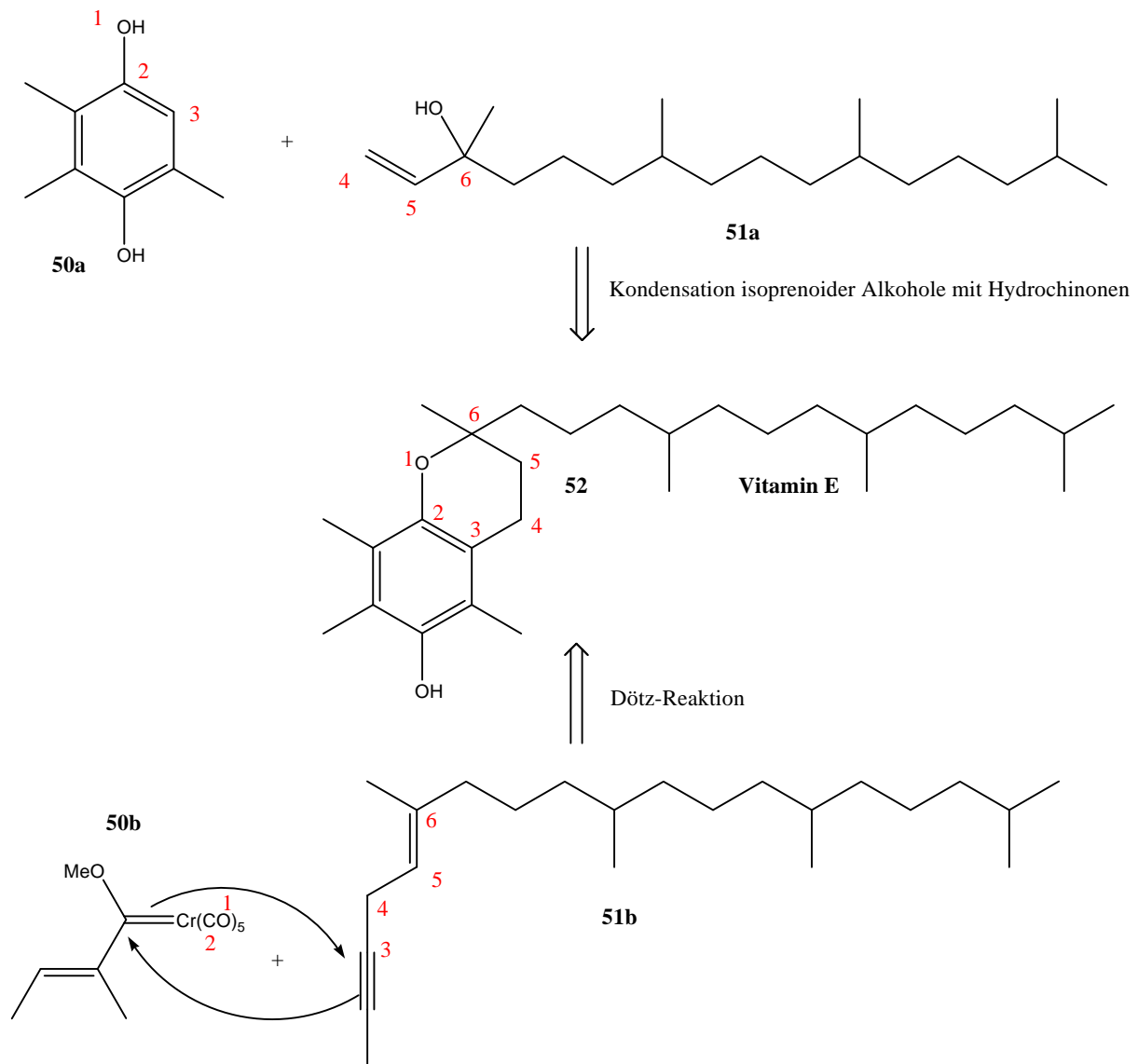
Prinzipiell stehen zwei bewährte Methoden zur Synthese dieser Vitamine zur Verfügung (Schema A). Die herkömmliche Synthese beruht auf der Kondensation handelsüblicher isoprenoide Alkohole mit Hydrochinonen. Ein entscheidender Nachteil dieses Syntheseweges ist der, dass aufgrund des erforderlichen sauren Reaktionsmediums eine teilweise Isomerisierung an der allylischen Doppelbindung nicht vermieden werden kann. Als Vorteil sei die Cyclisierung unter Konfigurationserhaltung erwähnt. Dies ist besonders wichtig, da nur das E-Isomer dieser Vitamine biologisch aktiv ist.

Letztendlich geht auch die Dötz-Reaktion von gleichen isoprenoiden Alkoholen aus, der Aufbau des Hydrochinonrings wird jedoch auf der Carben-Komplex-Route in der Koordinationssphäre von Chrom(0) durchgeführt. Im Vergleich dieser beiden Reaktionswege zeigt die Dötz-Route einige Vorteile. Zu diesen zählen mildere Reaktionsbedingungen, wegen der Regioselektivität höhere Ausbeuten und letztendlich der Kreisprozess des

Chromcarbonyls, welches auf diese Weise als regenerierende Komponente der Reaktion wieder zugeführt werden kann.

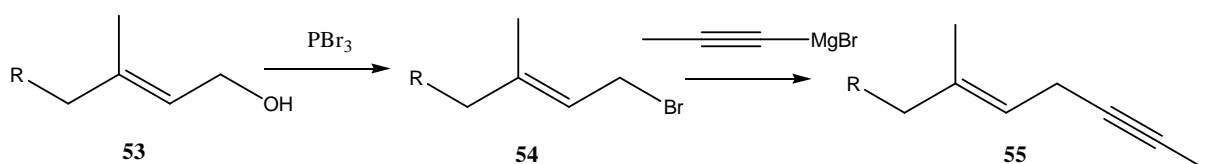


Schema 18a: Vergleich der unterschiedlichen Synthesarten für Vitamin K [1] - Die roten Zahlen kennzeichnen die einzelnen Atome



Schema 18b: Vergleich der unterschiedlichen Synthesarten für Vitamin E [1] - Die roten Zahlen kennzeichnen die einzelnen Atome

Der erste Schritt der Synthese von Vitaminen der K-Reihe stellt die Umfunktionalisierung des Alkoholrestes eines handelsüblichen isoprenoiden Alkohols **53** dar, welches im Endprodukt den langkettigen Teil des Vitamins bildet. Diese Umfunktionalisierung zu dem Alkin **55** wird mit Hilfe von Tribomphosphin durchgeführt. Wegen der hohen Sauerstoffaffinität des Phosphors erfolgt ein Austausch der Alkoholgruppe durch ein Brom und es wird das ungesättigte Halogenalkan **54** erhalten. Durch Zugabe von einem Grignard-Reagenz findet unter Abspaltung von Magnesiumbromid die Propinylierung des Halogenalkens statt. Dieser Weg stellt eine einfache Reaktionsführung zur Synthese des für die Dötz-Reaktion wichtigen Alkins dar. Der Carben-Chrom-Komplex kann auf die weiter oben beschriebenen Weisen zugänglich gemacht werden.

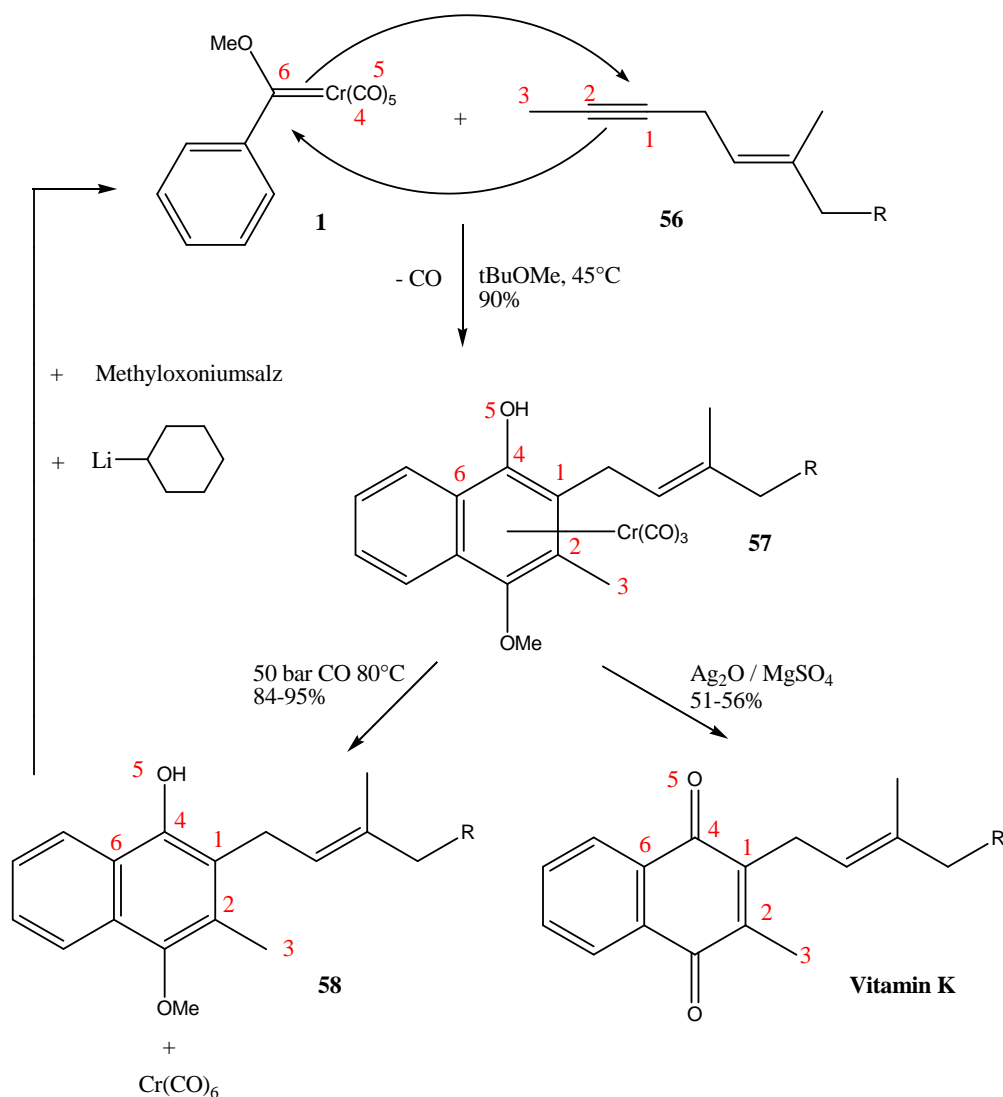


Schema 19: Umwandlung der handelsüblichen isoprenoider Alkohole in Alkine [1]

Die eigentliche Synthese des Vitamins wird in tief siedenden etherischen Lösungsmitteln durchgeführt, in denen die Cyclisierung von Methoxy(phenyl)carbenkomplex **1** und dem Emin **56** eine neunzigprozentige Ausbeute eines 2:1 Regioisomergemisches des Dihydrovitamin-K-monoether-Komplexes **57** erwarten lässt. Die Trennung der so erhaltenen Isomere erfolgt durch Säulenchromatographie an Silicagel, was jedoch für die weitere Synthese nicht notwendig ist.

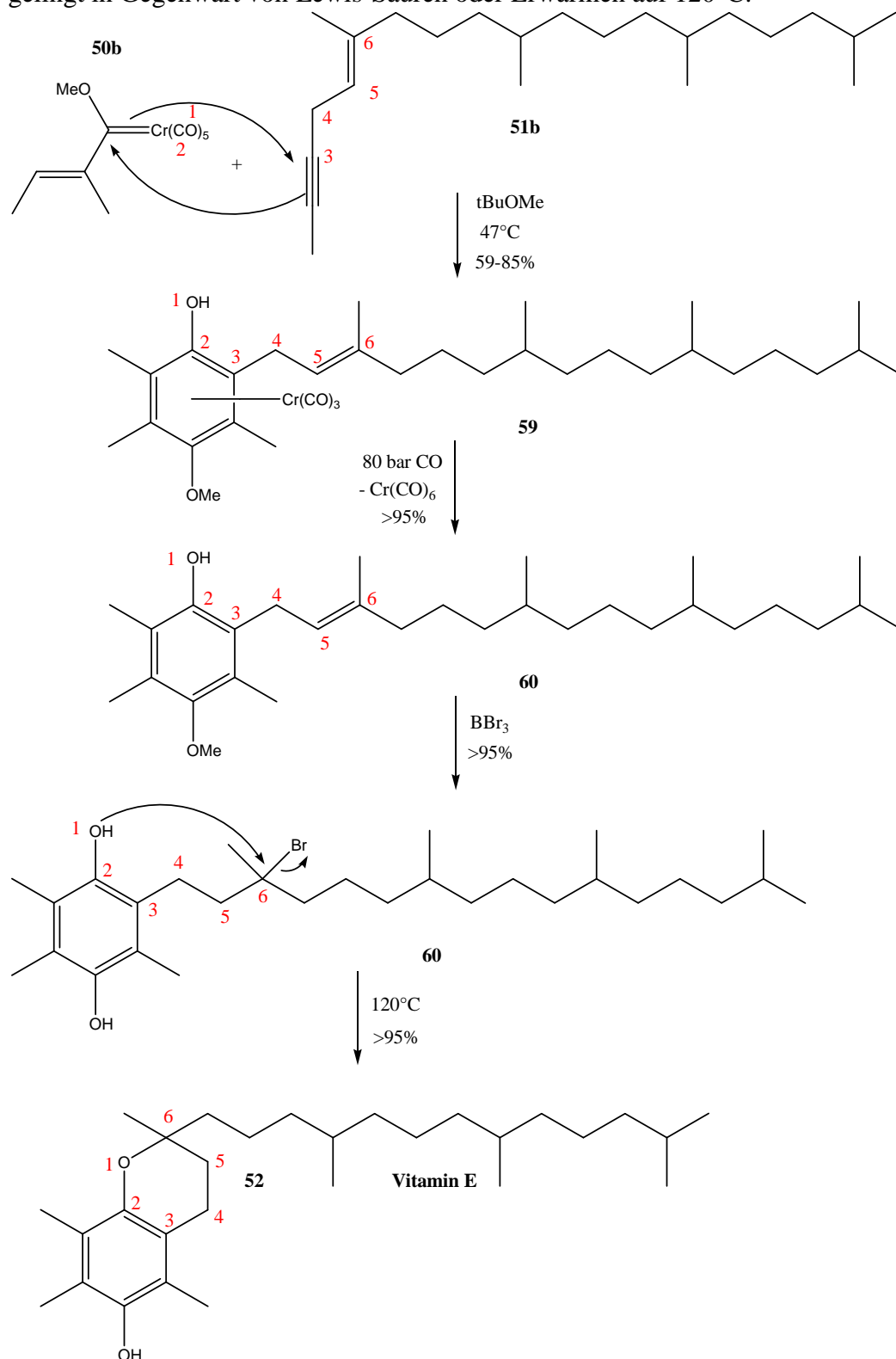
Die Metall-Aryl-Bindung lässt sich nun auf zwei verschiedene Arten spalten: durch Oxidation oder Ligandenaustausch.

Die Oxidation mit Silber(i)-oxid führt direkt zum Vitamin K, jedoch lediglich mit einer Ausbeute von 55%. Ebenso wird auf diesem Weg das Chrom zum wertlosen Chrom(III) oxidiert und kann nicht mehr der Reaktion zugeführt werden. Viel effektiver ist dagegen der Ligandenaustausch. Hierbei wird unter CO-Druck das Chrom als Hexacarbonylchrom abgespalten und kann in dieser Form in situ zum Carbenkomplex regeneriert werden (vergleiche Kapitel Darstellung von Carbenkomplexen, Weg 1: Umwandlung des Hexacarbonyls mit Lithiumorganischen Verbindungen). Auf diese Weise entsteht ein Kreisprozess, der nicht nur wirtschaftlicher sondern auch umweltbewusster als die direkte Oxidation ist. Die so erhaltene Dihydrovitamin-K-Stufe **58** wird anschließend mit herkömmlichen Verfahren zum Endprodukt Vitamin K oxidiert.



Schema 20: Kreisprozess bei der Synthese von Vitamin K [1]

Die Syntheseschritte für die Darstellung von Vitamin E sind weitestgehend analog. Lediglich der Ausgangscarben-Komplex sowie der letzte Schritt unterscheiden sich. Um einen Ringschluss zum Chroman-Gerüst zu nutzen, ist eine zusätzliche Etherspaltung erforderlich. Diese wird am effektivsten mit Bortribromid durchgeführt, wobei gleichzeitig die allylische Doppelbindung hydrobromiert wird. Die Cyclisierung des Bromderivats **60** zu Vitamin E (**52**) gelingt in Gegenwart von Lewis-Säuren oder Erwärmen auf 120°C:

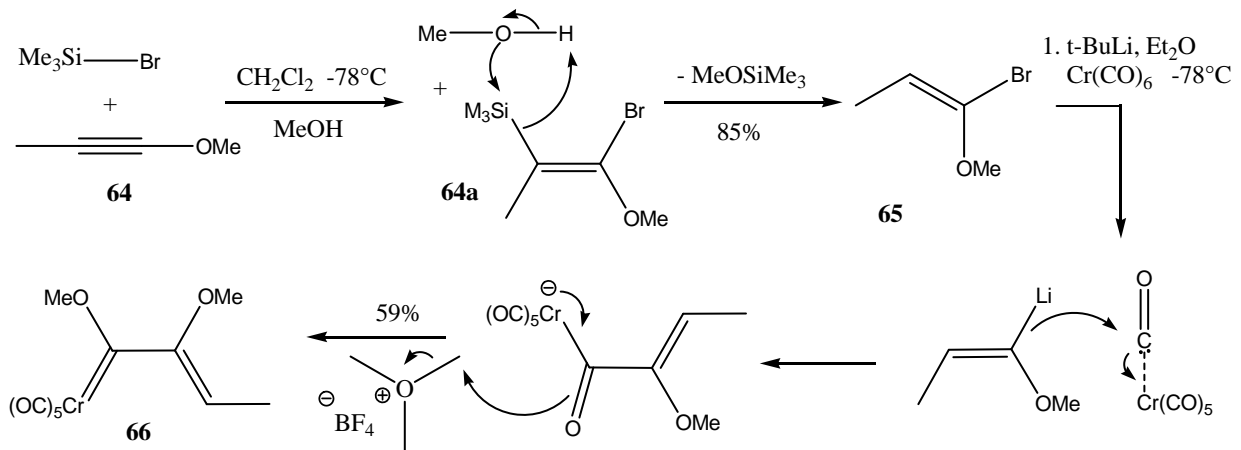


Schema 21: Synthese von Vitamin E [1]

Darstellung des Antibiotikums Kendomycin

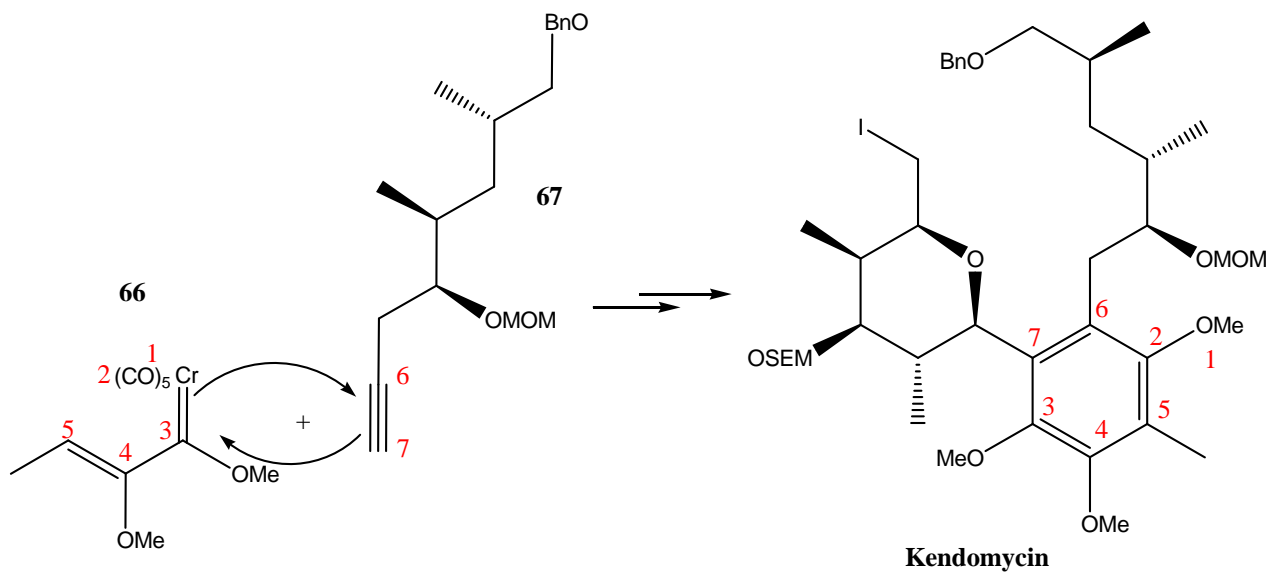
Ein gutes Beispiel für die Synthese eines hexasubstituierten Benzols mittels Dötz-Reaktion liefert die Darstellung des Antibiotikums Kendomycin. Die Schlüsselreaktion dieser Synthese ist die Darstellung des benzenoiden Systems durch die Addition des α,β -ungesättigten Chrom-Carbenoids **66** an ein terminales Alkin **67**.

Der erste Schritt dieser Synthese bildet die Darstellung des Chromcarbens **66** aus 1-Methoxypropin (**64**). Als Zwischenprodukt entsteht (E)-1-bromo-methoxypropen (**65**), welches zum Chrom-Carben-Komplex **66** umgesetzt wird.



Schema 22: Synthese des Chrom-Carbenoids [3]

Die Dötz-Reaktion selbst findet bei 50°C in THF statt:



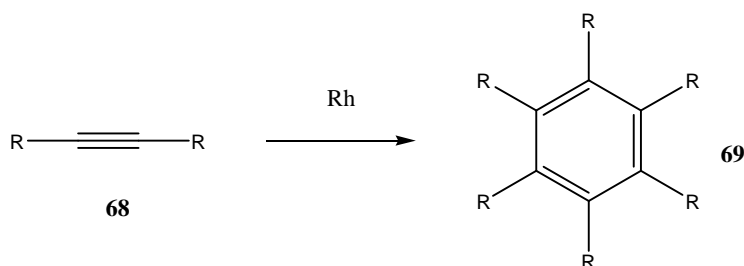
Schema 23: Darstellung von Kendomycin [3]

10. Vergleich der Dötz-Reaktion mit anderen Aryl-Synthesen

Es wurde gezeigt, dass die Dötz-Reaktion eine gute Alternative zur Synthese von besonders hochsubstituierten Benzolen, wie bei den Vitaminen K und E sowie Kendomycin vorkommend, gut geeignet ist. Allerdings sind auch andere Synthesewege bekannt, die im Weiteren vergleichend mit der Dötz-Reaktion vorgestellt werden sollen.

Katalytische Trimerisierung von Alkinen

Eine der einfachsten Methoden der Darstellung von substituierten Benzolen stellt die katalytische Trimerisierung von Alkinen dar. Als Katalysator wird hierbei meistens Rhodium gebraucht. Trotz simpler Reaktionsführung ist dieses Verfahren jedoch synthetisch eher weniger wertvoll, da er einige entscheidende Nachteile besitzt. Um gute Ausbeuten an nur einem Produkt zu erhalten, müssen die In-Reste am Molekül **68** identisch sein. Dies führt dazu, dass nur ein hochsubstituiertes Benzol mit gleichen Resten **66** erhalten wird. Werden dagegen verschiedene Reste am In eingesetzt, so wird ein Gemisch von zahlreichen Derivaten erhalten, deren Trennung relativ anspruchsvoll sein kann. Desweiteren funktioniert diese Reaktion nur in Gasphase mit guten Ausbeuten, da die Katalysatoroberfläche sehr klein gegenüber der Anzahl der Reaktanden ist. Die Dötz-Reaktion erlaubt hier dagegen einen viel größeren Spielraum.



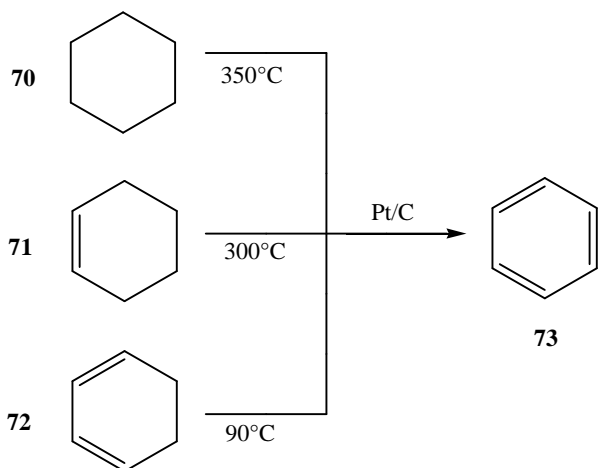
Schema 24: Katalytische Trimerisierung von Alkinen (Rhodium) [4]

Dehydrierung (Oxidation) gesättigter oder teilweise gesättigter Aromatenvorläufer

Eine bessere Methode als die katalytische Hydrierung stellt die Dehydrierung und Oxidation gesättigter oder teilweise gesättigter Aromatenvorläufer dar.

Durch die Dehydrierung von Cyclohexan, Cyclohexen und Cyclohexadien und ihrer Derivate können bequem Benzolderivate zugänglich gemacht werden. Standardgemäß wird bei hohen Temperaturen um 300°C mit Platin- oder Palladium-Katalysatoren gearbeitet, die entweder als feines Pulver vorliegen oder auf Aktivkohle aufgebracht werden. Der entstehende Wasserstoff wird aus dem Gleichgewicht entfernt, um die Reaktion in Richtung Dehydrierung zu dirigieren. Die Reaktion kann z.B. unter milderer Bedingungen durchgeführt werden, wenn man einen Wasserstoff-Akzeptor wie Maleinsäure zusetzt. Hohe Temperaturen verschieben das Gleichgewicht ebenfalls in Richtung Dehydrierung, da die Zahl der Moleküle und damit die Entropie zunimmt.

Der Mechanismus der katalytischen Dehydrierung stellt vermutlich die Umkehrung der katalytischen Hydrierung von Doppelbindungen dar. Wichtig hierbei ist, dass die letzte reagierende Doppelbindung im Sechsring unter milderer Bedingungen als die ersten beiden gebildet wird. Triebkraft ist hier die Ausbildung des aromatischen Zustandes.



Schema 25: Reaktionsmuster [4]

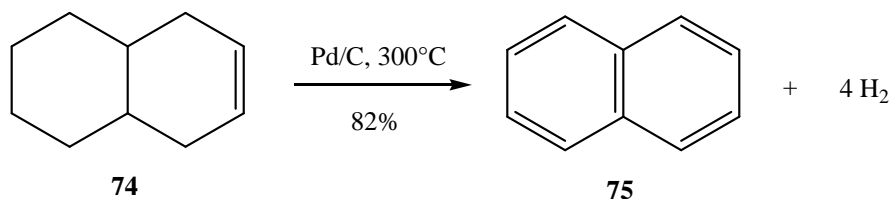
Zu den Vorteilen dieser Reaktionsführung gehört die leichte Produktabtrennung und das damit verschiebbare Gleichgewicht.

Als Nachteile seien folgende erwähnt:

- Teuere Katalysatoren
- Gute Ausbeuten nur bei hohen Temperaturen (GG)
- Gute Ausbeuten nur bei niedrig substituierten Benzolen
- Nur robuste Reste geeignet, da bei erhöhten Temperaturen gearbeitet wird → nur wenige funktionelle Gruppen einsetzbar

Insgesamt kann der Schluss gezogen werden, dass diese Reaktionsführung einen kleineren Spielraum als die Dötz-Reaktion bietet und ebenso mehr Nachteile.

Eine verbreitete Anwendung der Dehydrierung findet sich in der erdölverarbeitenden Industrie, beispielsweise bei der Synthese von Naphthalin und anderen kondensierten Aromaten:



Schema 26: Reaktionsmuster [4]

Die Oxidation kann mit verschiedenen Oxidationsmitteln durchgeführt werden. Gebraucht werden hierbei neben Schwefel, Selen und Chinon auch reaktivere Oxidationsmittel wie DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon).

Schwefel und Selen wirken als milde Oxidationsmittel. Die Umsetzung findet erst bei Temperaturen zwischen 220-330°C statt. Unter diesen drastischen Bedingungen kann es auch zu Veränderungen am Kohlenstoffskelett und an den funktionellen Gruppen kommen. Die Entwicklung von Schwefelwasserstoff oder Selenwasserstoff schränkt die präparativ sonst

Vorteile der Oxidation mit Chinonderivaten:

- Milde Reaktionsbedingungen
- Breite Palette an Oxidationsmitteln

Nachteile:

- Aufarbeitung der Oxidationsmittel

REPPE-Reaktion

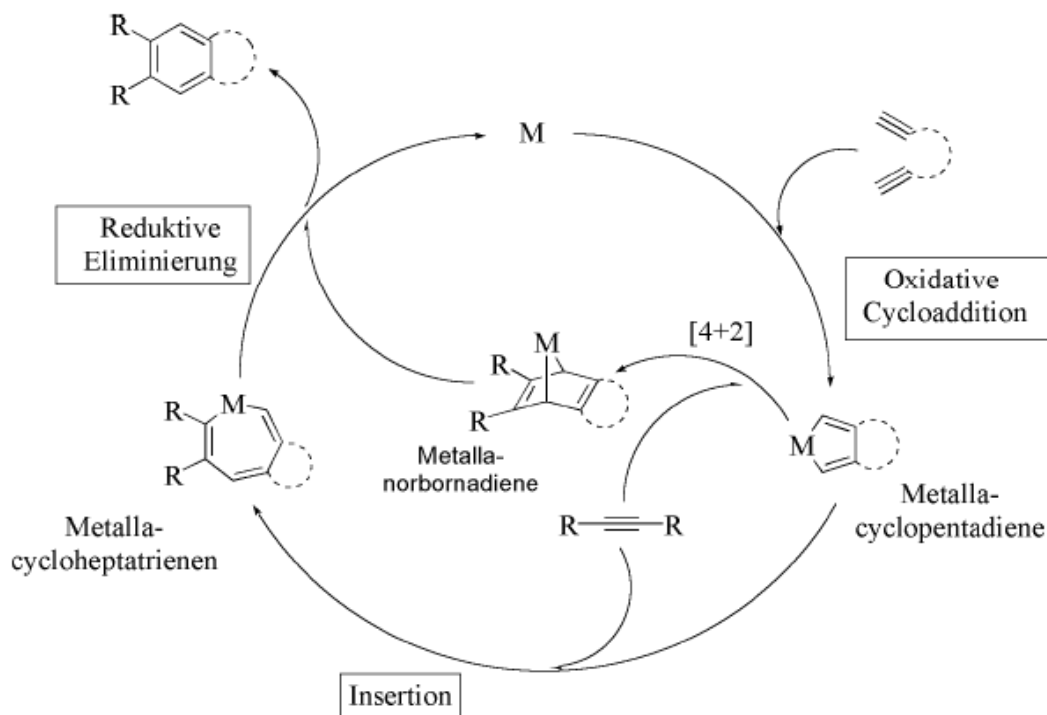
Die Bildung von Benzen und höheren Aromaten durch Thermolyse von Acetylen ist schon seit 1867 bekannt. Seit den Pionierarbeiten von REPPE haben sich übergangsmetallkatalysierte Cyclotrimerisierungen von Alkinen zu einer leistungsfähigen Methode für die Synthese hochsubstituierter und hochfunktionalisierter Benzolderivate entwickelt.

Durch katalytische und photochemische Methoden, die insbesondere zu Trimerisierungen der Alkine zu Benzenen führten, stehen heute selektive, unter moderaten Reaktionsbedingungen ablaufende Reaktionen zur Verfügung.

Die zur Herstellung von substituierten Benzolderivaten verwendeten Katalysatoren enthalten üblicherweise komplexe **Kobalt-, Rhodium-** oder **Nickelverbindungen**, die mit moderater bis hoher Regioselektivität zu 1,2,4- und 1,3,5-substituierten Benzenen führen. Kobaltverbindungen scheinen die Bildung von 1,2,4-substituierten Aromaten zu begünstigen. Im Gegensatz dazu führen Nickelkomplexe sehr oft zu Gemischen aus 1,2,4- und 1,3,5-substituierten Benzenen.

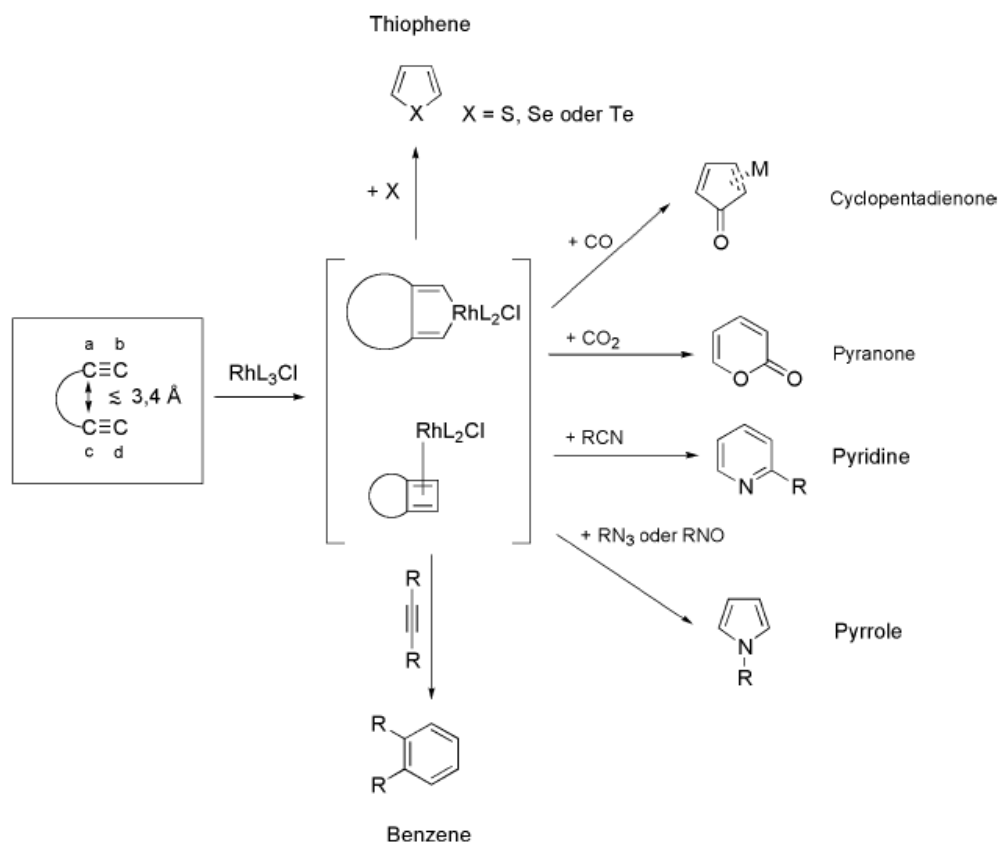
Der Mechanismus dieser sehr nützlichen [2+2+2] Addition ist aber weit weniger gut verstanden als die zahlreichen Anwendungsbeispiele vermuten lassen. In der Literatur werden zwei alternative Mechanismen kontrovers diskutiert.

Die zentrale Frage ist, ob die Cyclotrimerisierung über die Insertion des Alkins in die intermediären Metallcyclopentadiene unter Bildung von Metallacycloheptadienen oder über eine [4+2] Diels-Alder-Reaktion über Metallanorbondadiene abläuft. Nach quantenmechanischen Berechnungen am Beispiel von CpCo(CO)_2 als Katalysator scheint auf der Basis der Dichtefunktionaltheorie der zweite mögliche Mechanismus der wahrscheinlichere zu sein



Schema 29: [2+2+2] Cycloaddition von Diinen mit Alkinen [Organ. Letters, 7 No. 2, 2005, 235-238]

Wie im folgenden Schema ersichtlich ist, kann durch geeignete Reaktionsführung eine Vielzahl an aromatischen Systemen erhalten werden:



Schema 30: [2+2+2] Cycloaddition - Varianten [Organ. Letters, 7 No. 2, 2005, 235-238]

Vorteile:

- selektive, leistungsfähige Methode, hohe Regioselektivität, teilweise Ausbeuten > 95%
- Breite Katalysatorpalette (Co, Ni, Rh u.a.) mit Kreisprozess

Nachteile:

- Teilweise teure Katalysatoren

Insgesamt lässt sich der Schluss ziehen, dass eine Reppe-Reaktion ähnlich viele Möglichkeiten bietet wie die Dötz-Reaktion. Die umwelttechnisch leichter zu verarbeitenden Stoffe in der Reppe-Reaktion und die Vielzahl an Katalysatoren sind jedoch ein eindeutiger Vorteil gegenüber der Dötz-Reaktion. Die Dötz-Reaktion sticht allerdings damit heraus, dass sie auch sehr hoch substituierte Benzole zugänglich macht, während die Reppe-Reaktion mit steigender Anzahl an Resten an Effektivität verliert.

11. Literatur

- [1] Dötz, K.H. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 573-594
- [2] Herrmann, W.A.; Köcher, C. *Angewandte Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187
- [3] White, J.D.; Smits, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 235-238
- [4] Klose, K. *VLU Skript: Aromatisierung von Sechsringen*, **2004**
- [5] *Dissertation: Synthese von dendrimeren Lochleitern durch Trimerisierung und Cycloaddition*, Universität Halle, **2003**, 41-46