

Organische Elektrosynthese

Konvergente gepaarte Elektrolyse zur Drei-Komponenten-Synthese geschützter Homoallylkohole

*Gerhard Hilt**

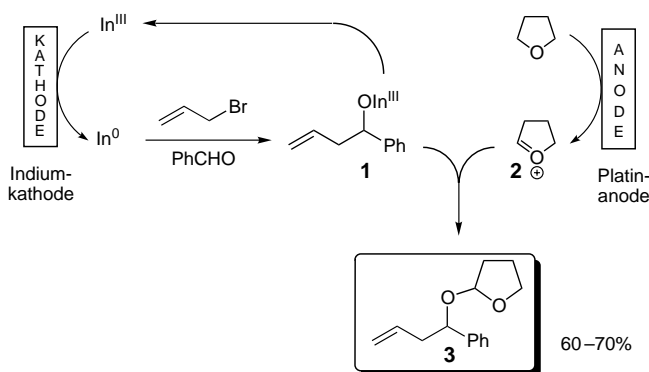
Der fundamentale Vorteil elektrochemischer Methoden gegenüber konventionellen Redox-Reagentien in der organischen Synthese ist der massfreie Ladungstransfer zwischen der Elektrode und dem Substrat; nach Beendigung der Reaktion entfällt die Entsorgung der verbrauchten Redox-Reagentien.^[1] Die Probleme, die mit der Verwendung in stöchiometrischen Mengen einzusetzender, teurer und/oder toxischer Reagentien verbunden sind, können durch elektro-

[*] Prof. Dr. G. Hilt
 Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg
 Hans-Meerwein-Straße, 35043 Marburg (Deutschland)
 Fax: (+49) 6421-2825677
 E-mail: Hilt@chemie.uni-marburg.de

chemische Regenerierung der in katalytischen Mengen einzusetzenden Redox-Reagentien entschärft werden.^[2] Zudem sind die Bestrebungen unverkennbar, die direkte elektrochemische Umsetzung der Edukte zur präparativen Transformation zu nutzen, um die teuren und/oder toxischen Redox-Reagentien gänzlich zu ersetzen.^[2a,3]

Bei gepaarten Elektrolysen werden zudem an beiden Elektroden unter doppelter Nutzung der elektrochemischen Energie präparativ nützliche Bausteine erzeugt.^[4] Man kann zwischen drei Typen von gepaarten Elektrolysen unterscheiden:

- divergente (ein Edukt wird sowohl oxidiert als auch reduziert \Rightarrow zwei Produkte),
- lineare (ein Edukt wird reduziert, während ein anderes Edukt oxidiert wird \Rightarrow zwei Produkte) und
- konvergente gepaarte Elektrolyse (siehe Schema 1).



Schema 1. Konvergente Indium-vermittelte gepaarte Elektrosynthese geschützter Homoallylkohole.

Zwar können die beiden ersten Verfahren interessante Reaktionspfade beinhalten, doch erfordern solche Reaktionsführungen oftmals eine schwierige Reinigung der Produkte,^[5] die bei einer konvergenten gepaarten Elektrolyse grundsätzlich umgangen wird.

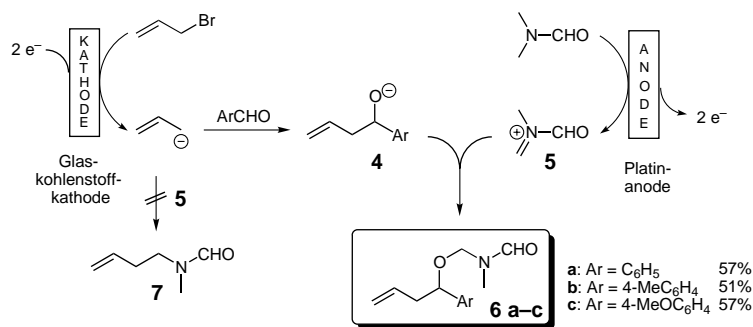
Wir stellten bei unseren vorhergehenden Untersuchungen zur Verwendung von Indium(I)-Katalysatoren fest,^[6] dass die direkte Reduktion der eingesetzten Indium(III)-Salze mit einer sehr hohen Überspannung an den verwendeten Platin- oder Graphitelektroden verknüpft war.^[7] Dieser Nachteil konnte durch die Verwendung von Indiumkathoden umgangen werden (siehe Schema 1). Bei der Umsetzung von Allylbromid mit Benzaldehyd in THF-Lösung in einer quasigeteilten Zelle^[8] (In-Kathode, 6.25 cm²; Pt-Draht-Anode) erhielten wir jedoch nicht wie erwartet den entsprechenden Homoallylalkohol als Hauptprodukt, sondern das Tetrahydrofuran-yl-geschützte Derivat **3**, das aus drei Komponenten gebildete Produkt einer konvergenten gepaarten Elektrolyse.

Diese gepaarte Elektrosynthese zur Herstellung des Drei-Komponenten-Kupplungsprodukts gelingt nur auf Kosten (über)stöchiometrischer Mengen an Indium (Indium-elektrode). Die schnelle Reaktion des Allylbromids mit dem Indium-Metall der Elektrode generiert rasch Allyl-Indium-Sesquibromide, die in einer Folgereaktion mit dem

Benzaldehyd das Homoallylalkoholat **1** erzeugen. Während der Reduktion der Indium-Salze an der Kathode im Verlauf der Elektrolyse wird an der Anode das Lösungsmittel oxidiert,^[9] und das dabei generierte Oxonium-Ion **2** reagiert mit dem Alkoholat **1** zum Produkt **3** ab. Während die Bildung des Homoallylalkoholats **1** vollständig ablief (GC-Kontrolle), lagen die Ausbeuten für das Drei-Komponenten-Produkt **3** nach einem Stromverbrauch von 3.0 F mol⁻¹ typischerweise im Bereich zwischen 60 und 70%, wobei das Produkt mit guter Selektivität gebildet wurde und lediglich Spuren an Nebenprodukten vorhanden waren. Weitergehende Elektrolysen unter galvanostatischen Bedingungen (typischerweise 100–150 mA) führten zu einer Zunahme der Nebenprodukte, wodurch die Reinigung kompliziert wurde (Chromatographie); die Ausbeute an isoliertem **3** konnte dabei aber nicht gesteigert werden.

Um die Allylierung auch unter Indium-freien Bedingungen durchzuführen, wurde die gepaarte Elektrolyse in DMF-Lösung ausgeführt. Dabei wurde die Bildung eines analogen Drei-Komponenten-Produkts beobachtet.^[10] Die Reaktion, die in Schema 2 gezeigt ist, liefert in einer quasigeteilten Zelle die gewünschten Produkte **6a–c** durch die Kombination des durch anodische Oxidation des Dimethylformamids erzeugten Elektrophils **5**^[11] mit einem Homoallylalkoholat (**4**), das durch Metall-freie Allylierung des Benzaldehyds generiert wurde.

Die besten Ergebnisse für eine gepaarte Elektrolyse zur Herstellung Formamid-geschützter Homoallylalkohole wurden bei einem Allylbromid:Aldehyd-Verhältnis von 2:1 erhalten. Die Elektrolysen wurden in DMF (0.1 M LiClO₄) bei konstantem Stromfluss (150 mA) und unter externer Wasserkühlung durchgeführt, wobei eine Platin-Draht-Anode und eine Kathode aus glasartigem Kohlenstoff verwendet wurde, um von vornherein die reduktive Generierung einer Allyl-Metall-Spezies auszuschließen.^[12] Bei höheren Stromdichten (> 25–30 mA cm⁻² an der Kathode) fand nicht nur eine rasch zunehmende Farbvertiefung der Lösung von nahezu Farblos über Gelb zu Braun statt, sondern es wurden auch in größerem Umfang Nebenprodukte gebildet. Dagegen waren die Mengen an Nebenprodukten minimal bei Stromdichten um 10–15 mA cm⁻² bei einer nahezu farblosen bis leicht gelb gefärbten Lösung. Unter diesen Bedingungen konnte nach einem Stromverbrauch von 3.0 F mol⁻¹ ein kompletter Umsatz des Aldehyds festgestellt werden (Dünnschichtchro-



Schema 2. Konvergente gepaarte Elektrosynthese Formamid-geschützter Homoallylalkohole.

matographie- und GC-Analyse), und etwa 50–60% des Homoallylalkohols wurden in die Drei-Komponenten-Kupplungsprodukte **6a–c** überführt (Reinheiten > 90%).

Zu unserer Überraschung konnte das Kupplungsprodukt *N*-But-3-enyl-*N*-methylformamid (**7**), das durch die Reaktion des kathodisch erzeugten Allylanions mit dem anodisch generierten Formyliminium-Ion **5** entstanden sein könnte, selbst in Abwesenheit des Aldehyds nur in sehr geringen Mengen (GC: < 5%) gefunden werden. Folglich könnten die elektrochemisch generierten aktiven Spezies an der Elektrode adsorbiert sein (z.B. das Allylanion), sodass eine Kombination der primären Spezies unterbunden wird oder die Stabilität dieser reaktiven Spezies in Lösung zu gering ist.^[13] Der Grund für den Überschuss an Allylbromid, der eingesetzt werden muss, ist möglicherweise, dass die bei der anodischen Oxidation des DMF ebenfalls erzeugten Protonen mit dem Allylanion zu Propen reagieren. Allerdings erwies sich die Zugabe von Basen (Pyridin, NEt₃, K₂CO₃, KOtBu, NaOMe oder K₃PO₄) zum Abfangen der anodisch gebildeten Protonen als kontraproduktiv und lieferte weder bessere Ausbeuten noch höhere Produktselektivität. Abgesehen davon ist das sekundär gebildete Nucleophil (Homoallylalkoholat **4**) durchaus in der Lage, auch unter sauren Reaktionsbedingungen mit dem Formyliminium-Ion zu reagieren. Dies konnte in Elektrolysen eines vorgefertigten Homoallylalkohols in DMF (0.05 M TosOH) gezeigt werden, bei denen das Drei-Komponenten-Kupplungsprodukt **6a** ebenfalls nachgewiesen wurde.

Ist der aromatische Aldehyd mit elektrochemisch empfindlichen funktionellen Gruppen substituiert (Cyan-, Nitro-, Dimethylaminogruppe; Halogen), kommt es erwartungsgemäß zu Nebenreaktionen und zur Bildung von Nebenprodukten. Andere funktionelle Gruppen, die „elektrochemisch inert“ sind, wie etwa eine Alkyl- (**6b**, 51%) oder eine Alkoxygruppe (**6c**, 57%), werden hingegen problemlos toleriert.

Experimentelles

6a (repräsentative Vorschrift): In einer 35-mL-Becherglaszelle mit externer Wasserkühlung werden Benzaldehyd (1.18 mL, 1.23 g, 11.6 mmol), Allylbromid (2.0 mL, 2.80 g, 23.1 mmol) und LiClO₄ (212 mg, 2.0 mmol, 0.1 M) in DMF (20 mL) unter Stickstoff gelöst. Man elektrolysiert die Lösung an einer Platin-Draht-Anode und einer Kathode aus glasartigem Kohlenstoff (10 cm²) unter galvanostatischen Bedingungen bei einer konstanten Stromstärke von 150 mA so lange, bis 2.5 F mol⁻¹ verbraucht sind. Nach der Elektrolyse rührt man die leicht gelbe Lösung noch weitere 15 min, gießt auf Wasser, extrahiert mit Diethylether (4 × 50 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Na₂SO₄, filtriert und entfernt anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/Diethylether 1:1 bis 1:3), und man erhält das Produkt als leicht gelbliches Öl (1.45 g, 6.61 mmol, 57% Ausbeute).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.27–2.40 (m, 1 H; CH₂), 2.43–2.55 (m, 1 H; CH₂), 2.83 (s, 3 H; CH₃N), 4.18–4.23 (m, 1 H; CH₂OCH), 4.42 (d, *J* = 10.7 Hz; CH₂N), 4.53 (d, *J* = 10.7 Hz; CH₂N), 4.94–5.03 (m, 2 H; =CH₂), 5.59–5.75 (m, 1 H; =CH), 7.17–7.33 (m, 5 H; H_{ar}), 7.85 ppm (s, 1 H; NCH=O); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.9, 42.3, 77.6, 117.5, 126.7, 128.2, 128.3, 128.8, 134.1, 140.3, 162.9 ppm; IR:

$\tilde{\nu}$ = 704, 761, 1049, 1404, 1689, 2935 cm⁻¹; MS: *m/z* (%): 220 [*M*+1]⁺ (1), 178 (1), 147 (4), 131 (19), 105 (16), 72 (100); ESI-MS: ber. und gef. für [*M*+Na]⁺ (C₁₃H₁₇NO₂Na): *m/z*: 242; HRMS: ber. für [*M*-H]⁺ (C₁₃H₁₆NO₂): *m/z*: 218.1181, gef.: 218.1184.

Eingegangen am 7. Januar 2003 [Z50892]

Stichwörter: Aldehyde · Allylierungen · Elektrochemie · Elektrolyse · Homoallylalkohole

- [1] E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, L. Kröner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere* **2001**, *43*, 63.
- [2] Wichtige Literatur zu elektrochemischen nachhaltigen Prozessen: a) T. Siu, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 530; b) S. Torii, *Electrochem. Soc. Interface* **1997**, *6*, 46; c) A. R. Amundsen, E. N. Balko, *J. Appl. Electrochem.* **1992**, *22*, 810.
- [3] Das Konzept kann zur gepaarten elektrochemischen Generierung von Reagentien (z.B. Br₂) in einer 200%-Zelle genutzt werden. Stromausbeuten von bis zu 190% konnten realisiert werden: T. Arns, E. Steckhan, Diplomarbeit, Bonn, **1998** und Lit. [1].
- [4] M. M. Baizer in *Organic Electrochemistry* (Hrsg.: M. M. Baizer, H. Lund), Marcel Dekker, **1991**, Kap. 35, S. 1421–1430; sowie ausgewählte Beispiele: Y. Takahashi, M. Tokuda, M. Itoh, A. Suzuki, *Synthesis* **1976**, 616; X. D. Wei, B. Speiser, *Electrochim. Acta* **1995**, *40*, 2477; M. Ishifune, H. Yamashita, M. Matsuda, H. Ishida, N. Yamashita, Y. Kera, S. Kashimura, H. Masuda, H. Murase, *Electrochim. Acta* **2001**, *46*, 3259; S. Kim, R. Uchiyama, Y. Kitano, M. Tada, K. Chiba, *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *507*, 152.
- [5] Ein elegantes Beispiel zur Aufarbeitung von gepaarten Elektrolysen im industriellen Maßstab findet sich bei: H. Pütter, H. Hannebaum, *Proc. Electrochem. Soc.* **2000**, *15*, 25.
- [6] G. Hilt, K. I. Smolko, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3399; G. Hilt, K. I. Smolko, C. Waloch, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1437.
- [7] Elektroanalytische Messungen ergaben, dass die Reduktion von InCl₃ erst bei sehr negativen Potentialen einsetzt (≈ -2.2 V gegen Ag/AgCl-Referenzelektrode) und dass der Rücklauf des Cyclovoltammogramms ein „trace crossing“ aufweist.
- [8] K. Danielmeier, K. Schierle, E. Steckhan, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9743.
- [9] T. Shono, Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2803; M. Ishifune, H. Yamashita, M. Matsuda, H. Ishida, N. Yamashita, Y. Kera, S. Kashimura, H. Masuda, H. Murase, *Electrochim. Acta* **2001**, *46*, 3259.
- [10] M. Tokuda, S. Satoh, H. Sugimoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5608.
- [11] M. Genies, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 389; S. D. Ross, M. Finkelstein, R. C. Petersen, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 128.
- [12] Insofern man von Allyllithium-Spezies absieht. Wir vermuten jedoch, dass das elektrochemisch generierte Allylanion an der Kathode adsorbiert ist und die Konzentration in Lösung gering ist.
- [13] J.-i. Yoshida, S. Suga, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2650.