

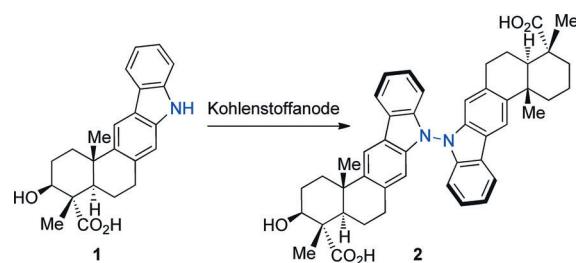
Renaissance elektrochemischer Methoden zum Aufbau komplexer Moleküle

Siegfried R. Waldvogel* und Birgit Janza

Elektrochemie · Nachhaltige Chemie · Naturstoffe ·
Organische Chemie · Oxidative Kupplungen

Die elektrochemische Synthese ist eine vielversprechende Methode zum Aufbau organischer Verbindungen. Insbesondere C-C-Kupplungen, die Umwandlung funktioneller Gruppen und die Einführung von Heteroatomen zählen zu den Stärken dieser Methode.^[1] Da ausschließlich Elektronen als Reagens eingesetzt und die verwendeten Elektroden nicht verbraucht werden, erfüllt die Methode alle Kriterien der „grünen Chemie“.^[2] Selbst wenn Mediatoren eingesetzt werden müssen, kann auf stöchiometrische Mengen an Oxidations- und Reduktionsmittel verzichtet werden. Folglich ist das Abfallaufkommen durch Reagentien nahezu vernachlässigbar. Da erneuerbare Energiequellen in Zukunft eine große Rolle spielen werden, ist ein Überschuss an elektrischer Energie zu erwarten, der zur Herstellung chemischer Wertprodukte eingesetzt werden kann. Aus diesem Grund ist die Entwicklung neuer elektroorganischer Umsetzungen von großer Bedeutung. Gewöhnlich wird Elektrosynthese nur mit anorganischen oder kleinen organischen Molekülen von bereits bekannter technischer Relevanz in Verbindung gebracht;^[3] zum Aufbau größerer Strukturen wird die Methode hingegen kaum verwendet. Sicherlich spielen dabei auch Berührungsängste eine Rolle, da Elektrochemie in der Lehre kaum berücksichtigt wird und der experimentelle Aufbau auf den ersten Blick aufwändig erscheint. Folglich sind elektrochemische Methoden beim Aufbau komplexer Gerüste die letzte Option, die nur dann in Erwägung gezogen wird, wenn alle anderen Methoden versagt haben.

Ein überzeugendes Beispiel für erfolgreiche Elektrosynthese ist die kürzlich erschienene Totalsynthese des N-N-verknüpften Indolalkaloids Dixiamycin B (**2**) aus der Arbeitsgruppe Baran (Schema 1).^[4] Das atropisomere Dimer **2** weist eine deutlich höhere antibakterielle Wirkung als monomeres Xiamycin A (**1**) auf.^[5] Zur Realisierung der N-N-Bindungsknüpfung untersuchten Baran et al. eine Vielzahl konventioneller Oxidationsmittel, die mehrheitlich keinen Erfolg zeigten. KMnO₄ oder (PhCO₂)₂ lieferten nachweisbare Mengen an **2**; aufgrund von Zersetzung während der Reaktion konnte die Substanz jedoch nicht in ausreichender

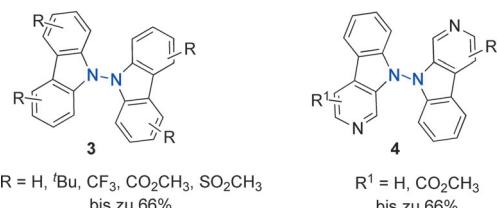


Schema 1. Synthese von Dixiamycin B (**2**) durch anodische Kupplung. Bedingungen: ungeteilte Elektrolysezelle, Kohlenstoffelektroden, +1150 mV, Et₄NBr, DMF, MeOH.

Menge isoliert werden. Um dieses Problem zu umgehen, entwickelten die Autoren eine elektrochemische oxidative Dimerisierung, die als Schlüsselschritt in der ersten Totalsynthese von **2** fungierte.

Die elektroorganische Umsetzung lieferte 28% des gewünschten Produkts sowie das Bromderivat von **1** als Nebenprodukt. Interessanterweise werden beim Einsatz konventioneller Oxidationsmittel beide Diastereomere von **2** beobachtet, wohingegen die elektrochemische Umsetzung selektiv das in Schema 1 gezeigte Atropisomere liefert. Bislang ist ungeklärt, ob beide Isomere gebildet werden, von denen eines im Laufe der Reaktion zersetzt wird.

Die Methode ist vielfältig einsetzbar zur N-N-Dimerisierung substituierter Carbazole **3** und β-Carboline **4** (Abbildung 1). Alkylsubstituenten am Heterocyclus werden ebenso toleriert wie elektronenziehende Reste. Es werden Ausbeuten von bis zu 66% erhalten. Das N-N-verknüpfte Carbazol **3** konnte sogar im Grammmaßstab in 66% Ausbeute isoliert werden. Obwohl die Versuchsanordnung vom elektrosyn-



R = H, ^tBu, CF₃, CO₂CH₃, SO₂CH₃
bis zu 66%

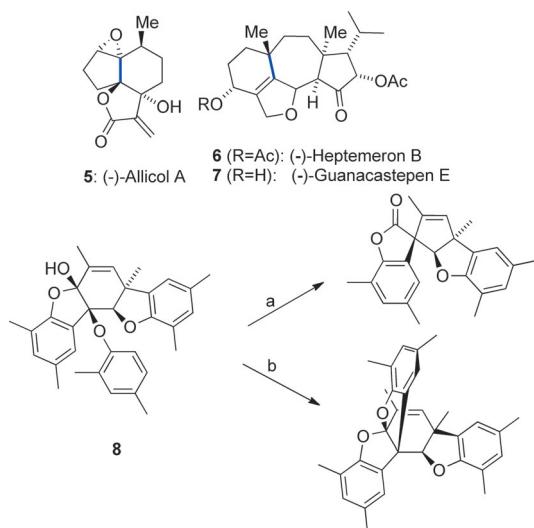
R¹ = H, CO₂CH₃
bis zu 66%

Abbildung 1. Elektrochemische N-N-Dimerisierung von Carbazolen und Carbolinen. Bedingungen: Kohlenstoffanode, +1.2 V gegen Ag/AgCl, Et₄NCLO₄, DMF/MeOH (19:1).

[*] Prof. Dr. S. R. Waldvogel, Dr. B. Janza
Institut für Organische Chemie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz (Deutschland)
E-Mail: waldvogel@uni-mainz.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-mainz.de/OC/AK-Waldvogel/>

thesischen Standpunkt nicht optimal ist, scheint die Elektrolyse sehr robust zu sein. Die Elektrodenanordnung lässt ein inhomogenes Feld erwarten, was zu einem kontinuierlichen Verlauf des elektrischen Potentials führt. Die Autoren setzen allerdings NBu_4Br als Leitsalz ein, das als Mediator wirkt und als Redoxfilter angesehen werden kann. Dies wird auch durch die Bildung des Brom-substituierten Derivats von **1** untermauert, das als Nebenprodukt bei der Umsetzung auftritt. Die Verwendung von Mediatoren ist ein gängiger Ansatz in der organischen Elektrosynthese.^[6] Die anodische Umsetzung aromatischer Amine liefert gewöhnlich Oligomere und Polymere. Nur in wenigen Fällen wurde bislang eine selektive N-N-Kupplung beobachtet.^[7] Die Herstellung von Hydrazobenzol^[8] oder Azoverbindungen^[9] ist nur mit ausgewählten Substraten bekannt. Der anodische Aufbau von Carbazolen ist bereits literaturbekannt, sodass die erfolgreiche Weiterumsetzung der Substrate unter elektroorganischen Bedingungen nicht zwingend zu erwarten war.^[10] Dies unterstreicht zusätzlich den Nutzen der von Baran et al. entwickelten Methode.

Bei früheren Anwendungen elektroorganischer Methoden zur Synthese von Naturstoffen handelt es sich in erster Linie um intramolekulare C-C-Bindungsknüpfungen. Repräsentative Beispiele sind die Verbindungen **5–7** (Schema 2; elektrochemisch geknüpfte Bindung in Blau).^[11]



Schema 2. Mit elektrochemischen Teilschritten aufgebauten Naturstoffe und Diversität polycyclischer Gerüste. Bedingungen: a) konz. H_2SO_4 , Toluol, RT, 4 h, 75%; b) BF_3OEt_2 , CH_2Cl_2 , -78°C , 83%.

Elektroorganische Methoden können auch zur Diversitäts-orientierten Synthese polycyclischer Gerüste verwendet werden. Die anodische Umsetzung von 2,4-Dimethylphenol in einer ungeteilten Zelle liefert das Dehydrotetramer **8** in 54–60% Ausbeute. Je nach Bedingungen kann in den anschließenden Umsetzungen gezielt eine Variation komplexer Strukturen erhalten werden, die zum Teil Ähnlichkeiten mit polycyclischen Naturstoffen aufweisen.^[12]

In diesem Zusammenhang muss auch erwähnt werden, dass es sich bei den hier vorgestellten Beispielen ausschließlich um anodische Transformationen handelt. Umsetzungen an der Kathode zum Aufbau komplexer Strukturen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Dies liegt am Mangel geeigneter Elektrolyt/Elektroden-Kombinationen. Folglich gibt es auf diesem Gebiet einen enormen Forschungsbedarf. Barans eindrucksvolle Synthese sowie die anderen vorgestellten Umsetzungen unterstreichen die Leistungsfähigkeit der Elektrochemie. Neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der selektiven C-C-Bindungsknüpfung, wie der Einsatz des „cation pool“ oder die Nutzung von Lösungsmitteleffekten bei der Verwendung fluorierter Alkohole, liefern neue Möglichkeiten für effiziente Kreuzkupplungen, die im Wesentlichen metall- und reagensfrei sind.^[13] Diese ermutigenden Ergebnisse ebnen den Weg für eine Renaissance dieser Methode.

Eingegangen am 7. Mai 2014

Online veröffentlicht am 18. Juni 2014

- [1] a) J.-i. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299; b) H. J. Schäfer, A. J. Bard, M. Stratmann, *Organic Electrochemistry, Encyclopedia of Electrochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] a) E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, L. Kröner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere* **2001**, *43*, 63–73; b) B. A. Frontana-Uribe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099–2119.
- [3] H. Pütter in *Organic Electrochemistry* (Hrsg.: H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**.
- [4] B. R. Rosen, E. W. Werner, A. G. O'Brien, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571–5574.
- [5] Q. Zhang, A. Mádi, S. Li, Y. Chen, W. Zhang, X. Tian, H. Zhang, H. Li, W. Zhang, S. Zhang, J. Ju, T. Kurtán, C. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5256–5262.
- [6] R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2521.
- [7] R. N. Adams, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 175–180.
- [8] G. Cauquis, H. Delhomme, D. Serve, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4113–4116.
- [9] a) R. Bauer, H. Wendt, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 214–214; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 202–203; b) H. Schäfer, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *142*, 101–129.
- [10] D. Kajiyama, K. Inoue, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9779–9784.
- [11] a) J. Mihelcic, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9106–9111; b) A. K. Miller, C. C. Hughes, J. J. Kennedy-Smith, S. N. Gradl, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17057–17062.
- [12] a) J. Barjau, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1451–1455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1415–1419; b) J. Barjau, P. Koenigs, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synlett* **2008**, 2309–2312; c) J. Barjau, G. Schnakenburg, S. Waldvogel, *Synthesis* **2011**, 2054–2061; d) J. Barjau, J. Fleischhauer, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14785–14791.
- [13] a) T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7371–7374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7259–7262; b) B. Eisler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5311–5314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5210–5213.