

Elektrochemische allylische Oxidation von Olefinen: nachhaltig und sicher

Siegfried R. Waldvogel* und Maximilian Selt

Allylische Oxidation · Elektrochemie · Elektrosynthese ·
Enone · Nachhaltige Chemie

Die Verwendung von elektrischem Strom als Reagenz in der organischen Chemie ist eine „grüne“ Technologie, da keine Reagenzabfälle erzeugt werden. Die elektrische Umsetzung an den Elektroden dient als terminales Oxidations- oder Reduktionsmittel.^[1] Wenn der Strom aus erneuerbaren Energiequellen stammt, sind diese Synthesestrategien sehr nachhaltig. Zudem können Elektrizitätsüberschüsse, wie sie beispielsweise zeitweise nachts existieren, solche Verfahren wirtschaftlich attraktiv machen. Elektrochemische Prozesse sind auch aus Gründen der Sicherheit von Vorteil, da sie sehr leicht kontrolliert werden können. So kann im Notfall die Reaktion durch Abschalten des Stromes beendet werden. Diese Optionen sowie die Notwendigkeit, die knappen Ressourcen zu schonen, sind die Triebkraft für die Entwicklung elektrochemischer Synthesemethoden. Daher hat die Elektrochemie in jüngster Zeit eine Renaissance erlebt.^[2] Kürzlich wurden verschiedene Meilensteine in der elektroorganischen Synthese erreicht. Beispiele hierfür sind die „Cation-pool“-Methode,^[3] Aminierungen,^[4] N-N-Bindungsknüpfungen^[5] oder lösungsmittelkontrollierte Kreuzkupplungen.^[6] Allerdings werden elektrochemische Methoden meist nur dann angewendet, wenn konventionelle Methoden versagen oder die Ausbeuten nicht zufriedenstellend sind. Typischerweise sind die Zielmoleküle komplexe Verbindungen, wie Pharmazeutika,^[7] oder deren Zwischenstufen.^[8] Dies kann auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass die Umsetzungen sehr spezifisch sind und so eines erheblichen Optimierungsaufwands bedürfen. Dieses Problem kann effizient durch eine geeignete Screeningmethode gelöst werden.^[9] Robustere elektroorganische Methoden, die eine generelle Anwendbarkeit für organische Synthesen haben, sind deshalb sehr erwünscht.

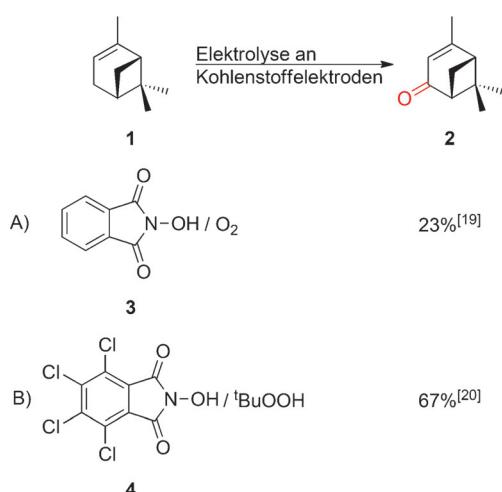
Die allylische Oxidation von Olefinen ist ein gängiger Weg zur C-H-Aktivierung. Die Olefine werden dabei in Enone umgewandelt, die sich durch eine vielseitige polare Reaktivität auszeichnen. Diese Reaktion gehört zu den Schlüsselverfahren der organischen Synthese, weil sie sowohl Grundchemikalien als auch anspruchsvollere Verbindungen wie Terpen-Derivate zugänglich macht. So ist die allylische

Oxidation von besonderem Interesse in der Synthese von Naturstoffen,^[10] Pharmazeutika^[11] und Aromastoffen.^[12] Auf konventionelle Weise werden die Olefine mithilfe stöchiometrischer Mengen an Metallsalzen oxidiert. Prominente Oxidationsmittel sind Cr^{VI}-Oxid,^[10] Cu^I- und Cu^{II}-Halogenide^[13] oder Selenverbindungen.^[14] Allerdings haben diese Syntheseverfahren zahlreiche Nachteile: Die verwendeten Oxidationsmittel sind meist toxisch, es werden häufig große Mengen an Lösungsmitteln benötigt, und die Aufarbeitung ist oft sehr aufwändig. Alternativ können unter Zugabe eines Cooxidationsmittels wie *tert*-Butylhydroperoxid nur katalytische Mengen eines Metallsalzes eingesetzt werden. Die verwendeten Katalysatoren sind jedoch meist sehr teuer, und es ist äußerst aufwändig, Übergangsmetallspuren zu entfernen.^[15]

Baran und Mitarbeiter entwickelten ein sehr robustes, einfaches und skalierbares elektroorganisches Verfahren für die allylische Oxidation. Da für isolierte Doppelbindungen das Oxidationspotential im Allgemeinen zu hoch für eine selektive Elektrokonversion ist, werden Mediatoren verwendet. Diese Mediatoren eröffnen neue Reaktionswege und ermöglichen dann die Oxidation.^[16] *N*-Hydroxyphthalimid (**3**) zeigte sich als geeigneter Mediator für die elektrochemische allylische Oxidation von Olefinen.^[17] Die erste anodische Oxidation von Olefinen zu α,β -ungesättigten Ketonen unter Verwendung von **3** als Mediator wurde von Masui et al. im Jahre 1983 realisiert.^[18] Sie synthetisierten beispielsweise Verbenon (**2**) aus α -Pinen (**1**) mit einer Ausbeute von 23% (Schema 1A).^[19] Dabei diente Luftsauerstoff als Sauerstoffquelle. Allerdings waren Selektivität und Substratbreite der Methode gering sowie die Ausbeuten niedrig.

Auf den ersten Blick scheint die Weiterentwicklung dieses elektrochemischen Verfahrens durch Baran et al. lediglich eine Optimierung des Prozesses zu sein. Allerdings stellt ihre Arbeit einen Durchbruch beim Verständnis der Reaktion dar.^[20] Den Autoren gelang durch die Veränderung verschiedener Parameter ein entscheidender Fortschritt in Sachen Selektivität und Ausbeute: Durch die Verwendung von Glaskohlenstoff mit großer Oberfläche konnte die Stromdichte an der Anode deutlich gesenkt werden. Anstatt molekularem Sauerstoff wurde *tert*-Butylhydroperoxid als Co-oxidationsmittel verwendet. Außerdem konnte die Reaktivität des Mediators gesteigert werden, indem das Tetrachlor-derivat **4** eingesetzt wurde. Verbindung **4** wird als Flammeschutzmittel eingesetzt und ist daher gut verfügbar. Durch

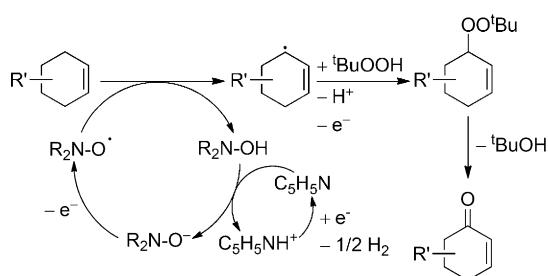
[*] Prof. Dr. S. R. Waldvogel, M. Selt
Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg Universität
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
E-Mail: waldvogel@uni-mainz.de
Homepage: <http://chemie.uni-mainz.de/OC/AK-Waldvogel/>



Scheme 1. Anodische Oxidation von α -Pinen (**1**) zu Verbenon (**2**) mit verschiedenen Mediatoren und Cooxidationsmitteln.

diese Veränderungen gelang es Baran et al., die Ausbeute an Verbenon (**2**) auf 67 % zu steigern (Schema 1B). Ein weiteres beeindruckendes Beispiel für die Elektrosynthese ist die Oxidation von Valencen zu Nootkaton (**5**), der Hauptaromakomponente von Grapefruit.^[21] Durch die Methode von Baran et al. konnte die Ausbeute an **5** auf 77 %, im Vergleich zu 6 % gemäß der Originalvorschrift von Masui, gesteigert werden (Schema 3).^[19]

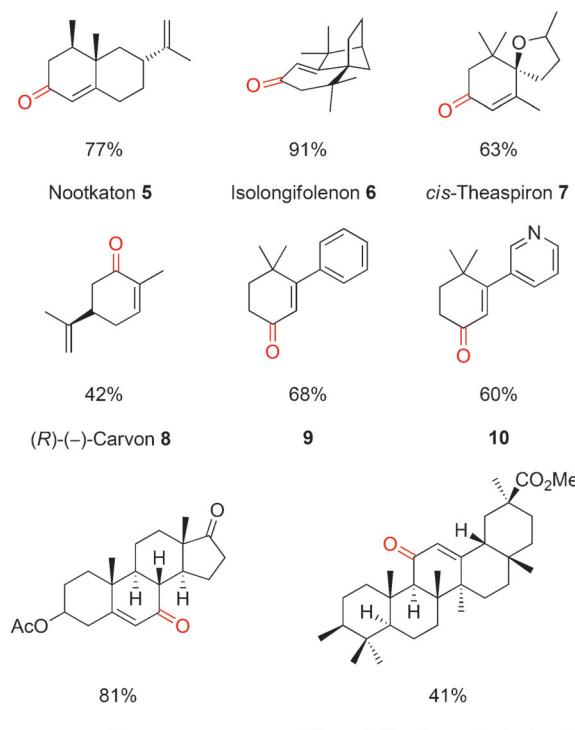
Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der elektrochemischen Oxidation von $\text{R}_2\text{N-O}^-$, das aus einer vorgelegerten Säure-Base-Reaktion von $\text{R}_2\text{N-OH}$ (**4**) mit Pyridin hervorgeht. Das resultierende Radikal ($\text{R}_2\text{N-O}^\cdot$) abstrahiert daraufhin ein Wasserstoffatom von der allylischen Position des Olefins. Dadurch wird ein Allylradikal gebildet und der Mediator **4** regeneriert. Das Allylradikal reagiert anschließend mit *tert*-Butylhydroperoxid und wird ein weiteres Mal oxidiert. Im letzten Schritt kommt es durch Eliminierung von *tert*-Butanol zur Bildung des Enons. Durch kathodische Entladung von Protonen wird das Pyridin regeneriert (Schema 2).



Scheme 2. Vorgeschlagener Mechanismus der anodischen allylischen Oxidation.^[20] Die eingeführte Carbonylgruppe ist in Rot dargestellt.

Die Methode konnte erfolgreich auf über 30 Substrate angewendet werden, wobei gute Ausbeuten und Selektivitäten die praktische Anwendbarkeit bestätigen. Wichtige Beispiele für Substrate, welche die Vielseitigkeit dieser Methode

verdeutlichen, sind Isolongifolenon (**6**), *cis*-Theaspiron (**7**), (*R*)-(-)-Carvon (**8**) oder Glycyrrhetinsäuremethylester (**12**). Diese Verbindungen sind von besonderem Interesse als Aroma- und Arzneistoffe. Mehrere cyclische und acyclische Olefine konnten zu den entsprechenden Enonen oxidiert werden (z.B. **9** und **10**). Des Weiteren gelang die Oxidation einer Vielzahl steroidaler Verbindungen, beispielsweise **11** und **12** (Schema 3).



Scheme 3. Auswahl verschiedener durch anodische allylische Oxidation erhaltenen Produkte. Die eingeführten Carbonylgruppen sind in Rot dargestellt.^[20]

Die Ausbeuten der anodischen allylischen Oxidation von Olefinen sind vergleichbar mit denen der klassischen Synthese. Daher stellt diese Methode eine potenzielle Alternative dar, die ohne den Einsatz toxischer und teurer Metallsalze auskommt. Dies ist besonders in Hinblick auf die Arzneistoffsynthese bedeutsam, da hier selbst Spuren toxischer Übergangsmetalle äußerst problematisch sind. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die leichte Skalierbarkeit. Die elektrochemische Synthese von **2** und **11** konnte im 100-g-Maßstab mit Ausbeuten von 46 % bzw. 62 % durchgeführt werden. Als Leitsalz wurde anstelle von LiClO_4 das weniger gefährliche LiBF_4 eingesetzt. Zusätzlich wurden die Glas-kohlenstoff- durch kostengünstigere Graphit-Elektroden ersetzt, und es wurde in einer ungeteilten Zelle bei Umgebungsbedingungen gearbeitet, was den experimentellen Aufbau sehr einfach gestaltet. Aus diesen Gründen ist die Überführung des elektrochemischen Prozesses auf den technischen Maßstab, für die sichere und preiswerte Verfahren von besonderem Interesse sind, sehr leicht realisierbar.

Durch die Arbeit von Baran und Mitarbeitern konnte somit ein Durchbruch in der anodischen allylischen Oxidation von Olefinen erzielt werden. Die elektrochemische Methode ist robust und auf ein breites Substratspektrum anwendbar, was auf den eingesetzten Mediator zurückgeführt werden kann. Die anodische Oxidation zu Beginn dieser Transformation kann als Türöffner für das Cooxidationsmittel betrachtet werden. Die erreichten Ausbeuten sind mit denen der konventionellen Synthesestrategien vergleichbar, allerdings kann beim elektrochemischen Weg auf toxische und teure Oxidationsmittel oder Katalysatoren verzichtet werden. Zudem wird die Menge an Reagenzabfällen deutlich verringert und die Aufarbeitung erleichtert. Aufgrund der leichten Skalierbarkeit und inhärenten Nachhaltigkeit, sowie aus ökonomischen und ökologischen Aspekten, ist diese Methode hoch attraktiv für die technische Anwendung. Durch die Möglichkeit, komplexe molekulare Architekturen auf elektrochemischen Weg herzustellen, hat die Verwendung von Strom als Reagenz mittlerweile das Interesse der Synthesechemiker geweckt. Daher sollte die elektroorganische Synthese nicht länger als Nischen-Option betrachtet werden.

Danksagung

Wir sind für die Unterstützung durch das BMBF-Projekt CARLOTTA (FKZ 01DM14005) dankbar.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12578–12580
Angew. Chem. **2016**, *128*, 12766–12768

- [1] a) E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, L. Lörner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere* **2001**, *43*, 63–73; b) B. A. Fortana-Uribe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099–2119.
- [2] a) E. J. Horn, B. R. Rosen, P. S. Baran, *ASC Cent. Sci.* **2016**, *2*, 302–308; b) J. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299; c) J. B. Sperry, D. L. Wright, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 605–621.
- [3] R. Hayashi, A. Shimizu, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, DOI: 10.1021/jacs.6b05273.
- [4] S. R. Waldvogel, S. Möhle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6398–6399; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6496–6497.
- [5] S. R. Waldvogel, B. Janza, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7122–7123; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7248–7249.
- [6] B. Elsler, A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12321–12325.
- [7] H. Ding, P. L. DeRoy, C. Perreault, A. Larivée, A. Siddiqui, C. G. Caldwell, S. Harran, P. G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4818–4822; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4900–4904.
- [8] a) C. Gütz, M. Baenziger, C. Bucher, T. R. Galvão, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1428–1433; b) C. Gütz, M. Selt, M. Bänziger, C. Bucher, C. Römel, N. Hecken, F. Gallou, T. R. Galvão, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13878–13882.
- [9] C. Gütz, B. Klöckner, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 26–32.
- [10] W. G. Dauben, M. E. Lorber, D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3587–3592.
- [11] J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1342–1349.
- [12] R. Berger, *Biotechnol. Lett.* **2009**, *31*, 1651–1659.
- [13] J. A. R. Salvador, M. L. Sáe Melo, A. S. Campos Neves, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 119–122.
- [14] H. J. Bestmann, P. Ermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *1984*, 1740–1745.
- [15] V. Weidmann, W. Maison, *Synthesis* **2013**, *45*, 2201–2221.
- [16] R. Francke, R. D. Little, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2521.
- [17] a) M. Masui, T. Ueshima, S. Ozaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 479–480; b) C. Ueda, M. Noyama, H. Ohmori, M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1372–1377.
- [18] M. Masui, S. Hara, T. Ueshima, T. Kawaguchi, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4209–4211.
- [19] M. Masui, K. Hosomi, K. Tsuchida, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4798–4802.
- [20] E. J. Horn, B. R. Rosen, Y. Chen, J. Tang, K. Chen, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nature* **2016**, *533*, 77–81.
- [21] M. Furusawa, T. Hashimoto, Y. Noma, Y. Asakawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1513–1514.

Eingegangen am 11. Juli 2016

Online veröffentlicht am 16. August 2016