

Elektrochemisches Verfahren zur Kupplung von Phenol mit Anilin

Die folgende Erfindung betrifft ein elektrochemisches Verfahren zur Kupplung von Phenol und Anilin.

Die Begriffe Aniline und Phenole werden in dieser Anmeldung als Gattungsbegriff verwendet und umfasst somit auch substituierte Aminoaryle sowie substituierte Hydroxyaryle.

Die direkte Kreuzkupplung ungeschützter Phenol- und Anilinderivate ist bisher nur auf klassisch organischem Weg und für sehr wenige Beispiele bekannt. Hier wurden vornehmlich überstöchiometrische Mengen anorganischer Oxidationsmittel wie Cu(II) (siehe: M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Kocovsky, *Synlett*, **1991**, 4, 231, M. Smrcina, S. Vyskocil, B. Maca, M. Polasek, T. A. Claxton, A. P. Abbott, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2156, M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 191, M. Smrcina, J. Polakova, S. Vyskocil, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534) oder Fe(III) (siehe: K. Ding, Q. Xu, Y. Wang, J. Liu, Z. Yu, B. Du, Y. Wu, H. Koshima, T. Matsuura, *Chem. Commun.* **1997**, 7, 693, S. Vyskocil, M. Smrcina, M. Lorenc, P. Kocovsky, V. Hanus, M. Polasek, *Chem. Commun.* **1998**, 5, 585) benutzt.

In seltenen Fällen gelingt die Kreuzkupplung durch Sauerstoff als Oxidationsmittel bei Verwendung von Vanadiumkatalysatoren wie in S.-W. Hon, C.-H. Li, J.-H. Kuo, N. B. Barhate, Y.-H. Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2001**, 3, 869.

Andere Syntheserouten umfassten entweder das Schützen der Aminogruppe vor der oxidativen Kreuzkupplung mit Übergangsmetallkatalysatoren oder das nachträgliche Einführen dieser funktionellen Gruppen in das Biarylgrundgerüst (siehe R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 1095, K. Körber, W. Tang, X. Hu, X. Zhang, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 7163, E. P. Studentsov, O. V. Piskunova, A. N. Skvortsov, N. K. Skvortsov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79, 962, D. Sälinger, R. Brückner, *Synlett*, **2009**, 1, 109)

Ein großer Nachteil der oben genannten Methoden zur Phenol-Anilin-Kreuzkupplung ist die häufige Notwendigkeit trockener Lösungsmittel und eines Luftausschlusses. Weiterhin werden oft große Mengen teils giftiger Oxidationsmittel verwendet. Während der Reaktion treten oft toxische Nebenprodukte auf, die vom gewünschten Produkt aufwendig abgetrennt und teuer

entsorgt werden müssen. Durch knapper werdende Rohstoffe (z.B. Bor und Brom im Falle der Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplung) und die steigende Relevanz des Umweltschutzes steigt der Preis für solche Transformationen. Vor allem bei der Nutzung von mehrstufigen Sequenzen ist ein Wechsel von verschiedenen Lösungsmitteln notwendig.

Ein Problem, das bei der elektrochemischen Kupplung von unterschiedlichen Molekülen auftritt ist, dass die Reaktionspartner in der Regel unterschiedliche Oxidationspotentiale E_{Ox} haben. Dies hat zur Folge, dass das Molekül mit dem niedrigeren Oxidationspotential ein höheres Bestreben hat ein Elektron (e^-) an die Anode und ein H^+ -Ion an z.B. das Lösungsmittel abzugeben, als das Molekül mit dem höheren Oxidationspotential. Berechnen lässt sich das Oxidationspotential E_{Ox} über die Nernstsche-Gleichung:

$$E_{Ox} = E^\circ + (0,059/n) * \lg([Ox]/[Red])$$

E_{Ox} : Elektrodenpotential für die Oxidationsreaktion (= Oxidationspotential)

E° : Standardelektrodenpotential

n : Anzahl der übertragenen Elektronen

$[Ox]$: Konzentration der oxidierten Form

$[Red]$: Konzentration der reduzierten Form

Würde man die oben in der Literatur genannten Verfahren auf zwei unterschiedliche Substrate anwenden, so hätte dies zur Folge, dass überwiegend Radikale des Moleküls entstehen würden, welches ein niedrigeres Oxidationspotential hat, und diese würde dann mit sich selbst reagieren. Als deutlich überwiegendes Hauptprodukt würde man also ein Produkt erhalten, welches aus zwei gleichen Substraten entstanden ist.

Dieses Problem tritt bei der Kupplung von identischen Molekülen nicht auf.

Die Aufgabe der folgenden Erfindung bestand darin, ein elektrochemisches Verfahren bereitzustellen, bei dem Aniline und Phenole miteinander gekuppelt werden können, und auf mehrstufige Synthesen unter Verwendung von metallischen Reagenzien verzichtet werden kann.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein erfindungsgemäßes Verfahren.

Elektrochemisches Verfahren zur Kupplung von Phenol mit Anilin umfassend die Verfahrensschritte:

- a') Einfüllen eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches sowie eines Leitsalzes, in ein Reaktionsgefäß,
- b') Zugabe eines Phenols mit einem Oxidationspotential E_{Ox1} in das Reaktionsgefäß,
- c') Zugabe eines Anilins mit einem Oxidationspotential E_{Ox2} in das Reaktionsgefäß, wobei gilt: $E_{Ox2} > E_{Ox1}$ und $E_{Ox2} - E_{Ox1} = \Delta E$,
wobei das Anilin gegenüber dem Phenol im Überschuss zugesetzt wird,
und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch so gewählt ist, dass ΔE im Bereich von 10 mV bis 450 mV liegt,
- d') Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,
- e') Anlegen einer Spannung an die Elektroden,
- f') Kupplung des Phenols und des Anilins.

Die Verfahrensschritte a) bis c) können hierbei in beliebiger Reihenfolge erfolgen.

Elektrochemisches Verfahren zur Kupplung von Phenol mit Anilin umfassend die Verfahrensschritte:

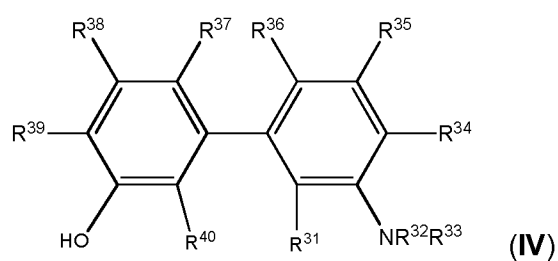
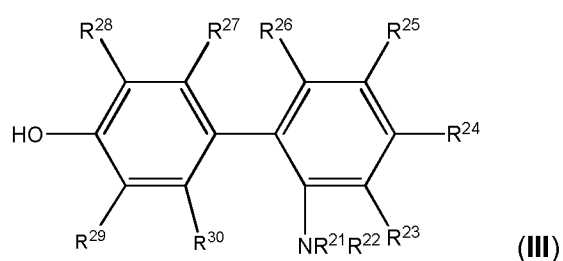
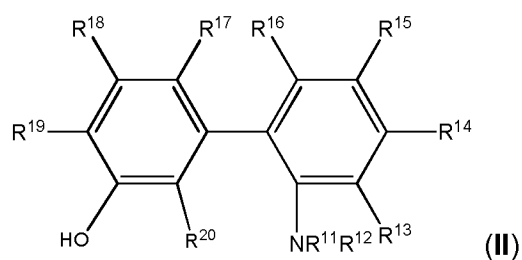
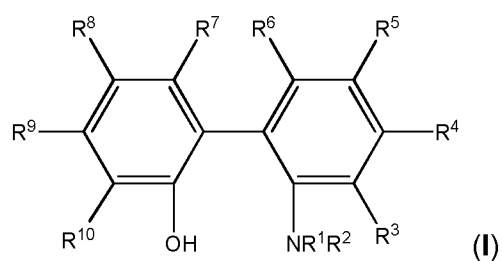
- a'') Einfüllen eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches sowie eines Leitsalzes, in ein Reaktionsgefäß,
- b'') Zugabe eines Anilins mit einem Oxidationspotential E_{Ox1} in das Reaktionsgefäß,
- c'') Zugabe eines Phenols mit einem Oxidationspotential E_{Ox2} in das Reaktionsgefäß, wobei gilt: $E_{Ox2} > E_{Ox1}$ und $E_{Ox2} - E_{Ox1} = \Delta E$,
wobei das Phenol gegenüber dem Anilin im Überschuss zugesetzt wird,
und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch so gewählt ist, dass ΔE im Bereich von 10 mV bis 450 mV liegt,
- d'') Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,
- e'') Anlegen einer Spannung an die Elektroden,
- f'') Kupplung des Phenols und des Anilins.

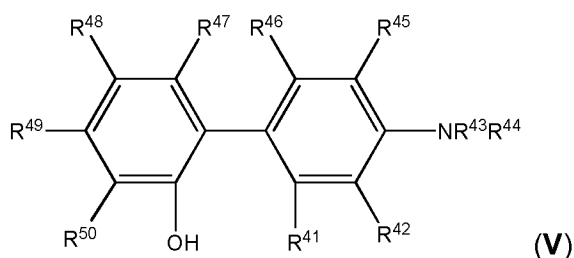
Die Verfahrensschritte a) bis c) können hierbei in beliebiger Reihenfolge erfolgen.

Durch elektrochemische Behandlung werden Phenole mit Anilinen gekuppelt und die entsprechenden Produkte hergestellt, ohne dass organische Oxidationsmittel zugegeben, unter

Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet oder anaerobe Reaktionsführungen eingehalten werden müssen. Durch diese direkte Methode der C,C-Kupplung wird eine kostengünstige und umweltschonende Alternative zu bisher bestehenden mehrstufigen klassisch organischen Syntheserouten eröffnet.

Verbindung gemäß einer der allgemeinen Formeln (I) bis (V) lassen sich mit dem beschriebenen Verfahren herstellen:





Wobei die Substituenten R^1 bis R^{50} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe von Wasserstoff, Hydroxyl-, (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_1-C_{12}) -Heteroalkyl, (C_4-C_{14}) -Aryl, (C_4-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_4-C_{14}) -Aryl-O- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_3-C_{14}) -Heteroaryl, (C_3-C_{14}) -Heteroaryl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Heterocycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Heterocycloalkyl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, O- (C_1-C_{12}) -Alkyl, O- (C_1-C_{12}) -Heteroalkyl, O- (C_4-C_{14}) -Aryl, O- (C_4-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{14}) -Alkyl, O- (C_3-C_{14}) -Heteroaryl, O- (C_3-C_{14}) -Heteroaryl- (C_1-C_{14}) -Alkyl, O- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, O- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, O- (C_3-C_{12}) -Heterocycloalkyl, O- (C_3-C_{12}) -Heterocycloalkyl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, Halogene, S- (C_1-C_{12}) -Alkyl, S- (C_1-C_{12}) -Heteroalkyl, S- (C_4-C_{14}) -Aryl, S- (C_4-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{14}) -Alkyl, S- (C_3-C_{14}) -Heteroaryl, S- (C_3-C_{14}) -Heteroaryl- (C_1-C_{14}) -Alkyl, S- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, S- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, S- (C_3-C_{12}) -Heterocycloalkyl, (C_1-C_{12}) -Acyl, (C_4-C_{14}) -Aroyl, (C_4-C_{14}) -Aroyl- (C_1-C_{14}) -Alkyl, (C_3-C_{14}) -Heteroaroyl, (C_1-C_{14}) -Dialkylphosphoryl, (C_4-C_{14}) -Diarylphosphoryl, (C_3-C_{12}) -Alkylsulfonyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkylsulfonyl, (C_4-C_{12}) -Arylsulfonyl, (C_1-C_{12}) -Alkyl- (C_4-C_{12}) -Arylsulfonyl, (C_3-C_{12}) -Heteroarylsulfonyl, $(C=O)O$ - (C_1-C_{12}) -Alkyl, $(C=O)O$ - (C_1-C_{12}) -Heteroalkyl, $(C=O)O$ - (C_4-C_{14}) -Aryl, wobei die genannten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen optional ein oder mehrfach substituiert sind.

Alkyl steht für einen nicht verzweigten oder verzweigten aliphatischen Rest.

Aryl für aromatische (Kohlenwasserstoff-)Reste, vorzugsweise mit bis zu 14 C-Atomen, z. B. Phenyl- (C_6H_5 -), Naphthyl- ($C_{10}H_7$ -), Anthryl- ($C_{14}H_9$ -), vorzugsweise Phenyl.

Cycloalkyl für gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die ausschließlich Kohlenstoff-Atome im Ring enthalten.

Heteroalkyl für einen nicht verzweigten oder verzweigten aliphatischen Rest, der ein bis vier, bevorzugt ein oder zwei, Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O, S und substituiertem N enthalten kann.

Heteroaryl für einen Arylrest, in dem ein bis vier, bevorzugt ein oder zwei, Kohlenstoffatome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O, S und substituiertem N ersetzt sein können, wobei der Heteroarylrest auch Teil einer größeren kondensierten Ringstruktur sein kann.

Heterocycloalkyl für gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die ein bis vier, bevorzugt ein oder zwei, Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O, S und substituiertem N enthalten kann.

Unter Heteroarylrest, der Teil einer kondensierten Ringstruktur sein kann, werden bevorzugt Systeme verstanden, in denen kondensierte Fünf- oder Sechsringe gebildet werden, z.B. Benzofuran, Isobenzofuran, Indol, Isoindol, Benzothiophen, Benzo(c)thiophen, Benzimidazol, Purin, Indazol, Benzoxazol, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Acridin.

Die genannten substituierten N können einfach substituiert sein, die Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen können ein oder mehrfach, besonders bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, substituiert sein durch Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₁-C₁₄)-Heteroalkyl, (C₄-C₁₄)-Aryl, (C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, CF₃, Halogen (Fluor, Chlor, Brom, Iod), (C₁-C₁₀)-Haloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₁₄)-Alkoxy, (C₄-C₁₄)-Aryloxy, O-(C₁-C₁₄)-Alkyl-(C₄-C₁₄)-Aryl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryloxy, N((C₁-C₁₄)-Alkyl)₂, N((C₄-C₁₄)-Aryl)₂, N((C₁-C₁₄)-Alkyl)((C₄-C₁₄)-Aryl), wobei Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl und Heterocycloalkyl die vorgenannten Bedeutungen haben.

In einer Ausführungsform sind R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴ ausgewählt aus: -H, und/oder eine in "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" von P.G.M. Wuts und T.W. Greene, 4te Ausgabe, Wiley Interscience, 2007, S. 696-926 für Aminofunktionen beschriebenen Schutzgruppen.

In einer Ausführungsform sind $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}$ ausgewählt aus: der Gruppe von Wasserstoff, Hydroxyl-, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, (C₄-C₁₄)-Aryl, (C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, O-(C₄-C₁₄)-Aryl, O-(C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, O-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl, O-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₄-C₁₄)-Aryl, Halogene,

wobei die genannten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen optional ein oder mehrfach substituiert sind.

In einer Ausführungsform sind $R^1, R^2, R^{11}, R^{12}, R^{21}, R^{22}, R^{32}, R^{33}, R^{43}, R^{44}$ ausgewählt aus: -H, (C₁-C₁₂)-Acyl.

In einer Ausführungsform sind $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}$ ausgewählt aus: Wasserstoff, Hydroxyl-, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₄-C₁₄)-Aryl, O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, O-(C₄-C₁₄)-Aryl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, S-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₄-C₁₄)-Aryl, Halogene,

wobei die genannten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppen optional ein oder mehrfach substituiert sind.

Das Verfahren kann an unterschiedlichen Kohlenstoff- (Glaskohlenstoff, Bor-dotierter Diamant, Graphiten, Kohlenstoffasern, Nanotubes, u.a.), Metalloxid- und Metallelektroden durchgeführt werden. Dabei werden Stromdichten im Bereich von 1-50 mA/cm² appliziert.

Die Aufarbeitung und Gewinnung der Biaryle ist sehr einfach und erfolgt nach Beendigung der Reaktion nach allgemein gängigen Trennmethoden. Zunächst wird die Elektrolytlösung erst einmal destilliert und die einzelnen Verbindungen in Form von unterschiedlichen Fraktionen getrennt gewonnen. Eine weitere Reinigung kann beispielsweise durch Kristallisation, Destillation, Sublimation oder chromatographisch erfolgen.

Die Elektrolyse wird in den üblichen, dem Fachmann bekannten Elektrolysezellen durchgeführt. Geeignete Elektrolysezellen sind dem Fachmann bekannt.

Ein Teilaspekt der Erfindung besteht darin, dass sich die Ausbeute der Reaktion über die Differenz der Oxidationspotentiale (ΔE) der beiden Substrate steuern lässt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das zu Beginn genannte Problem gelöst.

Für eine effiziente Reaktionsführung sind zwei Reaktionsbedingungen notwendig:

- das Substrat mit dem höheren Oxidationspotential muss im Überschuss zugegeben werden, und
- die Differenz der beiden Oxidationspotentiale (ΔE), muss in einem bestimmten Bereich liegen.

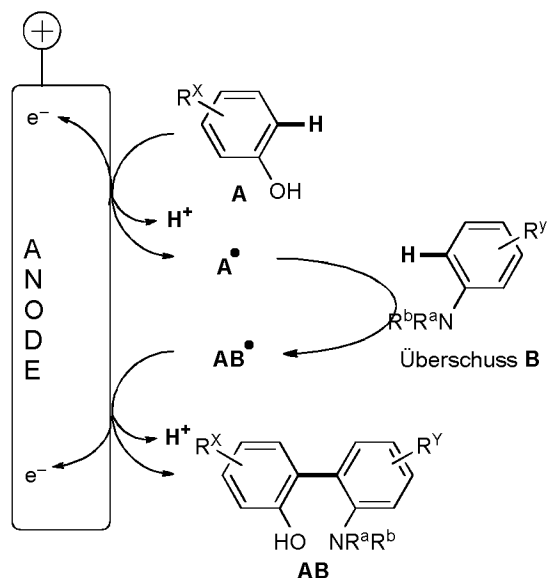
Für das erfindungsgemäße Verfahren ist die Kenntnis der absoluten Oxidationspotentiale der Phenole und Aniline nicht zwingend notwendig. Es ist ausreichend, wenn die Differenz der beiden Oxidationspotentiale zueinander bekannt ist.

Ein weiterer Teilaspekt der Erfindung ist, dass sich die Differenz der beiden Oxidationspotentiale (ΔE), über die verwendeten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische beeinflussen lässt.

So kann die Differenz der beiden Oxidationspotentiale (ΔE) durch geeignete Wahl des Lösungsmittels / Lösungsmittelgemisches in den gewünschten Bereich verschoben werden.

Geht man von 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) als Basislösungsmittel aus, so lässt sich ein zu kleines ΔE beispielsweise durch Zugabe von Alkohol erhöhen. Ein zu großes ΔE kann hingegen durch Zugabe von Wasser abgesenkt werden.

Die ablaufende Reaktionsfolge ist in dem folgenden Schema dargestellt:



In den genannten Lösungsmitteln wird die selektive Oxidation einer Phenolkomponente **A** ermöglicht, welche durch die hohe Reaktivität der gebildeten Radikalspezies in der Lage ist, nukleophil von Komponente **B** angegriffen zu werden. Die ersten Oxidationspotentiale beider Substanzen scheinen hier maßgeblich für den Erfolg der Reaktion zu sein. Durch die gezielte Zugabe protischer Additive wie MeOH oder Wasser zum Elektrolyten kann eine Verschiebung eben dieser Oxidationspotentiale ermöglicht werden. So werden Ausbeute und Selektivität dieser Reaktion steuerbar.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens konnten erstmals Biaryle, welche über Hydroxy- und Aminofunktionen verfügen, elektrochemisch hergestellt werden und auf mehrstufige Synthesen unter Verwendung von metallischen Reagenzien konnte verzichtet werden.

Für den Fall, dass das Anelin das höhere Oxidationspotential besitzt, wird in einer Variante des Verfahrens das Anilin gegenüber dem Phenol mindestens in der doppelten Menge eingesetzt.

Für den Fall, dass das Anelin das höhere Oxidationspotential besitzt, liegt in einer Variante des Verfahrens das Verhältnis von Phenol zu Anelin im Bereich von 1:2 bis 1:4.

Für den Fall, dass das Phenol das höhere Oxidationspotential besitzt, wird in einer Variante des Verfahrens das Phenol gegenüber dem Anelin mindestens in der doppelten Menge eingesetzt.

Für den Fall, dass das Phenol das höhere Oxidationspotential besitzt, liegt in einer Variante des Verfahrens das Verhältnis von Anilin zu Phenol im Bereich von 1:2 bis 1:4.

In einer Variante des Verfahrens ist das Leitsalz ausgewählt aus der Gruppe von Alkali-, Erdalkali-, Tetra(C₁-C₆-alkyl)-ammonium-, 1,3-Di(C₁-C₆-alkyl)imidazolium oder Tetra(C₁-C₆-alkyl)-phosphoniumsalzen.

In einer Variante des Verfahrens sind die Gegenionen der Leitsalze ausgewählt aus der Gruppe von Sulfat, Hydrogensulfat, Alkylsulfate, Arylsulfate, Alkylsulfonate, Arylsulfonate Halogenide, Phosphate, Carbonate, Alkylphosphate, Alkylcarbonate, Nitrat, Tetrafluorborat, Hexafluorophosphat, Hexafluorsilikat, Fluorid und Perchlorat.

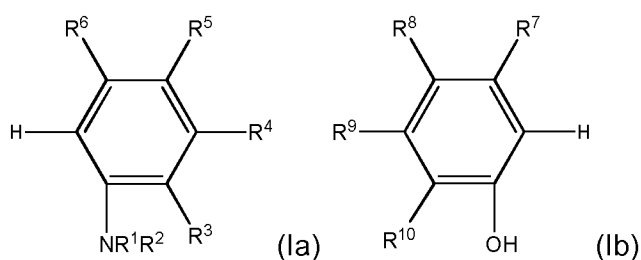
In einer Variante des Verfahrens ist das Leitsalz ausgewählt aus Tetra (C₁-C₆-alkyl)ammoniumsalzen und das Gegenion ausgewählt aus Sulfat, Alkylsulfat, Arylsulfat.

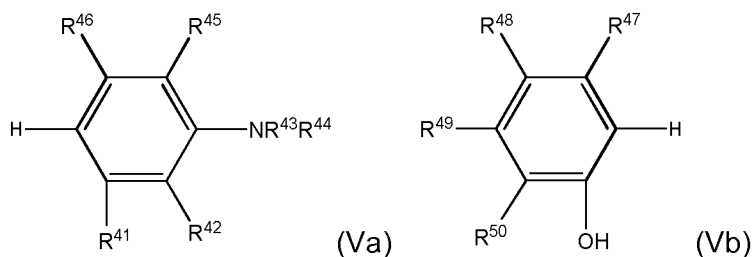
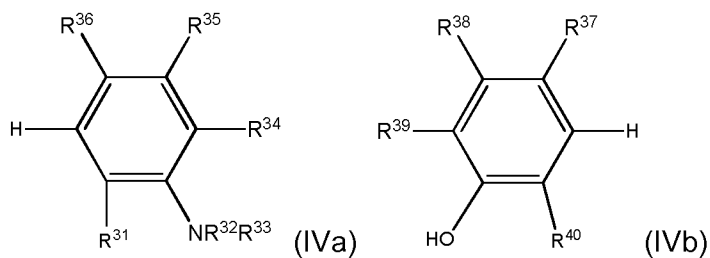
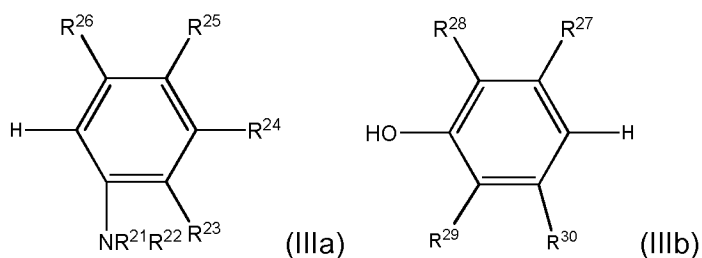
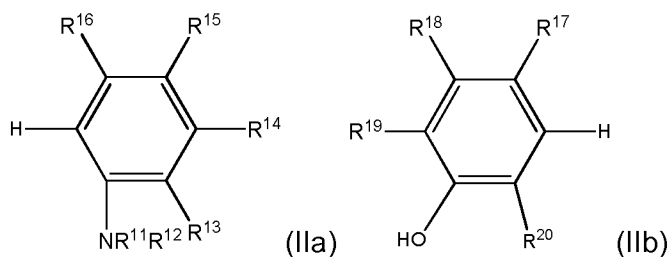
In einer Variante des Verfahrens ist die Reaktionslösung frei von fluorierten Verbindungen.

In einer Variante des Verfahrens ist die Reaktionslösung frei von Übergangsmetallen.

In einer Variante des Verfahrens ist die Reaktionslösung frei von organischen Oxidationsmitteln.

In einer Variante des Verfahrens sind das Phenol und das Anilin ausgewählt aus: **Ia**, **Ib**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**, **Va**, **Vb**:





Wobei die Substituenten R^1 bis R^{50} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe von Wasserstoff, Hydroxyl-, (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_1-C_{12}) -Heteroalkyl, (C_4-C_{14}) -Aryl, (C_4-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_4-C_{14}) -Aryl-O- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_3-C_{14}) -Heteroaryl, (C_3-C_{14}) -Heteroaryl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Heterocycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Heterocycloalkyl- (C_1-C_{12}) -Alkyl, O- (C_1-C_{12}) -Alkyl, O- (C_1-C_{12}) -Heteroalkyl, O- (C_4-C_{14}) -Aryl, O- (C_4-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{14}) -Alkyl, O- (C_3-C_{14}) -Heteroaryl, O- (C_3-C_{14}) -Heteroaryl- (C_1-C_{14}) -Alkyl, O- (C_3-C_{12}) -

Cycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogene, S-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, S-(C₄-C₁₄)-Aryl, S-(C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, S-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl, S-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, S-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, S-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, (C₁-C₁₂)-Acyl, (C₄-C₁₄)-Aroyl, (C₄-C₁₄)-Aroyl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Heteroaroyl, (C₁-C₁₄)-Dialkylphosphoryl, (C₄-C₁₄)-Diarylphosphoryl, (C₃-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkylsulfonyl, (C₄-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl-(C₄-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₃-C₁₂)-Heteroarylsulfonyl, (C=O)O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, (C=O)O-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, (C=O)O-(C₄-C₁₄)-Aryl, wobei die genannten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen optional ein oder mehrfach substituiert sind.

Alkyl steht für einen nicht verzweigten oder verzweigten aliphatischen Rest.

Aryl für aromatische (Kohlenwasserstoff-)Reste, vorzugsweise mit bis zu 14 C-Atomen, z. B. Phenyl- (C₆H₅-), Naphthyl- (C₁₀H₇-), Anthryl- (C₁₄H₉-), vorzugsweise Phenyl.

Cycloalkyl für gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die ausschließlich Kohlenstoff-Atome im Ring enthalten.

Heteroalkyl für einen nicht verzweigten oder verzweigten aliphatischen Rest, der ein bis vier, bevorzugt ein oder zwei, Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O, S und substituiertem N enthalten kann.

Heteroaryl für einen Arylrest, in dem ein bis vier, bevorzugt ein oder zwei, Kohlenstoffatome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O, S und substituiertem N ersetzt sein können, wobei der Heteroarylrest auch Teil einer größeren kondensierten Ringstruktur sein kann.

Heterocycloalkyl für gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die ein bis vier, bevorzugt ein oder zwei, Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O, S und substituiertem N enthalten kann.

Unter Heteroarylrest, der Teil einer kondensierten Ringstruktur sein kann, werden bevorzugt Systeme verstanden, in denen kondensierte Fünf- oder Sechsringe gebildet werden, z.B.

Benzofuran, Isobenzofuran, Indol, Isoindol, Benzothiophen, Benzo(c)thiophen, Benzimidazol, Purin, Indazol, Benzoxazol, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Acridin.

Die genannten substituierten N können einfach substituiert sein, die Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen können ein oder mehrfach, besonders bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, substituiert sein durch Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₁-C₁₄)-Heteroalkyl, (C₄-C₁₄)-Aryl, (C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, CF₃, Halogen (Fluor, Chlor, Brom, Iod), (C₁-C₁₀)-Haloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₁₄)-Alkoxy, (C₄-C₁₄)-Aryloxy, O-(C₁-C₁₄)-Alkyl-(C₄-C₁₄)-Aryl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryloxy, N((C₁-C₁₄)-Alkyl)₂, N((C₄-C₁₄)-Aryl)₂, N((C₁-C₁₄)-Alkyl)((C₄-C₁₄)-Aryl), wobei Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl und Heterocycloalkyl die vorgenannten Bedeutungen haben.

In einer Ausführungsform sind R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴ ausgewählt aus: -H, und/oder eine in "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" von P.G.M. Wuts und T.W. Greene, 4te Ausgabe, Wiley Interscience, 2007, S. 696-926 für Aminofunktionen beschriebenen Schutzgruppen.

In einer Ausführungsform sind R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ ausgewählt aus: der Gruppe von Wasserstoff, Hydroxyl-, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, (C₄-C₁₄)-Aryl, (C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, O-(C₄-C₁₄)-Aryl, O-(C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, O-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl, O-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₄-C₁₄)-Aryl, Halogene,

wobei die genannten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen optional ein oder mehrfach substituiert sind.

In einer Ausführungsform sind R¹, R², R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³², R³³, R⁴³, R⁴⁴ ausgewählt aus: -H und /oder (C₁-C₁₂)-Acyl.

In einer Ausführungsform sind R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸,

R^{49} , R^{50} ausgewählt aus: der Gruppe von Wasserstoff, Hydroxyl-, (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_4-C_{14}) -Aryl, $O-(C_1-C_{12})$ -Alkyl, $O-(C_1-C_{12})$ -Heteroalkyl, $O-(C_4-C_{14})$ -Aryl, $O-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl, $S-(C_1-C_{12})$ -Alkyl, $S-(C_4-C_{14})$ -Aryl, Halogene, wobei die genannten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppen optional ein oder mehrfach substituiert sind.

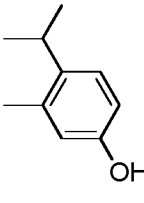
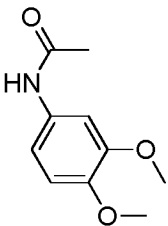
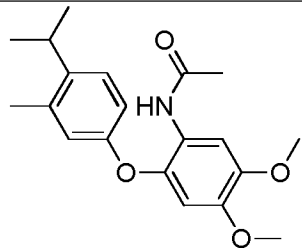
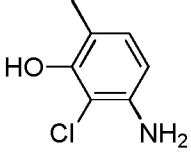
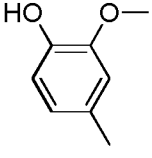
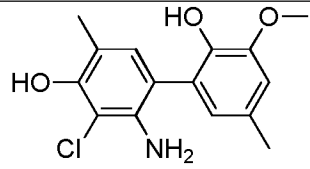
Hierbei sind folgende Kombinationen möglich:

Anilin	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va
Phenol	Ib	IIb	IIIb	IVb	Vb

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen und Figuren näher erläutert.

Tabelle 1:

Komponente 1	Komponente 2	Produkt	Ausbeute (isoliert) ^a	Selektivität (AB:BB) ^b
			33%	>100:1
			10%	>100:1
			14%	3:1

			18%	>100:1
			21%	30:1

Elektrolyseparameter: $n(\text{Komponente 1}) = 5 \text{ mmol}$, $n(\text{Komponente 2}) = 15 \text{ mmol}$, Leitsalz:

MTBS, $c(\text{MTBS}) = 0.09 \text{ M}$, $V(\text{Lösungsmittel}) = 33 \text{ mL}$, Lösungsmittel: HFIP

Elektrodenmaterial: Glaskohlenstoff, $j = 2.8 \text{ mA/cm}^2$, $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$, $Q = 2 F \cdot n(\text{Komponente 1})$.

Die Elektrolyse erfolgt galvanostatisch.

^a: isolierte Ausbeute bezogen auf $n(\text{Komponente 1})$;

^b: via GC bestimmt. AB: Kreuzkupplungsprodukt, BB: Homokupplungsprodukt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Cyclische Voltammetrie (CV)

Es wurde ein VA-Stand Metrohm 663 VA, ausgestattet mit einem $\mu\text{Autolab type III}$ Potentiostat verwendet (Metrohm AG, Herisau, Schweiz). WE: Glaskohlenstoffelektrode, 2 mm

Durchmesser; AE: Glaskohlenstoffstab; RE: Ag/AgCl in gesättigter LiCl/EtOH. Lösungsmittel: HFIP + 0-25%v/v MeOH. Oxidationskriterium: $j = 0.1 \text{ mA/cm}^2$, $v = 50 \text{ mV/s}$, $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Durchmischung während der Messung. $c(\text{Anilinderivat}) = 151 \text{ mM}$, Leitsalz: $\text{Et}_3\text{NMe O}_3\text{SOMe}$ (MTES), $c(\text{MTES}) = 0.09\text{M}$.

Chromatographie

Die präparativen flüssigkeitschromatographischen Trennungen via „Flashchromatographie“ wurden mit einem Maximaldruck von 1.6 bar an Kieselgel 60 M (0.040-0.063 mm) der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co, Düren durchgeführt. Die Trennungen ohne Druckbeaufschlagung wurden an Kieselgel Geduran Si 60 (0.063-0.200 mm) der Firma Merck KGaA, Darmstadt durchgeführt. Die als Eluentien verwendeten Lösungsmittel (Essigsäureethylester (technisch), Cyclohexan (technisch)) wurden zuvor destillativ am Rotationsverdampfer gereinigt.

Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 der Firma *Merck KGaA*, Darmstadt verwendet. Die R_f -Werte sind in Abhängigkeit vom verwendeten Laufmittelgemisch angegeben. Zur Anfärbung der DC-Platten wurde eine Cer-Molybdatophosphorsäure-Lösung als Tauchreagenz verwendet. Cer-Molybdatophosphorsäure-Reagenz: 5.6 g Molybdatophosphorsäure, 2.2 g Cer(IV)-sulfat-Tetrahydrat und 13.3 g konzentrierte Schwefelsäure auf 200 mL Wasser.

Gaschromatographie (GC/GCMS)

Die gaschromatographischen Untersuchungen (GC) von Produktgemischen und Reinsubstanzen erfolgte mit Hilfe des Gaschromatographen GC-2010 der Firma *Shimadzu*, Japan. Es wird an einer Quarzkapillarsäule HP-5 der Firma *Agilent Technologies*, USA (Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; Filmdicke der kovalent gebundenen stationären Phase: 0.25 μ m; Trägergas: Wasserstoff; Injektortemperatur: 250 °C; Detektortemperatur: 310 °C; Programm: Methode „hart“: 50 °C Starttemperatur für 1 min, Heizrate: 15 °C/min, 290 °C Endtemperatur für 8 min) gemessen. Gaschromatographische Massenspektren (GCMS) von Produktgemischen und Reinsubstanzen wurden mit Hilfe des Gaschromatographen GC-2010 kombiniert mit dem Massendetektor GCMS-QP2010 der Firma *Shimadzu*, Japan aufgenommen. Es wird an einer Quarzkapillarsäule HP-1 der Firma *Agilent Technologies*, USA (Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; Filmdicke der kovalent gebundenen stationären Phase: 0.25 μ m; Trägergas: Wasserstoff; Injektortemperatur: 250 °C; Detektortemperatur: 310 °C; Programm: Methode „hart“: 50 °C Starttemperatur für 1 min, Heizrate: 15 °C/min, 290 °C Endtemperatur für 8 min; GCMS: Temperatur der Ionenquelle: 200 °C) gemessen.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Schmelzpunktbestimmungsgerätes SG 2000 der Firma *HW5*, Mainz gemessen und sind unkorrigiert.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz an einem Vario EL Cube der Firma *Foss-Heraeus*, Haunau angefertigt.

Massenspektrometrie

Alle Elektrosprayionisation-Messungen (ESI+) wurden an einem QToF Ultima 3 der Firma *Waters Micromasses*, Milford, Massachusetts durchgeführt. EI-Massenspektren sowie die hochaufgelösten EI-Spektren wurden an einem Gerät des Typs MAT 95 XL Sektorfeldgerät der Firma *Thermo Finnigan*, Bremen, gemessen.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden an Multikernresonanzspektrometern des Typs AC 300 oder AV II 400 der Firma *Bruker*, Analytische Messtechnik, Karlsruhe, durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde CDCl₃ verwendet. Die ¹H- und ¹³C-Spektren wurden gemäß dem Restgehalt an nicht deuteriertem Lösungsmittel nach der *NMR Solvent Data Chart* der Fa. *Cambridge Isotopes Laboratories*, USA, kalibriert. Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale erfolgte teilweise mit Hilfe von H,H-COSY, H,H-NOESY, H,C-HSQC und H,C-HMBC-Spektren. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben. Für die Multiplizitäten der NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplett), tq (Triplett von Quartett). Alle Kopplungskonstanten J wurden mit der Anzahl der eingeschlossenen Bindungen in Hertz (Hz) angegeben. Die bei der Signalzuordnung angegebene Nummerierung entspricht der in den Formelschemata angegebenen Bezifferung, die nicht mit der IUPAC-Nomenklatur übereinstimmen muss.

AAV1: Arbeitsvorschrift zur elektrochemischen Kreuzkupplung

2-4 mmol der jeweiligen Unterschusskomponente werden mit 6-12 mmol der jeweils zu kuppelnden zweiten Komponente in den angegebenen Mengen 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) und MeOH gelöst und in einer ungeteilten Becherglaszelle mit Glaskohlenstoffelektroden umgesetzt. Die Elektrolyse erfolgt galvanostatisch. Die Reaktion wird gerührt und auf 50 °C mit Hilfe eines Wasserbades erhitzt. Nach Ende der Elektrolyse wird der Zellinhalt mit HFIP in einen 50 mL Rundhalskolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer bei 50 °C, 200-70 mbar entfernt. Nicht umgesetztes Edukt wird mittels Kurzwegdestillation oder Kugelrohrdestillation zurückerhalten (100 °C, 10⁻³ mbar).

Elektrodenmaterial

Anode: Glaskohlenstoff
Kathode: Glaskohlenstoff

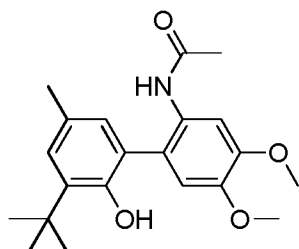
Elektrolysebedingungen:

Temperatur [T]:	50 °C
Stromstärke [I]:	25 mA
Stromdichte [j]:	2.8 mA/cm ²
Ladungsmenge [Q]:	2 F (pro Unterschusskomponente)
Klemmspannung [U _{max}]:	3-5 V

Schematischer Zellaufbau

In Figur 3 ist der Aufbau der Zelle schematisch wiedergegeben. Diese Zelle weist hierbei die folgenden Bauteile auf:

- 1“: Edelstahlhalterungen für Elektroden
- 2“: Teflonstopfen
- 3“: Becherglaszelle mit angesetztem Auslass für Rückflusskühleranschluss
- 4“: Edelstahlklemmen
- 5“: Glaskohlenstoffelektroden
- 6“: Magnetrührfisch

N-Acetyl-2-amino-2'-hydroxy-4,5-dimethoxy-3'-(dimethylethyl)-5'-methylbiphenyl

Die Durchführung der Elektrolyse erfolgt gemäß AAV1 in einer ungeteilten Becherglaszelle mit Glaskohlenstoffelektroden. Hierzu werden 0.62 g (3.79 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(Dimethylethyl)-4-methylphenol und 2.22 g (11.36 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetamid in 25 mL HFIP gelöst, 0.77 g MTBS zugegeben und der Elektrolyt in die Elektrolysezelle überführt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Eduktmengen werden nach der Elektrolyse unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an Kieselgel 60 als „Flashchromatographie“ im Laufmittel 4:1 (CH:EE) aufgereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 447 mg (33%, 1.3 mmol)

GC (Methode *hart*, HP-5): t_R = 16.14 min

R_f (CH:EE = 4:1) = 0.17

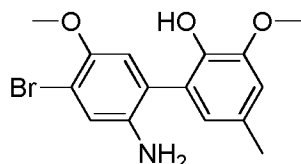
m_p = 182°C (aus DCM umkristallisiert)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.43 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 20.95, 24.49, 29.68, 35.01, 56.22, 56.28, 77.16, 106.54, 113.45, 118.74, 124.10, 128.32, 128.97, 129.48, 129.66, 136.89, 146.42, 149.37, 149.40, 168.91.

HRMS für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (ESI+) $[\text{M}+\text{H}^+]$: ber: 358.2018, gef.: 358.2017

MS (EI, GCMS): m/z (%): 357 (100) $[\text{M}]^+$, 242 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 315 (50) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$.

2'-Amino-4'-brom-2-hydroxy-3,5'-dimethoxy-5-methylbiphenyl

Die Durchführung der Elektrolyse erfolgt gemäß AAV1 in einer ungeteilten Becherglaszelle mit Glaskohlenstoffelektroden. Hierzu werden 0.43 g (2.15 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Brom-3-methoxyanilin und 0.89 g (6.45 mmol, 3.0 Äquiv.) 4-Methylguajacol in 25 mL HFIP gelöst, 0.77 g MTBS zugegeben und der Elektrolyt in die Elektrolysezelle überführt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Eduktmengen werden nach der Elektrolyse unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an Kieselgel 60 als „Flashchromatographie“ im Laufmittel 9:1 (CH:EE) aufgereinigt und das Produkt als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 70 mg (10%, 0.2 mmol)

GC (Methode *hart*, HP-5): t_R = 16.82 min

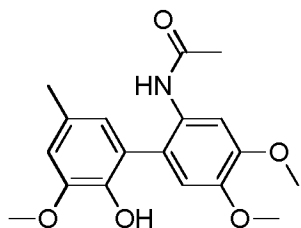
R_f (CH:EE = 4:1) = 0.26

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.20 (s, 3H), 3.34 (bs, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 20.68, 39.52, 55.81, 55.92, 98.31, 100.90, 111.86, 119.58, 120.97, 123.05, 124.50, 128.16, 134.14, 140.98, 143.99, 147.73, 154.88.

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (ESI+) $[M+\text{Na}^+]$: ber.: 339.0392, gef.: 339.0390

MS (EI, GCMS): m/z (%): 339 (100) $[^{81}\text{M}]^+$, 337 (100) $[^{79}\text{M}]^+$, 320 (12) $[^{81}\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 318 (12) $[^{79}\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

N-Acetyl-2-amino-2'-hydroxy-5'-methyl-2',4,5-trimethoxybiphenyl

Die Durchführung der Elektrolyse erfolgt gemäß AAV1 in einer ungeteilten Becherglaszelle mit Glaskohlenstoffelektroden. Hierzu werden 0.52 g (3.79 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Methylguajacol und 2.22 g (11.37 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetamid in 25 mL HFIP gelöst, 0.77 g MTBS zugegeben und der Elektrolyt in die Elektrolysezelle überführt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Eduktmengen werden nach der Elektrolyse unter vermindertem Druck

entfernt, das Rohprodukt an Kieselgel 60 als „Flashchromatographie“ im Laufmittel 2:3 (CH:EE) + 1% AcOH aufgereinigt und das Produkt als zähflüssiges, leichtgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 173 mg (14%, 0.52 mmol)

GC (Methode *hart*, HP-5): t_R = 16.11 min

R_f (CH:EE = 4:1) = 0.26

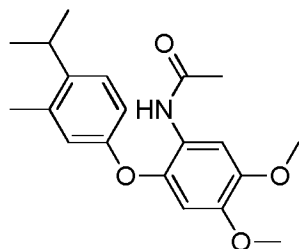
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 21.35, 24.80, 56.01, 56.35, 77.16, 103.27, 105.06, 113.51, 119.03, 121.55, 123.10, 134.57, 139.32, 143.77, 145.07, 145.14, 150.05, 168.34.

HRMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber: 332.1498, gef.: 332.1499

MS (EI, GCMS): m/z (%): 331 (100) $[\text{M}]^+$, 289 (20) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$, 318 (12) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}]^+$.

N-Acetyl-2-amino-3'-methyl -4'-(methylethyl)-4,5-dimethoxydiphenylether



Die Durchführung der Elektrolyse erfolgt gemäß AAV1 in einer ungeteilten Becherglaszelle mit Glaskohlenstoffelektroden. Hierzu werden 0.75 g (5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-Methyl-4-(methylethyl)phenol und 2.93 g (15.00 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetamid in 33 mL HFIP gelöst, 1.02 g MTBS zugegeben und der Elektrolyt in die Elektrolysezelle überführt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Eduktmengen werden nach der Elektrolyse unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an Kieselgel 60 als „Flashchromatographie“ im Laufmittel 3:2 (CH:EE) aufgereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 313 mg (18%, 0.91 mmol)

GC (Methode *hart*, HP-5): t_R = 16.38 min

R_f (CH:EE = 3:2) = 0.26

m_p = 112°C (aus CH umkristallisiert)

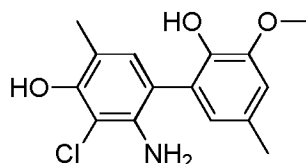
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.09 (hept, J = 6.9, 6.9, 6.8, 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.65-6.79 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H);

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 19.52, 23.43, 24.85, 28.84, 56.32, 56.35, 77.16, 104.23, 104.98, 114.49, 118.50, 123.77, 126.13, 137.07, 137.81, 141.81, 145.33, 145.44, 155.17, 168.31.

HRMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}^+]$: ber: 366.1681, gef.: 366.1676;

MS (EI, GCMS): $m/z(\%)$: 343 (100) $[\text{M}]^+$, 301 (20) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$, 286 (80) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}]^+$.

2'-Amino-3'-chlor-2,4-dihydroxy-5,5'-dimethyl-3-methoxybiphenyl



Die Durchführung der Elektrolyse erfolgt gemäß AAV1 in einer ungeteilten Becherglaszelle mit Glaskohlenstoffelektroden. Hierzu werden 0.60 g (3.79 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Chlor-3-hydroxy-4-methylanilin und 1.57 g (11.36 mmol, 3.0 Äquiv.) 4-Methylguajakol in 25 mL HFIP gelöst, 0.77 g MTBS zugegeben und der Elektrolyt in die Elektrolysezelle überführt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte Eduktmengen werden nach der Elektrolyse unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an Kieselgel 60 als „Flashchromatographie“ im Laufmittel 4:1 (CH:EE) aufgereinigt und das Produkt als dunkelbraunes Feststoff erhalten.

Ausbeute: 221 mg (20%, 0.76 mmol)

GC (Methode *hart*, HP-5): t_R = 15.64 min

R_f (CH:EE = 4:1) = 0.23

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.77 (bs, 1H);

^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 16.12, 20.74, 55.83, 107.30, 111.57, 113.52, 116.93, 123.46, 126.07, 128.05, 130.42, 140.28, 141.07, 147.65, 150.18.

HRMS für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (ESI+) $[\text{M}+\text{H}^+]$: ber: 294.0897, gef.: 294.0901

MS (EI, GCMS): $m/z(\%)$: 293 (100) $[\text{M}]^+$, 276 (100) $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

Die Figur 1 zeigt eine Reaktionsapparatur, in welcher die oben beschriebene Kupplungsreaktion durchgeführt werden kann. Die Apparatur umfasst eine Nickelnkathode (1) und eine Anode aus Bor-dotiertem Diamant (BDD) auf Silizium oder einem anderen Trägermaterial oder ein anderes, dem Fachmann bekanntes Elektrodenmaterial (5). Die Apparatur kann mit Hilfe des Kühlmantels (3) gekühlt werden. Die Pfeile deuten hierbei die Durchflussrichtung des Kühlwassers an. Der Reaktionsraum ist mit einem Teflonstopfen (2) verschlossen. Das

Reaktionsgemisch wird durch ein Magnetrührstäbchen (7) durchmischt. Auf der anodischen Seite wird die Apparatur durch Schraubzwingen (4) und Dichtungen (6) verschlossen.

Die Figur 2 zeigt eine Reaktionsapparatur, in welcher die oben beschriebene Kupplungsreaktion im größeren Maßstab durchgeführt werden kann. Die Apparatur umfasst zwei Glasflansche (5'), über die durch Schraubzwingen (2') und Dichtungen Elektroden (3') aus Bor-dotiertem Diamant (BDD) beschichtete Trägermaterialien oder andere, dem Fachmann bekannte, Elektrodenmaterialien angepresst werden. Der Reaktionsraum kann über eine Glashülse (1') mit einem Rückflusskühler versehen werden. Das Reaktionsgemisch wird mit Hilfe eines Magnetrührstäbchens (4') durchmischt.

Die Figuren 4 bis 10 zeigen jeweils die Veränderung des Oxidationspotentials (V) in Abhängigkeit des Anteils an Methanol (MeOH), welches dem Lösungsmittel 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) zugesetzt wurde. Die in den Legenden stehenden Zahlen geben die Position des Substituenten am Benzolring in Bezug auf die $-NH_2$ bzw. die $-NH-CO-CH_3$ Gruppe an: 2 = ortho, 3 = meta, 4 = para.

Aus den Figuren ist klar ersichtlich, dass sich das Oxidationspotential durch die Zugabe von Methanol verändern lässt.

Patentansprüche

1. Elektrochemisches Verfahren zur Kupplung von Phenol mit Anilin umfassend die Verfahrensschritte:

a') Einfüllen eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches sowie eines Leitsalzes, in ein Reaktionsgefäß,

b') Zugabe eines Phenols mit einem Oxidationspotential E_{Ox1} in das Reaktionsgefäß,

c') Zugabe eines Anilins mit einem Oxidationspotential E_{Ox2} in das Reaktionsgefäß, wobei gilt:

$$E_{Ox2} > E_{Ox1} \quad \text{und} \quad E_{Ox2} - E_{Ox1} = \Delta E,$$

wobei das Anilin gegenüber dem Phenol im Überschuss zugesetzt wird,

und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch so gewählt ist, dass ΔE im Bereich von 10 mV bis 450 mV liegt,

d') Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,

e') Anlegen einer Spannung an die Elektroden,

f') Kupplung des Phenols und des Anilins.

2. Verfahren nach Anspruch 1,

wobei das Anilin gegenüber dem Phenol mindestens in der doppelten Menge eingesetzt wird.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2,

wobei das Verhältnis von Phenol zu Anilin im Bereich von 1:2 bis 1:4 liegt.

4. Elektrochemisches Verfahren zur Kupplung von Phenol mit Anilin umfassend die Verfahrensschritte:

a'') Einfüllen eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches sowie eines Leitsalzes, in ein Reaktionsgefäß,

b'') Zugabe eines Anilins mit einem Oxidationspotential E_{Ox1} in das Reaktionsgefäß,

c'') Zugabe eines Phenols mit einem Oxidationspotential E_{Ox2} in das Reaktionsgefäß, wobei gilt:

$$E_{Ox2} > E_{Ox1} \quad \text{und} \quad E_{Ox2} - E_{Ox1} = \Delta E,$$

wobei das Phenol gegenüber dem Anilin im Überschuss zugesetzt wird,

und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch so gewählt ist, dass ΔE im Bereich von 10 mV bis 450 mV liegt,

d'') Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,

e'') Anlegen einer Spannung an die Elektroden,

f'') Kupplung des Phenols und des Anilins.

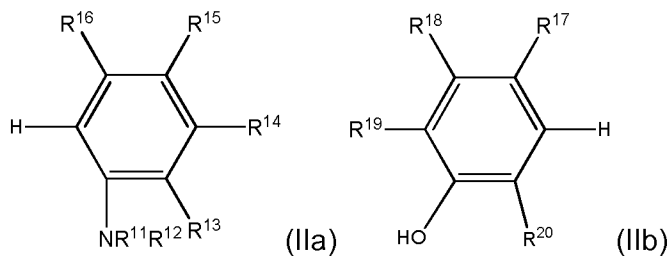
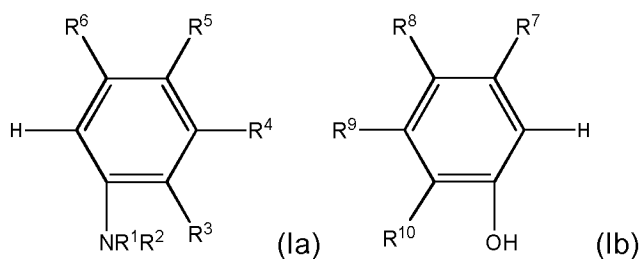
5. Verfahren nach Anspruch 4,
wobei das Phenol gegenüber dem Anilin mindestens in der doppelten Menge eingesetzt wird.

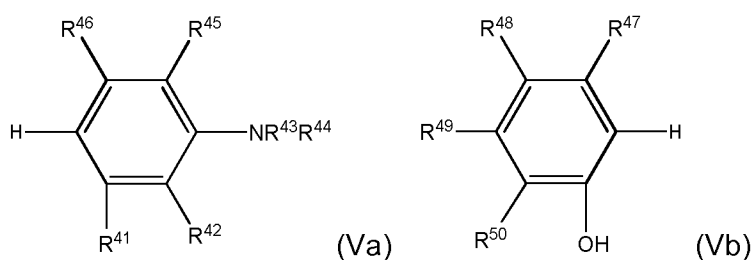
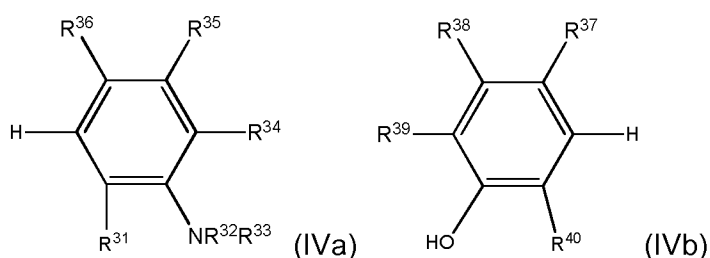
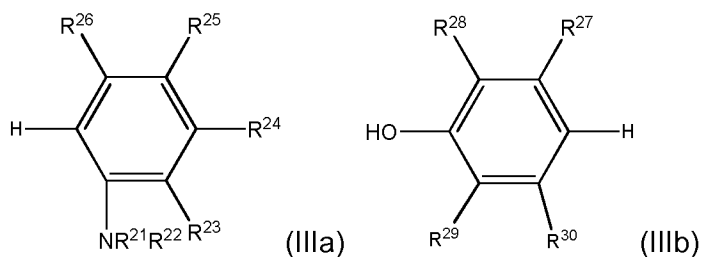
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5,
wobei das Verhältnis von Anilin zu Phenol im Bereich von 1:2 bis 1:4 liegt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch so gewählt ist, dass ΔE im Bereich von 20 mV bis 400 mV liegt,

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
wobei die Reaktionslösung frei von organischen Oxidationsmitteln ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
wobei das Phenol und das Anilin ausgewählt aus: **Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb**:





wobei die Substituenten R¹ bis R⁵⁰ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe von Wasserstoff, Hydroxyl-, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, (C₄-C₁₄)-Aryl, (C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₄-C₁₄)-Aryl-O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryl, (C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, O-(C₄-C₁₄)-Aryl, O-(C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, O-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl, O-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, O-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogene, S-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, S-(C₄-C₁₄)-Aryl, S-(C₄-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, S-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl, S-(C₃-C₁₄)-Heteroaryl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, S-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, S-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-Alkyl, S-(C₃-C₁₂)-Heterocycloalkyl, (C₁-C₁₂)-Acyl, (C₄-C₁₄)-Aroyl, (C₄-C₁₄)-Aroyl-(C₁-C₁₄)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Heteroaroyl, (C₁-C₁₄)-Dialkylphosphoryl, (C₄-C₁₄)-Diarylphosphoryl, (C₃-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkylsulfonyl,

(C₄-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl-(C₄-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₃-C₁₂)-Heteroarylsulfonyl, (C=O)O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, (C=O)O-(C₁-C₁₂)-Heteroalkyl, (C=O)O-(C₄-C₁₄)-Aryl, wobei die genannten Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen optional ein oder mehrfach substituiert sind, und hierbei sind folgende Kombinationen möglich:

Anilin	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va
Phenol	Ib	IIb	IIIb	IVb	Vb