



(11)

EP 3 489 392 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
29.05.2019 Patentblatt 2019/22

(51) Int Cl.:
C25B 3/10 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **17203780.6**

(22) Anmeldetag: **27.11.2017**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
BA ME
Benannte Validierungsstaaten:
MA MD

- **FRONTANA-URIBE, Bernardo Antonio**
52149 Metepec,
Estado de Mexico (MX)
- **WIEBE, Anton**
56567 Neuwied (DE)
- **LIPS, Sebastian**
55595 Hüffelsheim (DE)
- **FRANKE, Robert**
45772 Marl (DE)

(71) Anmelder: **Evonik Degussa GmbH**
45128 Essen (DE)

Bemerkungen:

Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 137(2)
EPÜ.

(72) Erfinder:
• **WALDVOGEL, Siegfried**
55435 Gau-Algesheim (DE)

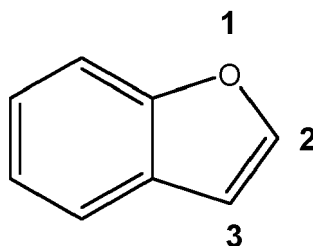
(54) **VERFAHREN ZUR ELEKTROCHEMISCHEN KUPPLUNG VON PHENOL MIT BENZOFURAN AN
POSITION 2 UND ANSCHLIESSENDER UMLAGERUNG ZUM 3-PHENYL-BENZOFURAN
UNTER AUSTAUSCH DER SUBSTITUENTEN**

(57) Verfahren zur elektrochemischen Kupplung von Phenol mit Benzofuran an Position 2 und anschließender Umlagerung zum 3-Phenyl-benzofuran unter Austausch der Substituenten.

EP 3 489 392 A1

Beschreibung

[0001] Die folgende Erfindung betrifft ein Verfahren zur elektrochemischen Kupplung von Phenol mit Benzofuran an Position 2 und anschließender Umlagerung zum 3-Phenyl-benzofuran unter Austausch der Substituenten.



[0002] Unter "Austausch" der Substituenten ist in Zusammenhang mit dieser Erfindung zu verstehen, dass sich die Substituenten, welche sich an dem Edukt-Phenol befinden, nach der Umsetzung am Sechsring des Benzofurans zu finden sind. Und die Substituenten, welche sich am Sechsring des Edukt-Benzofurans befinden, sind nach der Umsetzung am Phenyl-Rest zu finden.

[0003] Die elektrochemische Kupplung an sich erfolgt an der Position 2 des Benzofurans. Durch die anschließende Umlagerung resultiert ein 3-Phenyl-benzofuran.

[0004] Die Aufgabe der folgenden Erfindung bestand darin, ein Verfahren bereitzustellen, mit welchem Phenol mit Benzofuran an Position 2 gekuppelt werden kann und hierbei ein Austausch der Substituenten erfolgt.

[0005] Die Aufgabe wird gelöst durch ein erfindungsgemäßes Verfahren.

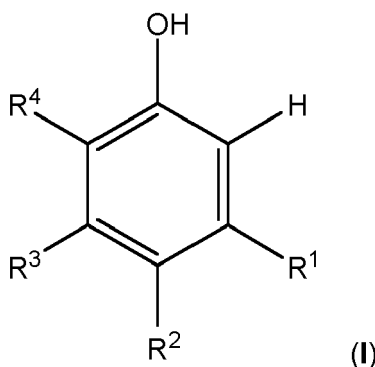
[0006] Verfahren zur elektrochemischen Kupplung von Phenol mit Benzofuran an Position 2 unter Austausch der Substituenten umfassend die Verfahrensschritte:

- a) Einfüllen von 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol in ein Reaktionsgefäß,
- b) Zugabe eines Phenols, welches in ortho-Position ein Wasserstoff aufweist,
- c) Zugabe eines Benzofurans, welches in Position 2 ein Wasserstoff aufweist,
- d) Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,
- e) Anlegen einer Spannung an die Elektroden,
- f) Kupplung der ortho-Position des Phenols aus b) mit der Position 2 des Benzofurans aus c),
- g) Umlagerung unter Austausch der Substituenten.

[0007] In einer Variante des Verfahrens wird das Benzofuran gegenüber dem Phenol mindestens in der doppelten Menge eingesetzt.

[0008] In einer Variante des Verfahrens liegt das Verhältnis von Benzofuran zu Phenol im Bereich von 2:1 bis 4:1.

[0009] In einer Variante des Verfahrens weist das Phenol eine Struktur der allgemeinen Formel (I) auf:



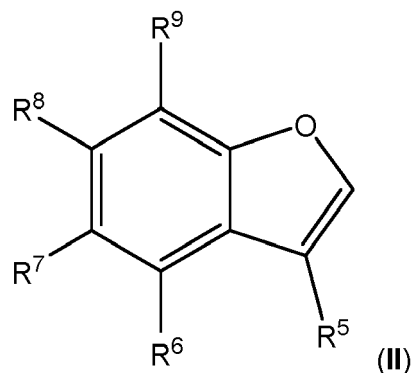
wobei die Substituenten R^1 bis R^4 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, $-(C_1-C_{12})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_{12})$ -Alkyl, Halogen.

[0010] In einer Variante des Verfahrens sind die Substituenten R^1 bis R^4 unabhängig voneinander ausgewählt aus:

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl.

[0011] In einer Variante des Verfahrens weist das Benzofuran eine Struktur der allgemeinen Formel (II) auf:



wobei R⁵ ausgewählt ist aus: -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogen, und die Substituenten R⁶ bis R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogen.

[0012] In einer Variante des Verfahrens sind die Substituenten R⁶ bis R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt aus:

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl.

[0013] In einer Variante des Verfahrens ist R⁵ ausgewählt aus: -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl.

[0014] In einer Variante des Verfahrens stehen die Substituenten R⁶ bis R⁹ für -H.

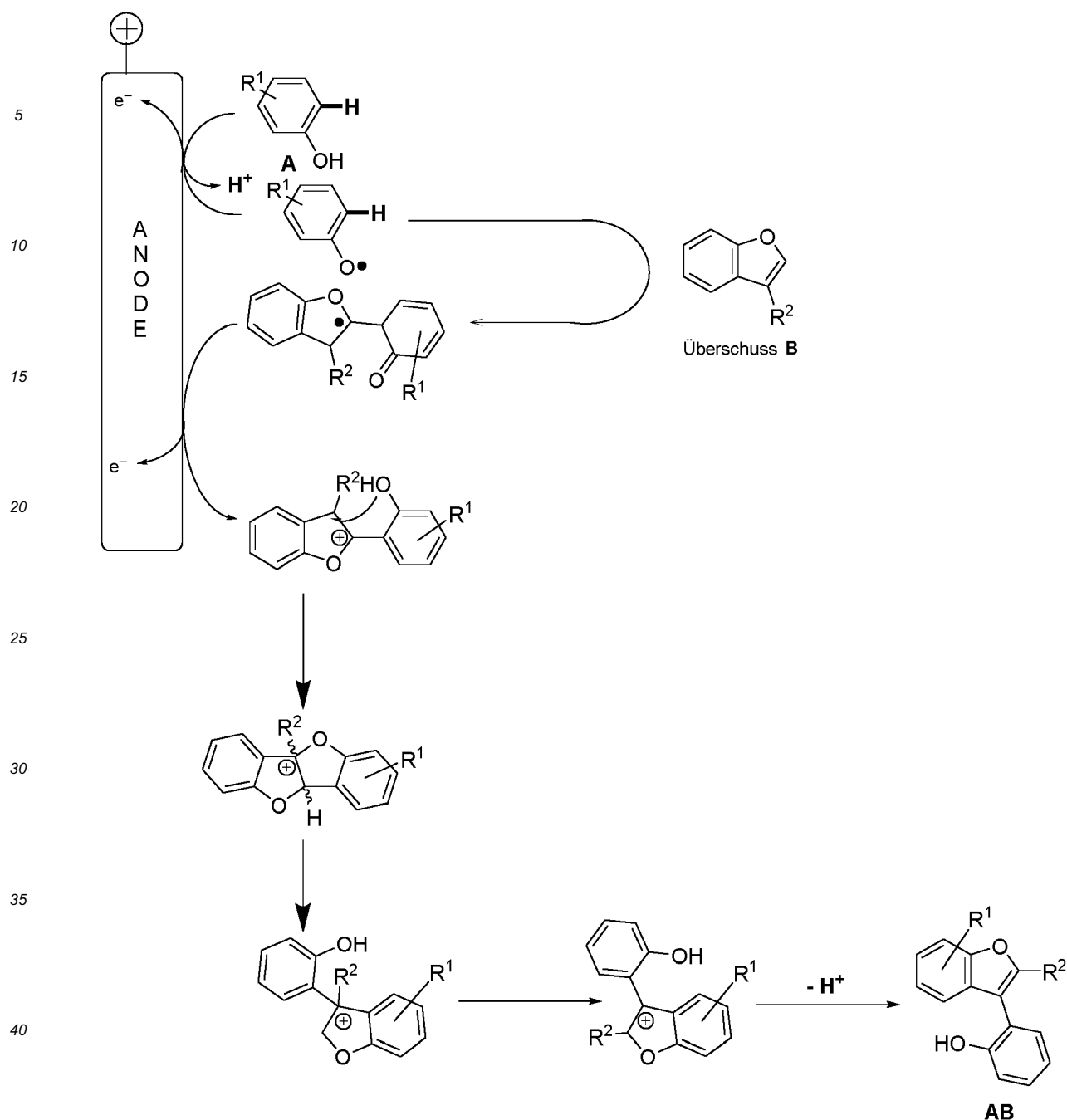
[0015] Alkyl steht für einen nicht verzweigten oder verzweigten aliphatischen Rest.

[0016] 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.

Bevorzugt ist Bor-dotierter Diamant (BDD).

[0017] Die Elektrolyse wird in den üblichen, dem Fachmann bekannten Elektrolysezellen durchgeführt.

[0018] Die ablaufende Reaktionsfolge ist in dem folgenden Schema dargestellt:



[0019] In 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol (HFIP) erfolgt die selektive Oxidation des Phenols **A**. Diese ist durch die hohe Reaktivität der gebildeten Radikalspezies in der Lage nukleophil vom Benzofuran **B** angegriffen zu werden. Die elektrochemische Kupplung an sich erfolgt an der Position 2 des Benzofurans. Durch die anschließende Umlagerung resultiert ein 3-Phenyl-benzofuran.

[0020] Der im Reaktionsschema als R^2 bezeichnete Rest wandert durch die Umlagerung von Position 3 des alten Benzofurans (Edukt-Benzofurans) an Position 2 des neuen Benzofurans.

[0021] Des Weiteren erfolgt ein "Austausch" der Substituenten. Die Substituenten, welche sich an dem Edukt-Phenol befinden, sind nach der Umsetzung am Sechsring des neuen Benzofurans zu finden. Und die Substituenten, welche sich am Sechsring des Edukt-Benzofurans befinden, sind nach der Umsetzung am Phenyl-Rest zu finden.

[0022] Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit gelungen, die Substituenten von zwei aromatischen Systemen auszutauschen, ohne dass hierbei die Bindungen zwischen den Aromaten und Substituenten gebrochen werden müssen.

[0023] Im Folgenden wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

Elektrochemische Kupplung in einer Becherglaszelle

[0024] Die Unterschusskomponente **A** wird mit einem 3-fachen Überschuss des Kupplungspartners **B** in 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) in einer Becherglaszelle umgesetzt. Als Leitsalz wird Tributylmethylammoniummethylsulfat (MTBS) mit einer Konzentration von 0.09 M verwendet. Die Elektrolyse erfolgt galvanostatisch. Verdampfendes HFIP wird mit Hilfe eines Dimrothkühlers redestilliert und der Elektrolyse zugeführt. Nach Ende der Elektrolyse wird der Zellinhalt in einen 100 mL Rundhalskolben überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer bei 50 °C, 70-200 mbar entfernt. Mineralisationsprodukte sowie das enthaltene Leitsalz werden durch Elution mittels Ethylacetat:Cyclohexan über Kieselgel 60 abgetrennt.

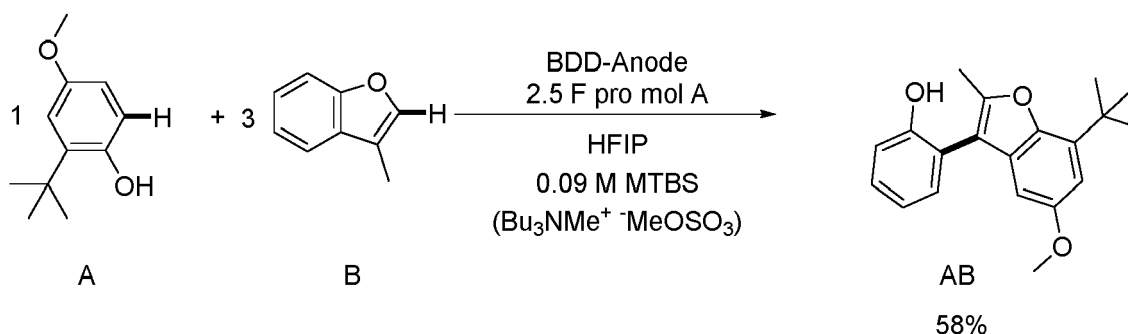
Elektrodenmaterial:

Anode: Bor-dotierter Diamant (BDD)

Elektrolysebedingungen:

Temperatur: 50 °C

Ladungsmenge: 2.5 F bezogen auf die Unterschusskomponente



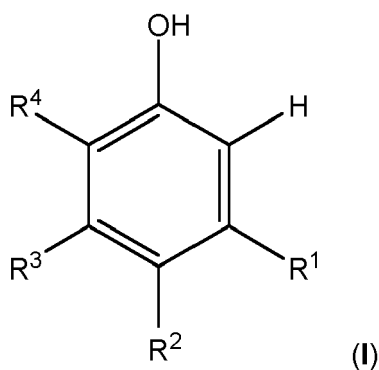
[0025] Wie der Versuch zeigt, wird die Aufgabe durch ein erfindungsgemäßes Verfahren gelöst.

Patentansprüche

1. Verfahren zur elektrochemischen Kupplung von Phenol mit Benzofuran an Position 2 unter Austausch der Substituenten umfassend die Verfahrensschritte:
 - a) Einfüllen von 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol in ein Reaktionsgefäß,
 - b) Zugabe eines Phenols, welches in ortho-Position ein Wasserstoff aufweist,
 - c) Zugabe eines Benzofurans, welches in Position 2 ein Wasserstoff aufweist,
 - d) Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,
 - e) Anlegen einer Spannung an die Elektroden,
 - f) Kupplung der ortho-Position des Phenols aus b) mit der Position 2 des Benzofurans aus c),
 - g) Umlagerung unter Austausch der Substituenten.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Benzofuran gegenüber dem Phenol mindestens in der doppelten Menge eingesetzt wird.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei das Verhältnis von Benzofuran zu Phenol im Bereich von 2:1 bis 4:1 liegt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Phenol eine Struktur der allgemeinen Formel (I) aufweist:

5

10



wobei die Substituenten R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

15

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogen.

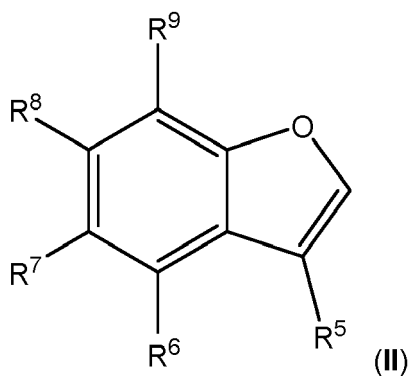
5. Verfahren nach Anspruch 4,
wobei die Substituenten R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

20

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
wobei das Benzofuran eine Struktur der allgemeinen Formel (II) aufweist:

25



30

35

wobei R⁵ ausgewählt ist aus: -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogen,
und die Substituenten R⁶ bis R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

40

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogen.

7. Verfahren nach Anspruch 6,
wobei die Substituenten R⁶ bis R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

45

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7,
wobei die Substituenten R⁶ bis R⁹ für -H stehen.

50

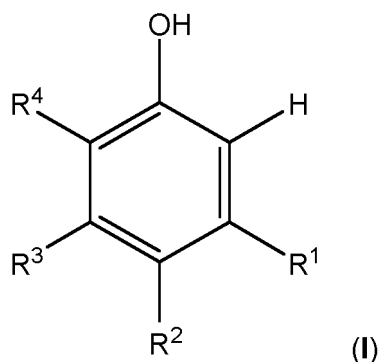
Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 137(2) EPÜ.

1. Verfahren zur elektrochemischen Kupplung von Phenol mit Benzofuran an Position 3 unter Austausch der Substituenten umfassend die Verfahrensschritte:

55

a) Einfüllen von 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol in ein Reaktionsgefäß,

b) Zugabe eines Phenols,
wobei das Phenol eine Struktur der allgemeinen Formel (I) aufweist:



wobei die Substituenten R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl,

c) Zugabe eines Benzofurans, welches in Position 3 ein Wasserstoff aufweist,

d) Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,

e) Anlegen einer Spannung an die Elektroden,

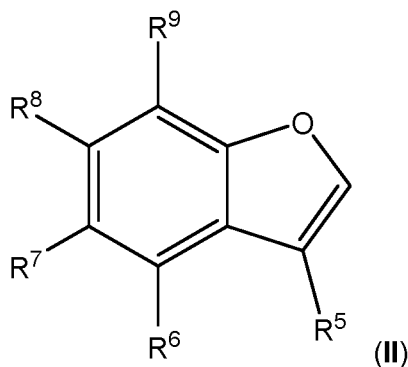
f) Kupplung der ortho-Position des Phenols aus b) mit der Position 3 des Benzofurans aus c),

g) Umlagerung unter Austausch der Substituenten.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
wobei das Benzofuran gegenüber dem Phenol mindestens in der doppelten Menge eingesetzt wird.

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

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
wobei das Benzofuran eine Struktur der allgemeinen Formel (II) aufweist:



wobei R⁵ ausgewählt ist aus: -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogen,

und die Substituenten R⁶ bis R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus: -H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Halogen.

5. Verfahren nach Anspruch 4,
wobei die Substituenten R⁶ bis R⁹ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus: -H, -(C₁-C₁₂)-Alkyl, -O-(C₁-C₁₂)-Alkyl.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5,
wobei die Substituenten R⁶ bis R⁹ für -H stehen.



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
EP 17 20 3780

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
A	WO 2010/139685 A1 (BASF SE [DE]; FISCHER ANDREAS [DE]; MALKOWSKY ITAMAR MICHAEL [DE]; STE) 9. Dezember 2010 (2010-12-09) * Seite 4, Zeile 20 - Seite 5, Zeile 18; Ansprüche 1-7 *	1-8	INV. C25B3/10
A	DE 10 2015 215997 A1 (EVONIK DEGUSSA GMBH [DE]) 23. Februar 2017 (2017-02-23) * Ansprüche 5-9, 11 *	1-8	
A	B. ELSLER ET AL: "Synthesis of iodobiaryls and dibenzofurans by direct coupling at BDD anodes", FARADAY DISCUSSIONS, Bd. 172, 1. Januar 2014 (2014-01-01), Seiten 413-420, XP055475094, GB ISSN: 1359-6640, DOI: 10.1039/C4FD00049H * Experimental; Abbildungen 2, 4 *	1-8	
A	HUI DING ET AL: "Electrolytic Macrocyclizations: Scalable Synthesis of a Diazonamide-Based Drug Development Candidate", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, Bd. 54, Nr. 16, 26. Februar 2015 (2015-02-26), Seiten 4818-4822, XP055475105, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201411663 * Abbildungen 2, 3 *	1-8	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) C25B
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 18. Mai 2018	Prüfer Ritter, Thomas
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 17 20 3780

5 In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18-05-2018

10	Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
15	WO 2010139685 A1	09-12-2010	CN 102459706 A	16-05-2012
			EP 2438214 A1	11-04-2012
			JP 5705216 B2	22-04-2015
			JP 2012528938 A	15-11-2012
			US 2012080320 A1	05-04-2012
			WO 2010139685 A1	09-12-2010
20	DE 102015215997 A1	23-02-2017	KEINE	
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82