

# Elektroorganische Synthese und Bioelektrochemie

Klaus-Michael Mangold

Karl-Winnacker-Institut der DECHEMA e.V.

## Elektroorganische Synthese

- Elektrochemische Reaktionstechnik
- Elektrosynthese an Anode und Kathode (paired electrosynthesis)
- Beispiele industrieller Prozesse
- Elektrochemische Reaktionsmechanismen

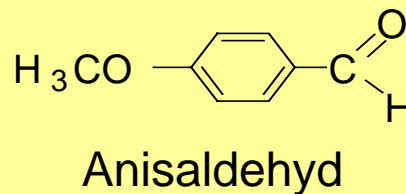
## Bioelektrochemie

- elektrochemische Substrat-Herstellung
- elektrochemische Cofaktor-Regenerierung
- direkter Elektronentransfer Elektrode-Enzym

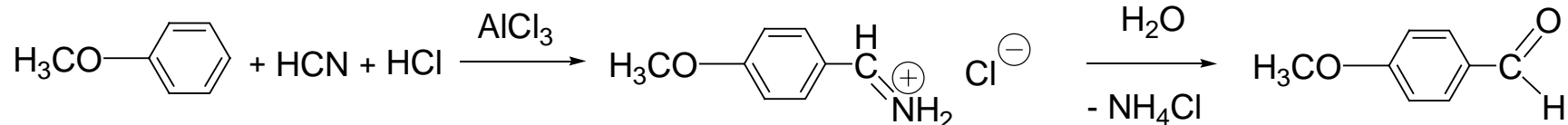


# Vergleich elektrochemischer und chemischer, organischer Synthesen

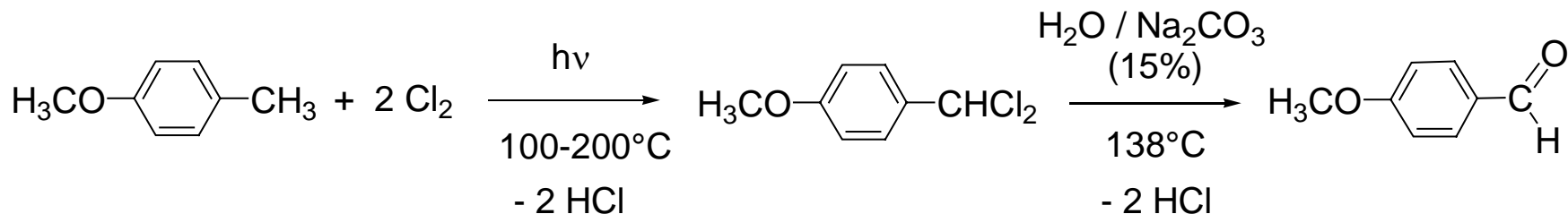
**Zielmolekül:**



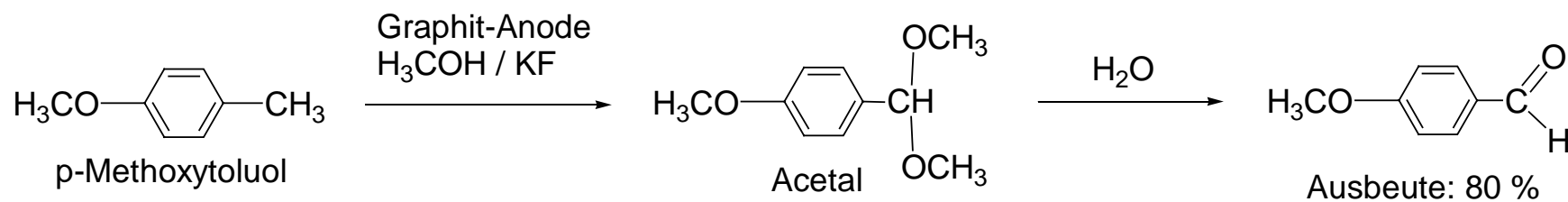
## Chemische Synthesen



## Gattermann'sche Blausäure-Methode



## Elektrochemische Synthese



# Elektrochemische Reaktionstechnik

## Vorteile

- Steuerung der Selektivität durch Kontrolle des Elektroden-Potentials  
**Einschränkung:** *Bildung reaktiver Zwischenprodukte mit geringer Selektivität*
- Steuerung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Kontrolle der Stromdichte
- zusätzliche Synthese-Parameter: Elektroden-Material und Elektrolyt-Zusammensetzung
- milde Reaktionsbedingungen (Druck, Temperatur)
- keine zusätzlichen Chemikalien erforderlich (Green Chemistry)

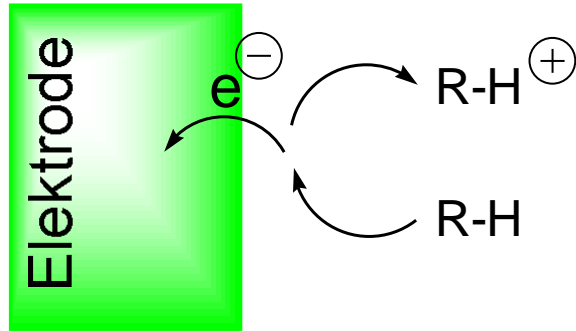
## Nachteile

- Spezielle Reaktoren erforderlich (technische Elektrolyse-Zellen)
- heterogene Reaktion an der Grenzfläche Elektrode/Elektrolyt (Raum-Zeit-Ausbeute)
- Zugabe von Leitsalz erforderlich
- zusätzliche Schulung des Personals
- Nebenprodukte an der Gegenelektrode
- Investitions- und Betriebs-Kosten

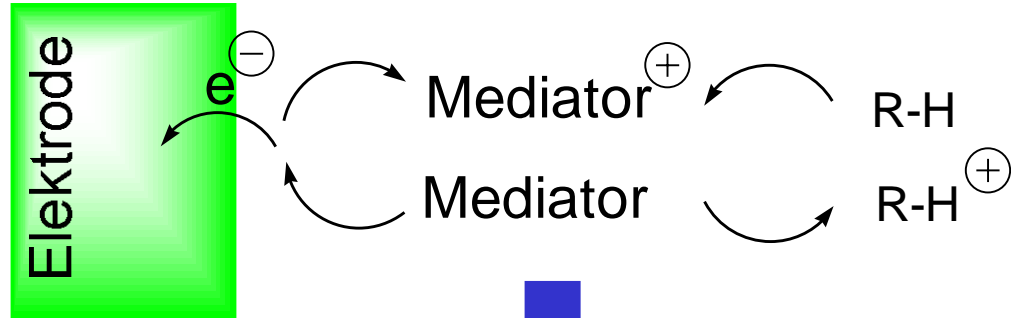


# Elektrochemische Reaktionstechnik

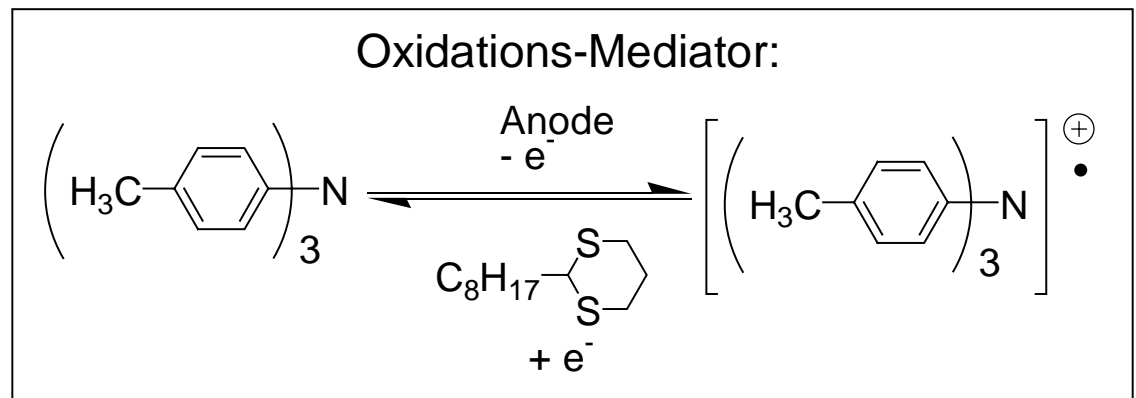
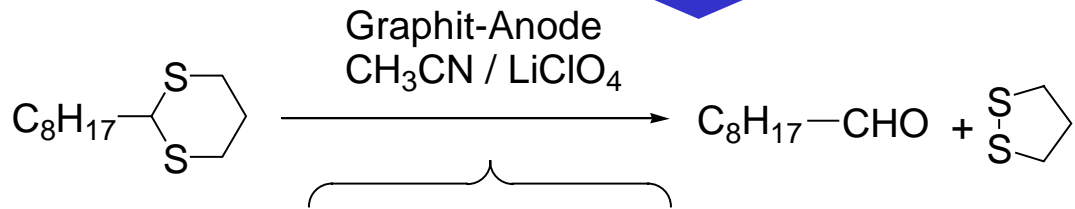
Direkte Umsetzung an der Elektrode



Indirekte Umsetzung mit Mediator



Beispiel:  
C-S-Bindungsspaltung  
eines 1,3-Dithianes

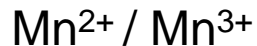
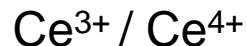


# Elektrochemische Reaktionstechnik

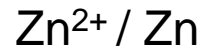
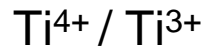
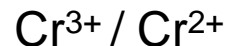
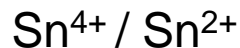
## Indirekte Umsetzung mit Mediator

### Beispiele für Mediatoren:

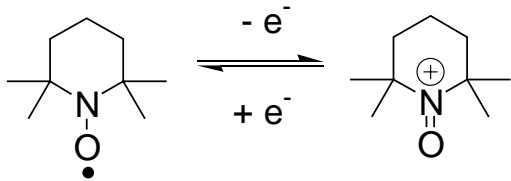
#### Oxidation



#### Reduktion



2,2,6,6-Tetramethyl-  
piperidiny1-1-oxyl-Radikal  
**TEMPO**



### Verfahrenstechnische Varianten:

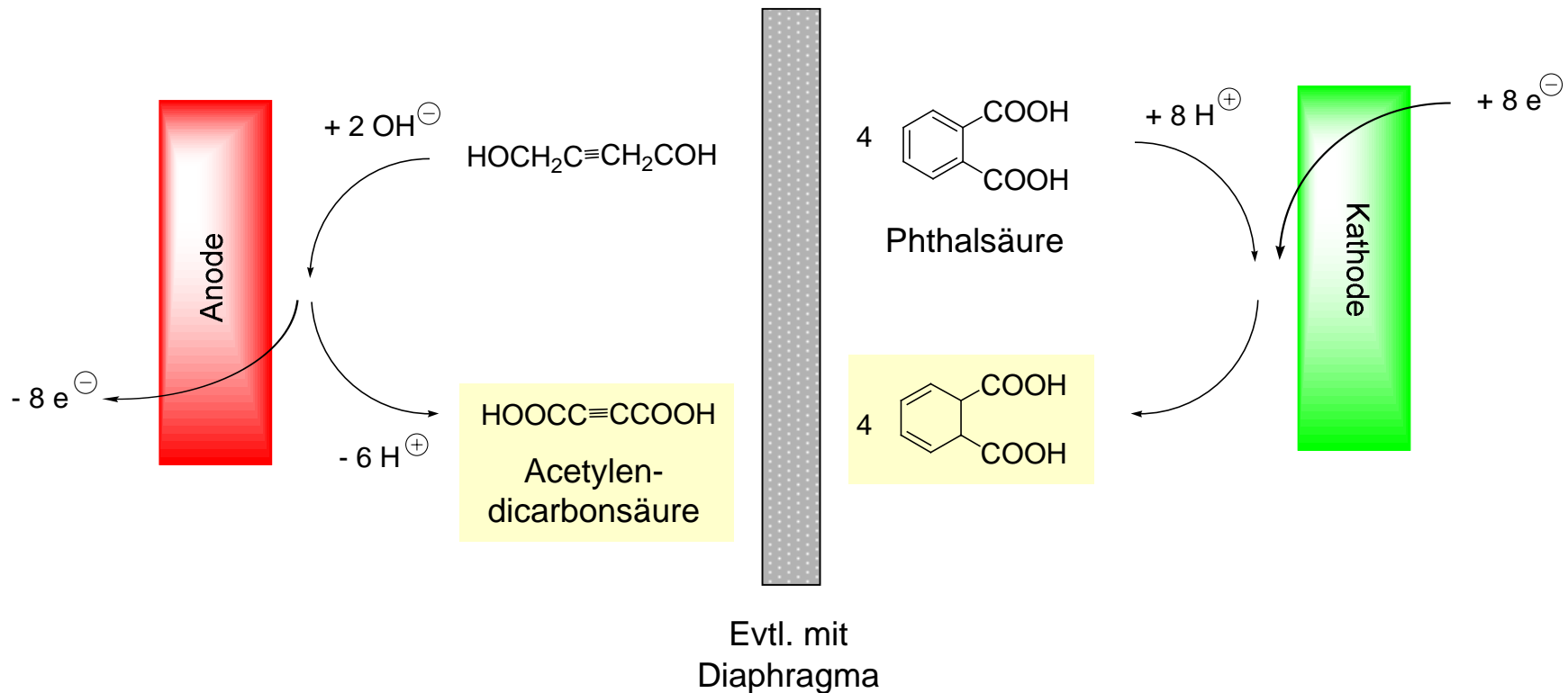
**in cell** Edukt und Mediator zusammen  
in einem elektrochemischen  
Reaktor.

**ex cell** Edukt und Mediator reagieren  
in einem chemischen Reaktor  
miteinander;  
Mediator wird in einem  
separaten elektrochemischen  
Reaktor regeneriert.



# Elektrosynthese an Anode und Kathode

## „Paired Electrosynthesis“

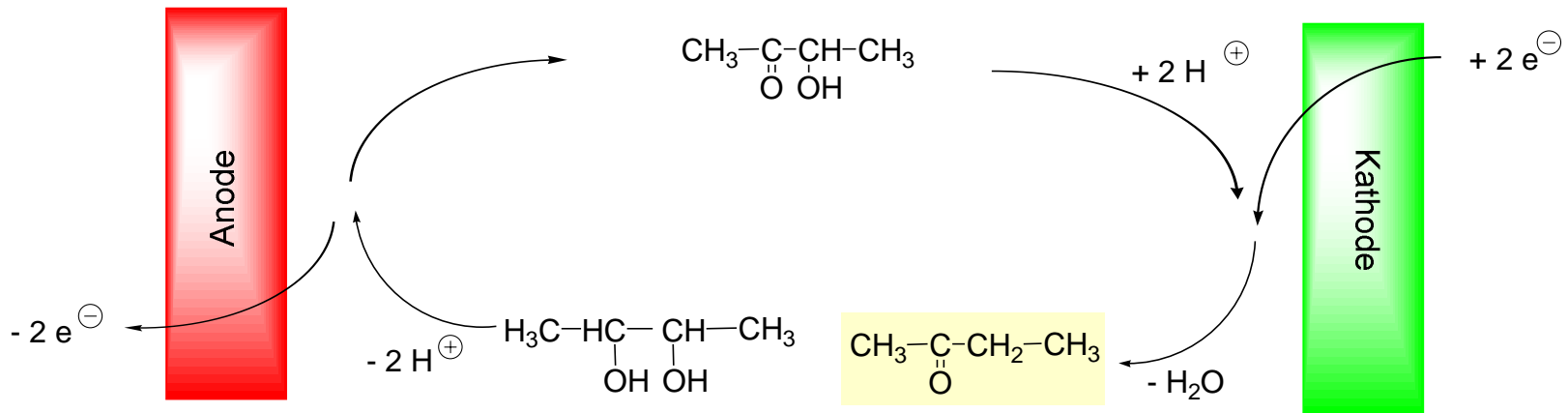
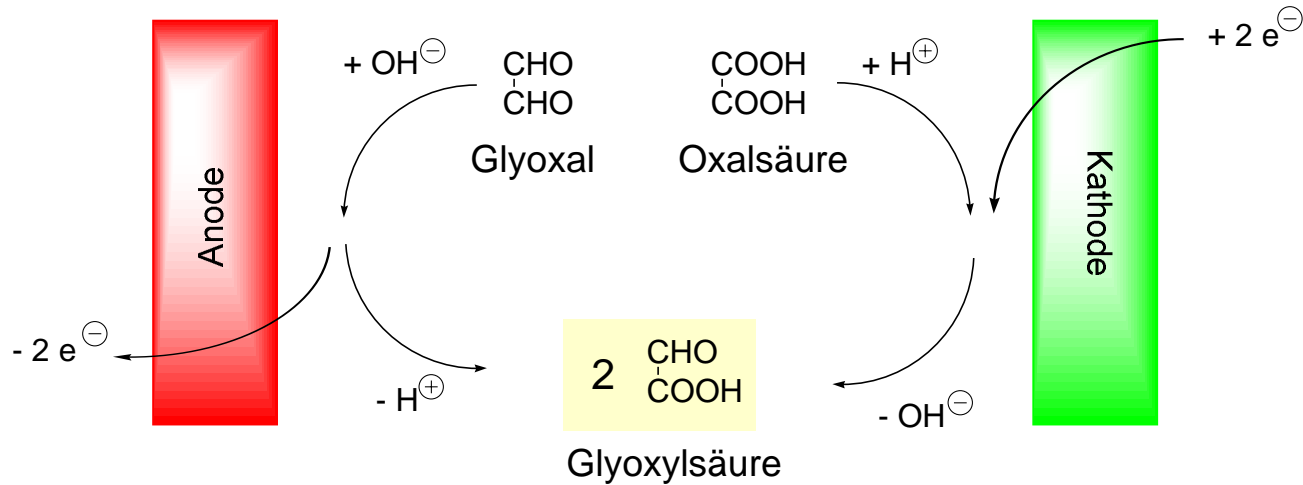


Vorteil: Auch an der **Gegenelektrode** entstehen Produkte mit Wertschöpfung.

Ansonsten: Gegenelektrode als **Kathode**: Wasserstoff-Entwicklung oder Sauerstoff-Reduktion;  
Gegenelektrode als **Anode**: Sauerstoff-Entwicklung oder Oxidation von Ameisen- oder Oxalsäure zu  $\text{CO}_2$  oder Opfer-Anoden)

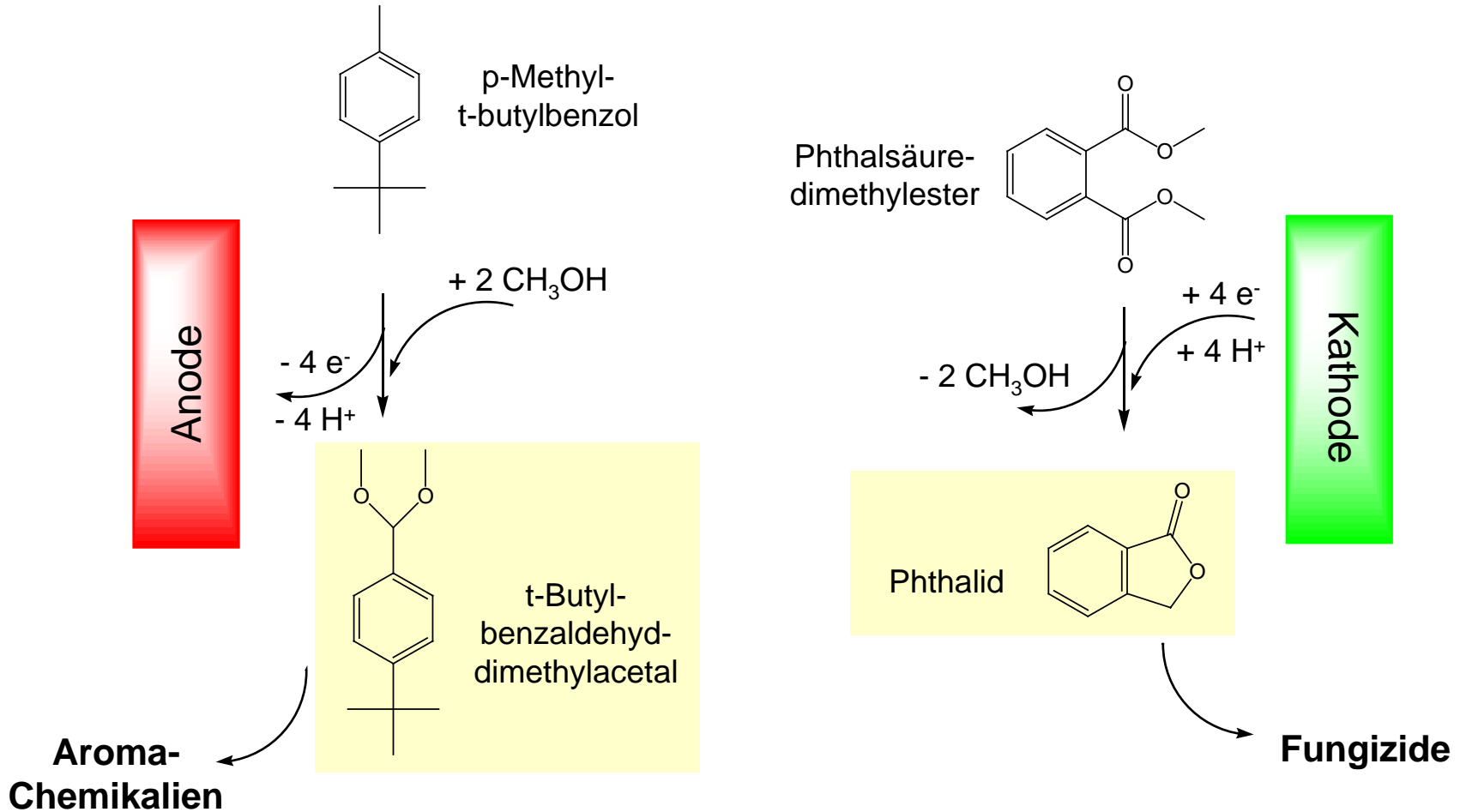
# Elektrosynthese an Anode und Kathode

## Beispiele



# Elektrosynthese an Anode und Kathode

Beispiel eines industriellen Prozesses (BASF 1998)



Elektroden: Graphit, Elektrolyt: CH<sub>3</sub>OH, MeBu<sub>3</sub>NMeOSO<sub>3</sub>

H. Hannebaum, H. Pütter, *Chemie in unserer Zeit*, 1999, 33, 373.





## Beispiele industrieller Prozesse

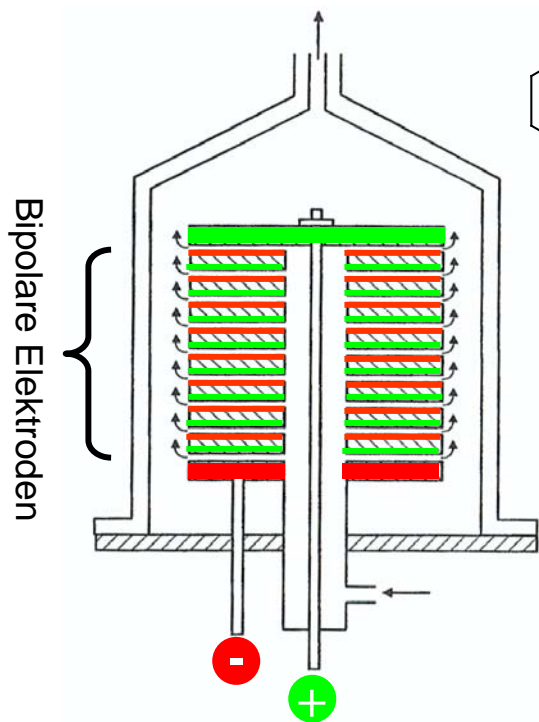
Edukt	Produkt	Produktion (tato)
Acrylnitril	Adiponitril	300.000
Phthalsäure	1,2-Dihydrophthalsäure	600
Pyridin	Piperidin	100 - 500
2-Methylindol	2-Methyldihydroindol	120
3-Hydroxybenzoesäure	3-Hydroxybenzylalkohol	100
Montan-Wachs	gebleichtes Montan-Wachs	11.000
4-Methoxytoluol	Anisaldehyd	3.500
Glucose	Calziumgluconat	1.000
Anthracen	Anthrachinon	100 – 1.000
Furan	2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran	100

H. Pütter, *Industrial Electroorganic Chemistry*, in: H. Lund, O. Hammerich (Hg.), *Organic Electrochemistry*, M. Dekker, N.Y., (2000) 1259.

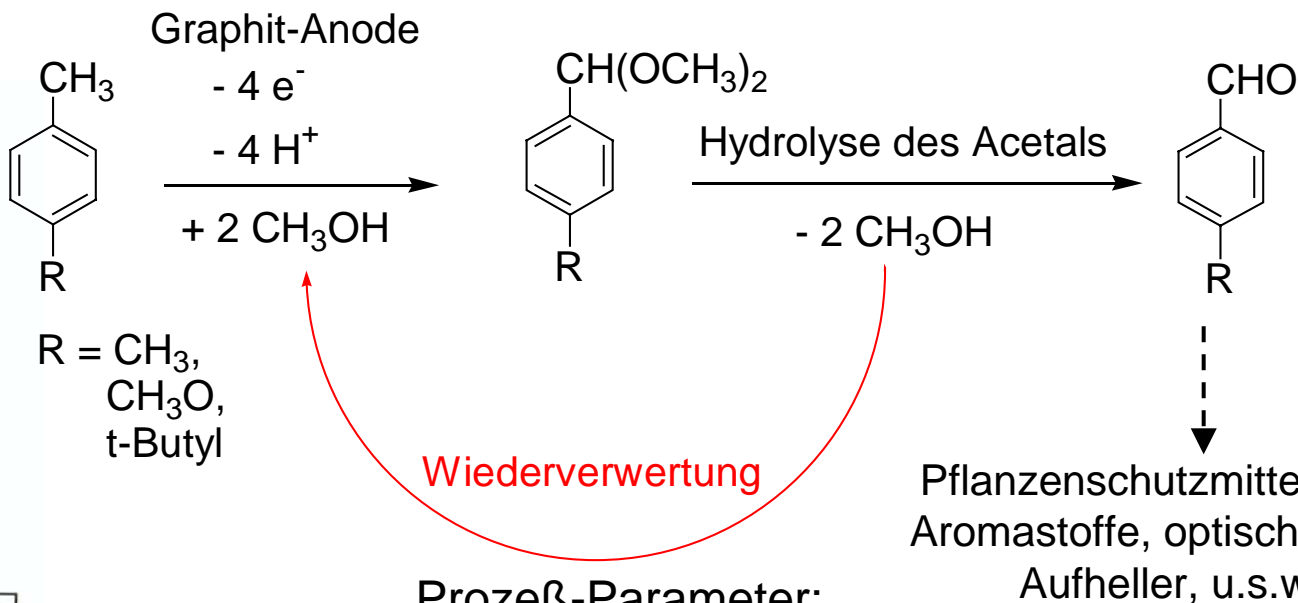


# Beispiele industrieller Prozesse

## Anodische Methoxylierung (BASF)



Kapillar-Spalt-Zelle



### Prozeß-Parameter:

Elektroden: bipolare Graphit-Scheiben

Elektrodenabstand: 1-2 mm

Elektrolyt-Konzentration: 0,3-3% (KF oder Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>)

Stromdichte: 300-500 A/m<sup>2</sup>

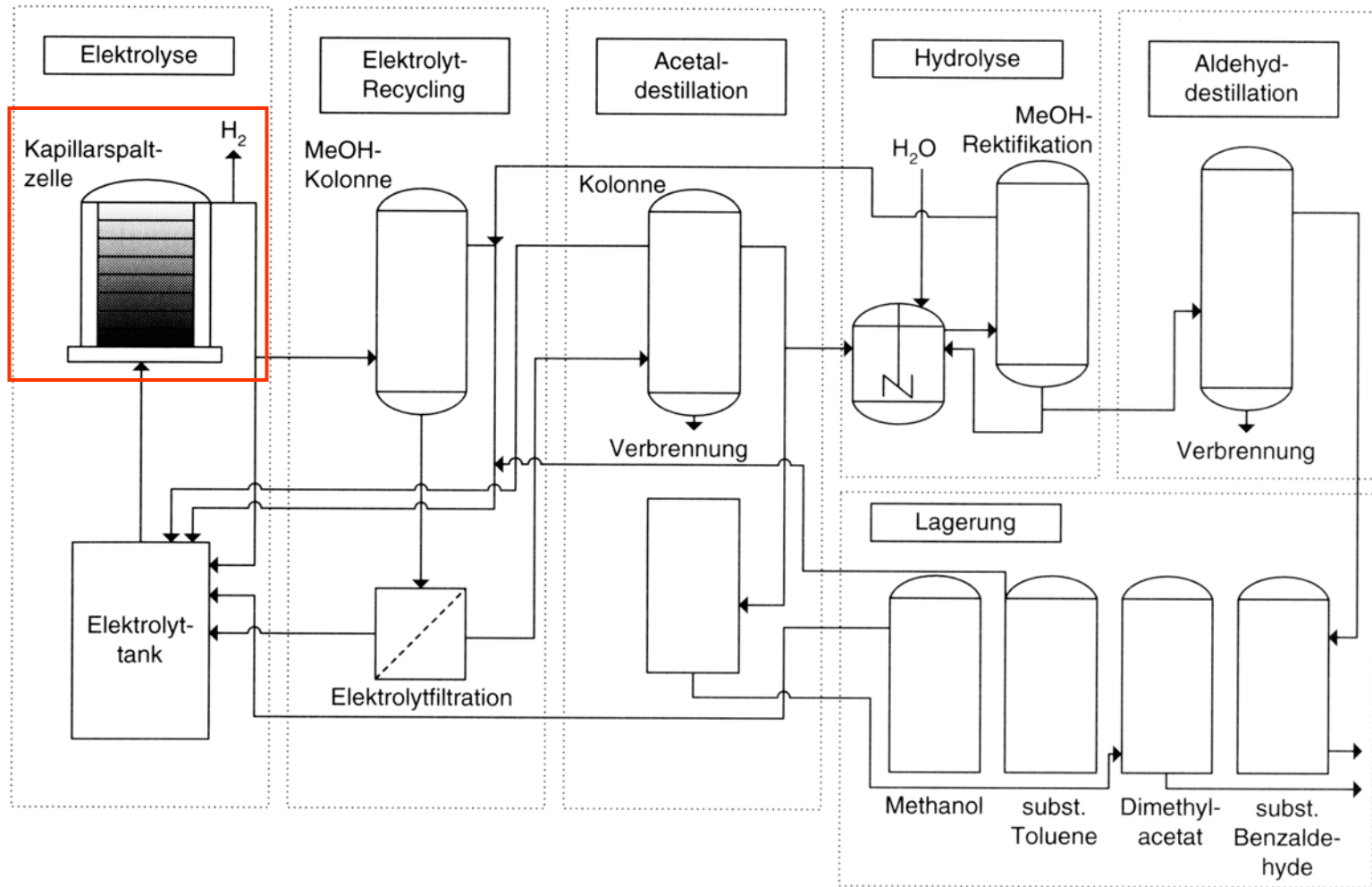
Temperatur: 40-50°C

Ausbeute: > 80%

Lösungsmittel: Methanol

# Beispiele industrieller Prozesse

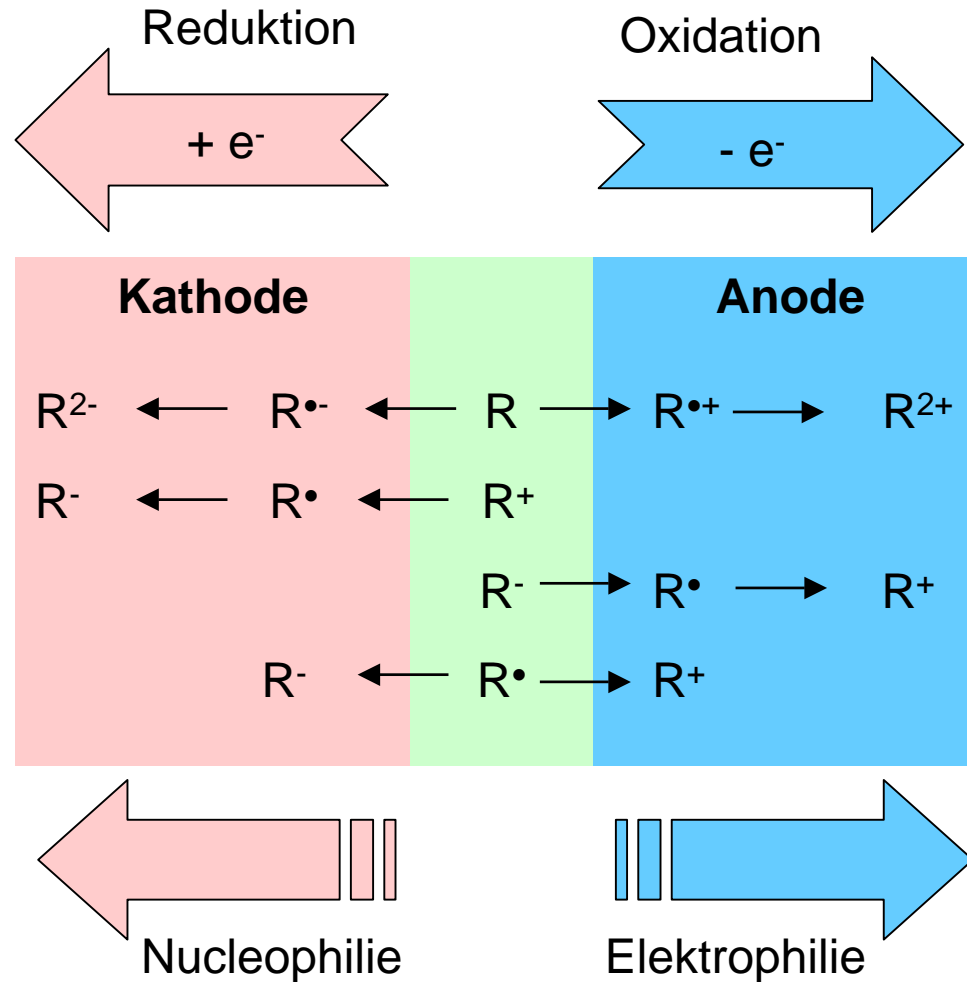
## Anodische Methoxylierung – Verfahrensfliessbild



# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

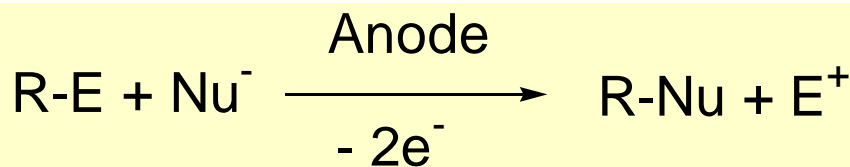
Elektrochemisch zugängliche Zwischenprodukte

## Redox-Umpolung



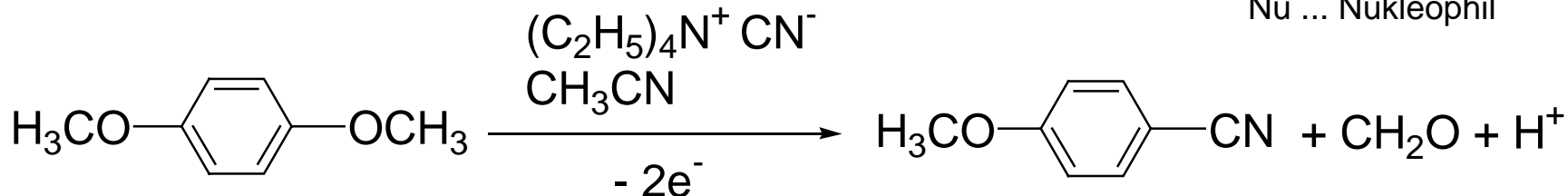
# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Substitution an der **Anode**

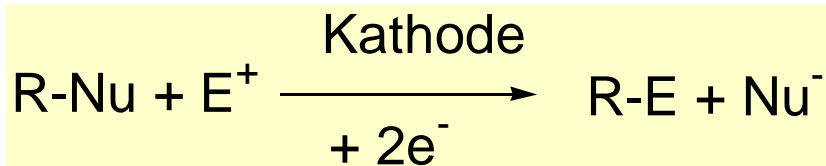


Beispiel: p-Methoxybenzonitril aus 1,4-Dimethoxybenzol

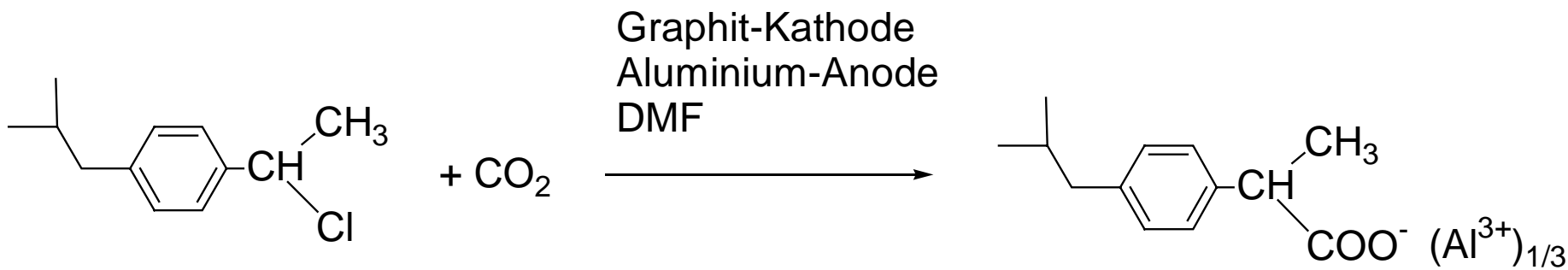
E ... Elektrophil  
Nu ... Nukleophil



## Elektrochemische Substitution an der **Kathode**



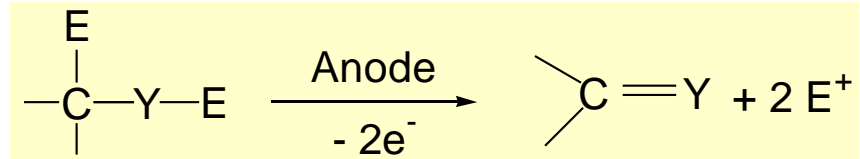
Beispiel: Arylpropionsäure durch reduktive Dehalogenierung



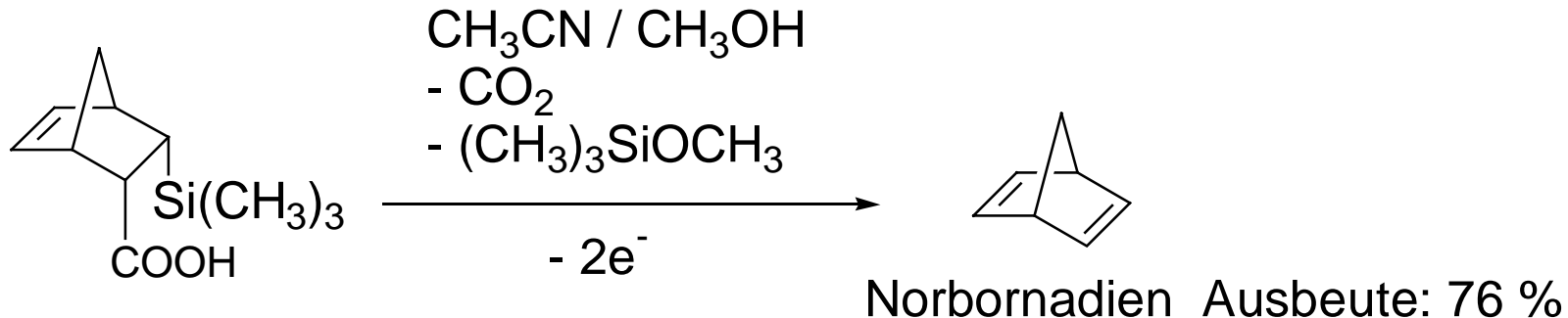


# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

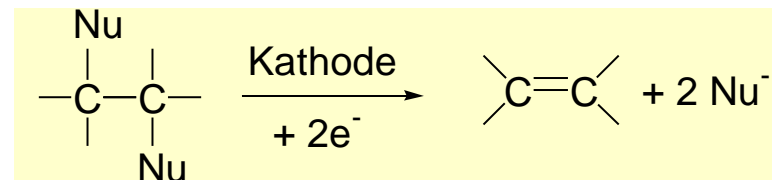
## Elektrochemische Eliminierung an der **Anode**



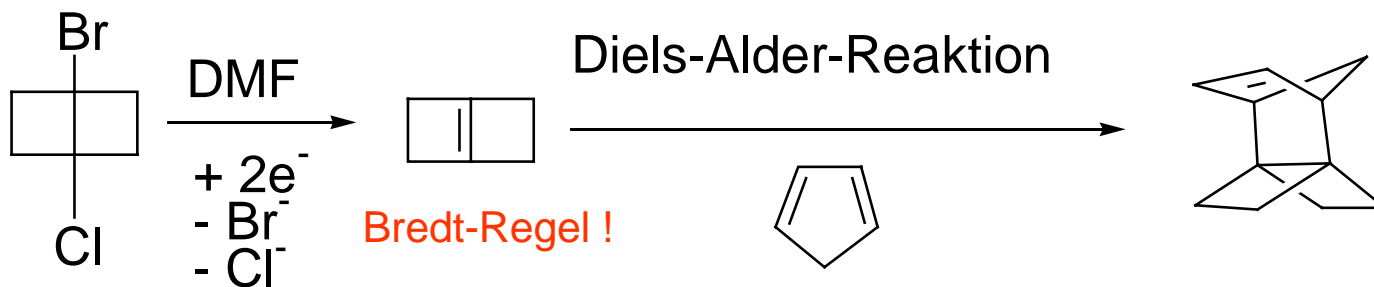
Beispiel: Decarboxylierung und Desilylierung



## Elektrochemische Eliminierung an der **Kathode**



Beispiel: Dehalogenierung eines bicyclischen Alkans







# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Kupplung an der **Anode**

### Reaktionsbedingungen

Kolbe-Reaktion (2. Ordnung)

Platin-Anode (glatte Oberfläche)

hohe Stromdichte

Elektronenakzeptor in  $\alpha$ -Position

keine Fremdionen

saures Medium

Hofer-Moest-Reaktion (1. Ordnung)

Graphit-Anode (rauhe Oberfläche)

geringe Stromdichte

Elektronendonator in  $\alpha$ -Position

Salzzusatz

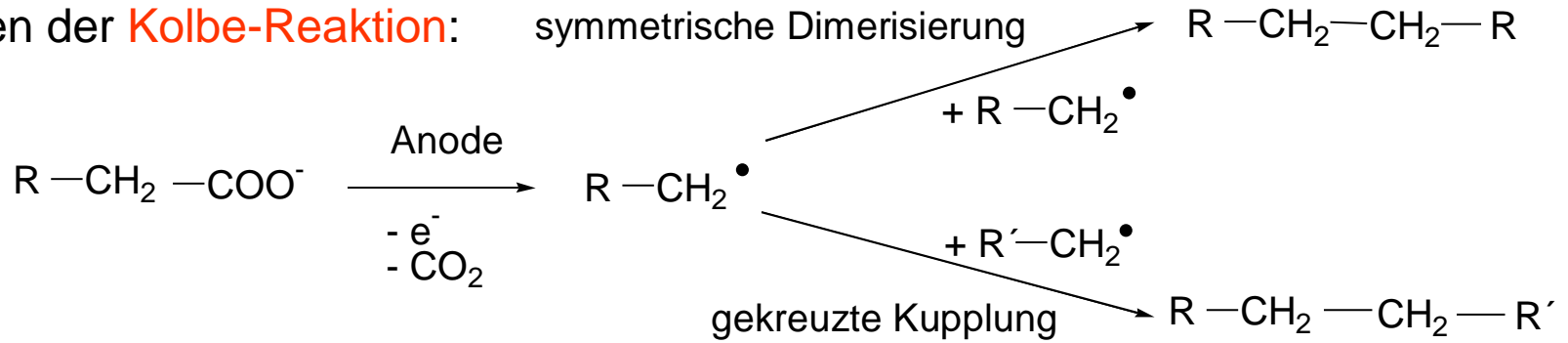
basisches Medium



# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

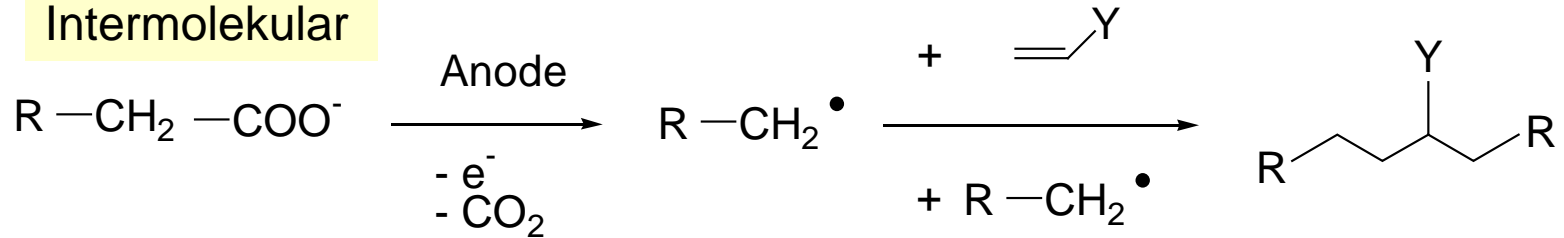
## Elektrochemische Kupplung an der Anode

Varianten der **Kolbe-Reaktion**:

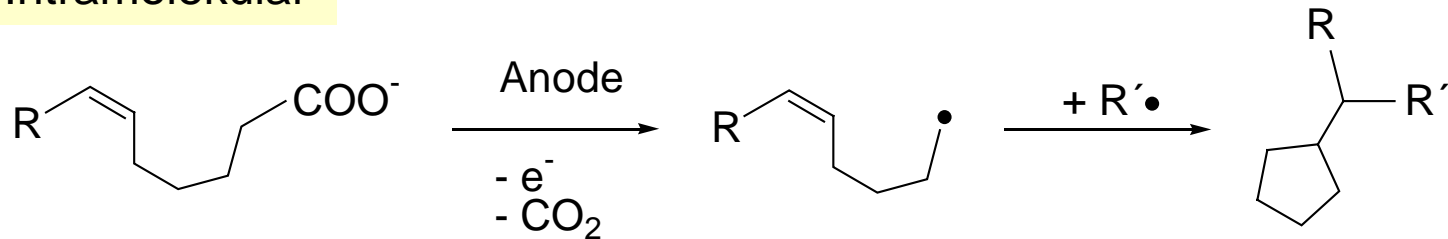


Addition an Doppelbindungen

Intermolekular



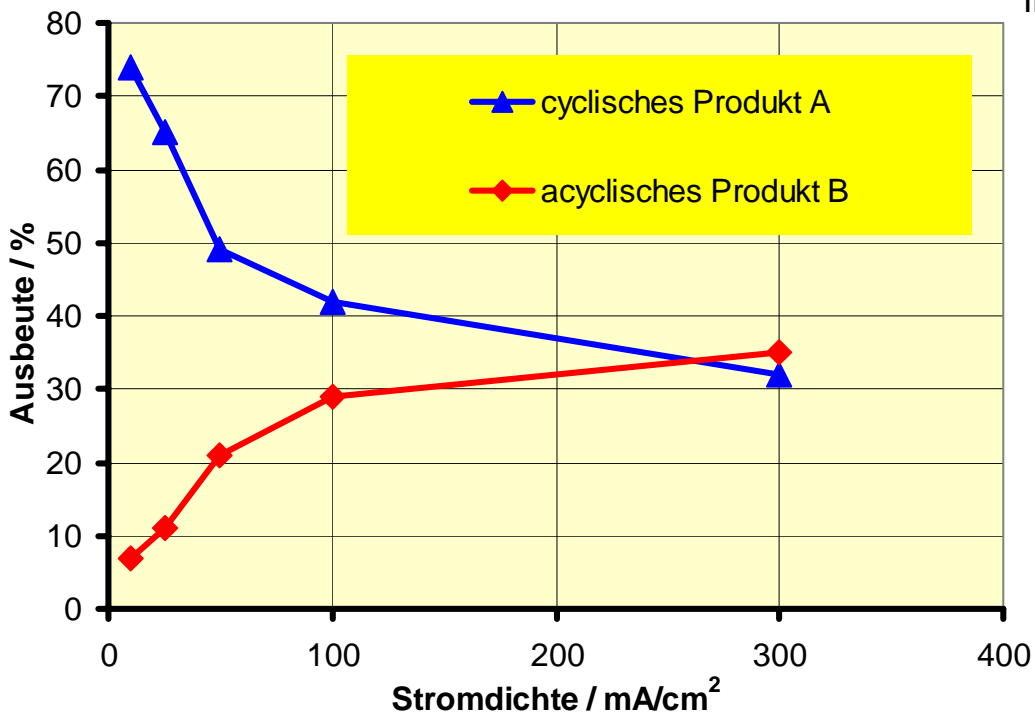
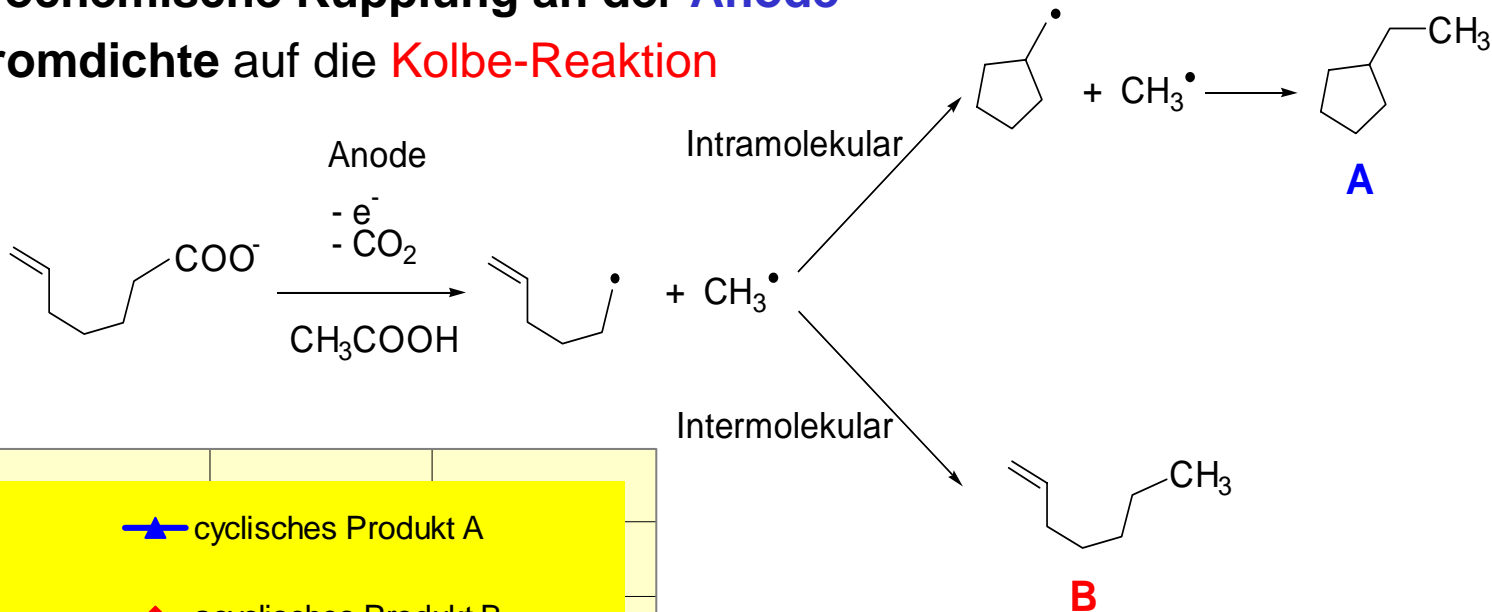
Intramolekular



# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Kupplung an der Anode

Einfluß der **Stromdichte** auf die **Kolbe-Reaktion**

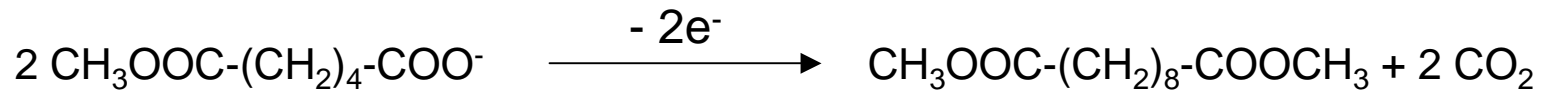


A. Weiper et al., DECHEMA-Monographie  
**125** (1992), S.595 ff.

# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Kupplung an der **Anode** (**Kolbe-Reaktion**)

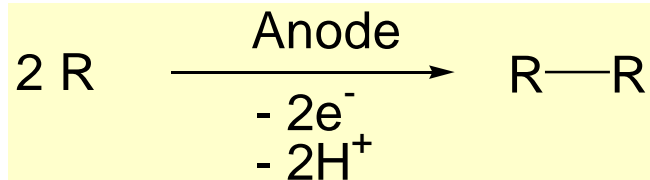
Beispiel: Sebacinsäuredimethylester ( $\rightarrow$  Polyester) aus Adipinsäuremethylester



Prozess-Parameter: Methanol /  $\text{CH}_3\text{OOC}-(\text{CH}_2)_4-\text{COONa}$ ,  
Pt-Anode  
 $\text{H}_2$ -Bildung an der Gegenelektrode  
(Asahi-Chemical)

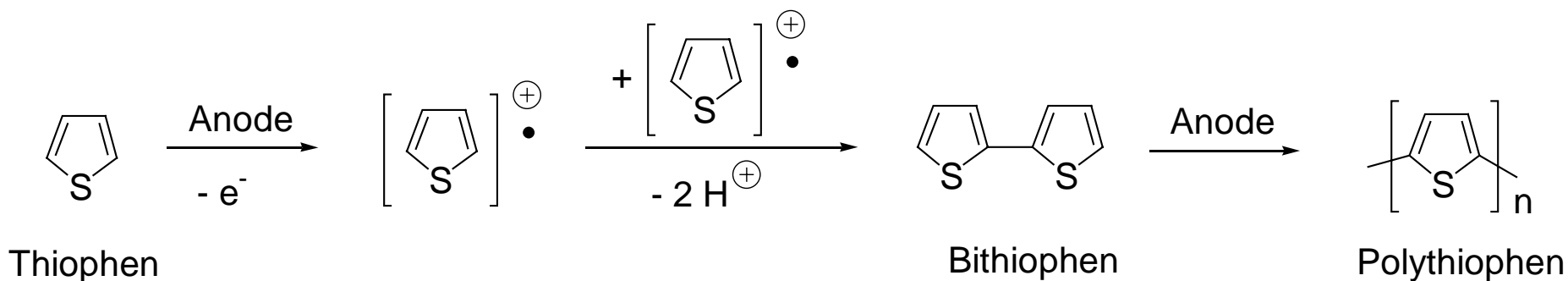
# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Kupplung an der **Anode**



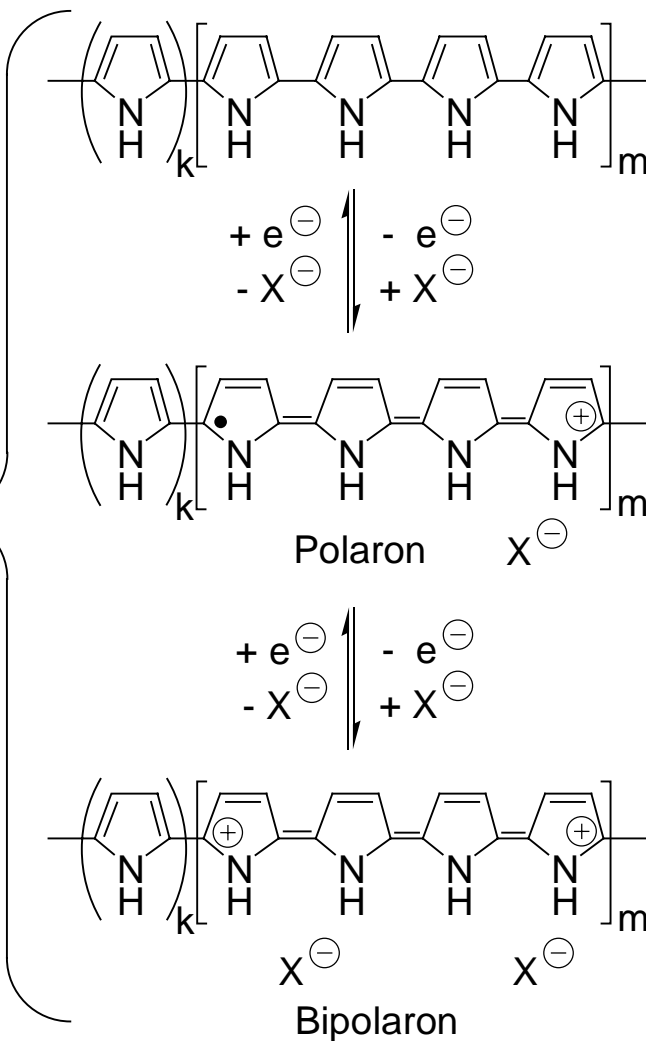
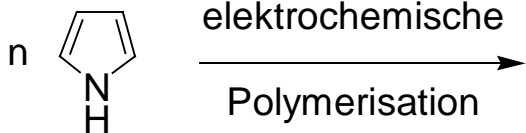
Radikalkation – Radikalkation - Kupplung

Beispiel: Elektropolymerisation von Thiophen → elektrisch leitfähiges Polymer



# Exkurs: leitfähige Polymere (I)

Bsp.: Polypyrrol



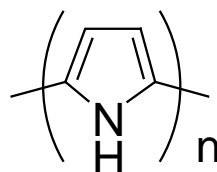
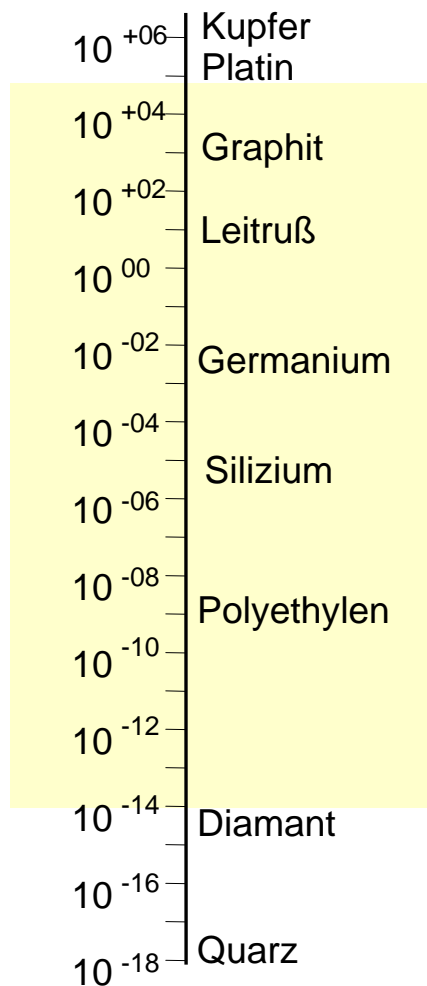
Änderung der Eigenschaften:

- Elektrische Leitfähigkeit
- Quellung
- Volumen
- Porosität
- Aufnahme/Abgabe von Stoffen
- Lichtabsorption

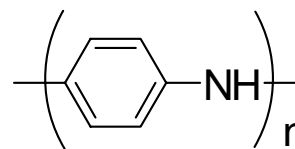
# Exkurs: leitfähige Polymere (II)

## Elektronische Leitfähigkeit

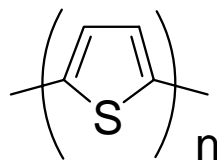
/ S cm<sup>-1</sup> (abhängig vom Dotierungsgrad)



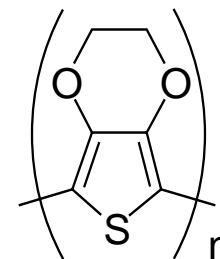
Polypyrrol  
PPy



Polyanilin  
PANI



Polythiophen  
PT



Poly(3,4-ethylen-  
dioxythiophen)  
PEDOT

# Exkurs: leitfähige Polymere (III)

## Anwendungen

antistatische Folien

Korrosionsschutz

Sensoren

Leiterplattenbau

Batterien

Aktoren (künstliche Muskeln)

organische Leuchtdioden OLED

schaltbare Ionenaustauscher

Katalysatorträger (Brennstoffzellen)

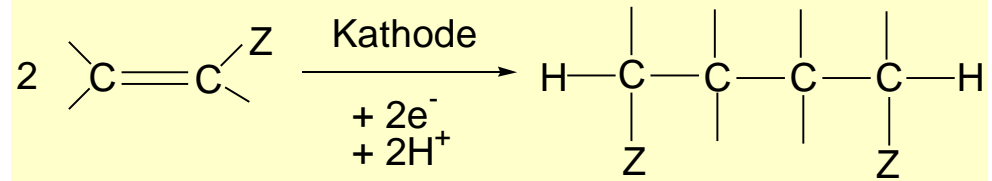
Abgabe von Wirkstoffen (Drug Release)



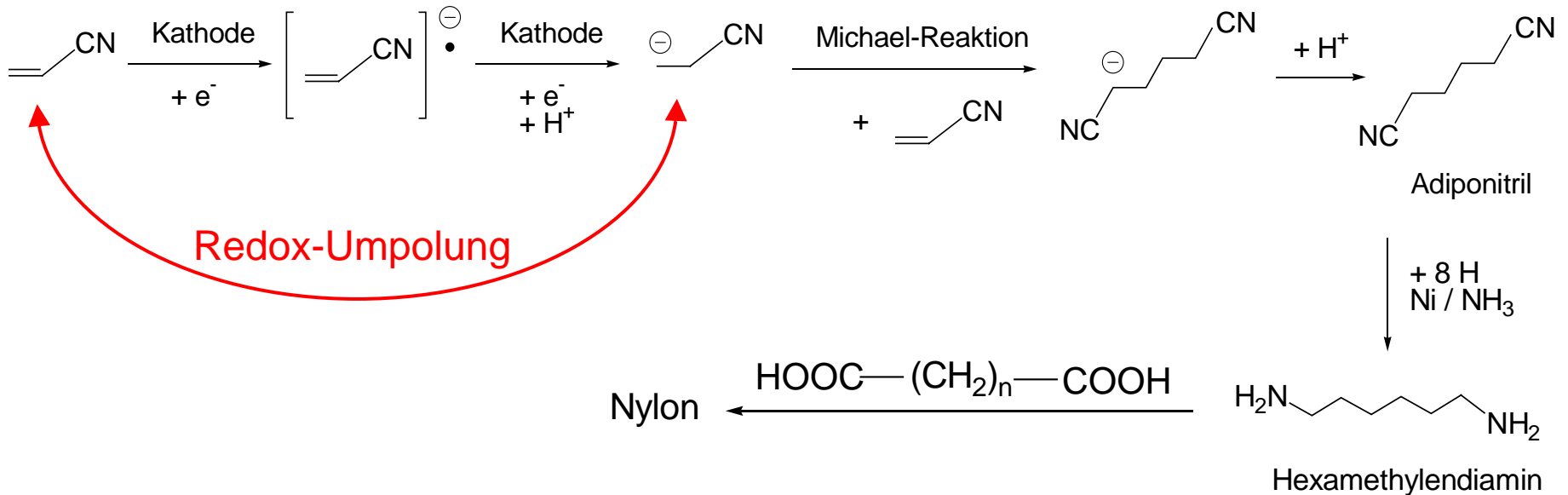


# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Kupplung an der Kathode



## Beispiel: Elektrohrodimerisierung EHD „Monsanto-Prozeß“

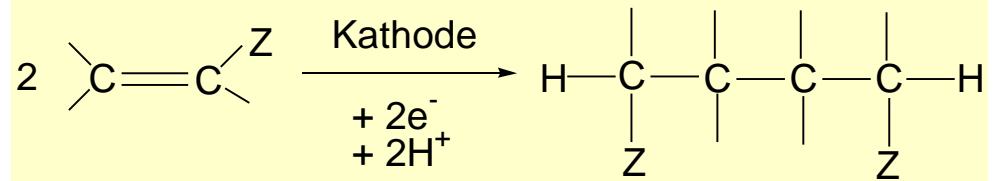


Jahresproduktion ca. 300.000 t Adiponitril



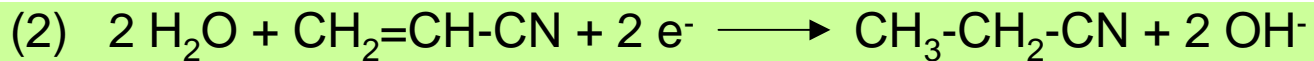
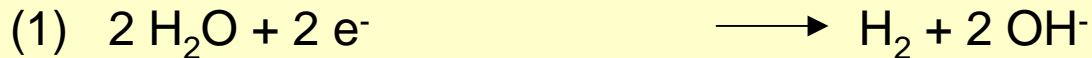
# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Kupplung an der Kathode



## Beispiel: Elektrohrodimerisierung EHD

Nebenreaktionen (Kathode):



Prozeß-Parameter: Elektrolyt: Tetraalkylammonium-Salz, 50-55°C

*geteilte Zelle (Ionenaustauscher-Membran)*

Kathode: Pb, Anode: Pb (1% Ag)

Stromdichte: 4,5 kA/m<sup>2</sup>

Zellspannung: 11,7 V

Elektrodenabstand: 7 mm

Elektrolyt-Konzentration: 40%

Anode: Sauerstoff-Entwicklung

*ungeteilte Zelle*

Kathode: Cd, Anode: Stahl

2 kA/m<sup>2</sup>

3,8 V

3 mm

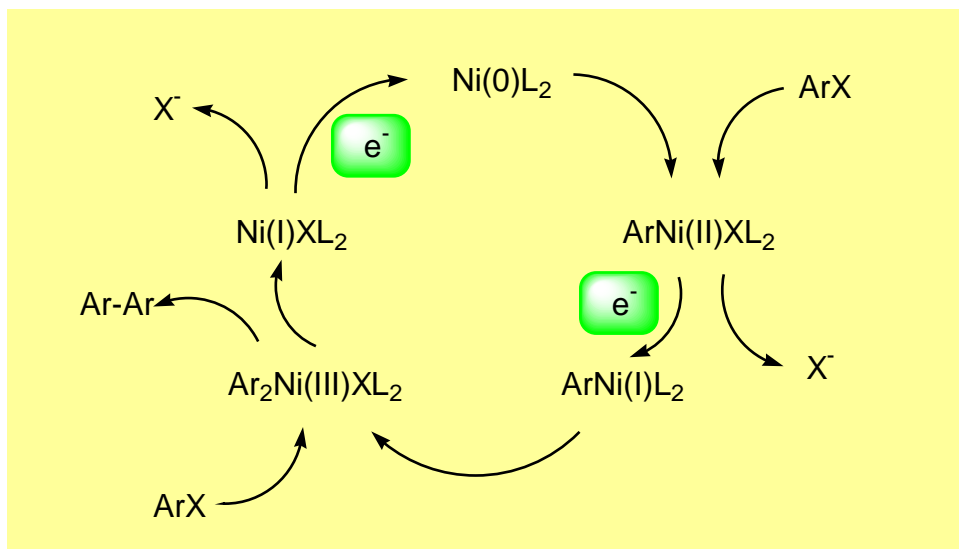
0,4%

Stromausbeute: > 90%

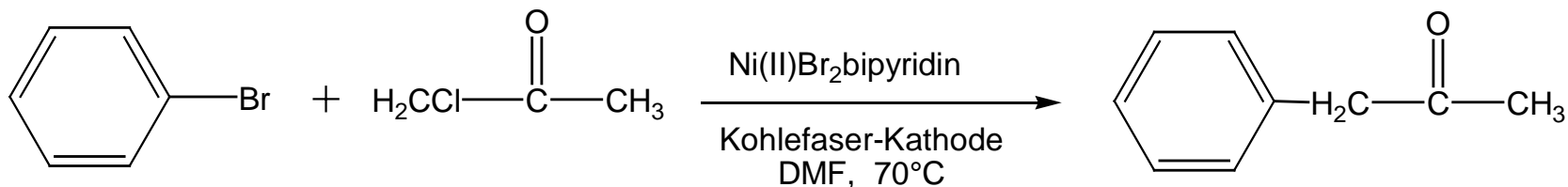


# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrokatalytische Kupplung an der Kathode



### Beispiel: Kupplung von Aryl- und Alkyl-Halogeniden

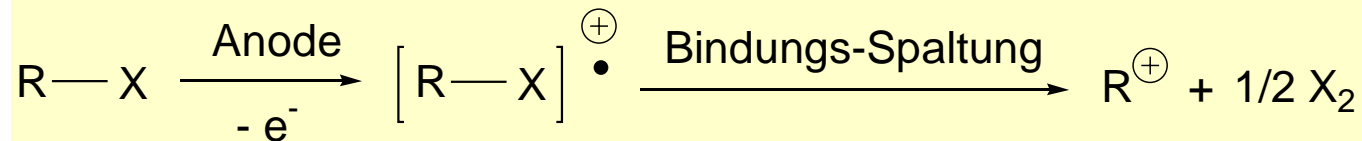


M. Durandetti, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1748.

Ausbeute: 62%

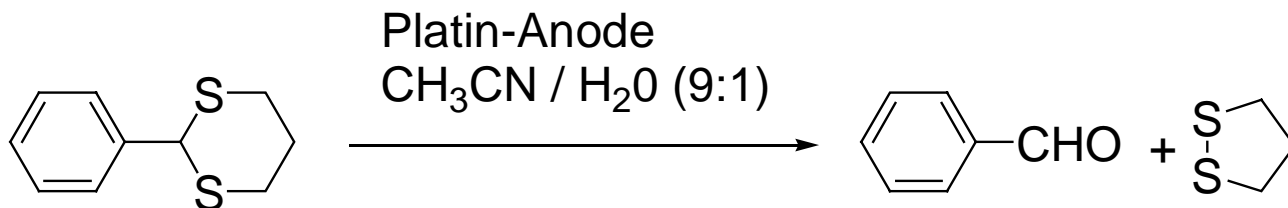
# Elektrochemische Reaktionsmechanismen

## Elektrochemische Bindungs-Spaltung an der **Anode**

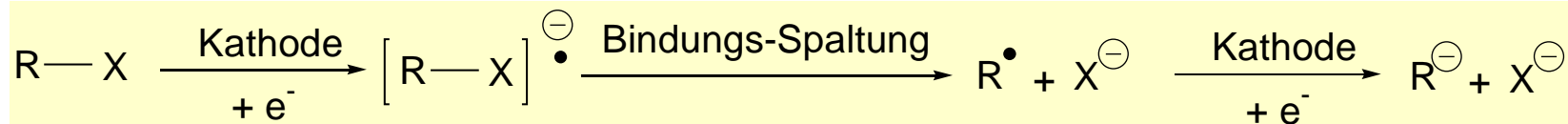


Beispiel:

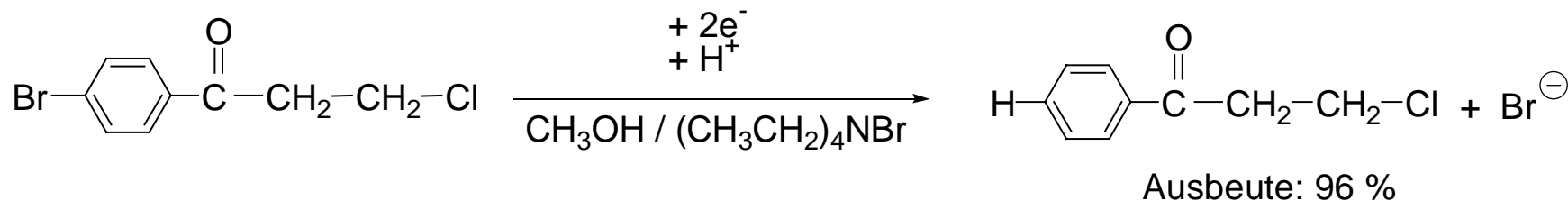
C-S-Bindungsspaltung  
eines 1,3-Dithianes



## Elektrochemische Bindungs-Spaltung an der **Kathode**

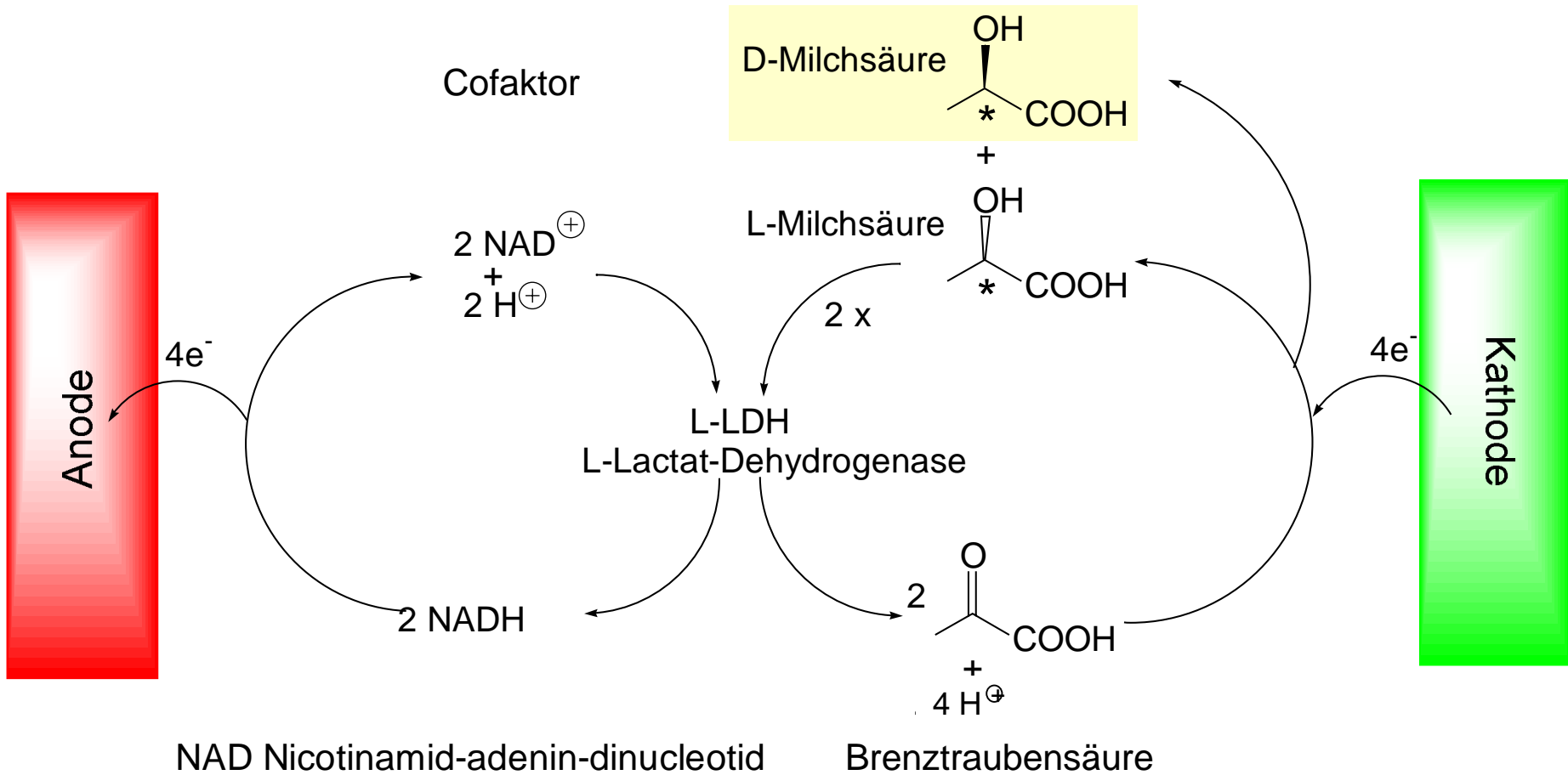


Beispiel: Selektive Spaltung einer C-Br-Bindung

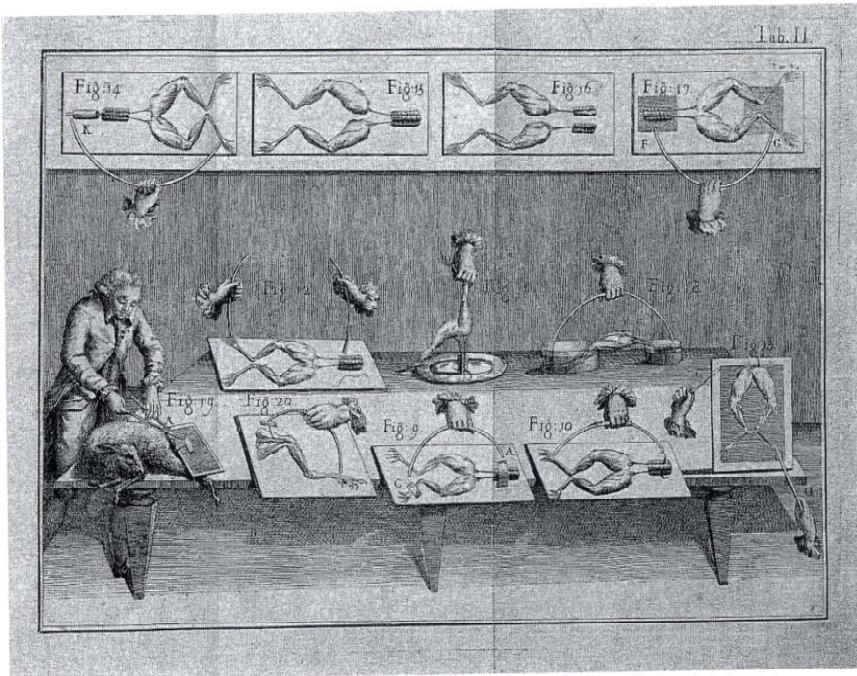


# Asymmetrische Elektrosynthese

## Enzymatische Reaktion



# Bioelektrochemie



De Viribus Electricitatis, Luigi Galvani, 1792

- elektrochemische Substrat-Herstellung
- elektrochemische Cofaktor-Regenerierung
- direkter Elektronentransfer
- Bioelektrochemische Sensoren
- Biobrennstoffzellen
- Elektroporation / Elektrofusion
- Elektrophysiologie
- Biomembranen

# Enzymatische Katalyse

- Substratspezifität (reagiert nur mit einem Edukt)
- Wirkungsspezifität (keine Nebenreaktionen)
- Regio- und Stereospezifität

Oxidoreductasen:  
(Redox-Reaktionen)

- Oxidasen
- Reductasen
- Oxygenasen
- Dehydrogenasen

Elektronentransfer



**Elektrochemie**

Substrat-Herstellung

direkter Elektronentransfer  
Elektrode-Enzym

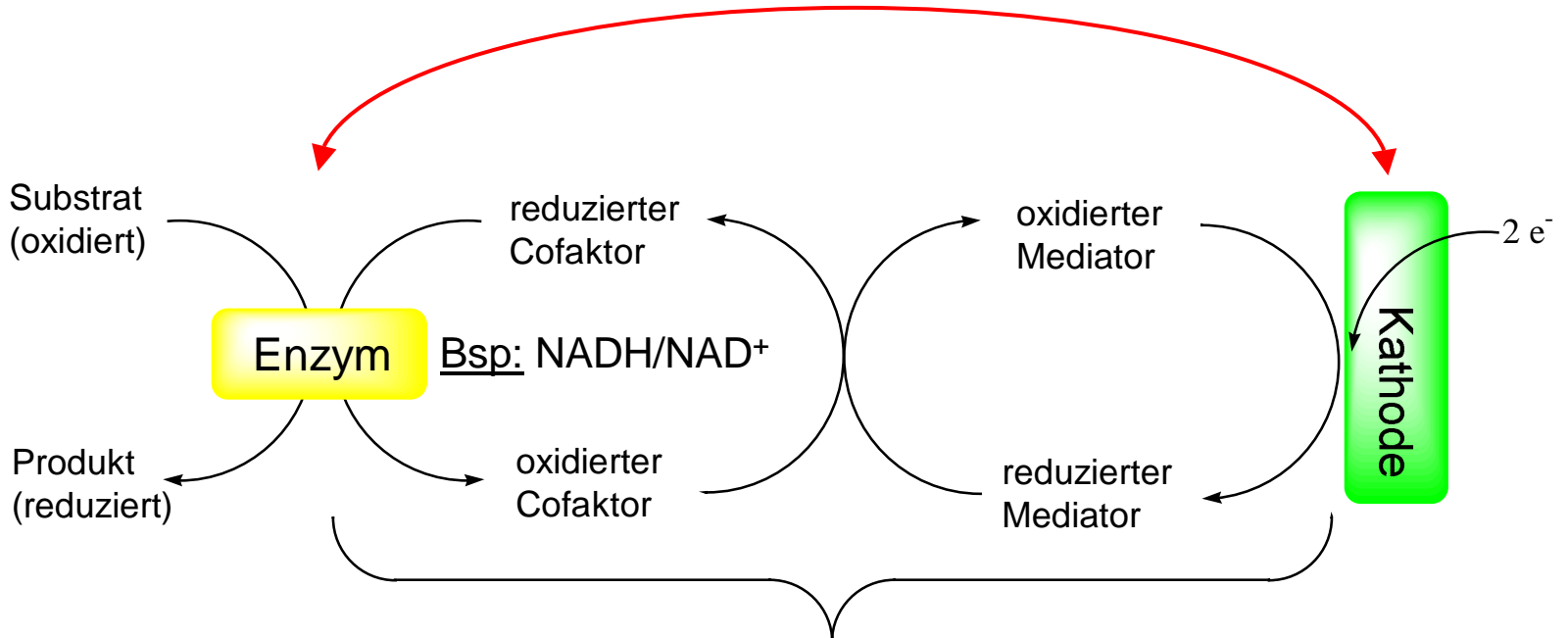
Cofaktor-Regenerierung



# Elektroenzymatische Katalyse

Alternativ: **Direkter Elektronentransfer zwischen Elektrode und Enzym**

Vorteil: Es wird kein teurer Cofaktor benötigt.



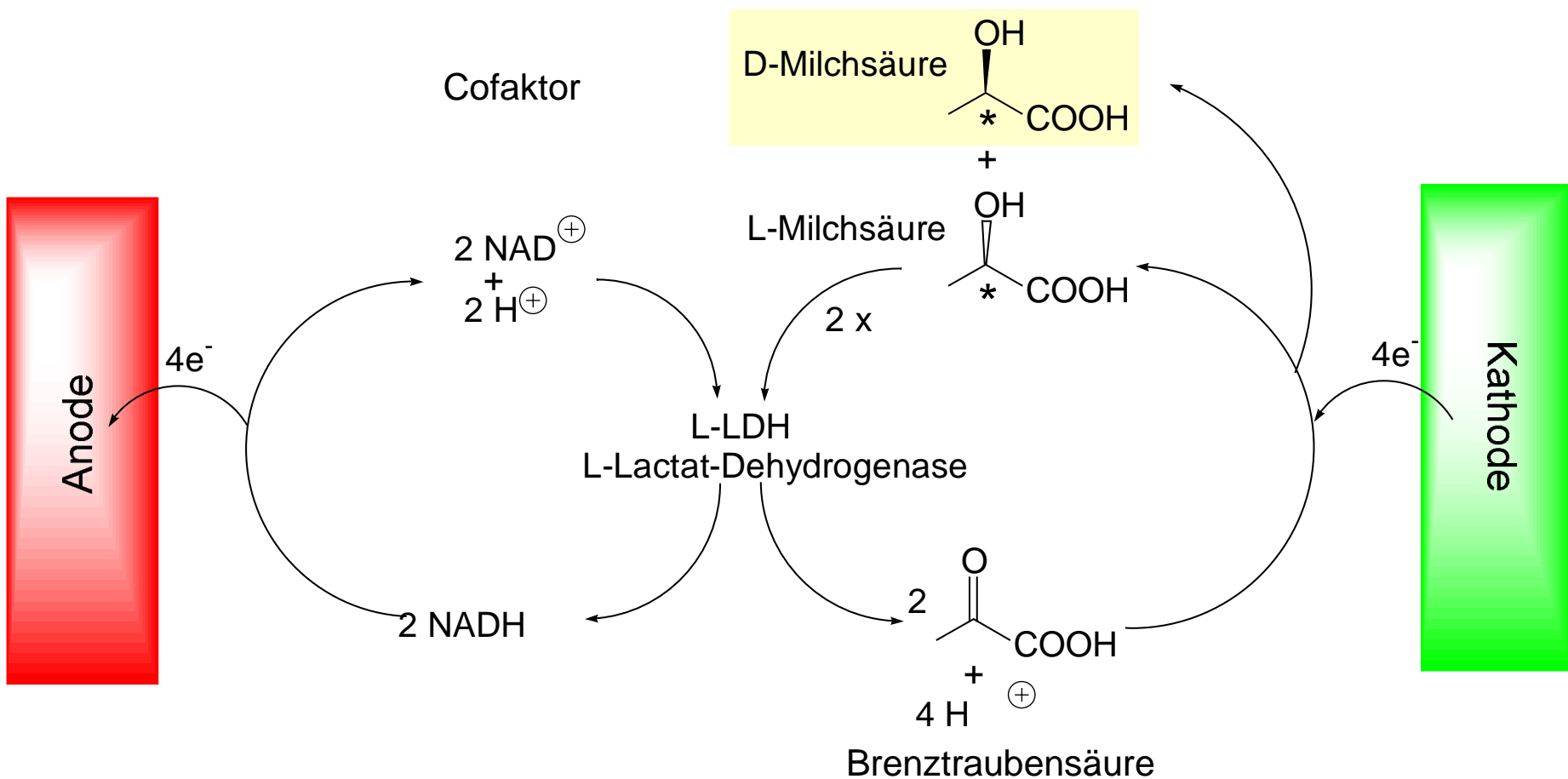
homogene oder heterogene Enzymkatalyse

↓  
Immobilisierung des Enzyms auf der Elektrode  
(z.B.: Self-assembled Monolayer, Polymerschicht)



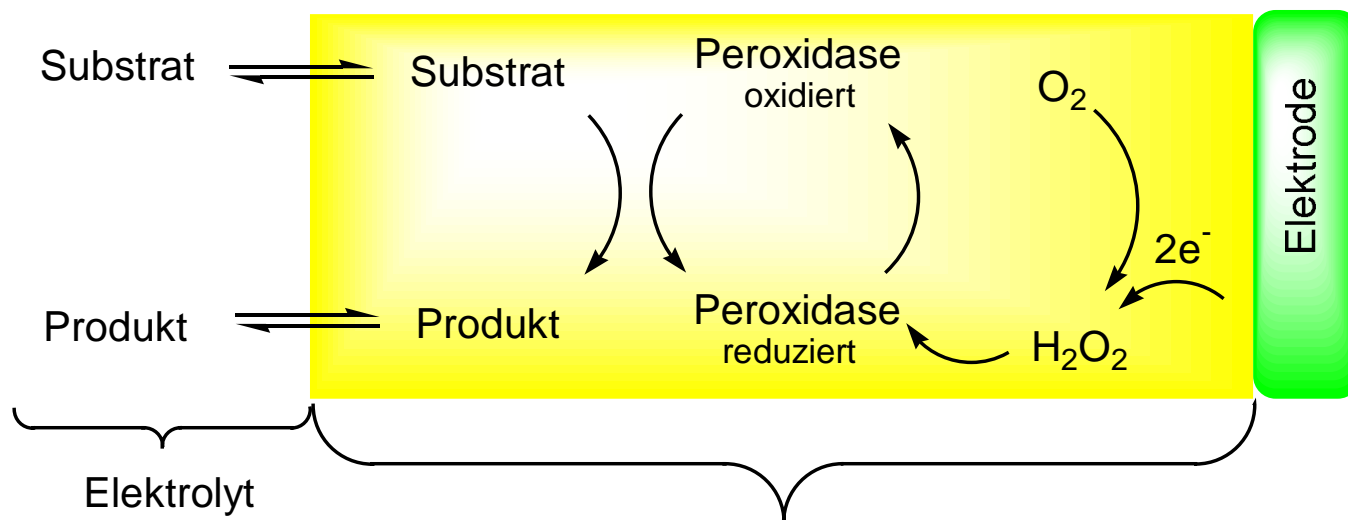
# Elektrochemische Substrat-Herstellung

## Beispiel 1: Asymmetrische Elektrosynthese

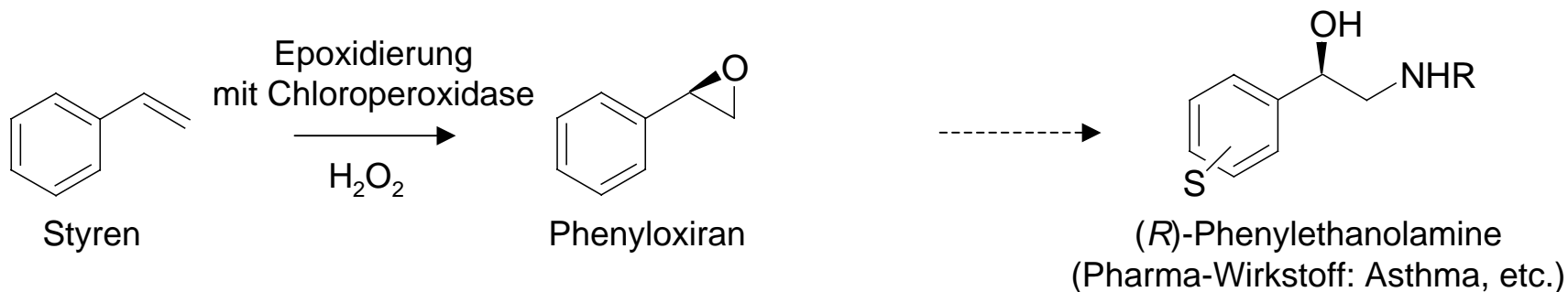


# Elektrochemische Substrat-Herstellung

## Beispiel 2: $\text{H}_2\text{O}_2$ als Co-Substrat für Peroxidasen



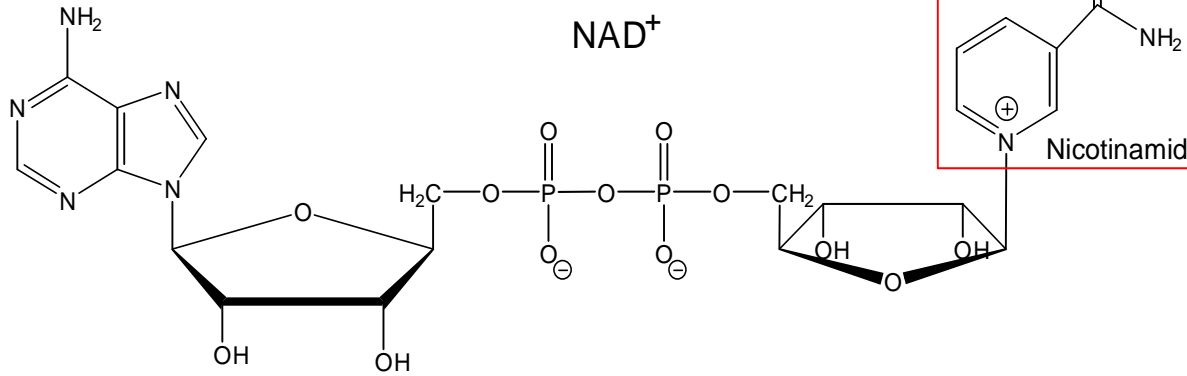
Peroxidase immobilisiert in leitfähigem Polymer oder Gel



# Elektrochemische Cofaktor-Regenerierung

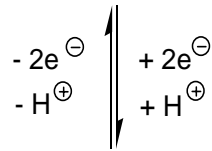
## Nicotinamid-adenin-dinucleotid NADH

Cofaktor für ca. 250 Oxidoreductasen



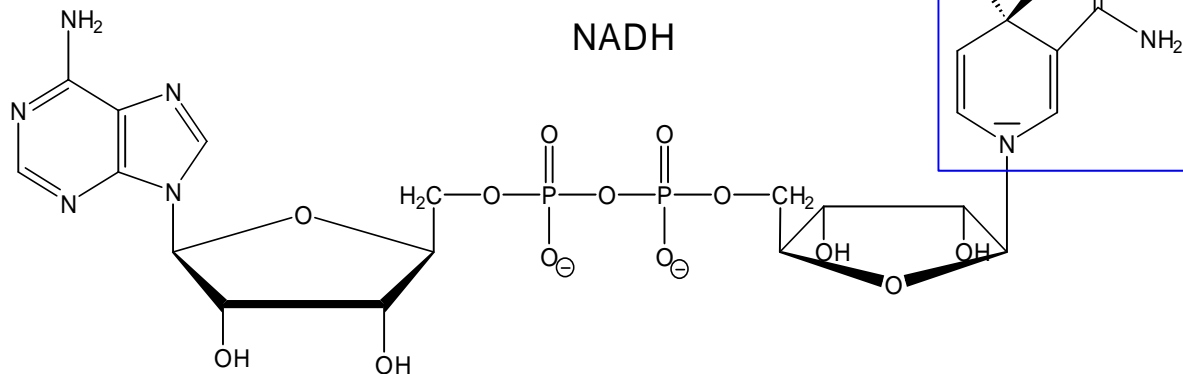
hohe Überspannung  
Adsorption auf der Elektrode

(- H<sup>⊖</sup>)



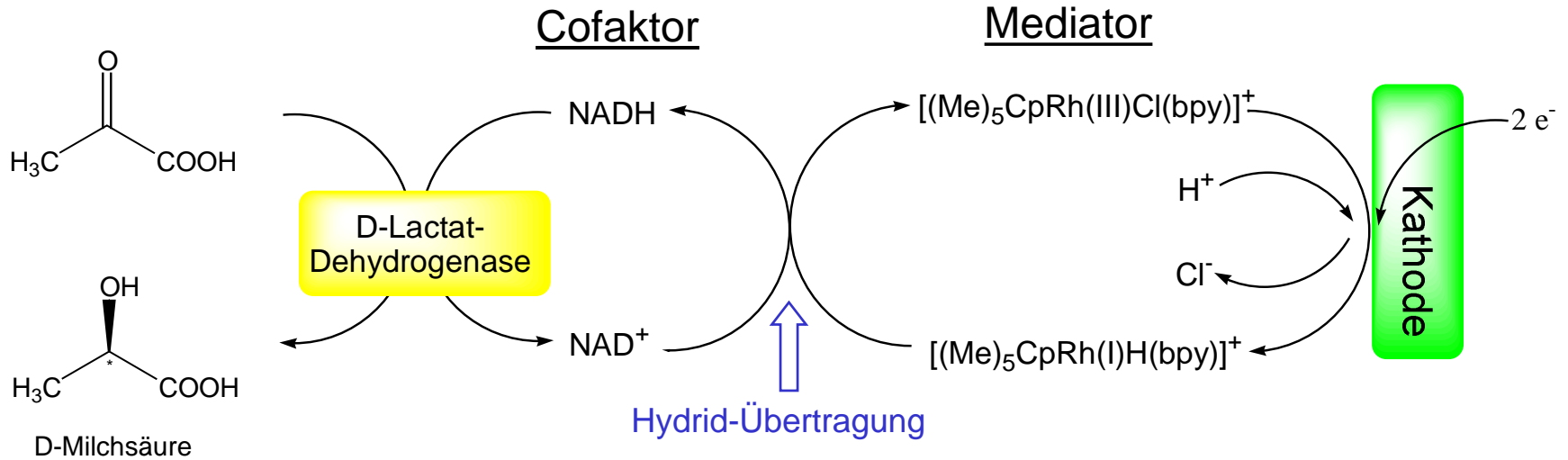
(+ H<sup>⊖</sup>)

Dimerisierung (NAD)<sub>2</sub>



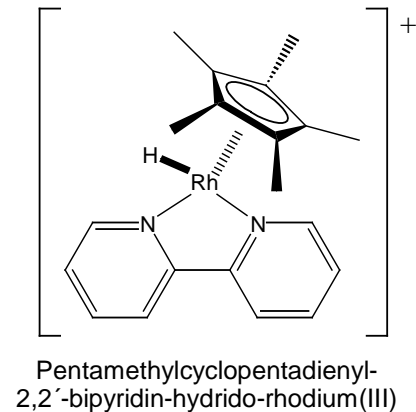
# Elektrochemische Cofaktor-Regenerierung

Beispiel: Homogene elektroenzymatische Reduktion von Brenztraubensäure



ee: 94% Stromausbeute: 67%

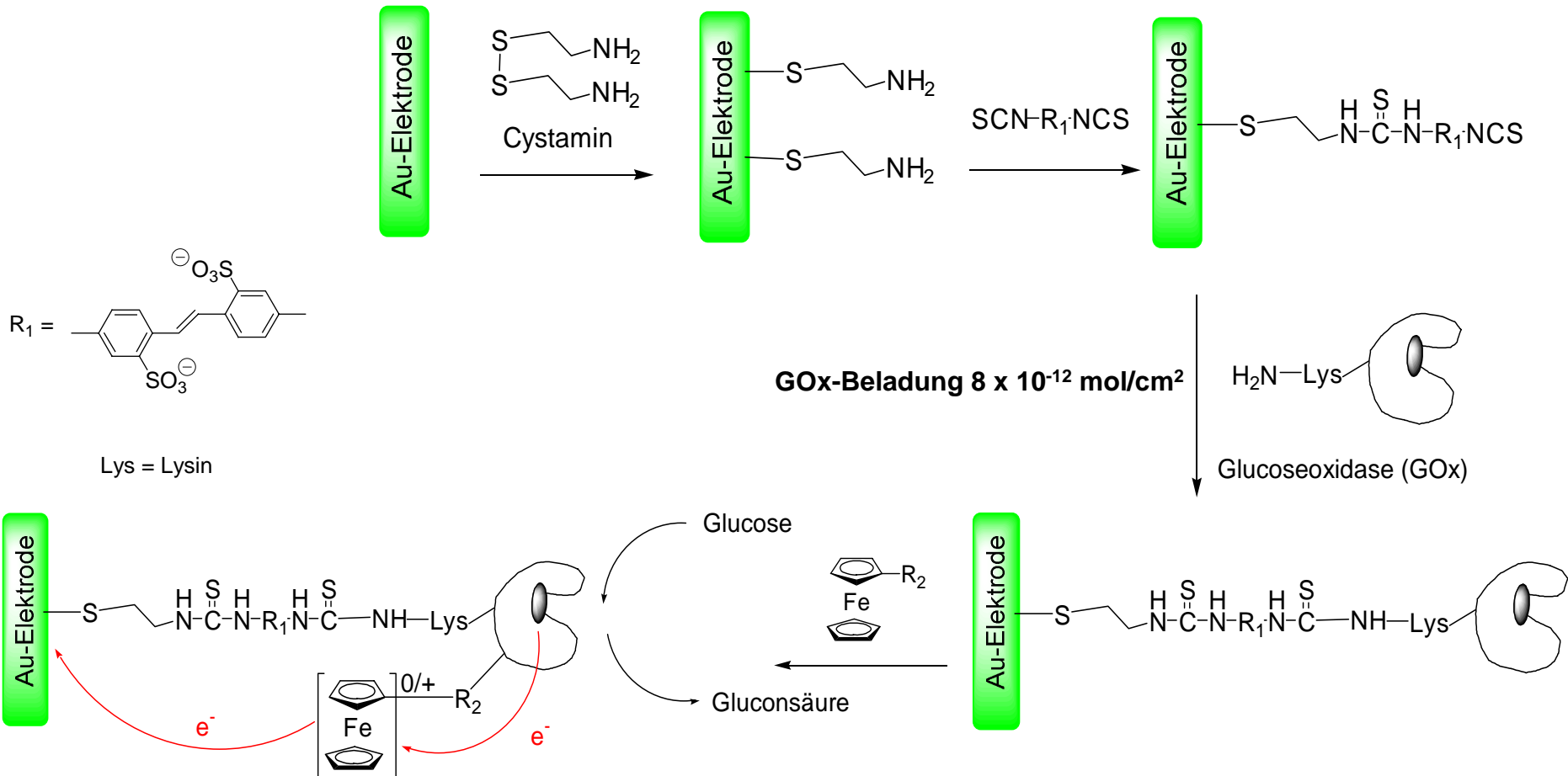
R. Ruppert, S. Herrmann, E. Steckhan,  
*Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6583.



# Direkter Elektronentransfer (Immobilisierte Enzyme auf Elektroden)

Adsorption des Enzyms direkt auf der Elektrode führt häufig zur Denaturierung !

Beispiel 1: Anbindung an self-assembled Monolayers (SAM)



A. Riklin, I. Willner, *Anal. Chem.*, **1995**, *67*, 4118.

# Direkter Elektronentransfer (Immobilisierte Enzyme auf Elektroden)

## Beispiel 2: Einbettung in ein Redoxpolymer-Hydrogel (Polyethylenglycol)

### Amperometrischer Glucose-Sensor

Proben-Volumen (Blut): 300 nl

ca.  $6 \times 10^9$  Tests pro Jahr

[Glucose-Monitoring: subkutan implantierter Sensor]

TheraSense Inc./Abbott Laboratories

E. Csöregi, D.W. Schmidtke, A. Heller, *Anal. Chem.*, **1995**, 67, 1240.

