

ORGANISCHE ELEKTROSYNTHESEN

Inleiding

Nog steeds staat in vele handboeken over organische chemie de oude methode van Hermann Kolbe om dicarbonzuren te maken via elektrolyse. Deze modern klinkende techniek is de erfgename van een heel oude tante (zie historische nota). Midden 19de eeuw was de tijd dat allerlei batterijen werden ontwikkeld en dat de chemische binding wel nog geen elektronen kende maar toch zijn elektrische natuur liet vermoeden. Vandaar wellicht de inspiratie van de fantastische experimenteerder die Kolbe was. De reden waarom deze tech-

niek gedurende 100 jaar slechts een sluimerend bestaan kende ligt voornamelijk in het feit dat meestal al te veel reacties optreden en zonder dieper inzicht niet zo direkt bruikbare resultaten werden verkregen. Pas sinds de zestiger jaren is een vernieuwde belangstelling gegroeid, voornamelijk door het succes van Monsanto-onderzoekers met hun industriële bereiding van adiponitril, het synthon voor de nylonproductie. Actueel is het aantal toepassingen reeds een lange lijst (zie tabel). Redenen genoeg dus om met de organische elektrothesen kennis te maken.

Tabel: Industriële producten bekomen via elektrochemische methoden (situatie voor 1988⁽¹⁾)

Product	Grondstof	Firma
1,4-dihydronaftyylether	2,2'-dinaftyylether	Hoechst
1,6-hexaandiamine	adiponitril	
1-naftol	naftaleen	BASF
2,3-pyridinedicarbonzuur	2,3-dimethylpyridine	DSM
2,5-dimethoxydihydrofuran	furaan	BASF
2-methyldihydroindool	2-methylindool	BASF en Holliday
3,4,5-trimethoxybenzaldehyde	3,4,5-trimethoxytolueen	Otsuka Chem
3-aminomethylpyridine	2-cyanopyridine	
adiponitril	acrylonitril	BASF; Asahi Chem; Monsanto
aromatische aldehyden	toluenen	Otsuka Chemical
barstoeenzuur	maleïnezuur	CECRI
bromofom	ethanol	CECRI
calciumgluconaat	glucose	CECRI
calciumlactobionaat	lactose	CECRI
cysteïne	cystine	EDF
ethylmaltoï	furfural	Otsuka Chem

Product	Grondstof	Firma
glyoxylzuur	oxaalzuur	Steetley Chem; Rhone-Poulenc
hexafluorpropeenoxide	hexafluorpropeen	Hoechst
hydrazobenzeen	nitrobenzeen	CECRI
isoboterzuur	isobutanol	
isoindool	ftalimide	Ciba-Geigy
isoxazolen	onverzadigde oximmen	Firmenich
jodoform	ethanol	Schering
maltol	furfural	Otsuka Chem
m-aminobenzeensulfonzuur	m-nitrobenzeensulfonzuur	
m-aminobenzeensulfonzuur	m-nitrobenzeensulfonzuur	BASF
m-dimethylaminobenzylalcohol	m-dimethylaminobenzoezuur	BASF
nicotinezuur	picoline	Relly Tar
N,N-dimethylaminoethyltetra-chloorisoindool	N,N-dimethylaminoethyltetra-chloorftalimide	Ciba-Geigy
o-aminobenzylalcohol	o-aminobenzoezuur	BASF
perfluorverbindingen		Rimar; Asahi Glass; 3M; Montefluos, Dainippon Ink&Chem; Daikin And
picolinezuur	picoline	Reilly Tar
picolylamines	cyanopyridines	Reilly Tar
piperidine	pyridine	Robinson Bros
pyridinecarbinolen	pyridinecarboxamides	Reilly Tar
p-aminobenzoezuur	p-nitrobenzoezuur	CECRI
p-aminofenol	nitrobenzeen	Bayer
p-aminofenol	nitrobenzeen	CECFRI
p-anisidine	nitrobenzeen	BASF
p-hydroxyfenylazijnzuur	fenol / chloral	Otsuka Chem
p-methoxybenzaldehyde	p-methoxytolueen	BASF
p-methoxybenzylalcohol	p-methoxybenzaldehyde	BASF
p-nitrobenzoezuur	p-nitrotolueen	CECRI
p-t.butoxybenzaldehyde	p-t.butoxytolueen	BASF
p-t.butylbenzaldehyde	p-t.butyltolueen	BASF
salicylaldehyde	salicylzuur	
semicarbazide	nitroureum	

Historische nota

Kort na de ontdekkingen van Volta (1792) werd de galvanische elektriciteit als 'chemisch agens' onderkend en uitgetoetst op organische verbindingen. Bij onderzoeken naar de elektrolyse van ethanol rond 1830 stelde men vast dat, naast de normale waterstofontwikkeling aan de kathode, de zuurstofvorming aan de anode uitbleef. In plaats daarvan werden verbindingen gevonden die werden gekarakteriseerd als 'vermoedelijk acetaldehyde, azijnzuur en ethylacetaat'. Daarnaast werd de vorming van een geel harsachtig product geconstateerd. Faraday was de eerste die uitgebreide onderzoeken deed op dit terrein maar de resultaten bleven verward totdat A.W. Hermann Kolbe (1818-1884), bekend door zijn synthese van salicylzuur en de totaalsynthese van azijnzuur, de principes van de elektrochemische oxidatie en reductie ontdekte. Hij merkte ook op dat 'elektrische' oxidatie anders kan verlopen dan 'chemische'. Over de oxidatie van trichloormethaansulfonzuur schrijft hij "Dit zuur dat door de sterkste oxidatiemiddelen niet wordt aangetast, ontleedt zonder moeite aan de anode". Toch zou het nog tot 1898 duren voordat Haber ontdekte dat het bij de elektrolyse hoofdzakelijk de potentiaal van de elektrode is die het verloop van de reactie bepaald. Zijn werk aan de stapsgewijze reductie van nitrobenzeen vormde hiervan een treffende illustratie en is terecht beroemd. Merkwaardig is echter dat dit belangrijk concept - elektrolyse bij constante potentiaal - de daarop volgende dertig jaar nauwelijks aandacht kreeg. Deze kortzichtigheid wreekte zich in het optreden van slechte selectiviteiten en maakte de methode moeilijk reproduceerbaar. Dit leidde tot een negatieve beeldvorming van de elektro-organische chemie; een beeld dat bij vele organici ook in onze tijd nog aanwezig is.

De experimentele werkomstandigheden⁽³⁾

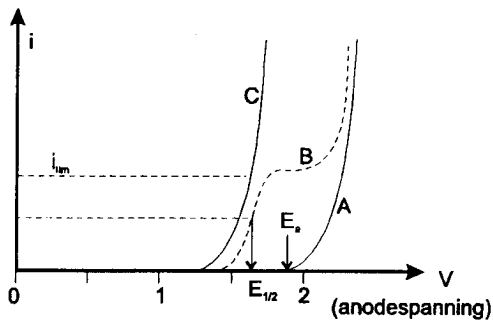
Experimenteel is een elektrochemisch experiment vrij eenvoudig. In een solvent moet de reagerende stof (het substraat) voldoende oplossen en wordt eveneens een elektrolyt toegevoegd om de oplossing een zekere elektrische geleidbaarheid te geven. Ook solventen als azijnzuur of dichloormethaan kunnen worden gebruikt alhoewel ze een lage diëlektrische constante hebben. Uiteraard zijn alle sterk polaire solventen en alcoholen of zo mogelijk water te verkiezen.

Daarin komen de twee elektroden, anode en kathode, meestal metalen maar soms ook halfgeleiders of koolstofstaven (de keuze is niet zonder belang zoals verder zal worden besproken). Men meet de spanning op de zogenaamde werkende elektrode t.o.v. een referentie-elektrode (bv. een kalomel-elektrode), gewoonlijk met een voltmeter met hoge inwendige weerstand zodat dit circuit niet meespeelt in de reactie. Meestal zal men de twee elektroden in afzonderlijke compartimenten plaatsen welke gescheiden zijn door een semi-permeabele wand, een membraan dat alleen solvent en elektrolyt doorlaat, niet de opgeloste stof.

Nemen we aan dat de gewenste chemische reactie plaats vindt op de anode, dus dat elektronen uit het substraat naar deze elektrode overgaan. Doen we eerst een experiment met alleen solvent en elektrolyt. Vanaf een bepaalde aangelegde elektrodespanning E_a zal een stroom i worden vastgesteld in een ampèremeter (zie figuur 1; curve A, een zogenaamde voltametrische curve). De stroom i hangt af van het elektrode-oppervlak in contact met de vloeistof en wordt uitgedrukt in stroom per eenheid van oppervlak op de 'werkende' elektrode (ook de geometrie en de ruwheid van het oppervlak van de elektrode kan hier van belang

zijn). Neem aan dat in deze proef geen noemenswaardige stroom wordt gemeten beneden de +2 volt (t.o.v. de kalomel-elektrode gemeten) en pas boven de 2 volt deze 'blanco'-oplossing een elektrochemische reactie ondergaat.

In een tweede experiment nemen wij een 0,01M substraatoplossing en registreren nu een nieuwe voltametrische curve (Figuur 1; curve B). Start deze lijn B vanaf een lagere spanning dan voor lijn A, dan zal een sigmoïde lijnvorm worden bekomen, eerst exponentieel stijgend en dan met een plateau met stroom i_{lim} . Dit komt omdat vanaf zekere stroom de diffusie van het substraat de snelheidsbepalende factor wordt (in een goed geroerde oplossing gemeten!). De aldus af te leiden spanning bij $(i_{lim}/2)$ wordt genoteerd als $E_{1/2}$ en is een praktische parameter om de reactiviteit van een gegeven substraat te karakteriseren. Dit experiment om $E_{1/2}$ -waarden te meten wordt de laatste 20 jaar vervangen door een moderne techniek, de cyclische voltametrie. Als nu de concentratie aan substraat groter is, zal i_{lim} groter worden en in geconcentreerde oplossing wordt dit zo hoog dat men de lijn C verkrijgt (Figuur 1). Men zal experimenteel niet meer geraken in het plateaugebied van deze C-lijn. Belangrijk is dat men zeker is dat alleen het substraat gaat reageren beneden een zekere elektrodespanning.



- A: solvent
- B: diffusie-gecontroleerde reactie
- C: electrolyse van geconc. oplossing

Figuur 1: Voltametrische curven

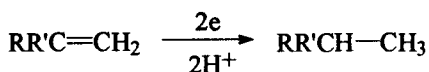
De elektrodeprocessen en hun belang

In het elektrisch proces is de eerste stap een één-elektron overdracht tussen een substraatmolecule in oplossing en het elektrode-oppervlak, een heterogene reactie dus waarvan de manier van elektronenoverdracht even duister is als in vele andere heterogene processen.

Algemeen kan men stellen dat elektronenrijke plaatsen op organische verbindingen een elektron kunnen afstaan aan de anode vanaf een zekere spanning. Dit is de zogenaamde 'anodische oxidatie'. Er vormen zich radicalen b.v. een anion wordt een neutraal radicaal, een neutrale molecule wordt een radicaal kation. Anderzijds zullen elektronenarme verbindingen een elektron opnemen van de kathode en aldus neutrale radicalen of radicaal-anionen geven.

Elektronenoverdrachten gebeuren één per één en zijn gewoonlijk beperkt tot één elektron per substraatmolecule. Na dit primair gebeuren gaan de meestal erg reactieve radicalen snel reageren. Dit gebeurt dan vlakbij de elektrode in een zeer smalle zone. Vandaar dat effecten van concentratie van het substraat en zijn absorptieëiging op de elektrode een grote rol spelen voor de vorming van de eindproducten. We bespreken dit verder bij de Kolbe-reactie.

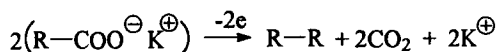
Volgens de natuur van deze *volgreacties* kan men spreken van klassieke reacties als substitutie, additie of eliminatie, koppeling of splitsing, enz... Bijvoorbeeld:



Deze reactie lijkt sterk op de reductie met metalen (cfr. met natrium in de Birch-reductie). Het voordeel van de elektrodeprocessen is de controle van de spanning, daar waar klassieke redox-

reacties voor elk reagens een vaste redox-waarde bezitten. Toch blijven klassieke reacties, zowel heterogene gekatalyseerde als reacties in oplossingen meestal goedkoper en gemakkelijker op grote schaal uit te voeren. De elektro-synthesen hebben pas een grote betekenis voor reacties die klassiek niet opgaan of althans zeer omslachtige meerstapsynthesen vereisen. In veel opzichten is dit waar voor koppelingsreacties. De bereiding van alkanen met twee eindstandige functionele groepen, uitgaande van een kleinere monofunctionele verbinding is daarin de meest attractieve. We zullen uit de rijke keuze aan reacties ons verder beperken tot twee belangrijke koppelingsreacties, de Kolbe-reactie en de adiponitrilsynthese.

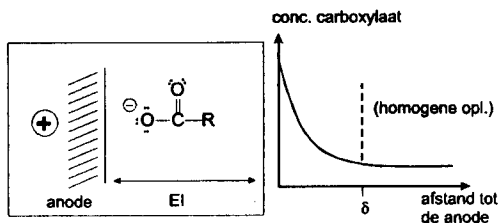
De Kolbe-reactie: een anodisch oxidatieproces op carboxylaten



De $E_{1/2}$ -waarde voor carboxylaten bedraagt maximaal +0,7V tegen +2,5V voor de carbonzuren, gemeten in acetonitril op een Pt-elektrode.

Het werkingsmechanisme is schematisch als volgt in te delen:

Fase I: Adsorptie op de elektrode

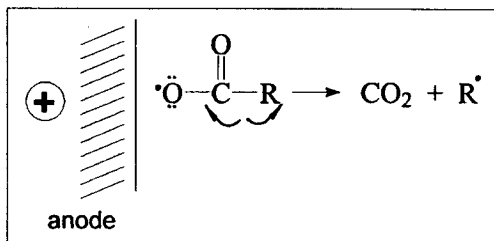


De interactie met geladen deeltjes veroorzaakt een concentratiegradiënt binnen een smalle zone in een geroerde oplossing. Hierin is de beweging van de

opgeloste deeltjes diffusiegecontroleerd (de zgn. Nernst-diffusielaag $\delta=0,5 - 0,01\text{mm}$).

Vlak bij de elektrode desolvateert een molecule en oriënteert zich aan het oppervlak. Dit is de 'electrified interface', genoteerd als EI, een zeer dunne zone met één laag moleculen ($<1,5\text{nm}$).

Fase II: Elektronoverdracht



Men neemt aan dat het alkylradicaal ontstaat door ontbinden van het alkylcarboxylradicaal binnen de EI zone. Dit is de primaire oxidatiestap die doorgaat vanaf een zekere elektrodespanning (cfr. de $E_{1/2}$ -waarde van de stof).

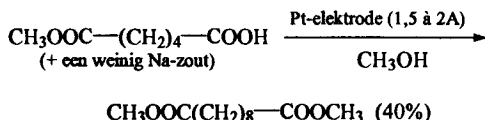
Fase III: Volgreacties

Radicalen zijn meestal zeer reactief en reageren snel weg binnen de δ -zone. In de Kolbe-reactie met b.v. propaan-zuur/propanoaat zijn het voornamelijk alkylradicalen die volgend gedrag kunnen vertonen:

- a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot + \text{CH}_3\text{CH}_2\cdot \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (een koppelingsreactie)
- b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot + \text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_3 + \text{CH}_2=\text{CH}_2$ (een disproportioneering)
- c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot + \text{H}-\text{C} \begin{matrix} \swarrow \\ \searrow \end{matrix} \left(\begin{matrix} \text{solvent of} \\ \text{opgeloste stof} \end{matrix} \right) \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_3 + \cdot\text{C} \begin{matrix} \swarrow \\ \searrow \end{matrix}$ (nieuw radicaal)

Uit de radicaalchemie, b.v. de polymeervorming, herkent men de reacties a en b als terminatiestappen, terwijl c dan lijkt op een doorgaand ketenmechanisme in radicalaire addities. Welke soort reactie optreedt is uiteraard afhankelijk van de concentratie van deze reagerende deeltjes. Het bijzondere van deze elektrode-

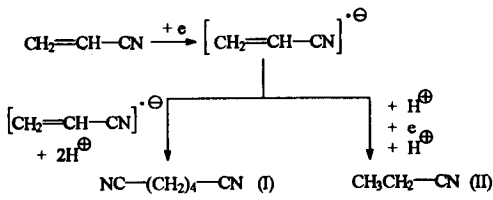
reacties is wel de hoge lokale concentratie aan primaire radicalen, in casu $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot$. Men kan inschatten dat in de δ -zone de concentratie vele grootteorden hoger ligt dan in welke radicaalvorming (in homogene oplossing) dan ook. Vandaar de statistische hoge kans voor reacties a en b, waarbij weer b bij kamertemperatuur relatief weinig voorkomt. Bij hoge elektrische stroom en hoge substraatconcentratie wordt de koppelingsreactie de hoofdreactie. Hoe goed dit gaat hangt verder af van heel wat experimentele parameters waar we hier niet kunnen op ingaan. Toch nog even dit merkwaardige feit. In aanwezigheid van anionen als F^- of ClO_4^- kan het radicaal karakter van de Kolbe-reactie geheel of gedeeltelijk ombuigen naar een ionair verloop: het originele gevormde alkylradicaal geeft aan de anode nog een elektron af met vorming van een alkylkation. Dit reageert met solventen als water tot een alcohol of in acetonitril / water tot een N-alkylamide en de dimerisatie wordt onderdrukt. Tot slot nog een illustratie van mogelijke varianten op de Kolbe-reactie: (4) de koppeling van halfester van dizuren.



De zuiverheid van het geïsoleerde ester en de relatief eenvoudige werkmethode blijven van grote synthetische waarde.

De adiponitrilbereiding: een elektrohydrodimerisatie

Acrylnitril, opgelost in een waterige oplossing van tetrabutylammoniumtolueen-p-sulfonaat, geeft aan een kwikelektrode het dimeer (I) en een nevenproduct (II). Het reactieschema is als volgt:



Het adiponitril (I) ontstaat via een 'elektrohydrodimerisatie'. De reactie tot propaanitril (II) is een 'elektrohydrogenatie'.

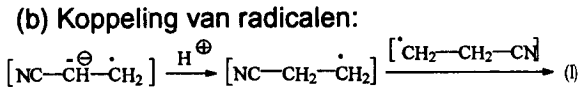
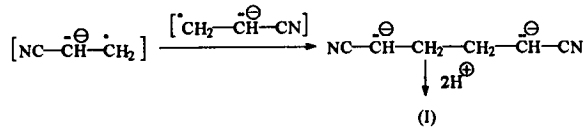
Het zuur milieu is essentieel nodig voor de vorming van (I), waardoor de nevenreacties van het radicaalanion met protonen tot (II) onvermijdbaar is. Men kan nu de vorming van (I) wel laten domineren op (II) door de concentratie van het radicaalanion aan het kathode-oppervlak op te voeren. Experimenteel is dit te realiseren door de substraatconcentratie te verhogen. De resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabel:

conc. substraat (%)	5	10	21	40
molaire verhouding (I)	1	3,5	50	41
(II)				

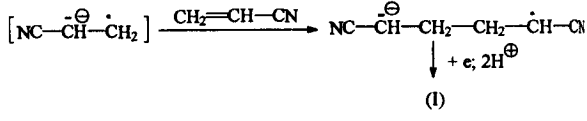
De dimerisatie is dus sterk gevoelig aan de substraatconcentratie doch, en dit in tegenstelling tot de Kolbe-reactie, weinig beïnvloed door de stroomsterkte. Uit de studie van dit reactiemechanisme⁽⁵⁾ is gebleken dat meerdere reactiewegen kunnen gevolgd worden.

Reactiewegen van de elektro-dimerisatie

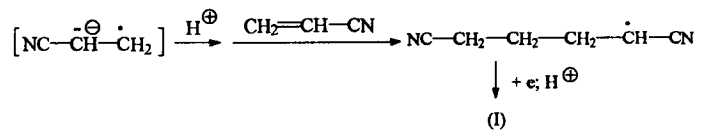
(a) Koppeling van radicaalanionen:



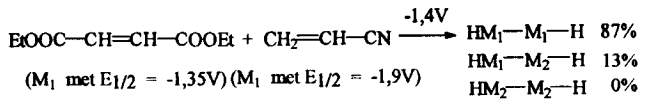
(c) Koppeling van een radicaalanion met een substraatmolecule:



(d) Reactie van een radicaal met een substraatmolecule:



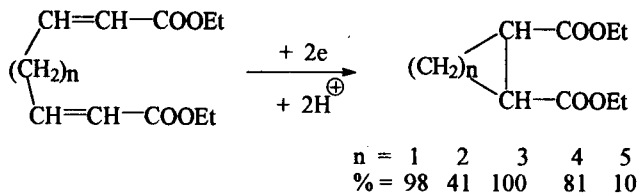
Tussen de reactiewegen (a) en (b) of (c) en (d) is het enig principieel onderscheid de volgorde van elektronenoverdracht en protonatie. Belangrijk is wel het verschil tussen de eerste twee en de laatste twee. Dat deze reactieweg (c) of (d) optreedt en belangrijk is, kan men experimenteel vaststellen. Men bracht in de reactie-oplossing twee soorten alkenen die duidelijk verschillende $E_{1/2}$ -waarden hebben. Bij een elektrodespanning die voldoende is om het ene substraat (monomeer M_1) te laten reageren en nog niet het tweede (M_2), verkreeg men een volgend resultaat met de gegeven stoffen:



Dit en andere experimenten wijzen duidelijk op de reactie van een radicaalanion (of radicaal) van M_1 met een M_2 -substraat via een Michael-additie type (reactieweg c of d).

De elektrohydrodimerisatie is uitvoerig bestudeerd op een groot aantal alkenen gesubstitueerd met elektronenwegnemende groepen.

We vermelden hier een bijzondere cyclisatiereactie:



Dit fraai resultaat is verkregen, door de nauwgezette spanningskeuze net bij de $E_{1/2}$ -waarde (1,6-1,8V) voor de cyclisatie van de verschillende ringen. De $E_{1/2}$ voor de (liniaire)dimerisatie ligt tussen 1,87-1,97V. Men vermoedt dat de elektrontransfer naar één alkeenfunctie onmiddellijk een Michael-reactie met het tweede alkeen veroorzaakt.

Aldus kan in een geconcentreerde reactie de invloed van de tweede functie op de verlaagde $E_{1/2}$ -waarde worden verklaard van de cyclische dimerisatie t.o.v. liniaire dimerisatie.

Tenslotte nog een paar bedenkingen bij het experimenteel gegeven in het begin van deze paragraaf. De vorming van het hydrogenatieproduct (II) is niet alleen beïnvloed door de concentratie aan substraat maar ook door de soort van toegevoegd electrolyt. Als de normaal gebruikte tetra-alkylammoniumzouten worden vervangen door bv. Ca-

OTs, NaOTs of LiOTs gaat product (II) het hoofdproduct worden en wel in toenemende mate volgens de genoteerde volgorde van de zouten. Vandaar de hypothese dat de ruimtelijk grote ammoniumionen, geadsorbeerd op de kathode, een hydrofobe omgeving creëren waardoor watermoleculen weggehouden worden van de reactieve zone. We kunnen hier uiteraard niet ingaan op de vele studies van adsorptie-effecten, de theoretische beschouwingen van de elektrontransfer en de rol van het gebruikte elektrodemateriaal. In 1988 was de productie aan adiponitril 50.000 ton.

REFERENTIES

1. F. Van den Brink, *Chemisch magazine* (1988) p. 413-416.
2. W.J.M. Van Tilborg, *Chemisch Weekblad* (1977) p. 369.
3. *Advances in physical organic chemistry*, Vol 12, Editor: V. Gold, D. Bethell, Academic Press, 1976
4. Vogel, *A textbook of practical chemistry*, (Longman).
5. Review van Baizer M.M. en Petrovitch J.P. in *Progress in Physical Organic Chemistry*, 7, 189 e.v. (1970).