

(19)



(11)

**EP 3 489 390 A1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:

**29.05.2019 Patentblatt 2019/22**

(51) Int Cl.:

**C25B 3/10 (2006.01)**

(21) Anmeldenummer: **17203772.3**

(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**

(71) Anmelder: **Evonik Degussa GmbH**

**45128 Essen (DE)**

(72) Erfinder:

- **DAHMS, Benedikt**  
**55116 Mainz (DE)**
- **FRANKE, Robert**  
**45772 Marl (DE)**
- **WALDVOGEL, Siegfried**  
**55435 Gau-Algesheim (DE)**

(54) **ELEKTROCHEMISCHES VERFAHREN ZUR O-C-KUPPLUNG VON UNGESCHÜTZTEN PHENOLEN MIT OPTISCH REINEN ARYLAMINEN**

(57) Elektrochemisches Verfahren zur O-C-Kupplung von ungeschützten Phenolen mit optisch reinen Arylaminen.

**EP 3 489 390 A1**

## Beschreibung

**[0001]** Die folgende Erfindung betrifft ein elektrochemisches Verfahren zur O-C-Kupplung von ungeschützten Phenolen mit optisch reinen Arylaminen.

**[0002]** Die Begriffe Arylamine und Phenole werden in dieser Anmeldung als Gattungsbegriff verwendet und umfasst somit auch substituierte Arylamine sowie substituierte Phenole.

**[0003]** In der WO 2014/135371 A1 wird ein elektrochemisches Verfahren zur Kupplung von Phenol und Anilin beschrieben. Das hier beschriebene Verfahren führt jedoch in der Regel zum C-C-Kupplungsprodukt.

**[0004]** Die Aufgabe der folgenden Erfindung bestand darin, ein Verfahren bereitzustellen, mit welchem ungeschützte Phenole mit optisch reinen Arylaminen O-C-gekuppelt werden können.

**[0005]** Unter "O-C-gekuppelt" bzw. "O-C-Kupplung" ist in Zusammenhang mit dieser Erfindung zu verstehen, dass der Sauerstoff des Phenols an ein Kohlenstoffatom des Arylamin-Aromaten gekuppelt wird.

**[0006]** Die Aufgabe wird gelöst durch ein erfindungsgemäßes Verfahren.

**[0007]** Elektrochemisches Verfahren zur O-C-Kupplung von Phenol mit einem optisch reinen Arylamin umfassend die Verfahrensschritte:

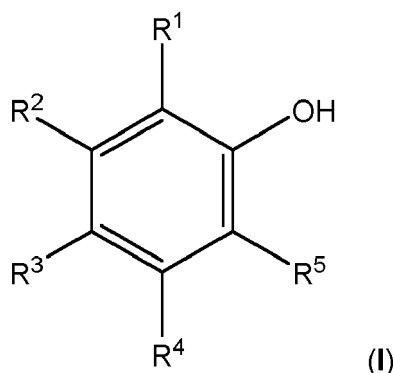
- a) Einfüllen von 1,1,1,3,3,3 Hexafluorisopropanol in ein Reaktionsgefäß,
- b) Zugabe eines optisch reinen Arylamins,
- c) Zugabe eines Phenols, wobei das Phenol gegenüber dem Arylamin im Überschuss zugesetzt wird,
- d) Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,
- e) Anlegen einer Spannung an die Elektroden,
- f) O-C-Kupplung des Phenols und des optisch reinen Arylamins.

**[0008]** In einer Variante des Verfahrens wird das Phenol gegenüber dem Arylamin mindestens in der doppelten Menge eingesetzt.

**[0009]** In einer Variante des Verfahrens liegt das Verhältnis von Phenol zu Arylamin im Bereich von 2:1 bis 4:1.

**[0010]** In einer Variante des Verfahrens ist die Reaktionslösung frei von organischen Oxidationsmitteln.

**[0011]** In einer Variante des Verfahrens weist das Phenol eine Struktur der allgemeinen Formel (I) auf:



wobei die Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl.

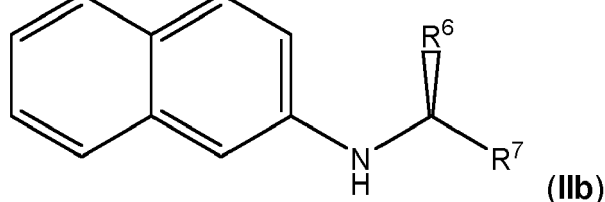
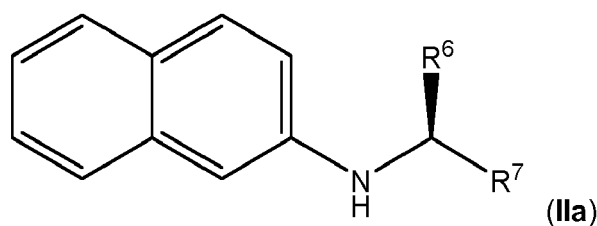
**[0012]** In einer Variante des Verfahrens sind die Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus:

-H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl.

**[0013]** In einer Variante des Verfahrens sind die Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus:

-H, -CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -*tert*-Butyl.

**[0014]** In einer Variante des Verfahrens weist das optisch reine Arylamin eine Struktur der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb) auf:

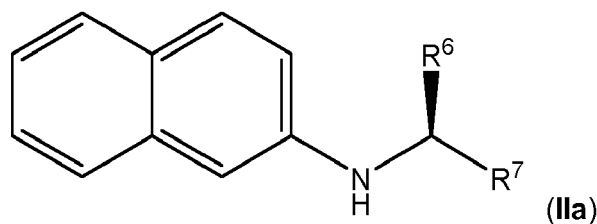


wobei die Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

$-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $-(C_4-C_{14})$ -Aryl,  $-(C_3-C_{14})$ -Heteroaryl,  $-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $-O-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $-O-(C_4-C_{14})$ -Aryl,  $-O-(C_3-C_{14})$ -Heteroaryl,  $-O-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

**[0015]** In einer Variante des Verfahrens weist das optisch reine Arylamin eine Struktur der allgemeinen Formel (IIa) auf:



wobei die Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

$-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $-(C_4-C_{14})$ -Aryl,  $-(C_3-C_{14})$ -Heteroaryl,  $-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $-O-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $-O-(C_4-C_{14})$ -Aryl,  $-O-(C_3-C_{14})$ -Heteroaryl,  $-O-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

**[0016]** In einer Variante des Verfahrens sind die Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ausgewählt aus:

$-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $-(C_4-C_{14})$ -Aryl,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

**[0017]** In einer Variante des Verfahrens steht  $R^6$  für  $-CH_3$ ,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

**[0018]** In einer Variante des Verfahrens steht  $R^7$  für  $-Phenyl$ ,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

**[0019]** In einer Variante des Verfahrens kuppelt der Sauerstoff des Phenols in ortho-Position zum Stickstoff an den Aromaten des optisch reinen Arylamins.

**[0020]** Alkyl steht für einen nicht verzweigten oder verzweigten aliphatischen Rest.

**[0021]** 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.

**[0022]** Cycloalkyl für gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die ausschließlich Kohlenstoff-Atome im Ring enthalten.

**[0023]** 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

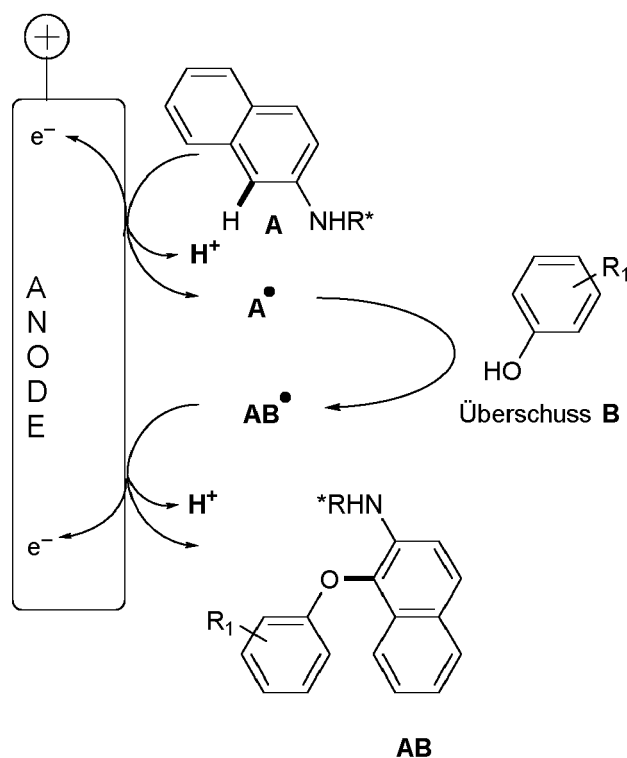
auch Teil einer größeren kondensierten Ringstruktur sein kann.

**[0024]** 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.

**[0025]** 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/cm<sup>2</sup> appliziert.

**[0026]** Die Elektrolyse wird in den üblichen, dem Fachmann bekannten Elektrolysezellen durchgeführt.

**[0027]** Die ablaufende Reaktionsfolge ist in dem folgenden Schema dargestellt:



**[0028]** In 1,1,1,3,3,3 Hexafluorisopropanol (HFIP) wird die selektive Oxidation einer optisch reinen Arylaminkomponente **A**, dargestellt mittels Bucherer-Reaktion, ermöglicht. Diese ist durch die hohe Reaktivität der gebildeten Radikal-spezies in der Lage nukleophil von Komponente **B**, dem Phenol, angegriffen zu werden.

**[0029]** Die Aufarbeitung der Biaryle ist sehr einfach und erfolgt nach Beendigung der Reaktion nach allgemein gängigen Trennmethoden. Zunächst wird die Elektrolytlösung erst destilliert und die einzelnen Verbindungen in Form von unterschiedlichen Fraktionen getrennt gewonnen. Eine weitere Reinigung kann beispielsweise durch Kristallisation, Destillation, Sublimation oder chromatographisch erfolgen.

**[0030]** Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

## Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### Chromatographie

**[0031]** Präparative Flüssigchromatographie zur Auftrennung von Stoffgemischen wurde unter Verwendung von Kieselgel 60 M (0.040-0.063 mm) der Firma Machery-Nagel GmbH & CO. KG, Düren durchgeführt. Alle verwendeten Eluenten technischer Qualität (Essigsäureethylester, technische Qualität; Cyclohexan, technische Qualität) wurden vorab destillativ am Rotationsverdampfer gereinigt.

**[0032]** Dünnschichtchromatographie (DC) wurde an PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 der Firma Merck KGaA, Darmstadt durchgeführt. Detektion der verschiedenen Substanzen erfolgte zunächst unter UV-Licht und anschließend durch Anfärben mittels Cer-Molybdatophosphorsäure-Reagenz (5.6 g Molybdatophosphorsäure, 2.2 g Cer(IV)-sulfat-Tetrahydrat und 13.3 g konz. Schwefelsäure auf 200 mL Wasser) und anschließendem Erhitzen durch einen Heißluftfön.

Gaschromatographie (GC/GCMS)

**[0033]** 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  $\mu\text{m}$ ; 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) bzw. ZB5-MSi der Firma Phenomenex, USA (Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; Filmdicke der kovalent gebundenen stationären Phase: 0.25  $\mu\text{m}$ ; Trägergas: Wasserstoff; Injektortemperatur: 250 °C; Detektortemperatur: 310 °C; Programm: Methode "methode1lang": 100 °C Starttemperatur für 1 min, Heizrate: 15 °C/min, 290 °C Endtemperatur für 30 min) gemessen.

**[0034]** 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  $\mu\text{m}$ ; 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) oder an einer Quarzkapillarsäule ZB-5 der Firma Phenomenex, USA (Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; Filmdicke der kovalent gebundenen stationären Phase: 0.25  $\mu\text{m}$ ; Trägergas: Wasserstoff; Injektortemperatur: 250 °C; Detektortemperatur: 310 °C; Programm: "methode1lang" 100 °C Starttemperatur für 1 min, Heizrate: 15 °C/min, 290 °C Endtemperatur für 30 min) gemessen.

Massenspektrometrie

**[0035]** 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

**[0036]** Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden an Multikernresonanzspektrometern des Typs Avance III HD 300 oder Avance II 400 der Firma Bruker, Analytische Messtechnik, Karlsruhe, durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde  $\text{CDCl}_3$  verwendet. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -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  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte teilweise mit Hilfe von  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -NOESY,  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC und  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren. Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben. Für die Multiplizitäten der NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), dd (Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet), tq (Triplet 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.

Schmelzbereiche

**[0037]** Die Schmelzbereiche wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät B-545 (Büchi, Flawil, Switzerland) bestimmt und sind nicht korrigiert.

Drehwerte

**[0038]** Die Drehwerte wurden an einem Jasco P-2000 Digitalpolarimeter bestimmt. Hierzu wurde die Natrium D-Linie bei 589 nm verwendet. Die Länge der verwendeten Zelle beträgt 100 mm.

**AAV1: Darstellung optisch reiner Arylaminderivate mittels Bucherer-Reaktion**

**[0039]** In ein 60 mL Druckrohr werden 10.50 mmol des Naphthols (1.0 Äquiv.), 52.5 mmol (5 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit, 52.5 mmol (5 Äquiv.) des optisch reinen Amins sowie 15-25 mL Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 21 h bei 100 °C unter Rühren zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wird auf Zimmertemperatur gebracht und es wird Wasser hinzugegeben (200 mL). Die wässrige Phase wird drei Mal mit Ethylacetat extrahiert (3 x 100 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Edukte können unter vermindertem

Druck durch Kurzwegdestillation zurückgewonnen werden. Der Rückstand wird entweder säulenchromatographisch aufgearbeitet oder als Hydrochlorid ausgefällt.

#### AAV2: Elektrochemische Kreuzkupplung in einer Becherglaszelle

**[0040]** Die Unterschusskomponente A wird mit einem 3-fachen Überschuss des Kupplungspartners B in 1,1,1,3,3,3 Hexafluorisopropanol (HFIP) in einer Becherglaszelle an Glaskohlenstoff Elektroden umgesetzt. Als Leitsalz wird Tri-butylmethylammoniummethylsulfat (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. Nicht umgesetztes Edukt wird mittels Kurzwegdestillation zurückerhalten (100 °C, 10<sup>-3</sup> mbar). Die entstandenen Reaktionsprodukte werden wie jeweils angegeben säulenchromatographisch getrennt.

**[0041]** Elektrodenmaterial:

Anode: Glaskohlenstoff

Kathode: Glaskohlenstoff

**[0042]** Elektrolysebedingungen:

Temperatur: 50 °C

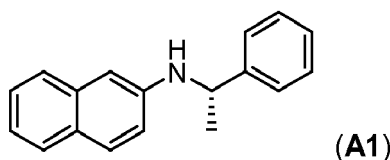
Stromdichte: 5.2 mA/cm<sup>2</sup>

Ladungsmenge: 2.0 F bezogen auf die Unterschusskomponente

#### Synthese der optisch reinen Arylaminen

##### (S)-(-)-2- $\alpha$ -Methylbenzylaminonaphthalin (A1)

**[0043]**



**[0044]** 6.0g (42 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol werden mit 21.6 g (210 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 27.0 mL (S)-1-Phenylethylamin (210 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie 50 mL Wasser in ein 325 mL Druckrohr gegeben und für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Kristallisation in der Siedehitze aus Ethanol (2mL/g) liefert das gewünschte Produkt als leicht gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 70% (7.2 g, 29.11 mmol)

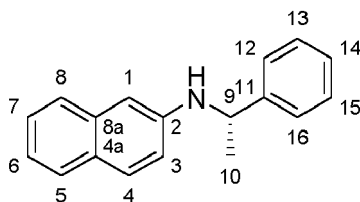
#### Charakterisierung:

**[0045]**

GC (Methode "hart", Säule: HP-5):  $t_R$  = 15.9 min

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.58

Drehwert (Aceton, 578 nm,  $c = 3 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{24}_D$ : -176°

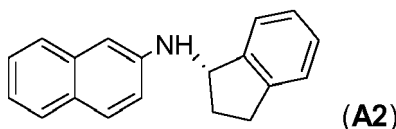


**[0046]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta[\text{ppm}] = 1.46$  (d,  $^3J_{12\text{-H},11\text{-H}} = 6.8$  Hz, 3H, 10-H), 4.59 (m, 1H, 9-H), 6.49 (d,  $^3J_{\text{NH},11\text{-H}} = 7.1$  Hz, 1H, NH), 6.51 (d,  $^4J_{1\text{-H},3\text{-H}} = 2.2$  Hz, 1H, 1-H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H, 13-H, 16-H), 7.36 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H, 12-H, 16-H), 7.56 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta[\text{ppm}] = 24.58$  (10-C), 52.00 (9-C), 103.74 (1-C), 118.46 (3-C), 120.98, 125.30, 125.87 (14-C), 125.94 (12-C, 16-C), 126.31, 126.48, 127.33, 128.18 (4-C), 128.33 (13-C, 15-C), 134.81 (8a-C), 145.73 (2-C), 145.80 (11-C).

(S)-N-2-(Indanylamino)naphthalin (A2)

**[0047]**



Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfid und 6.9 mL (S)-(+)-1-Aminoindan (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie 25 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan:Ethylacetat 100:00 -> 98:2) liefert das gewünschte Produkt als hochviskoses, gelbliches Öl.

Ausbeute: 52% (1.4 g, 5.4 mmol)

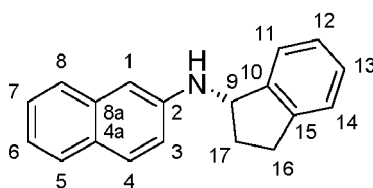
**Charakterisierung:**

**[0048]**

GC (Methode "hart", Säule: HP-5):  $t_R = 16.7$  min

$R_f$  (Cyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.75

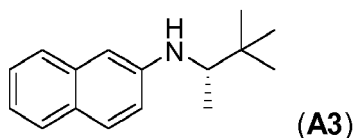
Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 3 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D: 8.08^\circ$



**[0049]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta[\text{ppm}] = 1.82$ -1.92 (m, 1H, 17-H), 2.55-2.63 (m, 1H, 17-H), 2.83-2.91 (m, 1H, 16-H), 2.96-3.03 (m, 1H, 16-H), 5.11 (q,  $^3J_{9\text{-H},16\text{-H};9\text{-H},\text{NH}} = 7.4$  Hz, 1H, 9-H), 6.27 (d,  $^3J_{\text{NH},9\text{-H}} = 8.3$  Hz; 1H, NH), 6.98 (d,  $^3J_{1\text{-H},3\text{-H}} = 2.2$  Hz, 1H, 1-H), 7.08-7.36 (m, 7H), 7.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta[\text{ppm}] = 29.80$  (C-16), 33.28 (C-17), 57.34 (C-9), 102.98 (C-1), 118.57, 121.00, 124.22, 124.60, 125.45, 125.97, 126.26, 126.48, 127.38, 128.33, 135.19, 143.17, 144.86, 146.49.

(S)-N-2-(3,3Dimethylbutan-2-ylamino)naphthalin (A3)

**[0050]**



Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5 g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 7.0 mL (S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-aminobutan (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) sowie 15 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und durch Zugabe von ca. 6 mL Chlorwasserstoff in Diethylether (ca. 26 gew.%) als das entsprechende Hydrochlorid gefällt. Das entstandene Hydrochlorid wird abgesaugt und in 200 mL 0.1 M Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert (3 x 150 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wurde als leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 48% (1.15 g, 5.1 mmol)

#### Charakterisierung:

##### [0051]

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.86

Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 2.95 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D$ : 100.7°

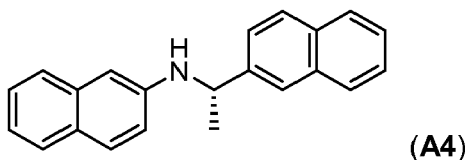
HRMS (ESI+)  $[M+H]^+$ : berechnet: 228.1747, gefunden: 228.1762

**[0052]**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0.96 (s, 9H), 1.08 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 3.34-3.42 (m, 1H), 5.42 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J$  = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H).

$^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 15.44, 26.50, 34.90, 55.84, 102.13, 118.76, 120.54, 125.23, 125.83, 126.05, 127.26, 128.13, 135.30, 146.98.

(S)-N-2- $\alpha$ -(Naphthylethylamino)naphthalin (A4)

##### [0053]



**[0054]** Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5 g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 9 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) S)-(-)-1-(2-Naphthyl)ethylamin sowie 25 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und durch Zugabe von ca. 6 mL Chlorwasserstoff in Diethylether (ca. 26 gew.%) als das entsprechende Hydrochlorid gefällt. Das entstandene Hydrochlorid wird abgesaugt und in 200 mL 0.1 M Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert (3 x 150 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 18% (0.56 g, 1.9 mmol)

#### Charakterisierung:

##### [0055]

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.83

Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 3.15 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D$ : -236.11°

Schmelzpubkt= 84-86 °C



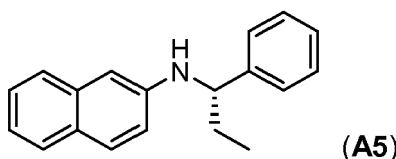
HRMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>: berechnet: 298.1590, gefunden: 298.1598

**[0056]** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 4.77 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.90 (m, 3H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 24.43, 52.21, 103.80, 118.46, 121.00, 124.09, 124.70, 125.28, 125.41, 125.86, 126.01, 126.32, 127.31, 127.48, 127.51, 128.04, 128.22, 132.17, 133.00, 134.77, 143.37, 145.73.

(S)-2-α-Ethylbenzylaminonaphthalin (A5)

**[0057]**



**[0058]** Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5 g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfid und 9 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) (S)-(-)-1-Phenylpropylamin sowie 15 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und durch Zugabe von ca. 6 mL Chlorwasserstoff in Diethylether (ca. 26 gew.%) als das entsprechende Hydrochlorid gefällt. Das entstandene Hydrochlorid wird abgesaugt und in 200 mL 0.1 M Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert (3 x 150 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Kristallisation aus heißem Methanol (1 mL/g) liefert das gewünschte Produkt als farblose Kristalle.

Ausbeute: 38% (1.00 g, 3.8 mmol)

**Charakterisierung:**

**[0059]**

R<sub>f</sub> (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.61

Drehwert (Dichlormethan, 589 nm, c = 3.24·10<sup>-3</sup> g/mL): [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -173.57°

Schmelzpubkt= 75-76 °C

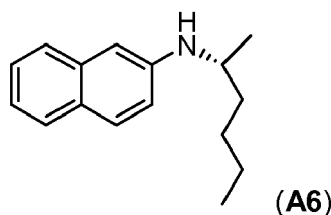
HRMS (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>: berechnet: 262.1590, gefunden: 262.1604

**[0060]** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.68-1.91 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz; 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.2 Hz), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H).

**[0061]** <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11.68, 31.33, 58.74, 103.96, 118.94, 121.35, 125.70, 126.31, 126.70, 126.96, 127.77, 128.59, 128.64, 135.30, 145.05, 146.49.

(R)-N-2-(Hex-2-ylamino)naphthalin (A6)

**[0062]**



Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5 g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0

Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 7.0 mL (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) (R)-(-)-2-aminohexane sowie 15 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan:Ethylacetat 100:00 -> 99:1) liefert das gewünschte Produkt als gelbliches Öl.  
Ausbeute: 36% (0.87 g, 3.8 mmol)

#### Charakterisierung:

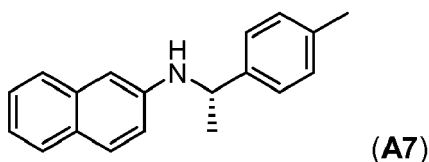
##### [0063]

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.50  
Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 3.45 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D$ : 4.98°  
HRMS (ESI+)  $[M+H]^+$ : berechnet.: 228.1747, gefunden: 228.1751.

**[0064]**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.25-1.62 (m, 6H), 3.44-3.54 (m, 1H), 5.67 (d,  $J = 8.3$  Hz), 6.67 (d,  $J = 2.2$  Hz), 6.96 (dd,  $J = 9.0$ , 2.2 Hz, 1H), 7.06 (ddd,  $J = 8.2$ , 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (ddd,  $J = 8.2$ , 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H).  
 $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 14.04, 20.21, 22.30, 27.95, 35.84, 47.21, 102.24, 118.56, 120.64, 125.26, 125.86, 126.10, 127.33, 128.28, 135.28, 146.14.

#### (S)-N-2- $\alpha$ -((4-Methylphenyl)ethylamino)naphthalin (A7)

##### [0065]



**[0066]** Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 9 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) (S)-(-)-1-(4-Methylphenyl)ethylamin sowie 15 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und durch Zugabe von ca. 6 mL Chlorwasserstoff in Diethylether (ca. 26 gew.%) als das entsprechende Hydrochlorid gefällt. Das entstandene Hydrochlorid wird abgesaugt und in 200 mL 0.1 M Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert (3 x 150 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten.  
Ausbeute: 34% (0.91 g, 3.5 mmol)

#### Charakterisierung:

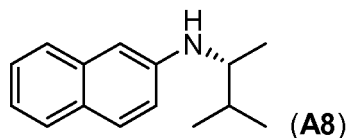
##### [0067]

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.50  
Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 3.06 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D$ : -196.03°  
Schmelzpubkt= 76-77 °C  
HRMS (ESI+)  $[M+H]^+$ : berechnet: 262.1590, gefunden: 262.1592

**[0068]**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1.44 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.52-4.59 (m, 1H), 6.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.2$ , 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.2$ , 1.1 Hz, 1H).  
 $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 21.09, 25.06, 52.19, 104.23, 118.95, 121.41, 125.76, 126.74, 127.79, 128.60, 129.37, 135.27, 135.87, 143.20, 146.24.

#### (R)-N-2-(3-Methylbutan-2-ylamino)naphthalin (A8)

##### [0069]



[0070] Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5 g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 7.0 mL (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) (R)-(-)-2-Amino-3-methylbutan sowie 15 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan:Ethylacetat 100:00 -> 99:1) liefert das gewünschte Produkt als gelbliches, hochviskoses Öl. Ausbeute: 61% (1.39 g, 6.5 mmol)

#### Charakterisierung:

[0071]

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.58

Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 3.9 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D$ : -40.54°

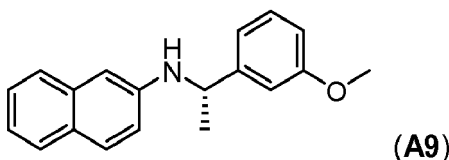
HRMS (ESI+)  $[M+H^+]$ : berechnet.: 214.1590, gefunden: 214.1597.

[0072]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.8$ , 3H), 1.08 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 3.35-2.42 (m, 1H), 5.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 9.0$ , 2.2 Hz, 1H), 7.06 (ddd,  $J = 8.2$ , 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (ddd,  $J = 8.2$ , 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1H).

$^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 16.04, 17.66, 19.41, 31.50, 52.42, 102.31, 118.62, 120.62, 125.24, 125.86, 126.08, 127.31, 128.26, 135.26, 146.23.

(S)-N-2- $\alpha$ -((3-Methoxyphenyl)ethylamino)naphthalin (A9)

[0073]



[0074] Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5 g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 7.8 mL (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) (S)-(-)-1-(3-Methoxyphenyl)ethylamin sowie 15 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und durch Zugabe von ca. 6 mL Chlorwasserstoff in Diethylether (ca. 26 gew.%) als das entsprechende Hydrochlorid gefällt. Das entstandene Hydrochlorid wird abgesaugt und in 200 mL 0.1 M Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird drei Mal mit Diethylether extrahiert (3 x 150 mL). Die kombinierten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird als leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten. Ausbeute: 53% (1.53 g, 5.1 mmol)

#### Charakterisierung:

[0075]

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.33

Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 3.33 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D$ : -60.16°

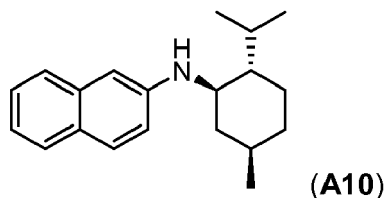
HRMS (ESI+)  $[M+Na^+]$ : berechnet: 278.1539, gefunden: 278.1548

[0076]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1.45 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.52-4.59 (m, 1H), 6.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.3$ , 1.0 Hz,

1H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 24.48, 51.69, 54.88, 103.79, 111.49, 111.84, 118.23, 118.42, 120.99, 125.32, 125.86, 126.32, 127.33, 128.17, 129.37, 134.80, 145.74, 147.65, 159.37$ .

*N*-((1*R*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexyl)naphthalin-2-amin (A10)

[0077]



[0078] Entsprechend AAV1 werden in ein 60 mL Druckrohr 1.5 g (10.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Naphthol, 5.4 g (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumhydrogensulfit und 8.1 mL (52.5 mmol, 5.0 Äquiv.) (-)-Menthylamin sowie 15 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan:Ethylacetat 100:00 -> 99:1) liefert das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff. Ausbeute: 28% (0.80 g, 2.8 mmol)

**Charakterisierung:**

[0079]

$R_f$  (Chyclohexan:Ethylacetat = 9:1): 0.71

Drehwert (Dichlormethan, 589 nm,  $c = 3.30 \cdot 10^{-3}$  g/mL):  $[\alpha]^{20}_D: -127.36^\circ$

Schmelzbereich: 54-55 °C

HRMS (ESI+)  $[M+H]^+$ : berechnet.: 282.2216, gefunden: 282.2211

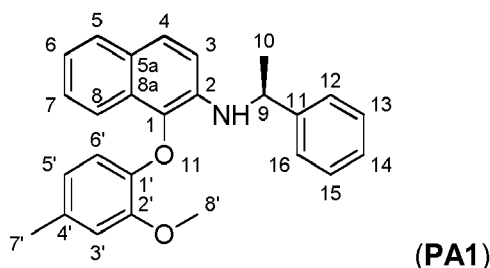
[0080]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 0.70$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 0.74-0.81 (m, 1H), 0.86-0.91 (m, 7H), 1.05-1.16 (m, 1H), 1.20 - 1.31 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.64 - 1.76 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 3.24 (qd,  $J = 10.5, 3.8$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H), 7.04 (ddd,  $J = 8.0, 6.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.25 (ddd,  $J = 8.0, 6.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 16.03, 21.13, 22.28, 23.57, 25.70, 31.30, 34.50, 39.52, 41.85, 47.37, 52.17, 101.44, 118.40, 120.43, 125.16, 125.86, 125.97, 127.31, 128.34, 135.41, 146.50$ .

[0081] Elektrochemische O-C-Kupplung von Phenol mit optisch reinem Arylamin

1-(2'-Methoxy-4'-methylphenoxy)-2-(*S*)- $\alpha$ -methylbenzylaminonaphthalin (PA1)

[0082] Die Elektrolyse wird gemäß AAV2 bei 50 °C mit 1.57 g (11.36 mmol, 3.0 Äquiv.) 3-Methyl-4-methoxyphenol und 936 mg (3.80 mmol, 1.0 Äquiv.) (*S*)-(-)-2- $\alpha$ -Methylbenzylaminonaphthalin durchgeführt. Die Stromdichte beträgt 5.2 mA/cm<sup>2</sup> und die Ladungsmenge 2.0 F pro (*S*)-(-)-2- $\alpha$ -Methylbenzylaminonaphthalin. Nach Abtrennung des Lösungsmittels wird die Produktmischung säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit einem Eluenten von 9:1 (Cyclohexan:Ethylacetat) vorgereinigt. Die Fraktionen werden auf Produkt geprüft und enthaltene Edukte durch Kurzwegdestillation entfernt (100 °C,  $10^{-3}$  mbar). Eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel 60 mit einem Laufmittel-Gradienten von 100:00 auf 70:30 (Cyclohexan:Dichlormethan) liefert das gewünschte Produkt als leicht rötlichen Feststoff.



Ausbeute: 340 mg (0.88 mmol, 23%)

GC (Methode "hart", HP-5):  $t_R$  = 18.5 min

$R_f$  (Cyclohexan:Ethylacetat = 9:1) = 0.38

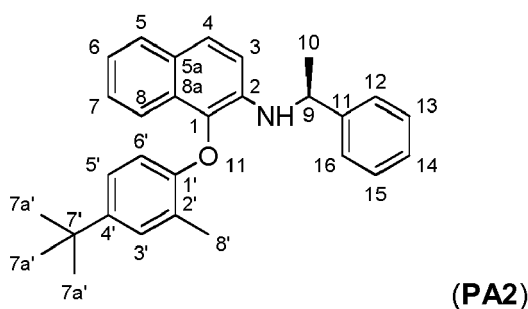
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ [ppm] = 1.40 (d,  $^3J_{10\text{-H},9\text{-H}}$  = 7.4 Hz, 3H, 10-H), 2.26 (s, 3H, 8'-H), 3.97 (s, 3H, 7'-H), 4.76 (m, 1H, 9-H), 5.35 (d,  $^3J_{\text{NH},9\text{-H}}$  = 8.0 Hz, 1H, NH), 6.20 (d,  $^3J_{6\text{'-H},5\text{'-H}}$  = 8.1 Hz, 1H, 6'-H), 6.51 (ddd,  $^3J_{5\text{'-H},6\text{'-H}}, ^5J_{5\text{'-H},3\text{'-H}}, ^5J_{5\text{'-H},7\text{'-H}}$  = 8.2, 2.0, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.01 (d,  $^4J_{3\text{'-H},5\text{'-H}}$  = 2.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.06 (d,  $^3J_{3\text{'-H},4\text{'-H}}$  = 9.0 Hz, 1H, 3-H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 4H, 12-H, 13-H, 15-H, 16-H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H, 4-H), 7.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ [ppm] = 20.70 (8'-C), 24.45 (10-C), 51.88 (9-C), 55.70 (7'-C), 113.39 (3'-C), 114.97, 115.79 (6'-C), 119.31, 120.74, 121.89 (5'-C), 125.46, 125.82 (12-C, 16-C), 126.51, 126.65, 126.69, 127.79, 127.97, 128.34 (13-C, C-15), 131.89 (4'-C), 133.67 (1-C), 137.38 (2-C), 144.69 (1'-C), 145.51 (11-C), 148.64 (2-C).

HRMS (ESI, pos. mode):  $m/z$  für  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): berechnet: 406.1778  
gefunden: 406.1779

#### 1-(4'-(1,1-Dimethylethyl)-2'-methoxyphenoxy)-2-(S)- $\alpha$ -methylbenzylaminonaphthalin (**PA2**)

**[0083]** Die Elektrolyse wird gemäß AAV2 bei 50 °C mit 1.57 g (11.36 mmol, 3.0 Äquiv.) 3-Methyl-4-methoxyphenol und 936 mg (3.80 mmol, 1.0 Äquiv.) (S)-(-)-2- $\alpha$ -Methylbenzylaminonaphthalin durchgeführt. Die Stromdichte beträgt 5.2 mA/cm<sup>2</sup>, die Ladungsmenge 2.0 F pro (S)-(-)-2- $\alpha$ -Methylbenzylaminonaphthalin. Nach Abtrennung des Lösungsmittels wird die Produktmischung säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit einem Eluenten von 9:1 (Cyclohexan:Ethylacetat) vorgereinigt. Die Fraktionen werden auf Produkt geprüft und enthaltene Edukte durch Kurzwegdestillation entfernt (100 °C, 10<sup>-3</sup> mbar). Eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel 60 mit einem Laufmittel-Gradienten von 100:00 auf 70:30 (Cyclohexan:Dichlormethan) liefert das gewünschte Produkt als leicht rötlichen Feststoff.



Ausbeute: 320 mg (0.78 mmol, 21%)

GC (Methode "hart", HP-5):  $t_R$  = 21.8 min

$R_f$  (Cyclohexan:Ethylacetat = 9:1) = 0.80

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ [ppm] = 1.24 (s, 9H, 7a'-H), 1.42 (d,  $^3J_{10\text{-H},9\text{-H}}$  = 6.7 Hz, 3H, 10-H), 2.57 (s, 3H, 8'-H), 4.81 (m, 1H, 9-H), 5.36 (d,  $^3J_{\text{NH},9\text{-H}}$  = 8.0 Hz, 1H, NH), 6.04 (d,  $^3J_{6\text{'-H},5\text{'-H}}$  = 8.5 Hz, 1H, 6'-H), 6.94 (dd,  $^3J_{5\text{'-H},6\text{'-H}}, ^5J_{5\text{'-H},3\text{'-H}}$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.23-7.37 (m, 7H), 7.55 (d,  $^3J_{4\text{'-H},3\text{'-H}}$  = 9.0 Hz, 1H, 4-H), 7.70 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ [ppm] = 16.62 (8'-C), 24.43 (10-C), 31.37 (7a'-C), 33.78 (7'-C), 52.12 (9-C), 111.98 (6'-C), 115.94, 119.29, 121.87, 123.34 (5'-C), 124.86, 125.55, 125.87, 126.48, 126.63, 126.88, 127.62, 127.85, 128.06, 128.32, 123.29, 137.64 (2-C), 143.60 (4'-C), 145.67 (11-C), 153.68 (1'-C).

HRMS (ESI, pos. mode):  $m/z$  für  $C_{29}H_{31}NO$  ( $M+H^+$ ): berechnet: 410.2478  
 gefunden: 410.2475

## Vergleichsversuch

**[0084]** Elektrodenmaterial:

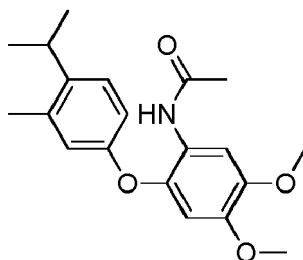
Anode: Glaskohlenstoff  
 Kathode: Glaskohlenstoff

**[0085]** Elektrolysebedingungen:

Temperatur: 50 °C  
 Stromdichte: 2.8 mA/cm<sup>2</sup>  
 Ladungsmenge: 2.0 F bezogen auf die Unterschusskomponente

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

**[0086]**



**[0087]** Die Elektrolyse wird bei 50 °C mit 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 durchgeführt. Die Stromdichte beträgt 2.8 mA/cm<sup>2</sup>. Nach Abtrennung des Lösungsmittels wird die Produktmischung säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit einem Eluenten von 3:2 (Cyclohexan:Ethylacetat) vorgereinigt. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute: 313 mg (18%, 0.91 mmol)

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

$R_f$  (Cyclohexan:Ethylacetat) = 0.26

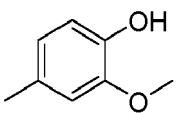
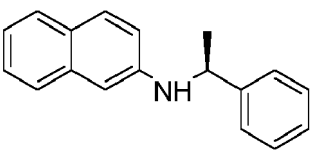
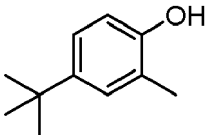
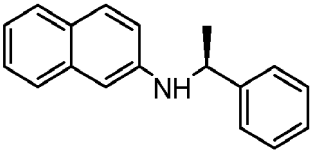
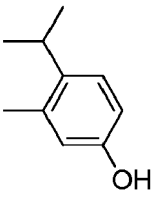
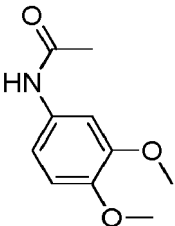
$m_p$  = 112 °C (aus CH umkristallisiert)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 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);

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 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 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (ESI+) [ $M+Na^+$ ]: ber: 366.1681, gef.: 366.1676;

MS (EI, GCMS):  $m/z$ (%): 343 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 301 (20) [ $M-C_2H_2O$ ]<sup>+</sup>, 286 (80) [ $M-C_2H_5NO$ ]<sup>+</sup>.

**[0088]** Die Versuchsergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

| Phenol (P)                                                                        | Arylamin (A)                                                                      | Verhältnis P:A | Ausbeute |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|
|  |  | 3:1            | 23       |
|  |  | 3:1            | 21       |
|  |  | 1:3            | 18       |

**[0089]** Eine entsprechende O-C-Kupplung kann analog mit den anderen optisch reinen Arylaminen (**A2**) bis (**A10**) durchgeführt werden.

**[0090]** Die aus der Kupplungsreaktion erhaltenen Produkte können beispielsweise als Liganden in der Hydroformylierung eingesetzt werden (A. Börner, R. Franke; Hydroformylation, Wiley-VCH Verlag, 2016, ISBN: 978-3-527-33552-7).

**[0091]** Wie die Versuchsergebnisse zeigen, wird die Aufgabe durch ein erfindungsgemäßes Verfahren gelöst.

## Patentansprüche

1. Elektrochemisches Verfahren zur O-C-Kupplung von Phenol mit einem optisch reinen Arylamin umfassend die Verfahrensschritte:

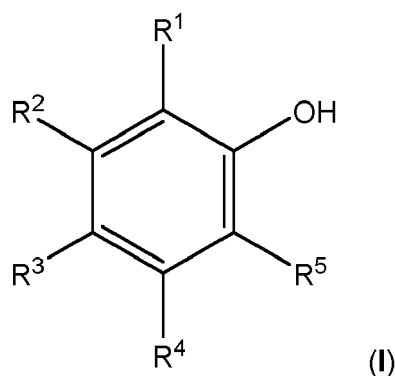
- Einfüllen von 1,1,1,3,3,3 Hexafluorisopropanol in ein Reaktionsgefäß,
- Zugabe eines optisch reinen Arylamins,
- Zugabe eines Phenols, wobei das Phenol gegenüber dem Arylamin im Überschuss zugesetzt wird,
- Einbringen zweier Elektroden in die Reaktionslösung,
- Anlegen einer Spannung an die Elektroden,
- O-C-Kupplung des Phenols und des optisch reinen Arylamins.

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

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

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Reaktionslösung frei von organischen Oxidationsmitteln ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Phenol eine Struktur der allgemeinen Formel (I) aufweist:



wobei die Substituenten  $R^1$  bis  $R^5$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl.

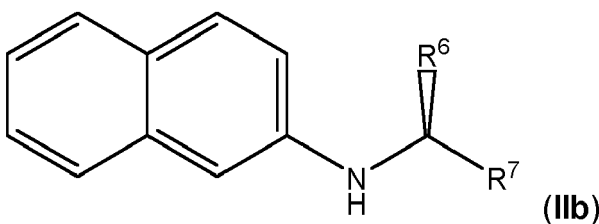
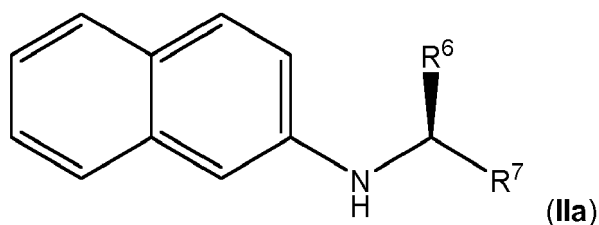
6. Verfahren nach Anspruch 5,  
wobei die Substituenten  $R^1$  bis  $R^5$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6,  
wobei die Substituenten  $R^1$  bis  $R^5$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, -CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -*tert*-Butyl.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
wobei das optisch reine Arylamin eine Struktur der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb) aufweist:



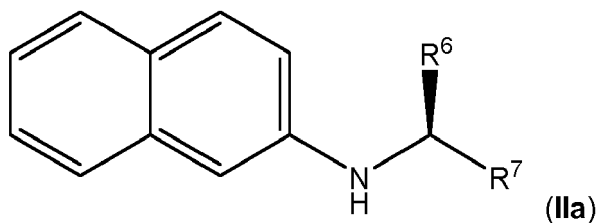
wobei die Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,  
wobei das optisch reine Arylamin eine Struktur der allgemeinen Formel (IIa) aufweist:





wobei die Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

$-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $-(C_4-C_{14})$ -Aryl,  $-(C_3-C_{14})$ -Heteroaryl,  $-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $-O-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  
 $-O-(C_4-C_{14})$ -Aryl,  $-O-(C_3-C_{14})$ -Heteroaryl,  $-O-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

- 10.** Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9,  
wobei die Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

$-(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $-(C_4-C_{14})$ -Aryl,

und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

- 11.** Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10,  
wobei  $R^6$  für  $-CH_3$  steht,  
und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

- 12.** Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11,  
wobei  $R^7$  für  $-Phenyl$  steht,  
und  $R^6$  nicht für den gleichen Rest steht wie  $R^7$ .

- 13.** Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12,  
wobei der Sauerstoff des Phenols in ortho-Position zum Stickstoff an den Aromaten des optisch reinen Arylamins  
kuppelt.



## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung  
EP 17 20 3772

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) |
| E                                                                                                                                                                                                                                                                                         | EP 3 252 033 A1 (EVONIK DEGUSSA GMBH [DE])<br>6. Dezember 2017 (2017-12-06)<br>* das ganze Dokument *                                                                                                                                                                                            | 1-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | INV.<br>C25B3/10                   |
| X,D                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2014/135371 A1 (EVONIK INDUSTRIES AG [DE]; DYBALLA KATRIN MARIE [DE]; FRANKE ROBERT [D]) 12. September 2014 (2014-09-12)<br>* das ganze Dokument *                                                                                                                                            | 1-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 2010/139685 A1 (BASF SE [DE]; FISCHER ANDREAS [DE]; MALKOWSKY ITAMAR MICHAEL [DE]; STE) 9. Dezember 2010 (2010-12-09)<br>* das ganze Dokument *                                                                                                                                               | 1-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                         | BENEDIKT DAHMS ET AL: "Synthesis of Optically Pure Arylamine Derivatives by Using the Bucherer Reaction",<br>CHEMISTRYSELECT,<br>Bd. 2, Nr. 21, 21. Juli 2017 (2017-07-21),<br>Seiten 5860-5863, XP055474691,<br>DE<br>ISSN: 2365-6549, DOI:<br>10.1002/slct.201701327<br>* das ganze Dokument * | 1-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | C25B                               |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                    |
| Recherchenort<br>München                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Abschlußdatum der Recherche<br>18. Mai 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Prüfer<br>Ritter, Thomas           |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE<br>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br>A : technologischer Hintergrund<br>O : nichtschriftliche Offenbarung<br>P : Zwischenliteratur |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument<br>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument |                                    |

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

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

EP 17 20 3772

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<br>angeführtes Patentdokument |    | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----|----------------------------------------------------|----|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|    | EP 3252033                                         | A1 | 06-12-2017                    | DE 102016209814 A1                | 07-12-2017                    |
|    |                                                    |    |                               | EP 3252033 A1                     | 06-12-2017                    |
| 15 | WO 2014135371                                      | A1 | 12-09-2014                    | AR 095048 A1                      | 16-09-2015                    |
|    |                                                    |    |                               | DE 102014202274 A1                | 25-09-2014                    |
|    |                                                    |    |                               | EP 2964810 A1                     | 13-01-2016                    |
|    |                                                    |    |                               | ES 2614989 T3                     | 02-06-2017                    |
| 20 |                                                    |    |                               | JP 6113308 B2                     | 12-04-2017                    |
|    |                                                    |    |                               | JP 2016517467 A                   | 16-06-2016                    |
|    |                                                    |    |                               | KR 20150126645 A                  | 12-11-2015                    |
|    |                                                    |    |                               | SG 11201507145Y A                 | 29-10-2015                    |
|    |                                                    |    |                               | TW 201504478 A                    | 01-02-2015                    |
|    |                                                    |    |                               | US 2016017504 A1                  | 21-01-2016                    |
| 25 |                                                    |    |                               | WO 2014135371 A1                  | 12-09-2014                    |
|    | WO 2010139685                                      | A1 | 09-12-2010                    | CN 102459706 A                    | 16-05-2012                    |
|    |                                                    |    |                               | EP 2438214 A1                     | 11-04-2012                    |
|    |                                                    |    |                               | JP 5705216 B2                     | 22-04-2015                    |
| 30 |                                                    |    |                               | JP 2012528938 A                   | 15-11-2012                    |
|    |                                                    |    |                               | US 2012080320 A1                  | 05-04-2012                    |
|    |                                                    |    |                               | WO 2010139685 A1                  | 09-12-2010                    |
| 35 |                                                    |    |                               |                                   |                               |
| 40 |                                                    |    |                               |                                   |                               |
| 45 |                                                    |    |                               |                                   |                               |
| 50 |                                                    |    |                               |                                   |                               |
| 55 |                                                    |    |                               |                                   |                               |

EPO FORM P0461

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

## IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

### In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- WO 2014135371 A1 [0003]

### In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **A. BÖRNER ; R. FRANKE.** Hydroformylation. Wiley-VCH Verlag, 2016 [0090]