

## Síntese Eficiente de Diaril Éteres Usando Sais de Diariliodônio

Nazli Jalalian<sup>1</sup> (PG), Eloisa E. Ishikawa<sup>2</sup> (IC), Luiz F. Silva Jr<sup>2</sup> (PQ), Berit Olofsson<sup>1</sup> (PQ)\*

\*berit@organ.su.se

<sup>1</sup>Departamento de Química Orgânica, Laboratório Arrhenius, Universidade de Estocolmo, SE-106 91 Estocolmo, Suécia.

<sup>2</sup>Instituto de Química, Universidade de São Paulo, CP 26077, CEP 05513-970, São Paulo SP, Brasil.

Palavras Chave: Diaril éteres, sais de diariliodônio, fenóis.

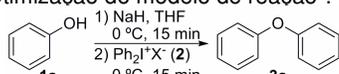
### Introdução

Diaril éteres são unidades estruturais comuns em produtos naturais e compostos biologicamente ativos<sup>1</sup>. A maioria das sínteses de diaril éteres descritas é catalisada por cobre<sup>2</sup>, e a obtenção a partir de fenóis e sais de diariliodônio também já foi reportada<sup>3</sup>. Em ambos os casos, excesso de reagentes, alta temperatura e tempo de reação prolongado são necessários. Nesse trabalho, apresentaremos uma síntese rápida e com elevados rendimentos de diaril éteres, empregando fenóis e sais de diariliodônio sob condições reacionais brandas e sem o uso de metais pesados.

### Resultados e Discussão

O fenol **1a** e Ph<sub>2</sub>I<sup>+</sup>OTf foram utilizados na otimização, onde consideramos o solvente, a temperatura, a base e o tempo de reação. Utilizamos análise por CG e padrão interno para quantificar o rendimento do difenil éter **3a**. A otimização do solvente foi realizada à temperatura ambiente com NaH como base. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, PhMe e THF levaram a uma conversão >90% em até 4 h, já a MeCN foi menos eficiente. Consideramos que THF era o solvente mais conveniente, portanto, etapas posteriores de otimização foram realizadas neste solvente. Diversas bases foram testadas, e tanto NaOH quanto *t*-BuOK mostraram ser mais eficientes do que NaH (tabela 1, entradas 1 a 3). Bases fracas resultaram em baixas conversões (entradas 4 a 6).

Tabela 1. Otimização do modelo de reação<sup>a</sup>.



Entrada	X	Base	T (°C)	Tempo	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	OTf	NaH	t.a.	4 h	93
2	OTf	NaOH	t.a.	4 h	>99
3	OTf	<i>t</i> -BuOK	t.a.	4 h	97
4	OTf	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	4 h	32
5	OTf	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	4 h	1
6	OTf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	t.a.	4 h	6
7	OTf	NaOH	40	1 h	99
8	OTf	<i>t</i> -BuOK	40	15 min	>99
9	OTf	<i>t</i> -BuOK	t.a.	2 h	95
10	OTf	<i>t</i> -BuOK	t.a.	1 h	85
11	BF <sub>4</sub>	NaOH	40	1 h	>99
12	OTs	NaOH	40	1 h	<1
13 <sup>c</sup>	OTf	<i>t</i> -BuOK	40	15 min	>99

<sup>a</sup>A uma solução da base (1,1 eq.) em THF foi adicionado fenol (1,1 eq.) à 0 °C e a mistura foi agitada por 15 min. Ph<sub>2</sub>I<sup>+</sup>X<sup>-</sup> (1 eq.) foi adicionado e a reação foi mantida em agitação à temperatura e ao tempo tabelados.

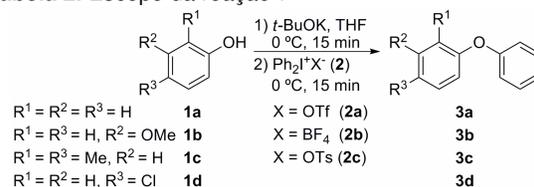
<sup>b</sup>Determinado por CG usando 1,4-dimetoxibenzeno como padrão interno.

<sup>c</sup>1,1-difeniletileno (1 eq.) foi adicionado como sequestrador de radicais.

O aumento da temperatura melhorou a velocidade da reação, dentro de 1 h à 40 °C a reação com

NaOH tinha terminado (entrada 7), com *t*-BuOK à 40 °C, a reação estava quase completa após 15 min. (entrada 8). O efeito do ânion do sal de diariliodônio também foi investigado. Não houve diferença entre OTf **2a** e o BF<sub>4</sub> **2b** (entradas 7 e 11), já o OTs **2c** gerou apenas traços do produto, apesar da completa conversão de **2c** em PhI (entrada 12). Esse resultado poderia ser explicado se um mecanismo radicalar estivesse operando. No entanto quando foi utilizado um sequestrante de radicais nenhum efeito foi observado. O escopo da reação foi explorado usando fenóis **1** e Ph<sub>2</sub>I<sup>+</sup>OTf **2a** ou Ph<sub>2</sub>I<sup>+</sup>BF<sub>4</sub> **2b**, a temperatura escolhida foi 40 °C. Foram testados fenóis com grupos doadores e retiradores de elétrons além de grupos na posição *ortho*. Os rendimentos variaram de bons a excelentes (tabela 2). O decréscimo no rendimento do produto **3c** (entrada 4) pode ser devido a impedimento estérico no substrato **1c**.

Tabela 2. Escopo da reação<sup>a</sup>.



Entrada	Fenol 1	Sal 2	Produto 3	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	93
2	<b>1a</b>	<b>2b</b>	<b>3a</b>	98
3	<b>1b</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	85
4	<b>1c</b>	<b>2b</b>	<b>3c</b>	75
5	<b>1d</b>	<b>2b</b>	<b>3d</b>	97

<sup>a</sup>A uma solução de *t*-BuOK (1,1 eq.) em THF foi adicionado fenol **1** (1,1 eq.) à 0 °C e a mistura foi agitada por 15 min. Sal **2** (1 eq.) foi adicionado e a reação foi mantida em agitação à 40 °C durante 15 min. <sup>b</sup>Rendimento dos diaril éteres **3** após purificação.

### Conclusões

Uma síntese rápida e com altos rendimentos de diaril éteres foi desenvolvida utilizando condições reacionais brandas, evitando o uso de metais pesados, solventes halogenados, aditivos e excesso de reagentes. O escopo inclui diaril éteres *ortho* e halo-substituídos, que são difíceis de ser obtidos por metodologias catalisadas por metais.

### Agradecimentos

STINT, CNPq, SRC, RSAS e KAWF.

(1) Boger, D. L.; Nomoto, Y.; Teegarden, B. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1425. (2) a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2389. b) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (3) a) Beringer, F. M.; Brierley, A.; Drexler, M.; Gindler, E. M.; Lumpkin, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2708. b) Lubinkowski, J. J.; Knapczyk, J. W.; Calderon, J. L.; Petit, L. R.; McEwen, W. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3010.