

Die Synthese von Diarylethern: ein lange bestehendes Problem wurde gelöst

Fritz Theil*

Bis vor kurzem war die Synthese von Diarylethern keine einfache Aufgabe, sofern das Zielmolekül empfindlich gegen recht drastische Reaktionsbedingungen war. Die Diarylether Funktion (Abbildung 1) findet man in Naturstoffen wie den

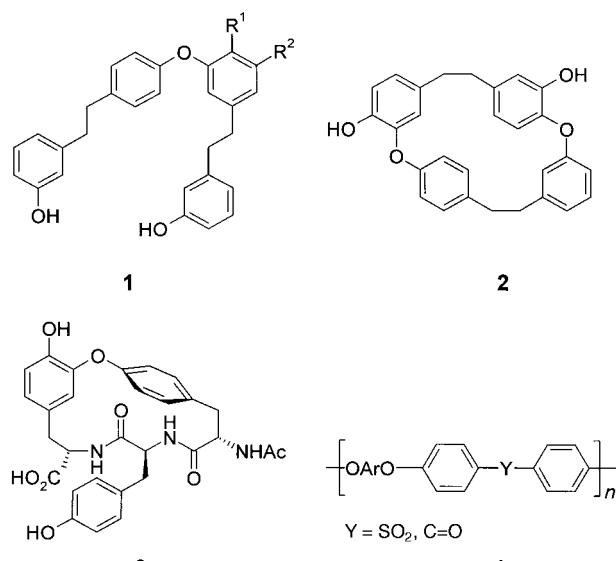
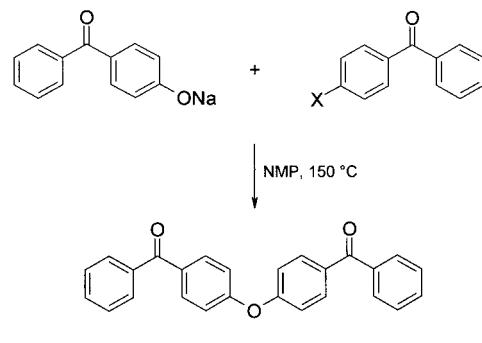


Abbildung 1. Diarylether-Funktionen in Naturstoffen und Polymeren. R¹, R² in 1=H, OH, OMe.

Perrottetinen **1**^[1] sowie ihren cyclischen Analoga,^[1b] z.B. Riccardin B **2**,^[2] und in einer Vielzahl weitaus komplexerer Moleküle mit empfindlichen funktionellen Gruppen und stereogenen Zentren. Zu letzteren gehören das cyclische Peptid K 13 **3**^[3] und Vancomycin.^[4, 5] Die Fortschritte bei der Synthese von Diarylethern als Teilen cyclischer Peptide wurden 1995 von Rama Rao et al.^[6] zusammengefaßt. Außer als Naturstoffe sind Diarylether auch technisch wichtig, und zwar in Form ihrer Polymere **4** als Thermoplaste.^[7] Sowohl die Synthese hochfunktionalisierter Moleküle als auch die technische Herstellung von Polymeren sind Herausforderungen für die organische Syntheseschemie.

[*] Dr. F. Theil
University of Liverpool, Department of Chemistry
Liverpool L69 7ZD (Großbritannien)
Fax: (+44) 151-794-3588
E-mail: theil@liverpool.ac.uk

Die klassische Arylierung von Phenolen mit Arylhalogeniden unter Ullmann-Bedingungen^[8] mit Kupferpulver oder Kupfersalzen erfordert wegen geringer Nucleophilie der Phenolate und geringer Reaktivität der Arylhalogenide drastische Reaktionsbedingungen: hochsiedende Lösungsmittel oder direkte Reaktion der Reaktanten bei Temperaturen zwischen 120 und 250 °C, lange Reaktionszeiten. Auf diese Art ließen sich relativ einfache Diarylether ohne empfindliche funktionelle Gruppen wie Riccardin B **2** herstellen: Das Kupferphenolat und das Arylbromid wurden in Pyridin zwanzig Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bei der Herstellung von Polyarylethern haben sich Arylfluoride und -triflate als die reaktivsten Elektrophile gegenüber Phenolaten erwiesen. Wenn beide Reaktanten, wie in einer Modellreaktion gezeigt, durch *para*-ständige Carbonylgruppen zusätzlich aktiviert waren, wurde vollständige Umsetzung bei 150 °C in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) innerhalb von vier Stunden erreicht (Schema 1).^[9]



Schema 1. Diarylether-Bildung aus *para*-carbonylaktivierten Phenolaten und Arylfluoriden oder -triflates.

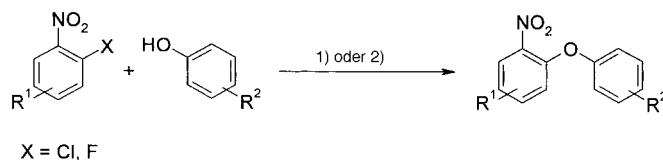
Die Bedeutung von Diarylethern und das Fehlen einer milden und allgemein anwendbaren Methode zu ihrer Synthese haben im zurückliegenden Jahrzehnt zu verstärkten Bemühungen geführt, diese methodische Lücke zu schließen. Die von Yamamura et al.^[10] entwickelte oxidative Kupplung von 2,6-Dihalogenphenolen mit Ti(NO₃)₃ liefert 2-substituierte Chinone, die reduktiv in Diarylether überführt werden. Evans und Mitarbeiter^[11] nutzten diese Vorgehensweise zur Synthese des Orienticin-C-Aglycons. Die Etherbindung entsteht hier zwar unter milden Bedingungen, doch es handelt sich um einen Zweistufenprozeß unter Verwendung eines

hochtoxischen Thalliumsalzes, der deshalb kaum als allgemein anwendbar und nutzerfreundlich angesehen werden kann.

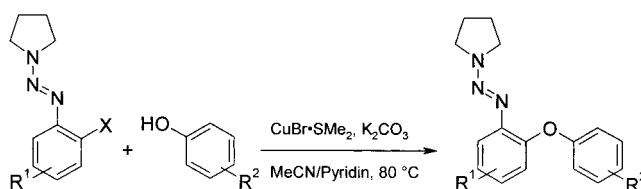
Die Hauptmotivation für die Suche nach milderen und effizienteren Methoden zur Synthese von Diarylethern war der Wunsch, komplexe Naturstoffe im Labor herzustellen.

Eicher und Walter^[1] führten bei ihrer Synthese von Diarylethern die aktivierende *ortho*-Nitrogruppe in Arylhalogenide ein (Schema 2 a), wodurch deren Reaktivität gegenüber Phenolaten merklich erhöht wurde, so daß bei einer

a)



b)



Schema 2. Diarylether-Bildung aus *ortho*-aktivierten Arylhalogeniden. a) Methoden von Eicher et al. und Zhu ($\text{R}^1 = 4\text{-CHO, 4-CO}_2\text{Me, 4-CH}_2\text{CH}(\text{NHBOC})\text{CO}_2\text{Me; R}^2 = 2\text{-OMe-4-CHO, 2,3-(OMe)}_2\text{-4-CO}_2\text{Me, 4-CH}_2\text{CH}(\text{NHBOC})\text{CO}_2\text{Me}$), b) Methode von Nicolaou et al. ($\text{R}^1 = 3\text{-Me, 5-Me, 3,5-Me}_2$; $\text{R}^2 = 2\text{-Cl, 4-Cl, 2-Cl-4-Me}$); 1) NaH , DMF, 125°C ($\text{X} = \text{Cl}$); 2) Na_2CO_3 oder CsF , DMF, 25°C ($\text{X} = \text{F}$).

Reaktionstemperatur von 125°C nur eine Stunde zur Umsetzung benötigt wurde. Auf diesem Weg waren die Perrottetine **1**^[1a] und kürzlich auch ihre cyclischen Analoga^[1b] unter weitaus milderden Bedingungen zugänglich. Zhu^[3] berichtete, daß die *ortho*-Fluornitroarene bereits bei Raumtemperatur mit Phenolaten glatt reagieren. Unter Nutzung dieser Erkenntnisse wurde eine Palette makrocyclischer Diarylether^[3] einschließlich Vancomycin^[4a,b] und seinen Untereinheiten^[12] synthetisiert. Diese Vorgehensweise erfordert jedoch nachfolgende Reduktions- und Desaminierungsschritte zur Entfernung der Nitrogruppe, außer wenn diese im Zielmolekül erhalten bleiben soll.

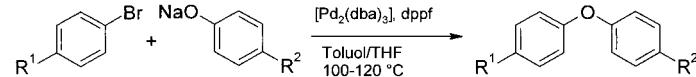
Ebenfalls einen Weg, der auf der Aktivierung von Arylhalogeniden beruht, beschritten Nicolaou et al.^[13] *ortho*-Triazensubstituierte Arylbromide und -iodide reagieren mit Phenolen in Gegenwart von K_2CO_3 und $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ in guten Ausbeuten zu Diarylethern (Schema 2 b). Die Anwendung dieser Methode erfordert die Einführung des Triazenrestes und seine nachfolgende Entfernung oder Transformation.

Alternativ können Arychlörider auch durch Bildung von Mangan-, Eisen- oder Ruthenium- π -Komplexen aktiviert werden, die dann bei niedriger Temperatur mit Phenolaten zu Diarylethern reagieren.^[14] Höhere Temperaturen erfordern dagegen die Bildung der Diarylether aus Aryliodoniumsalzen und Phenolaten (DMF, 90°C)^[15] und die Kupplung von

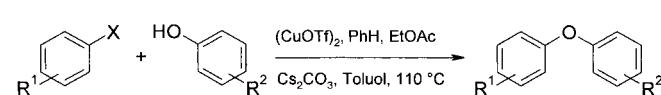
Brombenzochinonen mit Phenolaten (DMF, $100\text{--}110^\circ\text{C}$), der sich eine Dithionit reduktion anschließt.^[16]

Mann und Hartwig^[17] beschrieben eine Palladium-katalysierte Verknüpfung von Natriumphenolaten und Elektronenmangel-Arylbromiden. Diese Reaktion basiert auf einem In-situ-Ligandenaustausch von Dibenzylidenaceton (dba) und 1,1'-Diphenylphosphanylferrocen (dppf) (Schema 3 a) und

a)



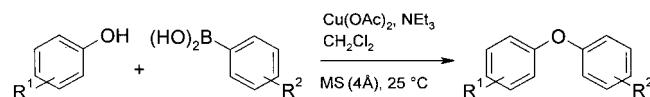
b)



Schema 3. Palladium- und Kupfertriflat-katalysierte Diarylether-Synthesen. a) $\text{R}^1 = \text{CN, CHO, COCF}_3, \text{COPh}$; $\text{R}^2 = \text{Me, OMe}$; b) $\text{R}^1 = 4\text{-Cl, 4-CO}_2\text{Et, 4-Me, 4-tBu, 4-OMe, 4-NMe}_2, 4\text{-CN, 4-COME, 2,5-Me}_2, 3,5\text{-Me}_2$; $\text{R}^2 = 2\text{-Me, 4-Me, 2-iPr, 4-Cl, 3,4-Me}_2$.

erfordert immer noch relativ hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten. Ein weitere Phenolat-aktivierende Vorgehensweise beschrieben Buchwald et al.^[18] Sie setzten Cesiumphenolate mit Arylbromiden oder -iodiden in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer(I)-triflat und Ethylacetat in siedendem Toluol um (Schema 3 b). In manchen Fällen wurden äquimolare Mengen 1-Naphthoësäure zugesetzt, um die Reaktivität des Phenolats zu erhöhen. Die Autoren nehmen Cuprat-ähnliche Strukturen $[(\text{ArO})_2\text{Cu}]^-\text{Cs}^+$ als reaktive Spezies an.

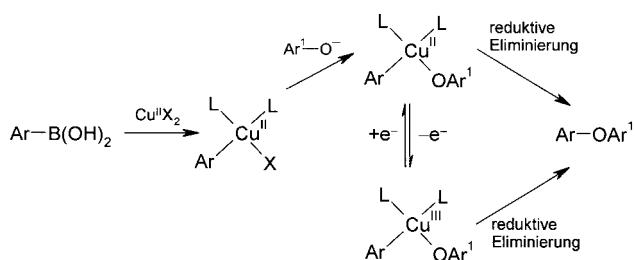
Eine bemerkenswert einfache Lösung für die Synthese von Diarylethern wurde gleichzeitig von Evans et al.^[19a] und Forschern von DuPont^[19b] publiziert. Ihre Methode erlaubt die Verknüpfung strukturell und elektronisch verschiedenartiger Phenole und Arylboronsäuren in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat, Triethylamin oder Pyridin und Molekularsieb bei Raumtemperatur (Schema 4). Auch phenolische



Schema 4. Kupfer(II)-vermittelte Verknüpfung von Boronsäuren mit Phenolen. $\text{R}^1 = 4\text{-Me, 2-Cl, 2-I, 2-OMe, 4-CH}_2\text{CH}(\text{NHBOC})\text{CO}_2\text{Me, 3,5-tBu}_2$; $\text{R}^2 = 4\text{-Me, 4-F, 4-OMe, 3-OMe, 3-NO}_2, 2\text{-Me, 2-OMe, 3-Cl-4-F}$.

Aminosäurederivate reagieren glatt und racemisierungsfrei. Nur bei der Verwendung *ortho*-Heteroatom-substituierter Boronsäuren waren die Etherausbeuten niedriger. Der erste Schritt im angenommenen Reaktionsverlauf (Schema 5) ist die Transmetallierung des Boronsäurerests mit dem Kupfersalz.

Mit der in Schema 4 beschriebenen Umsetzung wurde eine einfache Lösung eines lang anstehenden Problems erreicht. Diese allgemeine Methode erlaubt die Kupplung verschiedenster Phenole mit Boronsäuren, von denen viele kommer-



Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus der Kupfer(II)-vermittelten Kupplung von Boronsäuren mit Phenolen.

ziell erhältlich sind, zu Diarylethern und vermeidet die Schwierigkeiten, die mit den schon länger bekannten Verfahren verbunden waren. Sie lässt sich auf ein breites Substratspektrum unter milden Bedingungen und Vermeidung stark toxischer Reagentien anwenden. Die N-Arylierung von Stickstoff-Nucleophilen kann unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls erreicht werden.^[19b]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345–2347

Stichwörter: Bor • Diarylether • Kupfer • Nucleophile aromatische Substitutionen • Synthesemethoden

- [1] a) T. Eicher, M. Walter, *Synthesis* **1991**, 469–473; b) T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- [2] M. Iyoda, M. Sakaitani, H. Otsuka, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4777–4780.
- [3] J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133–144.
- [4] Vancomycin-Synthesen: a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson,

B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708; c) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714; d) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2716; e) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717–2719.

- [5] Für eine Würdigung der Vancomycin-Synthesen siehe A. J. Zhang, K. Burgess, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 666–669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 634–636.
- [6] A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135–2167.
- [7] J. W. Labadie, J. L. Hedrick, M. Ueda, *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.* **1996**, *624*, 210–225.
- [8] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- [9] H. Jonsson, J. L. Hedrick, J. W. Labadie, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1992**, *33*, 394–395.
- [10] H. Noda, M. Niwa, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3247–3248; zu weiteren Anwendungen dieser Methode durch Yamamuras Gruppe und andere siehe Lit. [6].
- [11] D. E. Evans, C. J. Dinsmore, A. M. Ratz, D. A. Evrard, J. C. Barrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317–3418.
- [12] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721–4736.
- [13] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T.-Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3421–3422.
- [14] a) A. J. Pearson, J. G. Park, P. Y. Zhu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3583–3589; b) A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2304–2313.
- [15] M. J. Crimmin, A. G. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2017–2020.
- [16] B. Simoneau, P. Brassard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1507–1510; zu weiteren Anwendungen siehe Lit. [6].
- [17] G. Mann, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8005–8008.
- [18] J.-F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539–10540.
- [19] a) D. E. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937–2940; b) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933–2936.