THÈSE

Présentée à

Université du Maine - U. F. R. de Sciences Exactes et Naturelles

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : *Chimie Fine - Chimie Organique*

par

Frédéric GOHIER

Étude des réactions de métallation des acides *ortho*, *meta* et *para* halo (F, Cl, Br) benzoïques non protégés par des bases alkyllithiées et par des amidures de lithium stériquement encombrés

Soutenue le 24 octobre 2003 devant la commission d'examen

Mme D. Lorcy	Professeur, Université Rennes I	*Rapporteur*
M. G. Quéguiner	Professeur, Université de Rouen	*Rapporteur*
M. C. Maignan	Professeur, Université du Maine	
M. J.-F. Pilard	Professeur, Université du Maine	
M. J. Mortier	Professeur, Université du Maine	

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DU MANS
M021428

07622675X

Th.S. 2618



THÈSE

Présentée à

Université du Maine - U. F. R. de Sciences Exactes et Naturelles

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : *Chimie Fine - Chimie Organique*

par

Frédéric GOHIER

Étude des réactions de métallation des acides *ortho*, *meta* et *para* halo (F, Cl, Br) benzoïques non protégés par des bases alkyllithiées et par des amidures de lithium stériquement encombrés

Soutenue le 24 octobre 2003 devant la commission d'examen

Mme D. Lorcy	Professeur, Université Rennes I	*Rapporteur*
M. G. Quéguiner	Professeur, Université de Rouen	*Rapporteur*
M. C. Maignan	Professeur, Université du Maine	
M. J.-F. Pilard	Professeur, Université du Maine	
M. J. Mortier	Professeur, Université du Maine	

À

Stéphanie

et à

Maël

AVANT-PROPOS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique (UMR 3011) de l'Université du Maine dirigé Monsieur F. Huet, Professeur à l'Université du Maine. Cette thèse a été dirigée par le Professeur Jacques Mortier que je remercie pour m'avoir encadré pendant ces trois années.

Madame D. Lorcy, Professeur à l'Université Rennes I, Monsieur G. Quéguiner, Professeur à l'Université de Rouen, Monsieur C. Maignan, Professeur à l'Université du Maine et Monsieur J.-F. Pilard, Professeur à l'Université du Maine, ont accepté de juger ce travail et de participer à cette commission d'examen, qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

Je tiens également à remercier les membres du LSO à savoir Gilles, Bob, Maryvonne et Valérie ainsi que le personnel du service RMN pour leur aide et leurs conseils.

Enfin, merci également à Stéphane, Yoann, Fred, David, Catherine, Delphine, Amélie, Huu, Vu, Arnaud (x 2), Pipiche, Ramzi, Céline, Sophie, JB, Fabien et tous les autres étudiants pour les bons moments que nous avons passés ensemble.

Principales Abréviations

Arom	Aromatique
Ar	Aryle
CIPE	Complex Induced Proximity Effect
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMG	Directed Metalation Group
EQ	External Quench
Equiv.	Équivalent
Et	Éthyle
Pf	Point de fusion
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
ISQ	In Situ Quench
LHMDS	Lithium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	Lithium diisopropylamide
LTMP	Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
M	Masse Molaire
Me	Méthyle
MOM	Methoxymethyl
n	Nombre de mole
n-Bu	Butyllithium normal
ox	oxazolinyle
Ph	Phényle
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	solvant
s-Bu	Butyllithium secondaire
SET	Single Electron Transfer
SNAr	Substitution Nucléophile Aromatique
TA	Température ambiante
t-Bu	Butyllithium tertiaire
t-BuOK	*tertio*-butanolate de potassium
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Tétraméthylsilane
TMSCl	Trimethylsilane chloride

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

CHAPITRE I

ORTHO LITHIATION DES ACIDES CARBOXYLIQUES AROMATIQUES ET HÉTÉROMATIQUES ET DE LEURS ÉQUIVALENTS PROTÉGÉS EN PRÉSENCE D'UN OU PLUSIEURS HALOGÈNES 5

1. INTRODUCTION 6

2. GÉNÉRALITÉS 7

2.1. **Aspects mécanistiques** 7
2.1.1. Mécanisme de coordination 7
2.1.2. Mécanisme acide-base 8
2.1.3. Concept CIPE 8

2.2. **Les bases utilisées** 9
2.2.1. Les alkyllithiens 9
2.2.2. Les amidures de lithium 10
2.2.3. Sélectivités optionnelles de site 11

2.3. **Les groupements directeurs** 11

3. MÉTALLATION DE LA FONCTION ACIDE CARBOXYLIQUE 14

3.1. ***Ortho* lithiation de l'acide benzoïque** 14
3.1.1. Réactions de compétition intramoléculaire 15
3.1.2. Synthèse régiosélective d'acides benzoïques polysubstitués 17
3.1.3. Applications 18

3.2. **Lithiation des acides carboxyliques hétéroaromatiques** 19
3.2.1. Hétérocycles oxygénés 19
3.2.2. Hétérocycles soufrés : Acides thiophénoïques 21
3.2.3. Hétérocycles azotés 22
3.2.4. Acides oxazolique et isothiazolique 23

4. LITHIATION DES HALOBENZOATES PROTÉGÉS ET DÉRIVÉS 24

4.1. **Déprotonation des halobenzènes substitués en 3 par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle** 24
4.1.1. Déprotonation en *ortho* du carboxylate protégé 26
4.1.2. Déprotonation régiosélective en *ortho* de l'atome d'halogène 27
4.1.3. Stabilité des intermédiaires lithiés 28
4.1.4. Conclusion 30

4.2. **Déprotonation des halobenzènes substitués en 2 par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle** 30
4.2.1. Déprotonation régiosélective en *ortho* du carboxylate protégé 32
4.2.2. Déprotonation régiosélective en *ortho* de l'atome d'halogène 33

4.2.3. Conclusion 34

4.3. Déprotonation des halobenzènes substitués en 4 par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle 34
4.3.1. Déprotonation régiosélective en *ortho* du carboxylate protégé 36
4.3.2. Déprotonation régiosélective en *ortho* de l'atome d'halogène 37
4.3.3. Conclusion 38

4.4. Déprotonation des haloarènes polysubstitués 38
4.4.1. Déprotonation des arènes polyhalogénés 39
4.4.2. *Ortho* lithiation en compétition avec des déprotonations latérales 40
4.4.3. Protection par le TMS 41

CHAPITRE II

ORTHO LITHIATION DES ACIDES 3-HALOBENZOÏQUES NON PROTÉGÉS PAR DES AMIDURES DE LITHIUM 43

1. INTRODUCTION 44

2. RÉSULTATS. OPTIMISATION DE LA MÉTALLATION DES ACIDES 3-HALOBENZOÏQUES PAR LE LDA ET LE LTMP 45

2.1. Analyse des conditions de déprotonation 48

2.2. Evolution des espèces lithiées. Formation de benzynes 49

3. APPLICATIONS. SYNTHÈSES DES ACIDES 3-FLUORO, 3-CHLORO ET 3-BROMOBENZOÏQUES 2-SUBSTITUÉS 54

3.1. Accès aux acides 3-halobenzoïques 2-substitués. Littérature 54
3.1.1. Accès aux acides benzoïques 2,3-disubstitués par des réactions classiques 54
3.1.2. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire 57
3.1.3. Réaction de danse d'halogènes 59

3.2. Les acides 3-halobenzoïques 2-substitués utilisés comme intermédiaires de synthèse 60

3.3. Synthèse d'acides 3-halobenzoïques 2-substitués. Nos résultats 63

3.4. Analyse spectroscopique des produits synthétisés 70

4. CONCLUSION 72

5. PARTIE EXPÉRIMENTALE 74

5.1. Généralites 74

5.2. Réaction de déprotonation des acides 3-halobenzoïques-Mode opératoire général (Tableau II-1, page 47) 75

5.3. Synthèse des acides 3-chlorobenzoïques substitués en 2. Mode opératoire général (tableau II-3, page 65) 75
5.3.1. Acide 2-deutérié-3-chlorobenzoïque 2D-18 76
5.3.2. Acide 3-chloro-2-méthylbenzoïque 18a 76
5.3.3. Acide 3-chloro-2-éthylbenzoïque 18b 77
5.3.4. Acide 3-chloro-2-méthylthiobenzoïque 18e 77
5.3.5. Acide 2-bromo-3-chlorobenzoïque 18h 78
5.3.6. Acide 2-iodo-3-chlorobenzoïque 18j 79
5.3.7. 4-chloro-3-phényl-3H-isobenzofuran-1-one 101 79
5.3.8. 4-chloro-3-hydroxy-3H-isobenzofuran-1-one 83 80
5.3.9. Acide 2-triméthylsilyl-3-chlorobenzoïque 18g 81
5.3.10. Acide 3-chloro-4-fluoro-2-méthylbenzoïque 99a et Acide 4-fluoro-3-chloro-5-méthylbenzoïque 108 81
5.3.11. Acide 3-chloro-2-phénylbenzoïque 107 82

5.4. Synthèse des acides 3-bromobenzoïques substitués en 2. Mode opératoire général (Tableau II-3). **83**
5.4.1. Acide 2-deutérié-3-bromobenzoïque 2D-75. 84
5.4.2. Acide 2-méthyl-3-bromobenzoïque 75a 84
5.4.3. Acide 2-éthyl-3-bromobenzoïque 75b 85
5.4.4. Acide 2,3-dibromobenzoïque 75h 86
5.4.5. 1,2-dibromo-4-nitrobenzène 105 et 1,2-dibromo-3-nitrobenzène 106 86
5.4.6. Acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque 75i 87
5.4.7. Acide 3-bromo-2-iodobenzoïque 75j 88
5.4.8. Acide 2-méthylthio-3-bromobenzoïque 75e 89
5.4.9. 4-bromo-3-hydroxy-3H-isobenzofuran-1-one 103 89
5.4.10. 4-bromo-3-phényl-3H-isobenzofuran-1-one 102 90
5.4.11. Acide 2-triméthylsilyl-3-bromobenzoïque 75g 91
5.4.12. Acide 4-fluoro-3-bromo-2-méthylbenzoïque 100a et acide 4-fluoro-3-bromo-5-méthylbenzoïque 109 92
5.4.13. Acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque 79 93
5.4.14. Acide 4-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque 80 94

5.5. Synthèse des acides 3-fluorobenzoïques substitués en 2 94
5.5.1. Acide 3-fluoro-2-deutérébenzoïque 2D-19 94
5.5.2. Acide 3-fluoro-2-méthylbenzoïque 19a 95
5.5.3. Acide 2-triméthylsilyl-3-fluorobenzoïque 19g 96

CHAPITRE III

SÉLECTIVITÉS DES RÉACTIONS DES ALKYLLITHIENS ET DES AMIDURES DE LITHIUM AVEC LES ACIDES 2-HALOBENZOÏQUES NON PROTÉGÉS 97

1. INTRODUCTION 98

2. ÉTUDE DE DÉPROTONATION DES ACIDES 2-HALOBENZOÏQUES PAR DES BASES LITHIÉES 99

2.1. Métallation de l'acide 2-fluorobenzoïque 14. Réaction d'ipsosubstitution 101

2.2. Métallation de l'acide 2-chlorobenzoïque 16 en position 6 106

2.3. Réduction de l'acide 4-bromobenzoïque 110 par LTMP 107

2.4. Discussion 108

2.5. Identification par RMN ^{1}H et ^{13}C des acides 2-halodeutéro et 2-halo(triméthylsilyl)benzoïques 110

2.5.1. Attributions spectroscopiques des acides 2-fluoro-3-deutéro et 3-triméthylsilylbenzoïques 110

2.5.2. Attributions spectroscopiques des acides 2-chloro-6-deutéro et 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïques. Comparaison à la littérature 112

2.5.3. Modification chimique de l'acide 2-bromo-6-triméthylsilylbenzoïque 112

3. APPLICATION À LA SYNTHÈSE DES ACIDES 2-CHLOROBENZOÏQUES 6-SUBSTITUÉS 113

3.1. Les acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués comme intermédiaire de synthèse 113

3.2. Synthèse des acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués 117

3.2.1. Accès à l'acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque 16a 118

3.2.2. Accès aux acides 2,6-dihalobenzoïques 119

3.2.3. Acides 2-chloro-6-méthylthiobenzoïque 16d et 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïque 16e 121

3.2.4. Piégeage par des électrophiles carbonylés 121

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 123

5. PARTIE EXPÉRIMENTALE 124

5.1. Protocoles généraux (Tableau III-1 page 100) 124

5.1.1. Piégeage par l'eau lourde 124

5.1.2. Piégeage par le chlorure de triméthylsilane : piégeage externe (EQ) : 124

5.1.3. Piégeage par le chlorure de triméthylsilane : piégeage interne (ISQ) 125

5.2. Description des acides 2-halodeutéro et 2-halotriméthylsilylbenzoïques 125

5.2.1. Acide 2-fluoro-3-deutérobenzoïque 3D-14 125

5.2.2. Acide 2-fluoro-3-triméthylsilylbenzoïque 3Si-14 126

5.2.3. Acide 2-bromo-6-triméthylsilylbenzoïque 6Si-110 127

5.3. Sous-produits isolés dans les différentes réactions de métallation 128

5.3.1. Acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpiperidyl)benzoïque 79 128

5.3.2. Acide 2-*s*-butylbenzoïque 15 et 1-(2-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one 113 129

5.3.3. 1-(2-fluorophényl)-pentan-1-one 112 130

5.3.4. Acide 2-*t*-butylbenzoïque 111 et 1-(2-fluorophényl)-2,2-diméthylpropan-1-one 114 131

5.4. Cinétique de piégeage entre s-BuLi, s-BuLi/TMEDA et le TMSCl 133

5.5. Synthèses des acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués Mode opératoire général (tableau III-2 page 117) 134

5.5.1. Acide 2-chloro-6-deuteriébenzoïque 6D-16 134

5.5.2. Acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque 16a 135

5.5.3. Acide 2-chloro-6-iodobenzoïque 16b 135

5.5.4. Acide 2-bromo-6-chlorobenzoïque 16c 136

5.5.5. Acide 2-chloro-6-méthylthiobenzoïque 16d 137

5.5.6. Acide 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïque 16e 137

5.5.7. 7-chloro-3-hydroxy-*3H*-isobenzofuran-1-one 134 138

5.5.8. 7-chloro-3-phényl-*3H*-isobenzofuran-1-one 135 139

5.5.9. Acide 3-chlorophtalique 16h 140

CHAPITRE IV

ORTHO LITHIATION DES ACIDES 4-HALOBENZOÏQUES PAR LES BASES LITHIÉES. COMPÉTITIONS INTRAMOLÉCULAIRES 141

1. INTRODUCTION 142

2. RÉACTIONS DE COMPÉTITION INTRAMOLÉCULAIRE D'ARÈNES 1,4-DISUBSTITUÉS EN PRÉSENCE D'ALKYLLITHIENS. LITTÉRATURE 143

3. ÉTUDE DE LA RÉGIOSÉLECTIVITÉ DE LA DÉPROTONATION DES ACIDES 4-HALOBENZOÏQUES EN PRÉSENCE DE BASES LITHIÉES 145

3.1. Métallation des acides 4-fluoro, 4-chloro et 4-bromobenzoïques en présence de LTMP 149
3.1.1. Régiosélectivité de la métallation 149
3.1.2. Mécanisme de formation du groupement éthyle 151
3.1.3. Étude du mécanisme réactionnel. Piégeage par le TMSCl 153

3.2. Déprotonation des acides 4-fluorobenzoïque 17 et 4-chlorobenzoïque 138 avec des bases alkyllithiées 155

4. APPLICATION. SYNTHÈSE DES ACIDES 4-FLUOROBENZOÏQUES 3-SUBSTITUÉS 158

4.1. Préparation des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués. Littérature 158

4.2. Synthèse des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués 160
4.2.1. Piégeage du 4-chloro-3-lithiobenzoate de lithium par D_2O et CO_2 161
4.2.2. Piégeage par I_2 et Me_2S_2. Formation d'acides 4-fluorobenzoïques 3,5-disubstitués 163
4.2.3. Réaction d'addition inverse, ajout du milieu à l'électrophile 167

5. CONCLUSION 168

6. PARTIE EXPÉRIMENTALE 169

6.1. Réaction de déprotonation des acides 4-halobenzoïques puis piégeage par l'iodométhane-Mode opératoire général (Tableau IV-1 page 148) 169
6.1.1. Acide 4-fluoro-2-méthylbenzoïque 2Me-17 169
6.1.2. Acide 4-fluoro-3-méthylbenzoïque 3Me-17 170
6.1.3. Acide 4-chloro-2-méthylbenzoïque 2Me-138 170
6.1.4. Acide 4-chloro-3-méthylbenzoïque 3Me-138 171
6.1.5. Acide 4-bromo-2-méthylbenzoïque 2Me-139 [] 171

6.2. Les différents sous-produits isolés 171
6.2.1. 1-(4-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one 141 172
6.2.2. 1-(4-fluorophényl)-2,2-diméthylpropan-1-one 140 172
6.2.3. 1-(4-chlorophényl)-2-méthylbutan-1-one 143 173
6.2.4. 1-(4-chlorophényl)-2,2-diméthylpropan-1-one 142 173
6.2.5. Acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque 79 174
6.2.6. Acide 4-(2,2,6,6-tétraméthylpiperidyl)benzoïque 80 174

6.3. Synthèse des acides 4-haloéthylbenzoïques-Mode opératoire 175
6.3.1. Acide 4-fluoro-3-éthylbenzoïque 3Et-17 175

6.3.2. Acide 4-chloro-2-éthylbenzoïque 2Et-138 176
6.3.3. Acide 4-bromo-2-éthylbenzoïque 2Et-139 176

6.4. Synthèse des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués-Mode opératoire général (tableau IV-3 page 160) 177
6.4.1. Acide 4-fluoro-3-deuteriébenzoïque 150a 177
6.4.2. Acide 4-fluoro-isophtalique 150b 178
6.4.3. Acide 4-fluoro-3-iodobenzoïque 150c et acide 4-fluoro-3,5-diiodobenzoïque 149c 178
6.4.4. Acide 4-fluoro-3-méthylthiobenzoïque 150d et l'acide 4-fluoro-3,5-di(méthylthio)benzoïque 149d 179
6.4.5. Acide 3-chloro-4-fluorobenzoïque 99 181
6.4.6. Acide 3-bromo-4-fluorobenzoïque 100 181
6.4.7. Acide 4-fluoro-3-(hydroxyphénylméthyl)benzoïque 150e 182
6.4.8. Acide 4-fluoro-3-triméthylsilylbenzoïque 3Si-17 183
6.4.9. Acide 4-chloro-2-triméthylsilylbenzoïque 2Si-138 183

CHAPITRE V

LITHIATION DES ACIDES HALOBENZOÏQUES PAR DES BASES LITHIÉES. BILAN 185

1. INFLUENCE DE LA NATURE ET DE LA POSITION DE L'HALOGÈNE SUR LA RÉACTIVITÉ ET LA RÉGIOSÉLECTIVITÉ DE LA MÉTALLATION DES ACIDES HALOBENZOÏQUES 186

1.1. Littérature. Évaluation des effets électroniques des substituants 186

1.2. Réactivité et régiosélectivité de la métallation des acides halobenzoïques 189

2. FORMATION DES BENZYNES 194

2.1. Littérature. Formation de benzynes à partir des haloarènes 195

2.2. Formation des benzynes 77 et 78 à partir des acides halobenzoïques en présence de LTMP 196
2.2.1. Effet des atomes d'halogènes sur la stabilité des lithiens intermédiaires 197
2.2.2. Régiosélectivité de l'addition de LTMP sur les benzynes 198
2.2.3. Détermination quantitative de la formation des benzynes 77 et 78 à partir des acides 3-halobenzoïques 199

CONCLUSION GÉNÉRALE 202

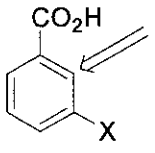
Introduction générale

La préparation chimiosélective d'acides benzoïques polysubstitués en particulier dans les positions 2,3- et 2,3,4 du cycle phényle n'est pas triviale d'après la littérature. Les transformations généralement mises en jeu font intervenir des réactions classiques de la chimie organique (nitration, bromation, réaction de Friedel-Crafts, etc.) qui conduisent à des mélanges de produits difficilement séparables. Des travaux effectués en collaboration entre notre équipe et celle du D^r Bernard Bennetau (Université Bordeaux-1) ont montré que le complexe *s*-BuLi/TMEDA permet de métaller efficacement en *ortho* de la fonction acide carboxylique non protégée. Des acides benzoïques diversement substitués peuvent être préparés en une étape avec de bons rendements. Cependant les acides benzoïques comprenant un brome sur leur structure ne sont pas dérivables par cette méthode car une réaction d'échange Br-Li est observée.

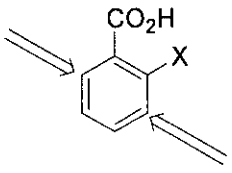
Dans ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif d'étudier les réactions de déprotonation des acides benzoïques mono et dihalogénés en présence d'amidures de lithium (R'_2NLi) et de bases alkyllithiées. Le but est de contrôler la régiochimie de la lithiation (établie par spectrométrie RMN) et d'étudier la stabilité des lithiens intermédiairement formés. Ce travail présente un intérêt à la fois fondamental — les réactions de déprotonation des acides benzoïques monohalogénés ont fait l'objet de peu de travaux —, et appliqué — l'étude pourrait permettre d'envisager la mise au point de synthèses de composés aromatiques diversement substitués intéressant des secteurs très variés de la chimie organique appliquée.

Dans un premier chapitre, un état des lieux sur l'*ortho* métallation de la fonction acide carboxylique est présenté. Cependant l'étude de cette fonction en chimie des organolithiens ne date que d'une dizaine d'années, et dans le but de posséder un maximum d'informations sur la métallation des acides benzoïques monohalogénés, l'étude bibliographique a été étendue aux équivalents synthétiques de la fonction carbonyle. Cette vue d'ensemble permet d'anticiper sur les résultats qui font suite.

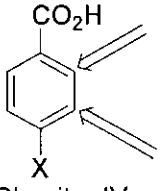
Les travaux réalisés sont présentés en trois parties, chaque partie correspondant à la métallation de l'acide benzoïque avec l'halogène dans une des trois positions possibles.



Chapitre II



Chapitre III



Chapitre IV

Dans le chapitre II, la réactivité des acides benzoïques substitués en *meta* par un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode avec les amidures de lithium (R'_2NLi) a été étudiée. Le dianion 3-halo-2-lithiobenzoate de lithium constitue un intermédiaire clé qui permet d'accéder aux acides benzoïques bromés, chlorés ou fluorés en position 3 du cycle et diversement substitués en position 2.

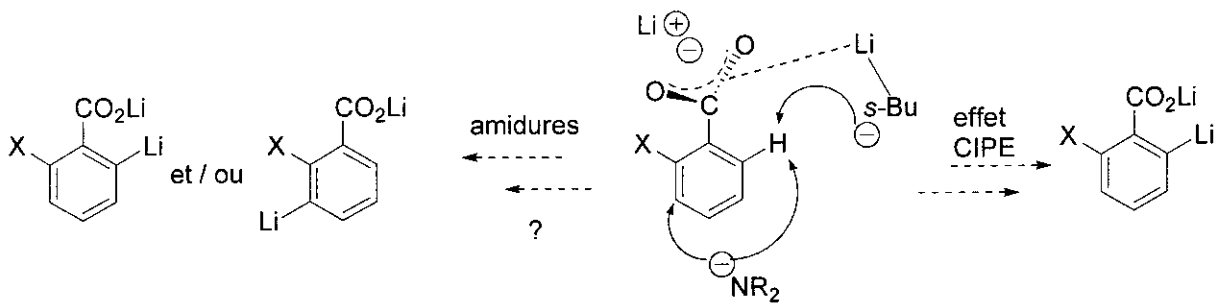
La réactivité des acides benzoïques *ortho* et *para* halogénés vis-à-vis des alkyllithiens et des amidures de lithium est étudiée dans les chapitres III et IV. L'objectif est de déterminer la stabilité des lithiens intermédiairement formés et d'évaluer l'influence de ces bases sur la régiosélectivité. En d'autres termes, est-on capable de modifier la régiosélectivité de la réaction en changeant la nature de la base, ce que Manfred Schlosser définit sous le terme "*Optional Site Selectivity*" que nous avons traduit par "Sélectivité Optionnelle de Site".

Il a été montré au laboratoire que la métallation de l'acide 2-chlorobenzoïque s'effectue exclusivement du côté du groupe carboxylate lorsque le complexe *s*-BuLi / TMEDA (2,2 équiv., complexe 1 : 1) est utilisé comme base. Ce résultat a été interprété en faisant intervenir le concept CIPE (Complex Induce Proximity Effet Process). La fonction carboxylate présente la caractéristique de se coordiner à basse température à l'atome de lithium de la base organolithiée entraînant la formation d'un complexe organométallique stable. L'interaction forte qui lie le groupement électrodonneur (le carboxylate) et la base entraîne des perturbations

d'ordre stéréoélectronique, stérique, inductif, de résonance, etc. au niveau du cycle aromatique. L'effet résultant peut intervenir de façon plus importante que les facteurs électroniques, inductifs et mésomères classiques dans le contrôle de la réaction. Dans une telle situation, la connaissance des valeurs de pKa ne permet donc plus de prévoir le site de déprotonation. La coordination forte existant entre le groupement électrodonneur et l'agent de lithiation contribue également à orienter l'organolithien (BuLi) et à faciliter l'arrachement du proton du cycle benzénique en position *ortho* (déprotonation cinétique).

Un amidure de lithium donne normalement des interactions électrostatiques beaucoup plus faibles avec le carboxylate que l'alkyllithien (déprotonation cinétique), les effets électroniques classiques (inductifs et mésomères) et stéréoélectroniques pourraient redevenir déterminants dans l'évolution de la réaction et la lithiation des acides halobenzoïques par les amidures de lithium pourrait s'effectuer préférentiellement en *ortho* de l'atome d'halogène (déprotonation thermodynamique) et non du côté du carboxylate (schéma 1).

Schéma 1



X = F, Cl, Br

Outre l'aspect fondamental, la méthode permettrait d'accéder à une série d'acides benzoïques diversement substitués.

Enfin dans une dernière partie, l'ensemble des données sur la métallation des différents isomères est analysé afin de montrer les influences de la nature et de la position de l'halogène sur la réactivité des molécules étudiées.

Chapitre I. Étude bibliographique

Ortho lithiation des acides carboxyliques aromatiques et hétéromatiques et de leurs équivalents protégés en présence d'un ou plusieurs halogènes

1. Introduction

L'*ortho* lithiation de benzène substitué est une méthode remarquable pour la préparation d'intermédiaires de synthèse aryllithiés. L'introduction régiospécifique du lithium sur le cycle aromatique donne un potentiel et de grandes perspectives à cette réaction pour la synthèse de produits naturels, de produits biologiquement actifs, de pesticides, etc...

Depuis les premiers travaux réalisés par Gilman [1] et Wittig [2], nombreuses sont les équipes qui ont apporté leur contribution à cette réaction découvrant de nombreux groupements directeurs compatibles avec les bases lithiées. La littérature s'est considérablement étoffée avec des livres récents [3] et de nombreuses revues [4]. L'équipe s'est intéressée à la fonction acide carboxylique libre dont les premiers travaux ont été réalisés en 1994.

Nous allons dans un premier temps, faire un rappel concernant les réactions d'*ortho* lithiation en général, et plus particulièrement sur les aspects mécanistiques gouvernés essentiellement par la base et par les groupements *ortho* directeurs (DMG : Directed Metalation Group).

Dans un second temps, nous nous intéresserons à la métallation de la fonction acide carboxylique en série aromatique et hétéroaromatique. Les réactions d'addition

---

1 Gilman, H. ; Young, R. V. *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 315.

2 Wittig, G. ; Pockels, G. ; Dröge, H. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.

3 Références générales: a) Brandsma, L. ; Verkruijsse, H. D. *Preparative Polar Organometallic Chemistry 1*, 1re éd., Springler, Berlin, 1987. b) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, 4e éd., Academic Press, London, 1988. c) Brandsma, L. *Preparative Polar Organometallic Chemistry 2*, 1re éd., Springler, Berlin, 1990. d) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Synthesis*, 1re éd., Pergamon, Oxford, 1991. e) Snieckus, V. *Advances in Carbanion Chemistry*, Jai Press, Greenwich CT, 1992, vol. 1. f) Hanack, M. éd. *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, 4e éd., Thieme, Stuttgart, 1993, vol. E19d. g) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Wiley, Chichester, 1994.

4 Revues a) Gilman, H. ; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, *8*, 258. b) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1. c) Snieckus, V. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1649. d) Beak. P. ; Snieckus V. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306. g) Narashiman, N. S. ; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 957. h). Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. i) Snieckus, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 67. j) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 879. k) Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epsztajn, *J. Adv. Heterocyclic Chem.* **1991**, *52*, 187. l) Snieckus, V. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1994**, *7*, 95. m) Gray, M. ; Tinkl, M. ; Snieckus, V. ; Comprehensive Organometallic Chemistry II, Wilkinson, G. ; Stone, F. G. A. ; Abel, E. V. (éds.), Pergamon Press, Oxford, 1995, vol 11, p. 1. n) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. o)Turck, A. ; Plé, N. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489.

1,2 [5] (addition de la base sur la fonction acide carboxylique), les γ-déprotonations [6] (déprotonation de chaîne latérale) et les additions 1,4 [7] ne seront pas traitées.

Nous compléterons l'étude bibliographique avec les réactions de déprotonation des halobenzènes substitués par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle. La réactivité et la régiosélectivité de la déprotonation de ces systèmes pourraient nous être utiles afin de comprendre la métallation des acides benzoïques monohalogénés.

2. Généralités

2.1 Aspects mécanistiques

La métallation *ortho* dirigée est définie comme étant une déprotonation d'un carbone sp^2 contenant un substituant avec au moins un hétéroatome sur un substrat aromatique ou oléfinique. Bien que les réactifs organolithiens soient employés depuis des décades en synthèse organique, les mécanismes exacts de métallation n'ont pas été complètement élucidés. Les nombreuses études dédiées à la compréhension de ces systèmes ont finalement conduit à la connaissance des structures des organolithiens. Chaque cas est particulier puisqu'il dépend des substituants et des conditions de déprotonation.

Afin de décrire les mécanismes intervenant dans les réactions de lithiation, plusieurs mécanismes types ont été proposés.

2.1.1 Mécanisme de coordination

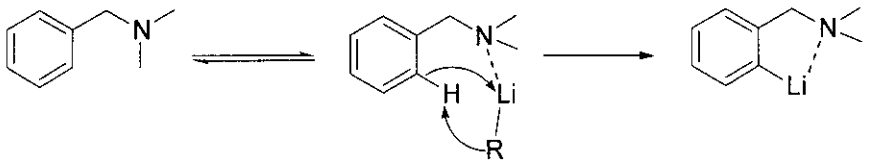
Le mécanisme de coordination [4b, page 6] consiste en une complexation du DMG par une base. Il peut être illustré par la déprotonation de la benzylamine. L'effet inductif de l'amine benzylique diminue l'acidité du proton *ortho* voisin, mais la déprotonation a quand même lieu en position 2 grâce à la complexation de RLi par l'amine (schéma I-1).

5 a) Jorgenson, M. J. *Org. React.* **1970**, *18*, 1. b) Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 203 et références citées.

6 Clark, R. D. ; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1.

7 Plunian, B. ; Mortier, J. ; Vaultier, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206.

Schéma I-1. Mécanisme de coordination



2.1.2 Mécanisme acide-base

Le mécanisme acide-base [4b, page 6] met en jeu les effets inductifs et mésomères du DMG. La déprotonation du fluorobenzène (schéma I-2) ne procède que par un mécanisme acide-base. L'atome de fluor est moins complexant pour l'atome de lithium que le THF. De plus, il exerce un effet inductif –I très important, acidifiant ses protons voisins et permettant la déprotonation.

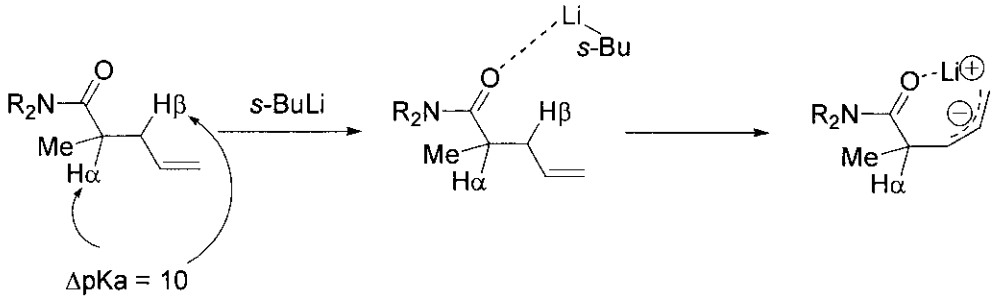
Schéma I-2. Mécanisme acide-base



2.1.3 Concept CIPE

Le concept CIPE a été introduit par Beak et Meyers [4h, page 6] afin de rationaliser certains résultats de la littérature. Ce concept peut être expliqué par le schéma I-3. Le proton α de l'amide insaturé est thermodynamiquement 10 unités de pKa plus acide que le proton β. Le proton α est arraché par NaH dans le DMSO à température ambiante (conditions thermodynamiques), alors qu'en présence de *s*-BuLi à basse température (conditions cinétiques), l'intermédiaire anionique résultant de la déprotonation en β, est formé. Ce résultat peut être expliqué par une forte interaction du lithium de la base avec le groupement carbonyle. Le complexe formé perturbe les effets électroniques de la molécule et l'effet de proximité facilite la déprotonation en β.

Schéma I-3. CIPE



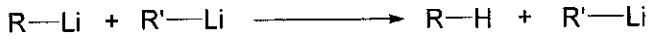
Les mécanismes sont dictés par la nature du substituant et par les conditions de réaction (notamment la base). Ce sont des éléments primordiaux dans les réactions de lithiation.

2.2 Les bases utilisées

2.2.1 Les alkyllithiens

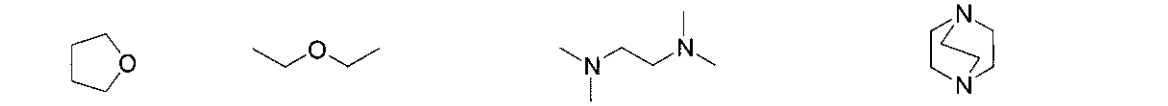
La déprotonation par des organolithiens est souvent représentée sous forme monomérique (schéma I-4). Or cela ne représente pas la réalité. Les alkyllithiens se trouvent sous forme d'agrégats [4h, page 6] de taille plus ou moins importante suivant le milieu.

Schéma I-4



Dans les milieux hydrocarbonés, les alkyllithiens réagissent sous forme d'agrégats et de mélanges d'agrégats [8]. L'addition de bases de Lewis permet la diminution de la taille de l'agrégat et augmente la réactivité des organolithiens. Ceci est valable pour des solvants aprotiques polaires tels que le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique, et pour des agents complexants [9] tels que la TMEDA ou bien le diaza-1,4-bicyclo-[2,2,2]-octane (DABCO) (figure I-1). Des études spectroscopiques, IR, RMN [10], et des structures aux rayons X [11] ont permis de déterminer les états d'agrégation ainsi que l'effet des solvants et co-solvants.

Figure I-1



Tétrahydrofurane (THF) — Ether diéthylique (Et_2O) — N,N,N',N'-tétraméthylènediamine (TMEDA) — diaza-1,4-bicyclo-[2,2,2]-octane (DABCO)

8 Hay, D. R. ; Song, Z. ; Smith, S. G. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145.

9 Fraser, R. R. ; Mansour, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 331.

10 a) Seebach, D. ; Hässig, R. ; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 308. b) Seebach, D. ; Gabriel, J. ; Hässig, R. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1083. c) Heinzer, J. ; Oth, J. F. M. ; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1848.

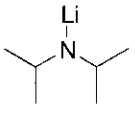
11 a) Setzer, W. N. ; Schleyer, P. V. R. *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 353. b) Schade, C. ; Schleyer, P. V. R. *Adv. Organomet. Chem.* **1987**, *27*, 169. c) Angermund, K. ; Claus, K. H. ; Goddard, R. ; Krüger, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 237. d) Veith, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1. e) Veith, M. ; Frank, W. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 91. f) Power, P. P. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 147.

La liaison C-Li est probablement sous forme d'une paire d'ions intimes [12] cependant selon des études par spectroscopie IR [13] et des calculs d'orbitale moléculaire [14], elle pourrait être considérée comme une liaison covalente. Les bases organolithiées de par ces propriétés se comportent comme des acides de Lewis pauvres en électrons mais aussi comme des bases de Brönsted.

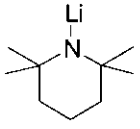
2.2.2 Les amidures de lithium

Les amidures de lithium (figure I-2) sont aussi employés dans les réactions de lithiation.

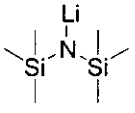
Figure I-2



Diisoprpylamidure de lithium (LDA)



2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP)

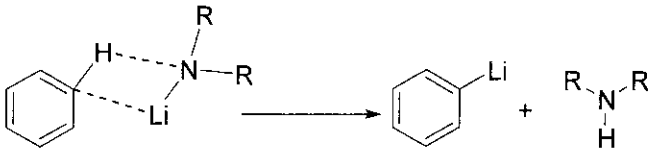


bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LHMDS)

Ces structures sont elles aussi sous forme d'agrégats [15]. Elles possèdent un caractère acide de Lewis beaucoup plus faible que les alkyllithiens. La basicité thermodynamique est elle aussi plus faible avec des pKa mesurés autour de 30 et 40 dépendant de l'encombrement de l'amine [16], alors qu'une haute basicité cinétique est constatée due à la paire d'électrons libres sur l'azote.

La coordination au substrat est générée à partir d'un état de transition à quatre chaînons. Le carbanion est ainsi stabilisé (schéma I-5).

Schéma I-5



12 McKeever, L.-D. ; Waack, R. *Chem. Comm.* **1969**, 750.

13 Andrews, L. ; Carver, TG. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 1743.

14 Peyton, G.-R. ; Glaze, W.-H. *Theor. Chim. Acta* **1969**, *13*, 259.

15 a) Romesberg, F. E. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198. b) Remenar, J. F. ; Lucht, B. L. ; Kruglyak, D. ; Romesberg, F. E. ; Gilchrist, J. H. ; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5748 et références citées.

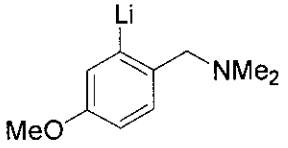
16 Fraser, R . R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3443.

Ce type de base intervient selon un mécanisme acide-base en raison de leur faible caractère acide de Lewis. Les réactions se déroulent de préférence sous contrôle thermodynamique.

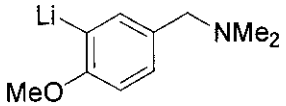
2.2.3 Sélectivités optionnelles de site

Ce concept a été défini par Schlosser [3g, page 6] et concerne des composés aromatiques possédant deux hétérosubstituants différents. Le principe consiste à métaller régiosélectivement les deux positions déprotonables en changeant la base et les conditions de réaction. Deux isomères sont ainsi obtenus à partir du même produit de départ en modifiant seulement les conditions de réaction. Il existe de nombreux exemples pouvant illustrer la sélectivité optionnelle de site [17]. La 4-méthoxy-N,N-diméthylbenzylamine est métallée en présence de butyllithium seul en *ortho* de la fonction méthylamine (2Li-**1**), alors que l'ajout de TMEDA permet l'attaque dans la position adjacente au méthoxy pour conduire au dérivé lithié 3Li-**1** (figure I-3 [18]).

Figure I-3



2Li-**1**



3Li-**1**

2.3 Les groupements directeurs

Pour qu'une déprotonation se déroule avec succès, il faut que les DMG soient de bons complexants pour les alkyllithiens et qu'ils soient faiblement électrophiles. La nature du DMG va être l'un des facteurs déterminants du mécanisme, la présence d'un hétéroatome étant primordiale.

Notre étude est basée sur les acides carboxyliques aromatiques et hétéromatiques et de leurs équivalents protégés en présence d'un ou plusieurs halogènes [19].

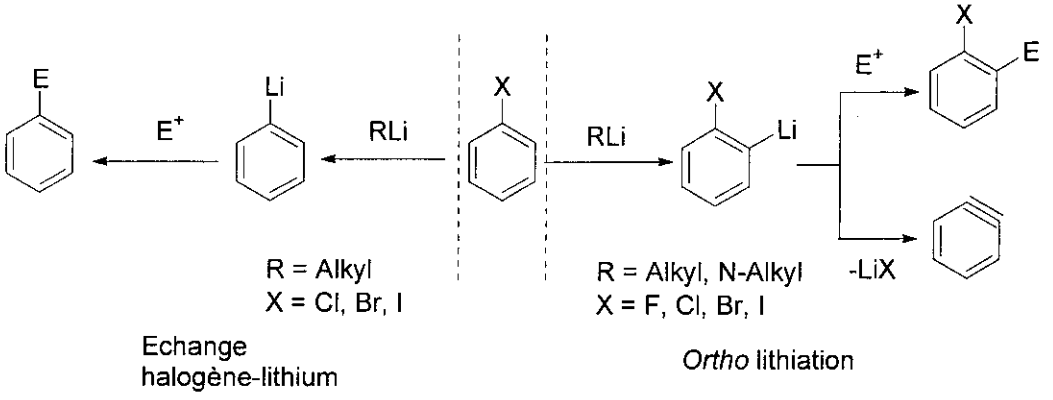
17 a) Takagishi, S. ; Katsoulos, G. ; Schlosser, M. *Synlett* **1992**, 360. b) Katsoulos, G. ; Takagishi, S. ; Schlosser, M. *Synlett* **1991**, 731. c) Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10815. d) Maggi, R. ; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.

18 Klein, K. P. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1479.

19 Les autres DMG qui ne sont pas discutés dans cette partie sont consultables dans différentes revues : référence 4 page 6.

Les atomes d'halogènes font partie des groupements qui ne complexent pas ou peu les bases. L'atome de fluor est l'un des DMG le plus efficace à cause d'un effet inductif pouvant surpasser l'effet de coordination. De tous les atomes d'halogènes, il possède l'effet acidifiant le plus important [20]. Les atomes d'halogènes sont très sensibles aux conditions de réaction. Des échanges halogène-métal sont systématiquement observés lors de l'utilisation d'alkyllithiens, avec le brome, l'iode, et dans certains cas avec le chlore quand la molécule est polyhalogènée [21]. L'utilisation de bases type amidure de lithium permet l'affranchissement de l'échange halogène-métal mais peut conduire à la formation de benzynes [22] (schéma I-6). La métallation a lieu en *ortho* de l'atome d'halogène, et la perte d'halogénure de lithium conduit au benzyne.

Schéma I-6



La fonction acide carboxylique a longtemps été considérée comme un mauvais groupement directeur, d'où la nécessité de l'utiliser sous des formes synthétiques équivalentes. Gschwend [23] et Meyers [24, 25] ont décrit l'utilisation du groupe protecteur oxazolinyle **2a** qui permet de métaller très efficacement en *ortho* de la fonction carbonyle (figure I-4). La fonction N,N-diéthylamide **2b** utilisée d'abord par Beak est sans doute le DMG qui a été le plus étudié [26]. Cependant, cette fonction présente l'inconvénient majeur de s'hydrolyser difficilement en milieu acide (les *N,N*-diéthylbenzamides nécessitent un chauffage au reflux de 72 h dans HCl 12 N) ou

20 a) Shateinstein, A. I. *Tetrahedron* **1973**, *18*, 805. b) Huisgen, R. ; Mack, W. ; Herbig, K. ; Ott, N. ; Anneser, E. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 412.

21 Haiduc, I. ; Gilman, H. *Chem. Ind.* (London) **1968**, 1278.

22 Caster, K. C. ; Keck, C. G. ; Walls, R. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2932.

23 Gschwend, H.W. ; Hamdan, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2008.

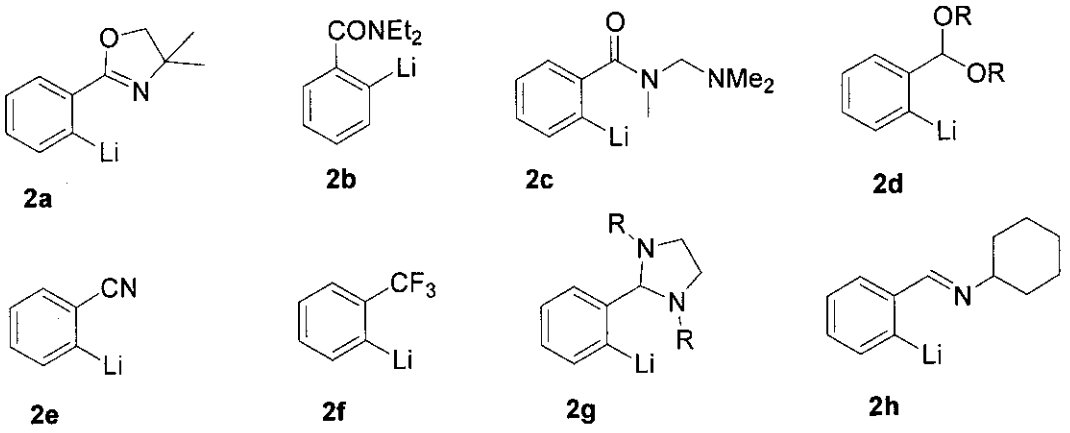
24 Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158.

25 Reuman, M. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.

26 Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823.

basique. Les DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle comprennent également les amides tertiaires portant une chaîne tétraméthylène diamine **2c**, les groupes acétal **2d**, nitrile **2e**, trifluorométhyle **2f** considéré comme un pseudo-halogène [27], imidazolidine **2g** et cyclohexylimine **2h**.

Figure I-4. Groupes *ortho* directeurs protecteurs de la fonction carbonyle



2a **2b** **2c** **2d**

2e **2f** **2g** **2h**

Plusieurs DMG sont métallables sur leur chaîne latérale préalablement à la réaction d'*ortho* lithiation, conduisant à des espèces dilithiées (figure I-5). Les benzamides secondaires **3a** découverts par Hauser [28], les benzamides secondaires complexés par un atome de chrome **3b** [29], les thioamides secondaires **3c** [30], les carbinolamines **3d** résultant de l'addition de dialkylamidures aux aldéhydes aromatiques [31], les alcools benzyliques **3e** [32] et les imidazolines **3f** [33] appartiennent à cette classe.

27 Mongin, F. ; Desponds, O. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2767.

28 Puterbaugh, W. H. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853.

29 (a) Uemura, M. ; Nishikawa, N. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2069. (b) Uemura, M. ; Nishikawa, N. ; Take, K. ; Ohnishi, M. ; Kirotsu, K. ; Higushi, T. ; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2349.

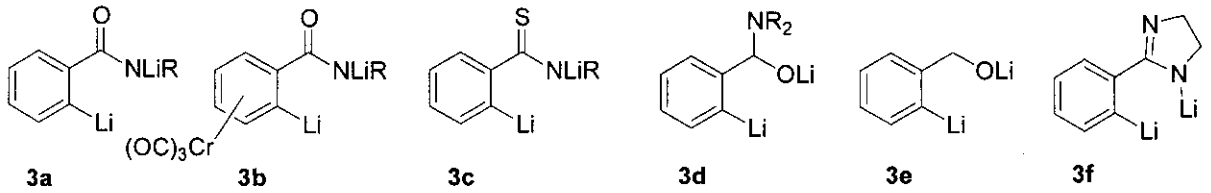
30 Fitt, J. J. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4029.

31 Comins, D. L. ; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078.

32 (a) Uemura, M. ; Tokuyama, S. ; Sakan, T. *Chem. Lett.* **1975**, 1195. (b) Trost, B. M. ; Rivers, G. T. ; Gold, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1835. (c) Winkle, M. R. ; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982** *47*, 2101. (d) Taber, D. F. ; Dunn, B. S. ; Mack, J. F. ; Saleh, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1987.

33 (a) Houlihan, W. J. ; Parrino, V. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1549. (b) Houlihan, W. J. ; Parrino, V. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5177. (c) Ranade, A. C. ; Gopal, J. *Chem. Ind.* **1978**, 582.

Figure I-5. Groupes *ortho* directeurs protecteurs de la fonction carbonyle



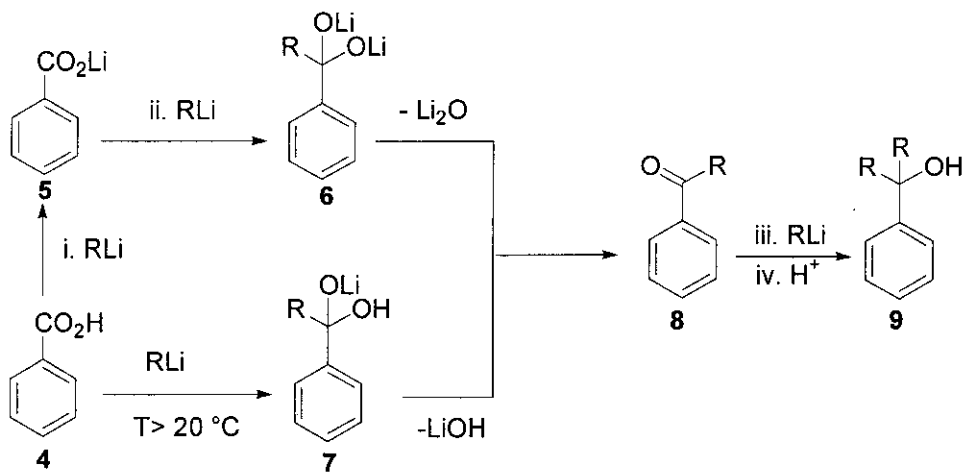
La plupart de ces DMG possèdent les propriétés de base de Lewis et vont complexer la base avant la métallation du substrat.

3. Métallation de la fonction acide carboxylique

3.1 *Ortho* lithiation de l'acide benzoïque

La fonction acide carboxylique a longtemps été considérée comme incompatible avec l'utilisation d'organolithiens, due à l'électrophilie élevée de la fonction carboxylate de lithium. L'addition d'un alkyllithien au carboxylate de lithium conduit à la cétone **8** [34] si Li_2O est éliminé. La cétone **8** est transformée en alcool **9** [35] par un troisième équivalent de base (schéma I-7). À des températures supérieures à 20 °C, l'attaque nucléophile devient compétitive avec la déprotonation de l'acide carboxylique [36].

Schéma I-7



Afin de diminuer au maximum ces attaques nucléophiles, il a été montré au laboratoire en collaboration avec le Dr Bennetau (université Bordeaux I) que lorsque

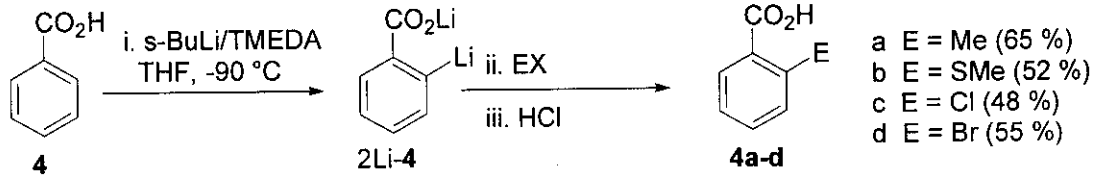
34 Jorgenson, M. J. *Org. React.* **1970**, *18*, 1.

35 Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 203.

36 Einhorn, C. ; Einhorn, J. ; Luche, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2771.

la température est baissée à –90 °C, l'acide benzoïque **4** est déprotoné par *s*-BuLi / TMEDA [37]. Le piégeage par de nombreux électrophiles conduit à des bons rendements (schéma I-8).

Schéma I-8



4 2Li-**4** **4a-d**

La déprotonation de l'acide benzoïque a ensuite été étudiée en présence de différents DMG connus dans la littérature. La substitution en positions *ortho* et *para* de l'acide carboxylique conduit à des réactions de compétition intramoléculaire [37] et la substitution en *meta* conduit à des acides benzoïques 2,3-disubstitués.

3.1.1 Réactions de compétition intramoléculaire

La force *ortho* directrice de la fonction acide carboxylique a été comparée à celles de DMG connus en réaction de compétition intramoléculaire dans les conditions *s*-BuLi / TMEDA à –90 °C.

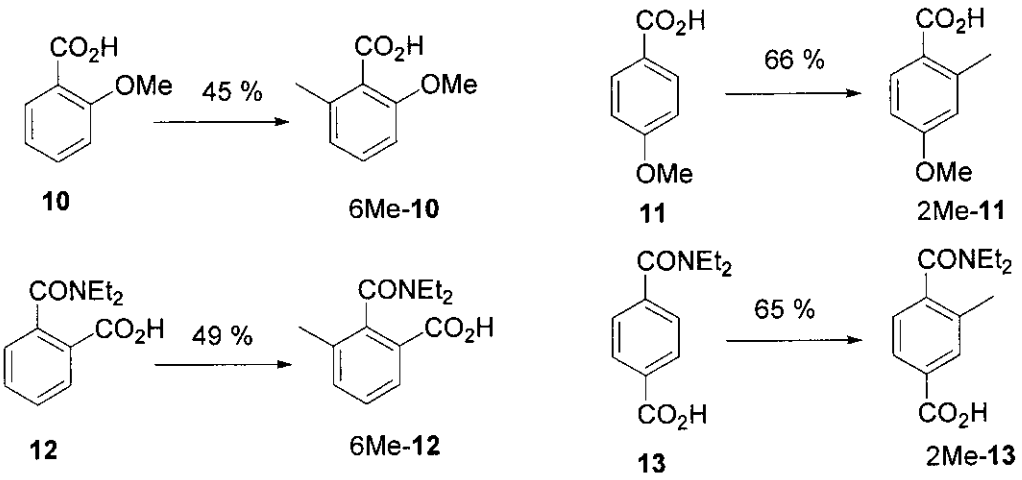
Les acides 2 et 4-méthoxybenzoïques **10** et **11** sont métallés exclusivement en position *ortho* de la fonction acide carboxylique et les acides benzoïques 2-méthylés 6Me-**10** et 2Me-**11** sont obtenus avec 45 et 66 % respectivement, après piégeage du dianion intermédiaire par l'iodométhane à –78 °C (schéma I-9). Le DMG amide tertiaire est plus activant que la fonction acide carboxylique : les acides N,N-diéthylphtalimique et N,N-diéthyltéréphtalimique **12** et **13** sont métallés en position *ortho* de la fonction amide et conduisent aux produits méthylés 6Me-**12** et 2Me-**13** avec des rendements de 49 et 65 % respectivement [37b, 38, 39].

37 a) Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. b) Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

38 Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34.

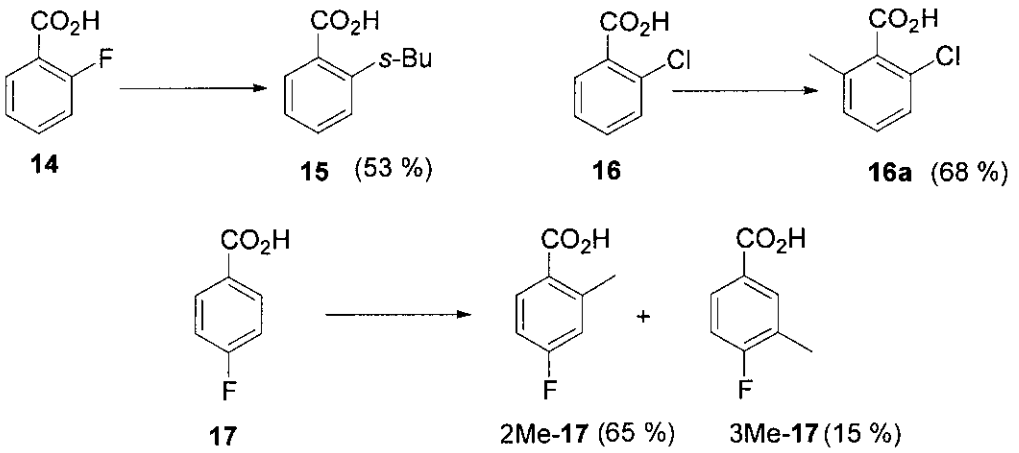
39 Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4463.

Schéma I-9



Dans le cas des acides *ortho* halobenzoïques, la lithiation peut s'effectuer en *ortho* de la fonction acide carboxylique ou en *ortho* de l'atome d'halogène. Quand l'acide 2-fluorobenzoïque **14** est placé dans les conditions *s*-BuLi / TMEDA, le déplacement de l'atome de fluor par le *s*-BuLi est observé et **15** est obtenu avec un rendement de 53 %. Des résultats analogues ont été obtenus dans la littérature en série N,N-diéthylamide [4j, page 6] et oxazolinyle [40]. L'acide 2-chlorobenzoïque **16** est métallé exclusivement dans la position adjacente à la fonction acide carboxylique et **16a** est obtenu avec un rendement correct (68 %). La métallation de l'acide 4-fluorobenzoïque **17** s'effectue dans les positions 2 et 3 du cycle et 2Me-**17** et 3Me-**17** peuvent être isolés avec des rendements de 65 et 15 % respectivement (schéma I-10). Ces réactions de compétition intramoléculaire montrent que le DMG acide carboxylique possède un pouvoir *ortho* directeur moyen.

Schéma I-10



40 Meyers, A. I. ; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 223.

3.1.2 Synthèse régiosélective d'acides benzoïques polysubstitués

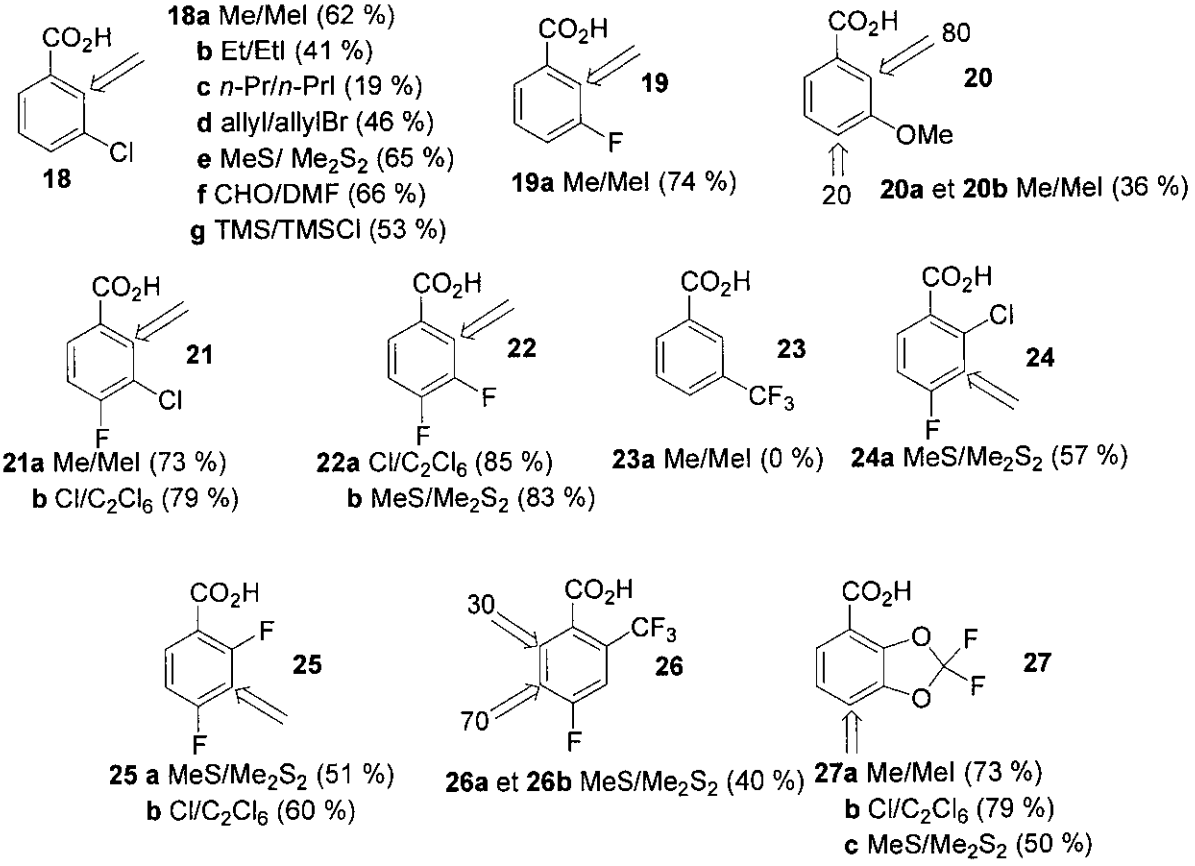
La métallation des acides benzoïques 3-substitués est orientée en position C2. Le système avec le méthoxy en position 3 montre une faible régiosélectivité (figure I-6) [37a page 15, 41]. Le 2-lithio-3-chlorobenzoate de lithium peut être piégé par un ensemble d'électrophiles (MeI, EtI, n-PrI, AllylBr, Me_2S_2, DMF, TMSCl) avec de bons rendements (figure I-6). Le piégeage par le DMF confirme la position de la déprotonation puisque l'hydroxylactone **18f** est formée. L'acide 3-fluorobenzoïque **19** est méthylé dans la position *ortho* commune aux deux substituants avec un très bon rendement (74 %). La métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque **20** conduit à la formation de deux acides méthylés en C2 et C4 dans des proportions 80 : 20 après réaction avec l'iodométhane.

Les acides benzoïques 2,3,4-trisubstitués chlorés **21b** et **22a**, méthylé **21a** ou sulfénylé **22b** en position C2 sont facilement préparés à partir des acides 3,4-disubstitués **21** et **22**. L'atome de fluor en *meta* du site de déprotonation montre un effet acidifiant fort comparable à celui observé lorsque ce groupement est en position *ortho* [42, 43]. L'acide 3-(trifluorométhyl)benzoïque **23** ne conduit pas au produit méthylé attendu **23a** dans les mêmes conditions.

La méthode a été élargie aux acides *meta-para*, *ortho-para* et *ortho-meta* disubstitués, permettant un accès aisé aux acides benzoïques 2,3,4-trisubstitués [37b, page 15]. Les acides benzoïques *ortho-para* dihalogénés **24** et **25** sont métallés dans la position *ortho* commune aux deux atomes d'halogènes et les acides **24a** et **25a-b** sont obtenus avec de bons rendements (figure I-6). L'acide 4-fluoro-2-trifluorométhylbenzoïque **26** traité par le diméthyldisulfure conduit aux acides **26a** et **26b** substitués dans les positions 5 et 6 (70 : 30, 40 %). L'acide 2,2-difluoro-1,3-benzodioxole-4-carboxylique **27** est lithié en *ortho* de la fonction oxygénée [37b, page 15] et donne les acides **27a-c** avec des rendements allant de 50 à 79 %.

41 Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 133.
42 Schlosser, M. ; Katsoulos, G. ; Takagishi *Synlett* **1990**, 747.
43 Shirley, D. A. ; Hendrix, J. P. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 217.

Figure I-6



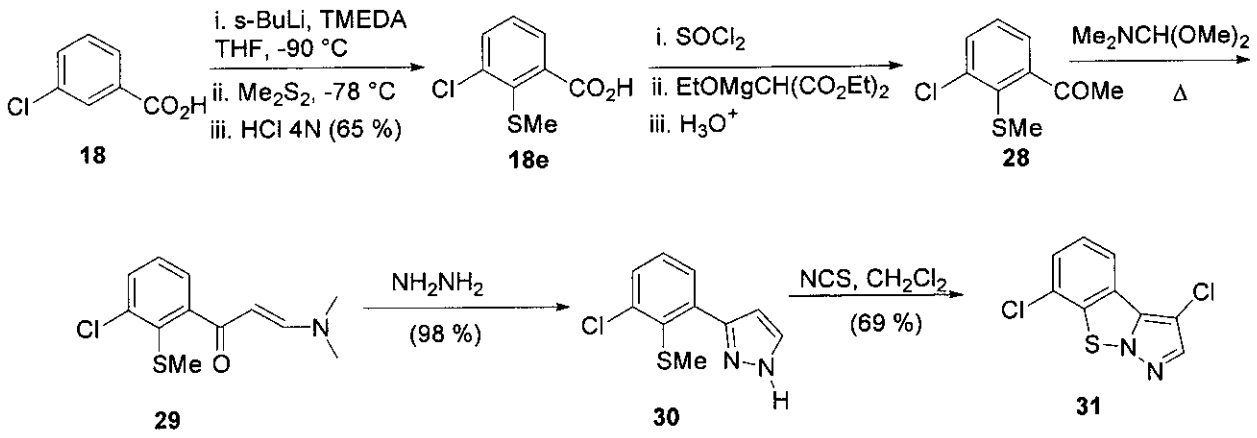
3.1.3 Applications

La réaction d'*ortho* lithiation des acides benzoïques s'est montrée très utile pour la synthèse de pyrazolo[1, 5-b][1, 2]benzisothiazole [44], composé dont l'activité fongicide a été démontrée [45]. La métallation de l'acide 3-chlorobenzoïque par *s*-BuLi / TMEDA et le piégeage par le diméthyldisulfure a conduit au produit soufré **18e** avec 65% de rendement. La réaction du chlorure de cet acide avec $EtOMgCH(CO_2Et)_2$ dans l'éther, suivie de l'hydrolyse acide du cétomalonate résultant, donne l'acétophénone **28** avec un rendement de 57 %. Le traitement de **28** avec un excès du diméthylacétal de diméthylformamide conduit à la propénone **29** avec un rendement quantitatif. La cyclisation thermique donne le pyrazole **30**. Le fongicide 3-chloropyrazolo[1, 5-b]benzisothiazole **31** est préparé par réaction du pyrazole **30** avec 2 équivalents molaires de N-chlorosuccinimide (69 %).

44 Moyroud, J. ; Chêne, A. ; Guesnet, J.-L. ; Mortier, J. *Heterocycles* **1996**, *43*, 221.

45 a) Cantegril, R. ; Croisat, D. ; Desbordes P. ; Guigues, F. ; Mortier, J. ; Peignier, R. ; Vors, J. P. WO 932287, 1993. b) Cantegril, R. ; Mortier, J. ; Croisat, D. ; Peignier, R. WO 9602138, 1996.

Schéma I-11



Le composé **30** possède aussi une activité fongicide [45, page 18], le méthylthio pouvant être remplacé par d'autres groupements. Autre application utilisant cette méthodologie est la synthèse des 4-benzylisoxazoles [46] utilisés comme herbicides dans la protection de culture contre les mauvaises herbes.

3.2 Lithiation des acides carboxyliques hétéroaromatiques

3.2.1 Hétérocycles oxygénés

3.2.1.1 Acides furoïques

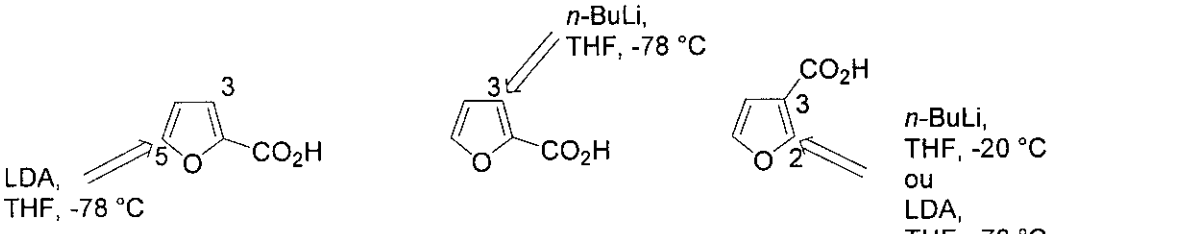
La métallation du furane est généralement effectuée en α de l'oxygène due à l'effet électroattracteur de l'oxygène ainsi qu'à la stabilisation du lithium intermédiaire par les doublets de l'oxygène [4b page 6]. Lorsqu'une fonction acide carboxylique est ajoutée, la déprotonation est gouvernée différemment.

L'acide 2-furoïque, après réaction avec le LDA dans le THF à –78 °C [47, 48] est deutérié par l'eau lourde à 100 % dans la position C5 du cycle (figure I-7). Le piégeage par d'autres électrophiles conduit à **32b-d** avec de très bons rendements. Dans des conditions de déprotonation cinétique (*n*-BuLi, THF, -78 °C) [49], une intéraction forte lie la base organolithiée au carboxylate (effet CIPE [4h, page 6]), et la position C_3 du furane est métallée (figure I-7). Le dianion conduit après piégeage par le dioxyde de carbone, au diacide **32e**.

46 Cain, P. A. ; Cramp, S. M. ; Little, G. M. EP 0470856, 1992.
47 Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 469.
48 Knight, D. W. ; Nott, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1125.
49 Carpenter, A. J. ; Chadwick, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1777.

Lorsque la fonction acide carboxylique est en position 3, quelle que soit la base utilisée, la déprotonation a lieu en position 2 qui est la plus acide thermodynamiquement (à cause de l'oxygène du furane) et qui est favorisée cinétiquement puisque l'acide carboxylique est en position 3. La déprotonation par le LDA et le piégeage par différents électrophiles conduisent aux produits **33a-d** avec de bons rendements. L'utilisation de *n*-BuLi [50] suivi du piégeage par l'iodométhane donne **33b** avec 81 % de rendement.

Figure I-7



32a D/D_2O (100 %)
b Me/MeI (87 %)
c Et/EtI (61 %)
d -C(OH)Me_2/MeCOMe (91 %)

32e CO_2H/CO_2 (78 %)

33a D/D_2O (95 %)
b Me/MeI (90 %) (LDA), (81%) (n-BuLi)
c Et/EtI (32 %)
d-C(OH)Me_2/MeCOMe (93 %)

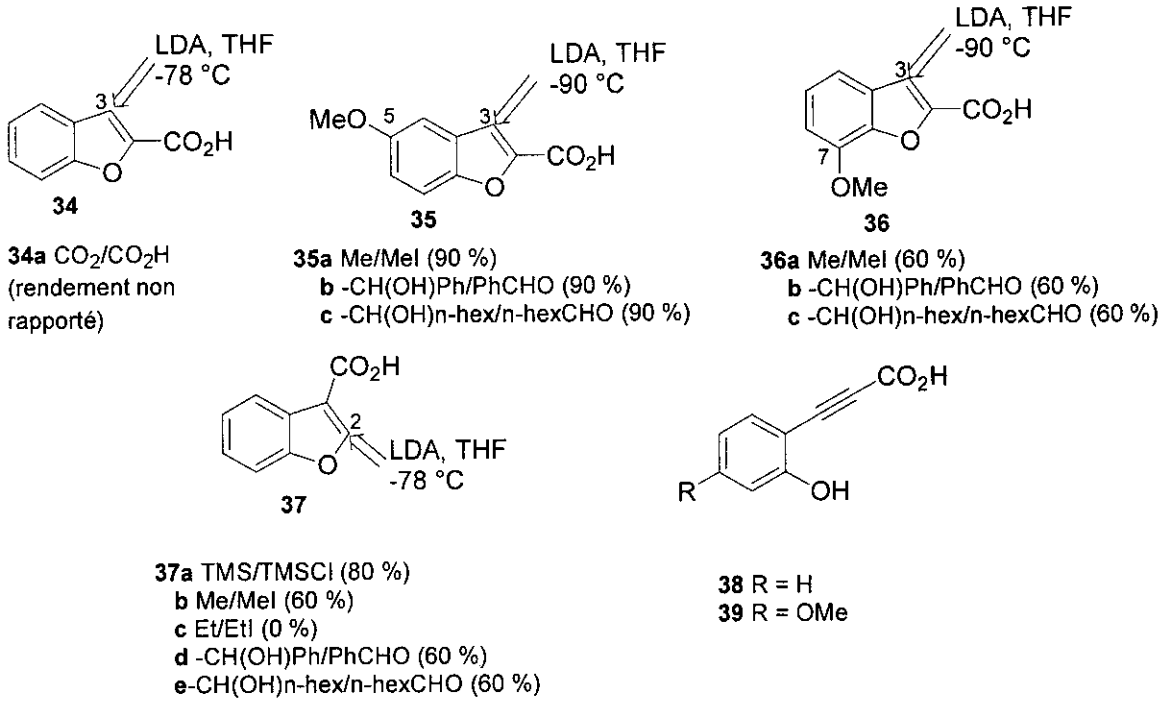
3.2.1.2 Acides benzofuroïques

L'acide 2-benzofuroïque **34** est lithié en C3 par le LDA à –70 °C [51] (figure I-8). Ce dianion après piégeage par le dioxyde de carbone donne l'acide benzofurane-2,3-dicarboxylique **34a**. La formation de l'acétylénique **38** résultant de l'ouverture du dianion intermédiaire est constatée lorsque d'autres électrophiles sont utilisés [52, 53]. L'ajout d'un groupement méthoxy en position 5 permet une meilleure stabilité du lithien intermédiaire et conduit aux produits de piégeage **35a-c**. Lorsque le méthoxy est en position 7, les rendements sont moins bons. Un effet de pince entre le méthoxy en C7, l'oxygène du furane et le lithium de l'organolithien piégeant une partie de l'agent métallant pourrait expliquer la faible réactivité observée. L'acide 6-méthoxybenzofuroïque conduit uniquement au produit d'ouverture **39**.

50 Yu, S. ; Keay, B. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2600.
51 Costa, A. M. B. R. C. S. ; Dean, F. M. ; Jones, F. M. A. ; Smith, D. A. ; Varma, R. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1224.
52 Buttery, C. D. ; Knight, D. W. ; Nott, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4127.
53 Cugnont de Sevricourt, M. ; Robbat, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 142.

L'acide 3-benzofuroïque **37** conduit au dianion lithié en C2 qui réagit avec le chlorure de triméthylsilane, l'iodométhane, le benzaldéhyde et l'heptanal pour donner **37a-b, d-e** avec de bons rendements.

Figure I-8



34a CO_2/CO_2H (rendement non rapporté)

35a Me/MeI (90 %)
b -CH(OH)Ph/PhCHO (90 %)
c -CH(OH)n-hex/n-hexCHO (90 %)

36a Me/MeI (60 %)
b -CH(OH)Ph/PhCHO (60 %)
c -CH(OH)n-hex/n-hexCHO (60 %)

37a TMS/TMSCl (80 %)
b Me/MeI (60 %)
c Et/EtI (0 %)
d -CH(OH)Ph/PhCHO (60 %)
e-CH(OH)n-hex/n-hexCHO (60 %)

38 R = H
39 R = OMe

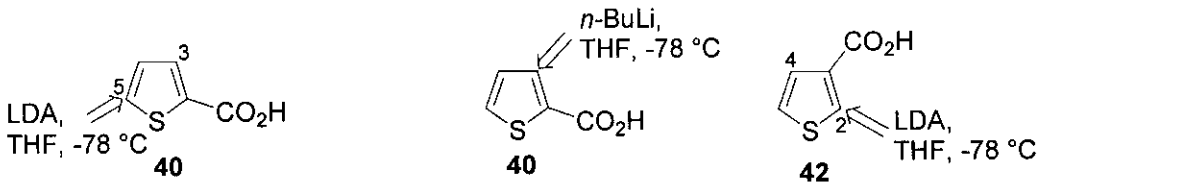
3.2.2 Hétérocycles soufrés : Acides thiophénoïques

L'acide 2-thiophénoïque **40** est métallé en position C5 [54, 55, 56] et piégé par l'eau lourde à 80 %. Le piégeage par d'autres électrophiles conduit aux produits **40b-h** avec de bons rendements (30 à 85 %). Lorsque le LDA est remplacé par le *n*-BuLi, la déprotonation à –78 °C dans le THF et la deutériation par MeOD conduisent très majoritairement à l'acide 3-deutérié-2-thiophénoïque **41a** (déprotonation cinétique), ce qui implique que le dianion lithié en position 3 a été formé [57]. Le piégeage par l'iodométhane, le chlorotriméthylsilane, le diméthyldisulfure, et l'iode fournissent les produits **41b-e** avec d'excellents rendements (figure I-9).

La déprotonation par le LDA à –78 °C de l'acide 3-thiophénoïque **42** a lieu en C2 [54, 55]. Le piégeage par tout un panel d'électrophiles donne de bons rendements sauf avec le bromure d'allyle (figure I-9).

54 Davies, G. M. ; Davies P. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3507.
55 Knight D. W. ; Nott, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5051.
56 Knight D. W. ; Nott, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 791.
57 Carpenter, A. J. ; Chadwick, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1777.

Figure I-9



40a D/D_2O (80 %)
b Me/MeI (80 %)
c Et/EtI (85 %)
d TMS/TMSCl (85 %)
e $-CH_2CH=CH_2/BrCH_2CH=CH_2$ (30 %)
f $-C(OH)Me_2$/MeCOMe (50 %)
g -CH(OH)Ph/PhCHO (50 %)
h -CH(OH)n-hex/n-hexCHO (50 %)

41a D/D_2O (90 %)
b Me/MeI (83 %)
c TMS/TMSCl (85 %)
d MeS/Me_2S_2 (94 %)
e I/I_2 (94 %)

42a Me/MeI (87 %)
b Et/EtI (26%)
c TMS/TMSCl (55 %)
d $-CH_2CH=CH_2/BrCH_2CH=CH_2$ (0 %)
e $-C(OH)Me_2$/MeCOMe (65 %)
f -CH(OH)Ph/PhCHO (43 %)
g -CH(OH)n-hex/n-hexCHO (65 %)

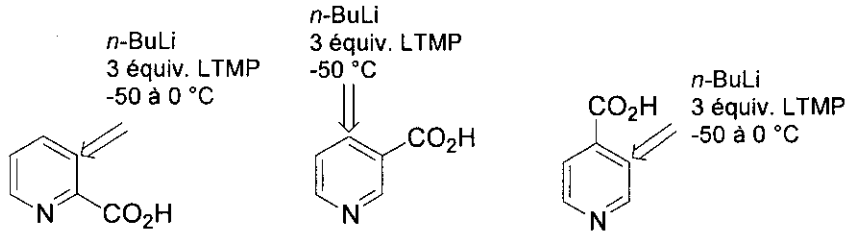
3.2.3 Hétérocycles azotés

3.2.3.1 Acides pyridinoïques

Les pyridines sont des composés très sensibles aux attaques nucléophiles. La déprotonation de telles molécules est effectuée plutôt par des amidures de lithium [4b, 4n-o page 6].

Les acides pyridinoïques sont transformés en leur sel de lithium par *n*-BuLi préalablement à la réaction de lithiation. La déprotonation par LTMP dans le THF conduit à la métallation en *ortho* de l'acide carboxylique [58]. Le piégeage par quelques électrophiles conduit aux composés **43a-c**, **44a-b**, et **45a-c** avec de bons rendements (figure I-10).

Figure I-10



43a D/D_2O (81 %)
b CO_2H/CO_2 (85 %)
c -CH(OH)Ph/PhCHO (54 %)

44a D/D_2O (37 %)
b CO_2H/CO_2 (73 %)

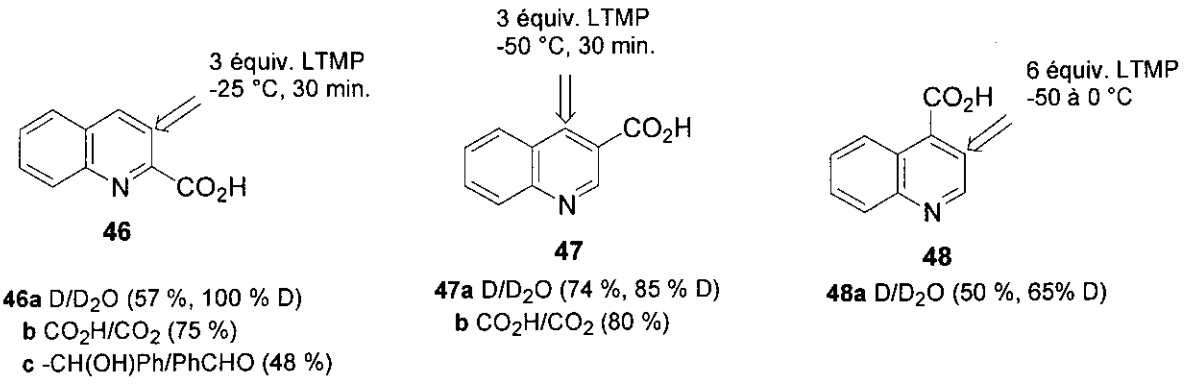
45a D/D_2O (65 %)
b CO_2H/CO_2 (78 %)
c -CH(OH)Ph/PhCHO (58 %)

58 Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5483.

3.2.3.2 Acides quinoléiques

De la même façon que les acides pyridinoïques, les acides quinoléiques sont déprotonés par LTMP dans le THF et le lithien en *ortho* du carboxylate de lithium [59] est formé (figure I-11). Des rendements moins bons sont obtenus pour la quinoléïne portant l'acide carboxylique en 4. L'angle dièdre entre l'hydrogène en C3 et l'oxygène du carbonyle pourrait être responsable de cette diminution d'efficacité du carboxylate de lithium.

Figure I-11



46

46a D/D_2O (57 %, 100 % D)
b CO_2H/CO_2 (75 %)
c -CH(OH)Ph/PhCHO (48 %)

47

47a D/D_2O (74 %, 85 % D)
b CO_2H/CO_2 (80 %)

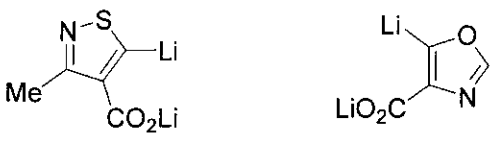
48

48a D/D_2O (50 %, 65% D)

3.2.4 Acides oxazolique et isothiazolique

Les dianions **49** et **50** (figure I-12) ont été obtenus à partir des acides 3-méthyl-4-isothiazolique et 4-oxazolique, respectivement en utilisant comme base le *n*-BuLi et en opérant dans le THF à –78 °C [56 page 21, 60]. Le dianion **50** présente une nucléophilie très faible : mis en réaction avec l'iodométhane, le produit méthylé en C5 est obtenu avec un rendement de 10 % seulement. Ces dianions peuvent être préparés également par une réaction d'échange halogène-métal entre les dérivés bromés correspondants et *n*-BuLi [61].

figure I-12



49 **50**

59 Rebstock A.-S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 767.
60 Meyers, A. I. ; Lawson, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3163.
61 Reinecke, M. G. ; Newsom, J. G. ; Almqvist, K. A. *Synthesis* **1980**, 327.

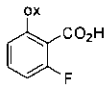
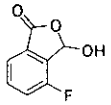
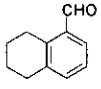
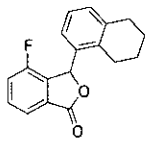
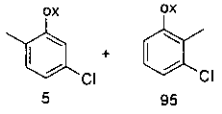
4. Lithiation des halobenzoates protégés et dérivés

L'objectif de cette partie est d'étudier la métallation des haloarènes comportant des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle. En fonction de la position de l'halogène par rapport au DMG, la régiosélectivité de la déprotonation est variable et un certain nombre de réactions parasites empêchant l'*ortho* métallation peuvent être observées. Le but est de réunir suffisamment d'informations sur chacune des positions de l'halogène par rapport aux différents DMG afin de prévoir ce qui peut se passer dans le cas des acides halobenzoïques.

4.1 Déprotonation des halobenzènes substitués en 3 par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle

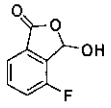
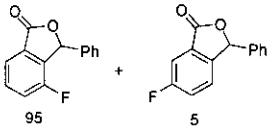
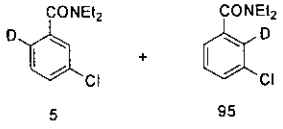
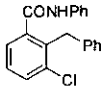
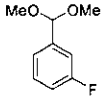
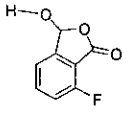
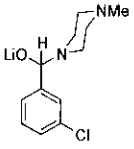
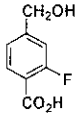
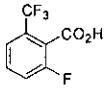
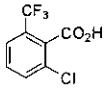
La métallation *ortho* dirigée devient une méthode de choix lorsque deux groupements orientent la lithiation dans leur site commun de déprotonation. Dans le tableau I-1, sont regroupées les réactions de déprotonation d'arènes substitués par les DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle situés en *meta* de l'halogène.

Tableau I-1. Déprotonation des haloarènes 3-substitués

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
1[a]		*n*-BuLi, THF, -40°C	CO_2		71	62
2		*s*-BuLi, -78 °C	DMF		98	63
3		*n*-BuLi, THF, -40°C			67	64
4		*n*-BuLi, THF, - 78°C	MeI		100	4j page 6

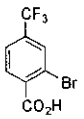
62 Becker, A. M. ; Irvine, R. W. ; McCormick, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3431.
63 Freskos, J. N. ; Morrow, G. W. ; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 805.
64 Witiak, D. T. ; Goswami, S. ; Milo, G. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 345.

Tableau I-1 (suite)

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
5		*s*-BuLi	DMF		<15	63 page 24
6		*s*-BuLi/TMEDA/THF/-78 °C	PhCHO	 95 5	Bon[b]	4j page 6
7		*s*-BuLi/TMEDA/THF/-78 °C	MeOD	 5 95	80	4j page 6
8		*s*-BuLi/TMEDA/THF/-100 °C	MeOD		85	38, 39 page 15
9		*n*-BuLi/THF	$PhCH_2Br$		66	65
10		*s*-BuLi/-70 °C	CO_2		86	63 page 24
11		3 *n*-BuLi/-20 °C	MeI		62	66
12		LTMP	Me_2S_2		32	4b page 6
13		*s*-BuLi/PMDTA[c]	CO_2		47	67
14		*n*-BuLi/*t*-BuOK/ -75°C	CO_2		46	42 page 17
15		*n*-BuLi/ -75°C	CO_2		80	68

65 Epsztajn, J. ; Bieniek, A. ; Kowalska, J. A. *Monatshefte Fuer Chemie* **1996**, *127*, 701.
66 Comins, D. L. *Synlett* **1992**, 615.
67 Marzi, H. ; Spitaleri, A. ; Mongin, F. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2508.
68 Mongin, F. ; Desponds, O. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2767.

Tableau I-1 (suite)

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit (%)	Rendement (%)	Référence
16		LTMP/THF/-100 °C	CO_2		85	68

[a] ox = oxazolinyle. [b] Rendement non précisé. [c] PMDTA : N,N,N',N'',N''-pentaméthyldiéthylènetriamine.

4.1.1 Déprotonation en *ortho* du carboxylate protégé

L'effet de coopération des deux DMG oriente la métallation en position 2. Le piégeage par différents électrophiles conduit à des composés 1,2,3-trisubstitués.

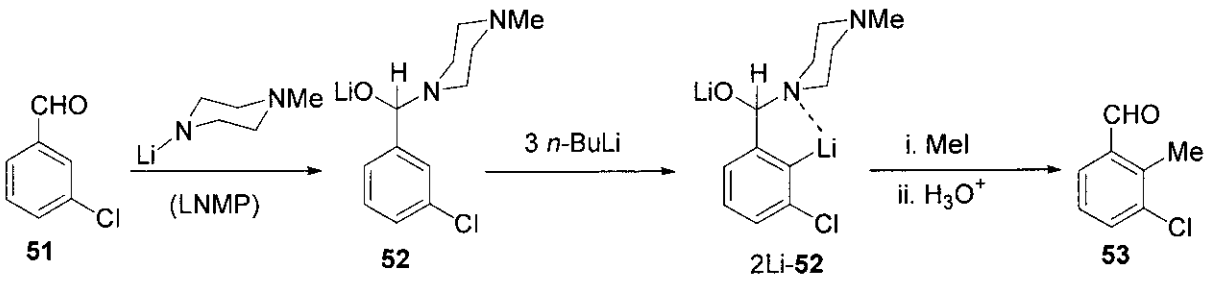
Les groupements oxazolinyle et amides (secondaire et tertiaire) sont considérés comme des groupements possédant les forces *ortho* directrices les plus importantes [39 page 15, 69]. Il n'est donc pas étonnant que ces DMG orientent la métallation en position 2 mais aussi en position 6 (entrées 4, 6, 7). Étrangement, la déprotonation du N,N-diéthylbenzamide 3-fluoré en présence de *s*-BuLi est faible (entrée 5) alors que la métallation de la phényloxazolinyle 3-fluoré (entrée 2), dans les mêmes conditions conduit à 98 % du produit de piégeage du benzaldéhyde. Le même amide (entrée 6) en présence de *s*-BuLi / TMEDA fournit de bons rendements. Ce site de déprotonation est sans doute difficile d'accès, et une base agrégée ne peut atteindre ce site. L'ajout de la TMEDA semble favoriser l'approche de la base. Le piégeage par des aldéhydes (benzaldéhyde, naphtaldéhyde, DMF) conduit après hydrolyse acide à des phtalides et des hydroxyphtalides, intermédiaires utiles pour la synthèse de produits naturels [70].

Le diméthylacétal (entrée 10) disponible à partir du fluorobenzaldéhyde est facilement métallable et conduit à un hydroxyphtalide après piégeage par le dioxyde de carbone avec un rendement de 86 %. L'utilisation de la fonction nitrile comme DMG est limitée à cause de son caractère hautement électrophile. Le LTMP, base peu nucléophile, permet la déprotonation en position 2 avec un rendement faible (32 %, entrée 12).

69 Meyers, A. I. ; Lutomski, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4464.
70 Snieckus, V. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1649.

Les aldéhydes sont des groupements très électrophiles, et la carbinolamine **52** (entrée 11) est obtenue par addition de la N-méthylpipérizidure de lithium sur le 3-chlorobenzaldéhyde **51**. La déprotonation par un excès de *n*-BuLi et le piégeage par l'iodométhane forme le 3-chloro-2-méthylbenzaldéhyde **53**. L'hydrolyse en milieu acide régénère l'aldéhyde de départ (schéma I-12).

Schéma I-12



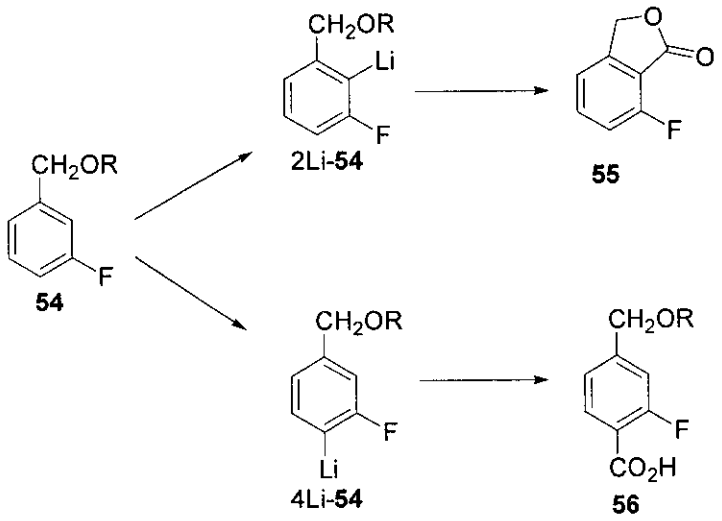
4.1.2 Déprotonation régiosélective en *ortho* de l'atome d'halogène

Avec les groupements oxazolinyle, amide, nitrile ou acétal, les rendements obtenus en présence des atomes de fluor et de chlore sont très proches ne révélant pas de différences entre les effets que peuvent produire ces deux halogènes. Un changement de régiosélectivité est observé lorsque la métallation est effectuée en présence des groupements CF_3 ou CH_2OR.

Les alcools benzyliques non protégés sont de faibles groupements directeurs [71]. Lorsque le composé **54** est soumis à *s*-BuLi / PMDTA, puis piégé par le dioxyde de carbone, **56** est obtenu avec un rendement de 47 %. L'atome de fluor par son effet inductif, va orienter la métallation en position 4 (entrée 13). Une perte de régiosélectivité est constatée lorsque l'alcool est protégé sous forme de méthoxyméthyl (MOM) ou bien de triisopropylsilyl (TIPS) (schéma I-13).

71 a) Schlosser, M. ; Geneste, H. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1969. b) House, H. O. ; Bare, T. M. ; Hanners, W. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2209. c) Slocum, D. W. ; Ackermann, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 968. d) Uemera, M. ; Tokuyama, S. ; Sakan, T. *Chem. Lett.* **1975**, 1195. e) Meye, N. ; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1304. f) Schlosser, M. ; Simig, G. ; Geneste H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9023.

Schéma I-13



Composé \ R	Li	MOM	TIPS
56 (%)	47	15	31
55 (%)	0	29	51

Le groupement trifluorométhane peut être considéré comme un pseudohalogène dont le pouvoir *ortho* directeur est plus faible que celui des halogènes [72]. La régiochimie de métallation des 3-trifluorométhylhalobenzènes est fonction de l'halogène et des conditions de déprotonation. Le 3-trifluorométhylfluorobenzène (entrée 14) est déprotoné par la superbase (*n*-BuLi / *t*-BuOK) entre les 2 DMG puis piégé par le dioxyde de carbone. Le 3-trifluorométhylchlorobenzène (entrée 15) est assez réactif pour échanger son proton en position 2 avec du *n*-BuLi non complexé. La déprotonation peut avoir lieu en position 4 si du *s*-BuLi est utilisé. C'est un exemple de sélectivité optionnelle de site [3g page 6]. Le LTMP est utilisé pour déprotoner le 3-tifluorométhylbromobenzène (entrée 16), la position 2 étant stériquement trop encombrée, la lithiation a lieu en position 4. La température de réaction est très basse (-100 °C) afin d'éviter la formation de benzyne.

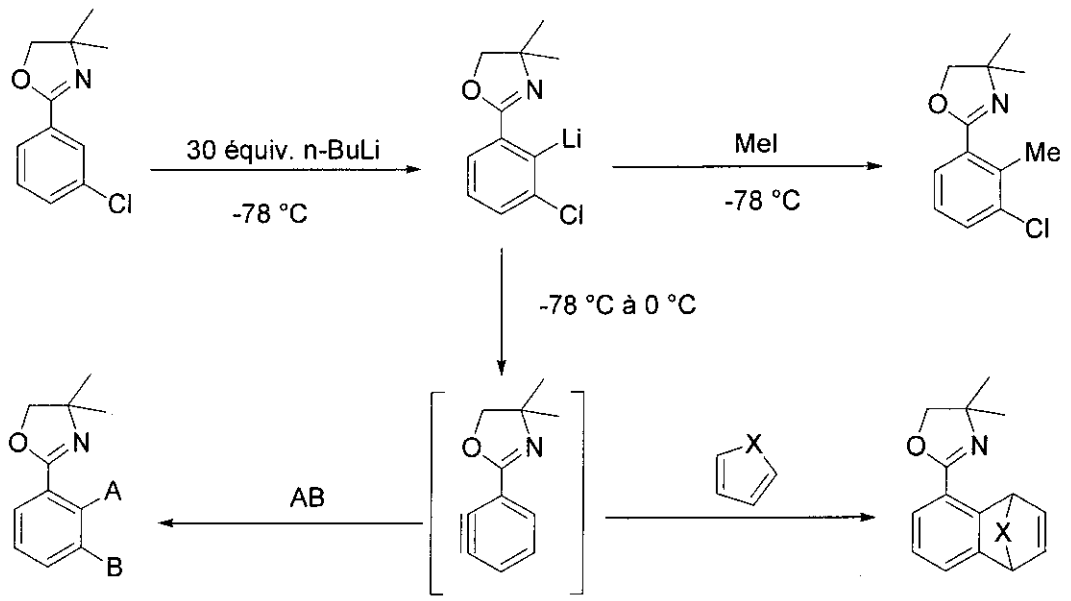
4.1.3 Stabilité des intermédiaires lithiés

Toutes les réactions sont réalisées à très basse température afin d'éviter l'élimination de l'halogénure de lithium d'une part et d'autre part, afin d'empêcher l'addition nucléophile des bases alkyllithiées sur des DMG ayant un carbone électrophile.

72 Castagnetti, E. ; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 799.

Meyers [73], lors de ces travaux sur les 3-chlorophényloxazolinyles a constaté que le réchauffement (T = -15 °C) du milieu conduisait à des benzynes issus de la perte d'halogénure de lithium. Ces benzynes ont montré un réel potentiel et ont été exploités en réaction de Diels Alder ou bien par des réactions d'addition nucléophile (schéma I-14).

Schéma I-14

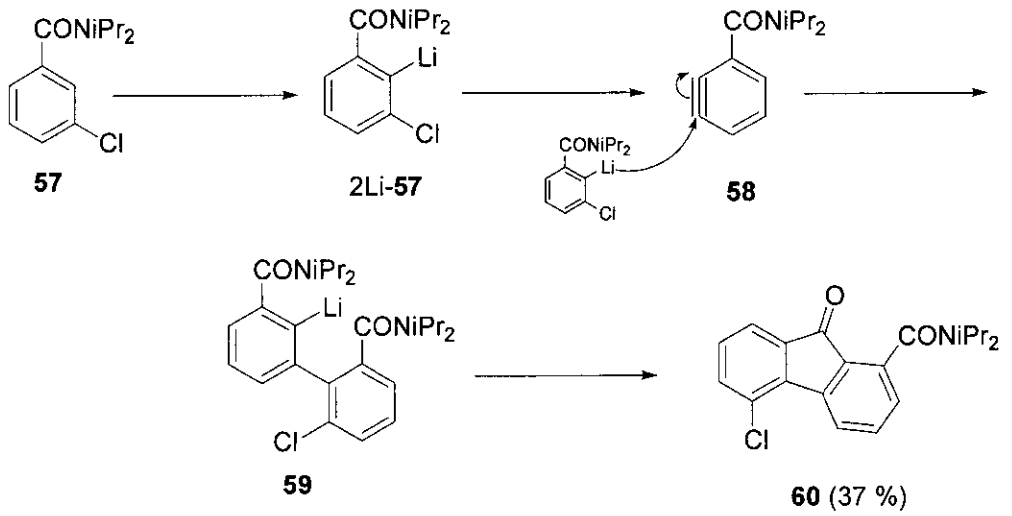


La formation de benzyne est aussi constatée en présence du groupe amide. Olofson [74] a montré que la déprotonation du 3-chloro-N,N-diisopropylbenzamide **57** par le LTMP pouvait conduire à la fluorénone **60** issue de l'addition du lithien intermédiaire 2Li-**57** sur le benzyne **58** (schéma I-15).

73 a) Pansegrau, P. D. ; Rieker W. F. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178. b) Meyers, A. I. ; Pansegrau, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4935. c) Meyers, A. I. ; Rieker, W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2091. d) Meyers, A. I. ; Pansegrau, P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 690.

74 Fitzgerald, J. J. ; Drysdale, N. E. ; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7122.

Schéma I-15



4.1.4 Conclusion

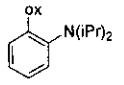
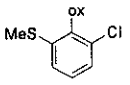
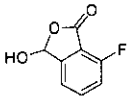
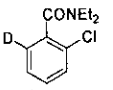
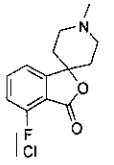
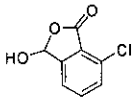
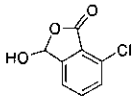
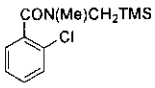
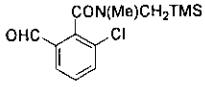
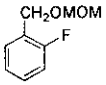
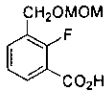
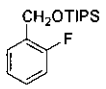
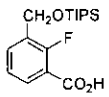
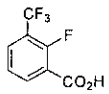
La métallation des halobenzènes 3-substitués a lieu en position 2, position activée par l'atome d'halogène et par le DMG si ce dernier possède un hétéroatome capable de complexer la base. L'influence des atomes de chlore et de fluor parait similaire sur de tels systèmes. Peu d'informations dans la littérature sont disponibles sur la métallation de bromo et iodoarènes en présence de DMG complexants. Dans le cas des groupements trifluorométhyl et alcool benzylique qui ont un caractère acide de Lewis très faible, la métallation selon les conditions de réaction peut être orientée en position 4.

Les lithiens formés intermédiairement sont stables sous certaines conditions de température mais peuvent former des benzynes si les températures de réaction sont trop élevées.

4.2 Déprotonation des halobenzènes substitués en 2 par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle

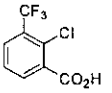
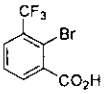
La déprotonation des systèmes haloarènes 2-substitués s'avère plus complexe dû au fait qu'il existe deux sites susceptibles de voir leur hydrogène échangé. Les effets des deux DMG ne sont plus coopératifs, et une réaction de compétition intramoléculaire est observée. Différents exemples sont réunis dans le tableau I-2.

Tableau I-2. Déprotonation d'haloarènes 2-substitués

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
1		LDA/0 °C	-		70	75
2		*n*-BuLi/Et_2O	Me_2S_2		38	76
3		*s*-BuLi/-70 °C	DMF		10	63 page 24
4		*s*-BuLi/TMEDA/-100 °C	CH_3OD		87 (79% D)	38 page 15
5		*n*-BuLi/-70 °C			45 (F) 17 (Cl)	77
6		*s*-BuLi/TMEDA/-78 °C	DMF		82	78
7		*s*-BuLi/TMEDA/-78 °C	DMF		97	79
8		*s*-BuLi/TMEDA/-78 °C	DMF		24	80
9		*s*-BuLi/PMDTA/-78 °C	CO_2		36	67 page 25
10		*s*-BuLi/PMDTA/-78 °C	CO_2		61	67 page 25
11		*n*-BuLi/*t*-BuOK/-75°C	CO_2		55	42 page 17

75 Meyers, A. I. ; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 223.
76 Christiaens, L. ; Luxen, A. ; Thibaut, Ph. ; Mbuyi, M. *Chemica Scripta* **1984**, *24*, 178.
77 Marxer, A. ; Rodriguez, H . R. ; McKenna, J. M. ; Tsai, H. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1427.
78 Epsztajn, J. ; Jozwiak, A. ; Szczesniak, A. K. *Tetrahedron* **1975**, *49*, 929.
79 Chen, C.-W. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3325.
80 Cuevas, J.-C. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5837.

Tableau I-2 (suite)

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
12		*n*-BuLi/TMEDA	CO_2		76	68 page 25
13		LTMP/-100 °C	CO_2		48	68 page 25

4.2.1 Déprotonation régiosélective en *ortho* du carboxylate protégé

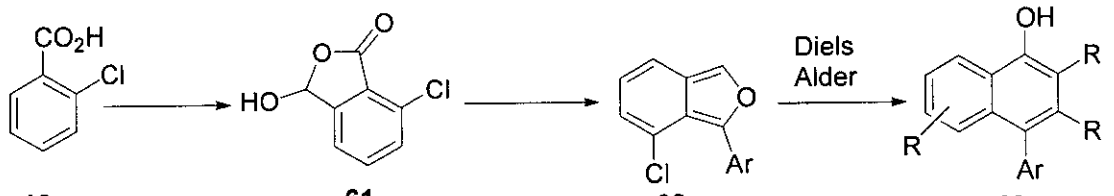
L'ipsosubstitution de l'atome de fluor par la base est connue lorsque des substituants fortement électroattracteurs (NO_2, RCO, CF_3, CN) [81] sont présents sur le cycle aromatique. Ce déplacement nucléophile n'est observé qu'en présence du groupe oxazolinyle [82] (entrée 1) quelle que soit la nature de la base (alkyllithiens, amidures de lithium). Lorsque l'atome de fluor est remplacé par l'atome de chlore (entrée 2), plus aucun déplacement de l'halogène par la base n'est observé. La déprotonation en *ortho* de l'oxazolinyle est modeste (38 %) et le piégeage par le diméthyldisulfure conduit au 2-chloro-6-méthylthiophényloxazolinyle (entrée 2). L'atome de fluor possédant un effet inductif –I très important rend le carbone suffisamment électropositif pour être attaqué par des nucléophiles à basse température.

La lithiation du benzamide 2-fluoré conduit à de faibles déprotonations (entrées 3 et 5). Il n'est cependant pas précisé quels sont les autres produits formés dans le milieu (substitution du fluor par la base ?). Une différence considérable de réactivité est constatée lorsque l'atome de fluor est remplacé par l'atome de chlore. La déprotonation par *s*-BuLi / TMEDA suivie du piégeage par le MeOD ou par le DMF conduit à de très bons rendements quelle que soit la substitution de l'amide (secondaire ou tertiaire) (entrées 4, 6 et 7). L'hydroxyphtalide **61** (entrées 6 et 7) est un intermédiaire de synthèse très utile qui peut conduire à des biaryles **63** (nombreux squelettes de produits naturels ayant une activité biologique) par réaction de Diels Alder sur des isobenzofuranes **62** [78 page 31] (schéma I-16).

81 Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158. b) Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383. c) Meyers, A. I. ; Gabel, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2653.

82 Pour l'ipsosubstitution du fluor, voir aussi: a) Gschcwend, H. W. ; Hamdan, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3652. b) Domagala, J. M. ; Hagen, S. E. ; Kiely, J. S. WO 8906649, 1989. c) Inukai, Y. ; Takura, J. ; Toritari, K. ; Sonoda, T. ; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1984**, *57*, 225.

Schéma I-16



16 **61** **62** arylisobenzofurane **63**

Le piégeage par la N-méthylpipéridin-4-one conduit à de faibles rendements (17 % entrée 5) sans doute à cause du faible caractère électrophile de ce composé. Certains benzamides ont été silyés (entrée 8) dans le but d'une meilleure hydrolyse du groupement amide, cependant le piégeage du lithien intermédiaire par le DMF ne conduit qu'à un rendement de 24 %.

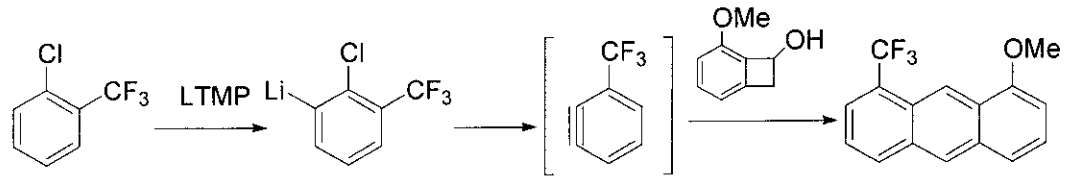
4.2.2 Déprotonation régiosélective en *ortho* de l'atome d'halogène

La métallation de l'alcool benzylique 2-fluoré n'a pas été effectuée sous sa forme libre. La protection sous une forme MOM (entrée 9) a conduit à l'introduction d'un acide carboxylique en position adjacente au fluor avec un rendement de 36 %. Le rendement est plus élevé avec une protection de type TIPS (61 % entrée 10).

La déprotonation des halo-2-trifluorométhylbenzènes a lieu systématiquement en *ortho* de l'halogène. Le trifluorométhane est considéré comme un groupement très encombré empêchant l'approche de la base et ayant un pouvoir orienteur plus faible que les atomes de fluor, chlore et brome.

Les lithiens formés en *ortho* des halogènes sont susceptibles de conduire à des benzynes. Olofson a utilisé très judicieusement cette propriété. En métallant le chloro-2-trifluorométhylbenzène **64** par LTMP, confirmant la régiosélectivité de la métallation obserbée par Schlosser sur le même substrat (entrée 12), il a piégé le benzyne **65** par un benzocyclobuténol pour conduire à l'anthracène **66** (schéma I-17).

Schéma I-17



64 6Li-**64** **65** **66** (35 %)

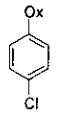
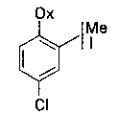
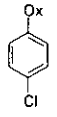
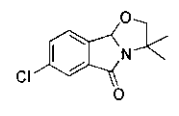
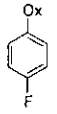
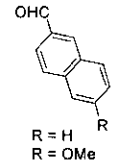
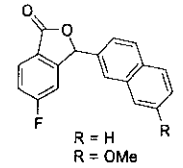
4.2.3 Conclusion

La métallation des chloroarènes *ortho* substitués a lieu systématiquement en *ortho* du DMG à part dans le cas où le DMG est le groupe trifluorométhane. En présence d'oxazolinyle, seule une ipsosubstitution de l'atome de fluor par la base est constatée, et en présence des groupes amides, les rendements sont faibles. Quant au bromoarène *ortho* substitué, il n'existe que très peu d'exemples pouvant donner une idée de la déprotonation en présence d'un DMG complexant. Une différence de réactivité est observée lorsque les molécules sont substituées par les atomes de chlore et de fluor. La déprotonation est facilitée en présence de l'atome de chlore alors que l'atome de fluor engendre des sous-produits.

4.3 Déprotonation des halobenzènes substitués en 4 par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle

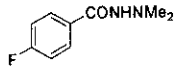
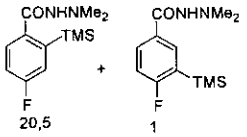
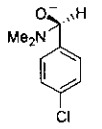
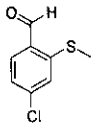
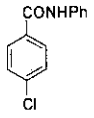
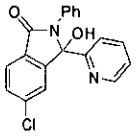
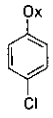
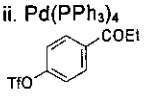
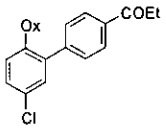
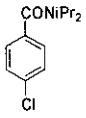
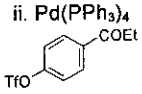
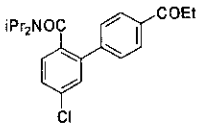
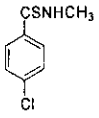
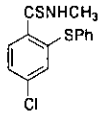
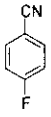
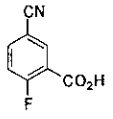
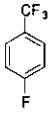
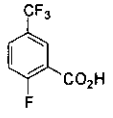
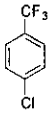
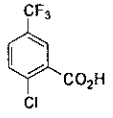
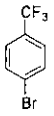
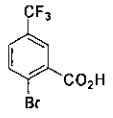
L'atome d'halogène est situé en para du DMG équivalent synthétique de la fonction carbonyle. La capacité des halogènes à orienter la métallation est comparée à celle d'autres groupements par des réactions de compétition intramoléculaire. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I-3. Déprotonation des haloarènes 4-substitués

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
1		*n*-BuLi/Et_2O/0 °C	MeI I_2		71 66	23 page 12
2		*n*-BuLi/THF/-45 °C	CO		86	83
3		*n*-BuLi/Et_2O/-78 °C			R = H 78 R = OMe 54	84, 85

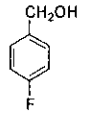
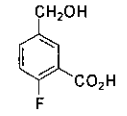
83 Iwamoto, K. ; Chatani, N. ; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7944.
84 Newman, M. S. ; Kannan, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3388.
85 Harvey, R. ; Cortez, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7101.

Tableau I-3 (suite)

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
4		*s*-BuLi/THF/-70 °C	TMSCl	 20,5 : 1	86	86
5		*n*-BuLi/THF/-78 °C	Me_2S_2		55	87
6		*n*-BuLi/THF/-78 °C			71	88
7		*n*-BuLi/Et_2O/0 °C	i. $ZnCl_2$ ii. $Pd(PPh_3)_4$ 		72	89
8		*n*-BuLi/Et_2O/0 °C	i. $ZnCl_2$ ii. $Pd(PPh_3)_4$ 		85	89
9		*n*-BuLi/THF/-45 °C	$(PhS)_2$		90	30 page 13
10		LDA/THF/-78 °C	CO_2		49	90
11		LDA/THF/-78 °C ou *n*-BuLi/*t*-BuOK/-75°C	CO_2		76 55	90, 17a page 11
12		*n*-BuLi/TMEDA/THF/-75 °C	CO_2		67	27 page 13
13		LTMP/THF/-100 °C	CO_2		85	27 page 13

86 McCombie, S. W. ; Lin, S.-I. ; Vice S. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8767.
87 Barski, L. ; Gschwend, H. W. ; McKenna, J. ; Rodriguez, H. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3651.
88 Epsztajn, J. ; Jozwiak, A. ; Krysiak, J. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2907.
89 Koch, K. ; Chambers, R. J. ; Biggers, M. S. *Synlett* **1994**, 347.
90 Bridges, A. J. ; Lee, A. ; Maduakor, E. C. ; Schwartz, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7495.

Tableau I-3 (suite)

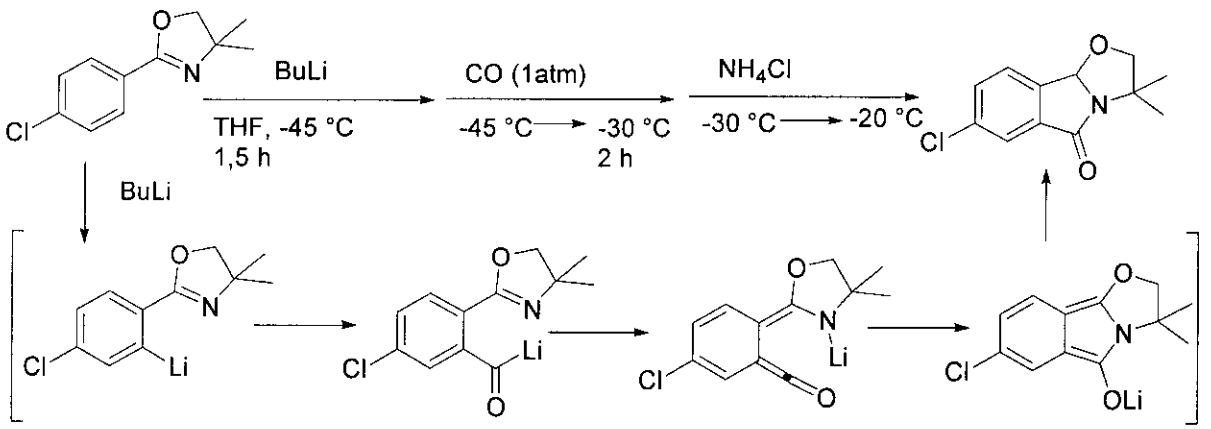
Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
14		*s*-BuLi/PMDTA/THF/-75 °C	CO_2		49	67 page 25

4.3.1 Déprotonation régiosélective en *ortho* du carboxylate protégé

Tous les groupements directeurs se comportant comme une base de Lewis (oxazolinyle, amide, thioamide) orientent la métallation en position 2. L'atome de fluor bien que possèdant un effet inductif important, ne peut surpasser l'effet de complexation. Seule la métallation de la 4-chloro-diméthylphénylhydrazide (entrée 4) en présence de *s*-BuLi à –70 °C conduit à deux régioisomères silylés après piégeage par le TMSCl indiquant qu'une déprotonation non régiosélective a eu lieu en *ortho* de l'atome de fluor et en *ortho* du groupement hydrazide.

La déprotonation de la 4-halophényloxazolinyle a lieu entre –78 et 0 °C, et est dirigée exclusivement en *ortho* de l'oxazolinyle, la formation de benzyne étant impossible dans ce cas. Le piégeage par l'iodométhane, l'iode (entrée 1), et par différents naphtaldéhydes (entrée 3) conduit à des bons rendements. L'addition du monoxyde de carbone (entrée 2), forme un tricycle via un intermédiaire cétène (schéma I-18).

Schéma I-18

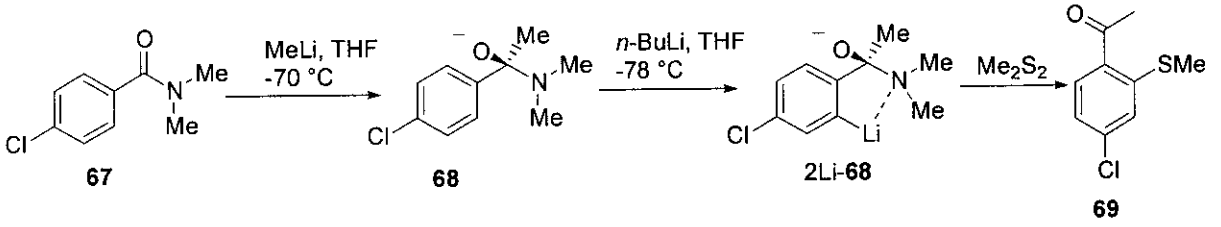


Les réactions de couplage de Negishi suite au piégeage du lithien intermédiaire par $ZnCl_2$ sont adaptables aussi bien au groupement amide (entrée 8) qu'au groupement oxazolinyle (entrée 7). L'intermédiaire zincique ne nécessite pas de

purification ce qui est un avantage sur les réactions de couplage de Suzuki par exemple.

L'addition de MeLi au 4-chlorodiméthylbenzamide **67** conduit à l'intermédiaire **68** (entrée 5) qui sert de ligand pour la réaction de lithiation. Le piégeage de l'anion 2Li-**68** par un électrophile conduit à la cétone **69** après hydrolyse (schéma I-19). Les amides tertiaires plus encombrés sont moins sujets aux attaques nucléophiles comme par exemple le 4-chlorodiisopropylbenzamide (entrée 8). La métallation de ce substrat atteint 85 %. L'addition de la base sur la fonction amide a lieu si l'amide est substitué uniquement par des méthyles [38 page 15].

Schéma I-19



Il n'existe que très peu de réactions de métallation faisant intervenir des thioamides secondaires en présence de chlore. La métallation du 4-chlorobenzothioamide se déroule exclusivement en position 2 (entrée 9) soulignant la grande capacité du groupement thioamide à orienter la métallation.

4.3.2 Déprotonation régiosélective en *ortho* de l'atome d'halogène

La métallation du 4-fluorobenzonitrile par le LDA à basse température est orientée en *ortho* de l'atome de fluor (entrée 10) qui possède un effet inductif beaucoup plus important que le groupe nitrile. Le groupe trifluorométhyl comme nous l'avons déjà indiqué se comporte comme un pseudo-halogène et est un DMG très faible. La métallation est observée en *ortho* de l'halogène quelle que soit sa nature (entrées 11, 12 et 13).

En présence du groupe hydroxyméthyl, la déprotonation est observée en *ortho* de l'atome de fluor avec un rendement moyen (49 %). La protection de l'alcool sous forme MOM, TIPS ou TBDMS [91] améliore nettement les rendements (56, 84 et 81 % de rendement respectivement).

91 Sinhababu, A. K. ; Kawase, M. ; Borchardt, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4139.

4.3.3 Conclusion

Un classement hiérarchique des DMG selon leur capacité à orienter la métallation peut être établi :

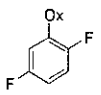
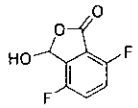
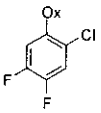
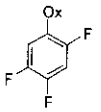
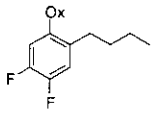
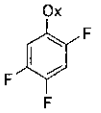
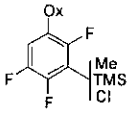
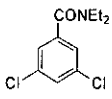
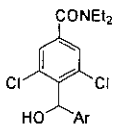
(Ox, CONRR', CSNHR) > CONHNRR' > F > (Br, Cl) > (CF_3, CH_2OR, CN)

La déprotonation est observée majoritairement en *ortho* des groupements les plus complexants. Cependant il existe très peu d'informations quant à l'utilisation des amidures de lithium qui pourrait modifier la régiosélectivité lorsque le fluor est présent sur la molécule [90 page 35] et qui a fortiori permettrait des réactions en présence de l'atome de brome.

4.4 Déprotonation des haloarènes polysubstitués

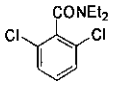
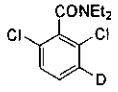
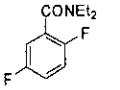
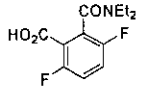
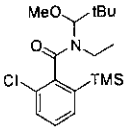
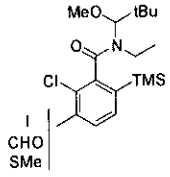
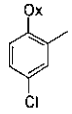
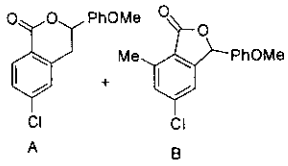
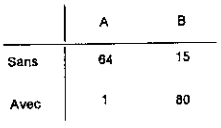
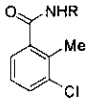
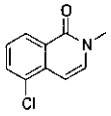
Enfin, nous nous sommes intéressés à la métallation de différents haloarènes polysubstitués. Quelques exemples sont regroupés dans le tableau I-4.

Tableau I-4. Déprotonation des haloarènes polysubstitués

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
1		*s*-BuLi/THF/-78 °C	DMF		98	92
2		*n*-BuLi/Et_2O/-5°C/	MeI		72	93
3		*n*-BuLi	MeI		Non donné	93
4		LDA/THF/-78 °C	MeI TMSCl Hexachloroacétone		96 80 67	93
5		*s*-BuLi/TMEDA/Et_2O/-78 °C	ArCHO		54	94

92 Morrow, G. W. ; Swenton, J. S. ; Filppi, J. A. ; Walgemuth, R. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 713.
93 Hagen, S. E. ; Domagala, J. M. *J. Hetero. Chem.* **1990**, *27*, 1609.
94 Demas, M. ; Javadi, G. J. ; Bradley, L. M. ; Hunt, D. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7201.

Tableau I-4 (suite)

Entrée	Substrat de départ	Conditions de métallation	Electrophile	Produit	Rendement (%)	Référence
6		*n*-BuLi/TMEDA/THF/-78 °C	D_2O		81	38 page 15
7		*n*-BuLi//THF/-78 °C	CO_2		80	95
8		*s*-BuLi/TMEDA/Et_2O/-95 °C	I_2 DMF Me_2S_2		71 82 74	96
9		*s*-BuLi/avec ou sans TMEDA/-78 °C	MeI			97
10		*n*-BuLi//THF/-22 °C	DMF		70	98

4.4.1 Déprotonation des arènes polyhalogénés

Nous avons vu qu'avec la 2-fluorophényloxazolinyle, aucune déprotonation n'a lieu, seule l'ipsosubstitution du fluor par la base est observée [96]. Lorsqu'un atome de fluor est également présent en position 5 (entrée 1), la structure électronique de la molécule est modifiée, la déprotonation en position 6 est favorisée et conduit après piégeage par le DMF à un hydroxyphtalide disubstitué par des fluors avec 98 % de rendement. Avec un groupement amide (entrée 7), la déprotonation par *n*-BuLi suivie par le piégeage par le dioxyde de carbone conduit à l'acide carboxylique correspondant. La présence d'un troisième atome de fluor (entrée 3) en *para* de l'oxazolinyle, favorise à nouveau l'échange de l'atome de fluor par un groupe alkyle. L'utilisation de LDA (entrée 4), peu nucléophile permet la métallation en position 3, position activée par deux fluors préférée à la position en *ortho* de l'oxazolinyle. Sous

95 Krapcho, A. P. ; Getahun, Z. ; Avery, K. J. Jr. *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 2139.
96 Phillion, D. P. ; Walker, D. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8417.
97 Tahara, N. ; Fukuda, T. ; Iwao, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9069.
98 Attah-Poku, S. K. ; Chau, F. ; Yadav, V. K. ; Fallis A. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3418.

contrôle thermodynamique vraisemblablement, l'atome de fluor semble meilleur DMG que l'oxazolinyle.

Les benzamides tertiaires sont les groupements qui ont été les plus étudiés, et leurs capacités à orienter la métallation ne sont plus à démontrer. La métallation du 3,5-diméthoxybenzamide indique que les positions *ortho* de l'amide sont facilement déprotonées [99], or lorsque les groupes méthoxy sont remplacés par des atomes de chlore, la métallation est orientée entre les deux chlores (figure I-13). La différence de régiosélectivité peut être expliquée par un encombrement stérique et une difficulté d'approche du site de métallation.

Figure I-13



4.4.2 *Ortho* lithiation en compétition avec des déprotonations latérales

Les protons benzyliques sont reconnus pour être des protons très acides [100]. Cependant la base peut avoir une influence sur la régiosélectivité de la métallation. La 4-chloro-2-méthylphényloxazolinyle est déprotonée sur sa chaîne latérale en utilisant du *s*-BuLi (entrée 9). L'ajout de la TMEDA désagrège la base, et la déprotonation est observée majoritairement en *ortho* du groupe oxazolinyle. En présence d'amides secondaires (entrée 10), avec *n*-BuLi, la déprotonation s'effectue sous contrôle thermodynamique et le proton le plus acide est échangé. Il existe d'autres exemples de sélectivité optionnelle de site sur un cycle aromatique substitué par un DMG équivalent synthétique de la fonction carbonyle et un méthyle [101].

99 Meyers, A. I. ; Avila, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3335.

100 Clark, R. D. ; Jahangir, A. *Org. Reaction* **1995**, *47*, 1.

101 Déprotonation latérale en présence d'amides : a) Mills, R. J. ; Taylor, N. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372. b) Clark, R. D. ; Miller, A. B. ; Berger, J. ; Repke, D. B. ; Weinhardt, K. K. ; Kowalczyk, B. A. ; Eglen, R. M. ; Bonhaus, D. W. ; Lee, C.-H. ; Michel, A. D. ; Smith, W. L. ; Wong, E. H. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2645. c) Clark, R. D. ; Jahangir, A. ; Langston, J. A. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 23. d) Henderson, G. B. ; Hill, R. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1982**, 1111. e) Iwata, C. ; Hattori, K. ; Uchida, S. ; Iminashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2995. Déprotonation latérale en présence d'un acide carboxylique : Epsztajn, J. ; Plotka, M. ; Scianowski, J. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1239.

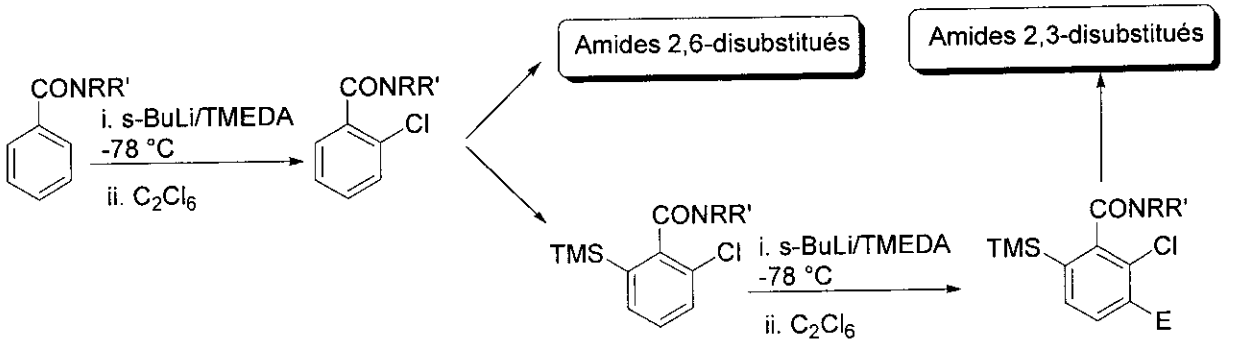
4.4.3 Protection par le TMS

La disponibilité de différents systèmes basiques permet une sélectivité optionnelle de site. Cependant, il n'est pas rare d'avoir recours à des protections de site par le TMS afin d'orienter la métallation [102]. Il devient facile d'obtenir des composés 2,6-disubstitués [38 page 15], ou 2,3-disubstitués [96 page 39] par un jeu de protection-déprotection (schéma I-20).

Avec un benzamide 2-chloré (entrée 8), la position 6 est bloquée par un groupement silylé de façon à orienter la deuxième déprotonation en *ortho* de l'atome de chlore. Les piégeages par l'iode, le DMF et le diméthylsulfure fournissent de bons rendements. Le groupement silylé peut être remplacé par d'autres groupements compatibles avec les bases utilisées (entrée 6).

La déprotonation en *ortho* de l'atome de chlore procède selon un mécanisme acide-base puisque les atomes de chlore ne peuvent pas complexer la base.

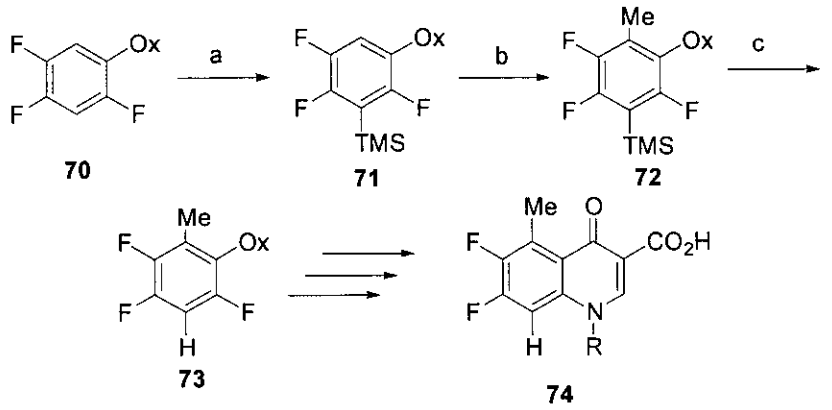
Schéma I-20



La nécessité de contrôler régiosélectivement les sites de déprotonation est importante et est illustrée par la synthèse de l'acide 5-méthyl-4-oxo-quinoléïne carboxylique **74** qui possède un potentiel antibactérien très important [103]. Le composé **70** est déprotoné par LDA, une base alkyllithiée n'étant pas choisie à cause de l'ipsosubstitution avec l'atome de fluor, et le lithien est piégé par TMSCl. Après une nouvelle lithiation où est introduit le groupement voulu, le groupe triméthylsilyle est hydrolysé par CsF.

102 Mills, R. J. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372.
103 Renau, T. E. ; Sanchez, J. P. ; Domagala, J. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1407.

Schéma I-21



a : i. LDA, THF, -78 °C (67 %) ii. TMSCl. b : i. LDA, THF, -78 °C ii. MeI. (77 %) c : CsF, DMF, TA. (99 %)

En conclusion, la métallation des halobenzènes substitués par des DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle a lieu en *ortho* du DMG si celui-ci possède un pouvoir complexant. Très peu d'informations sont disponibles concernant l'utilisation de base de type amidure de lithium. Lorsque le DMG est faible (nitrile, trifluorométhane, alcool benzylique) la déprotonation est systématiquement observée en *ortho* de l'halogène. Des différences de réactivité ont été observées sur les substrats en fonction de la nature de l'halogène. Le brome est très peu utilisé alors que les possibilités de création de liaison C-C sont multiples (couplages, échange halogène-métal). Beaucoup de difficultés sont rencontrées lorsque l'atome de fluor est en *ortho* d'un DMG fortement complexant, et il devient compétitif à la métallation lorsqu'il est situé en *para* du DMG. Enfin lorsque la métallation a lieu en *ortho* des halogènes, ces derniers sont sujets à l'élimination d'halogénure de lithium conduisant à la formation de benzynes.

Chapitre II

Ortho lithiation des acides 3-halobenzoïques non protégés par des amidures de lithium

1. Introduction

La déprotonation des arènes et des hétéroarènes nécessite habituellement l'utilisation de bases fortes tels que les alkylithiens, et un groupement directeur tels que des amides secondaire ou tertiaire, des oxazolinyles, des sulfonamides ou bien encore des carbamates [1]. L'aryllithien résultant peut réagir avec des électrophiles incluant des agents alkylants, des aldéhydes, des cétones, des chloroformates, des agents silylants, et des trialkylborates. Les amides et les oxazolinyles servent de groupement protecteur de la fonction acide carboxylique dans les métallations dirigées, cependant ils nécessitent des conditions d'hydrolyse très dures.

Le meilleur groupement protecteur est celui qui peut être omis [2]. La réaction d'*ortho* lithiation des acides benzoïques non protégés peut être effectuée par traitement avec 2,2 équiv. de *s*-BuLi / TMEDA dans le THF à –90 °C [3, 4] ; l'espèce dilithiée résultante réagit facilement avec des électrophiles pour donner des produits *ortho* substitués. Alternativement, des acides benzoïques 2,3-disubstitués sont facilement disponibles par lithiation de composés 1,2-disubstitués, la métallation ayant toujours lieu dans la position *ortho* du groupement directeur le plus efficace [5, 6].

---

1 a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. b) Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epsztajn, J. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1991**, *52*, 187. c) Schlosser, M. Organometallics in Synthesis. A Manual ; Wiley : Chichester, 2nd Edition, 2002.

2 Schlosser, M. ; Geneste, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10119.

3 a) Graneto, M. J. ; Phillips, W. G. ; Van Sant, K. A. ; Walker, D. M. ; Wong, S. C. Eur. Pat. 538231, 1992. b) Bennetau, B. ; Cain, P. A. U. S. Pat. 5334753, 1994. c) Cantegril, R. ; Croisat, D. ; Desbordes, P. ; Guigues, F. ; Mortier, J. ; Peignier, R. ; Vors, J.-P. Wo. Pat. 932287, 1993.

4 a) Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. b) Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem.* Soc., *Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

5 a) Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 881. b) Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6551.

6 Revues : a) Mortier, J. ; Vaultier, M. In Recent Research Developments in Organic Chemistry, Transworld Research Network, Trivandrum, 1998, 2, 269. b) Mortier, J. ; Vaultier, M. C. R. Acad. Sci. Serie IIC 1998, 1, 465. L'*ortho* métallation dirigée par un groupement carboxylate a récemment fait l'objet de quelques publications en séries pyridine et quinoléïne : c) Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5483. d) Rebstock, A.-S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 767. e) Rebstock, A.-S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4973.

Les réactions de déprotonation avec le complexe *s*-BuLi / TMEDA ne sont pas compatibles avec les atomes de brome ou d'iode, des réactions d'échange halogène-métal ayant lieu [7]. Ces réactions peuvent être évitées en utilisant des amidures de lithium.

Dans ce premier chapitre, nous nous sommes intéressés aux réactions de déprotonation des acides 3-halobenzoïques par des amidures de lithium. Cette étude décrit l'influence des halogènes et du carboxylate de lithium sur la métallation du proton situé en position *ortho* commune aux deux DMG. La formation de benzynes donne des informations sur la stabilité des systèmes lithiés intermédiaires. Un schéma général résumant l'évolution de chaque espèce présente dans le milieu réactionnel est proposé.

Dans un second temps, après optimisation des conditions de déprotonation, nous décrivons la synthèse par *ortho* lithiation d'acides 3-bromo, 3-chloro et 3-fluorobenzoïques substitués en position 2 obtenus à partir des acides 3-bromo, 3-chloro et 3-fluorobenzoïques respectivement. La méthode permet un accès facile à de nombreuses et nouvelles molécules ayant un potentiel prometteur pour la synthèse de produits actifs.

2. Résultats. Optimisation de la métallation des acides 3-halobenzoïques par le LDA et le LTMP

Des conditions optimales de déprotonation des acides 3-bromo et 3-chlorobenzoïques par les amidures de lithium (LDA et LTMP) ont été recherchées. L'influence de la stœchiométrie des réactifs, de la température (T), du temps de réaction (t) et de la concentration a été évaluée. Le dianion est piégé par l'eau lourde (4 équiv.) à la température T à laquelle il est formé. Après un retour à température ambiante (TA), le milieu réactionnel est traité par un excès d'eau, la phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique puis acidifiée (pH 1) par HCl 2 N. La solution est

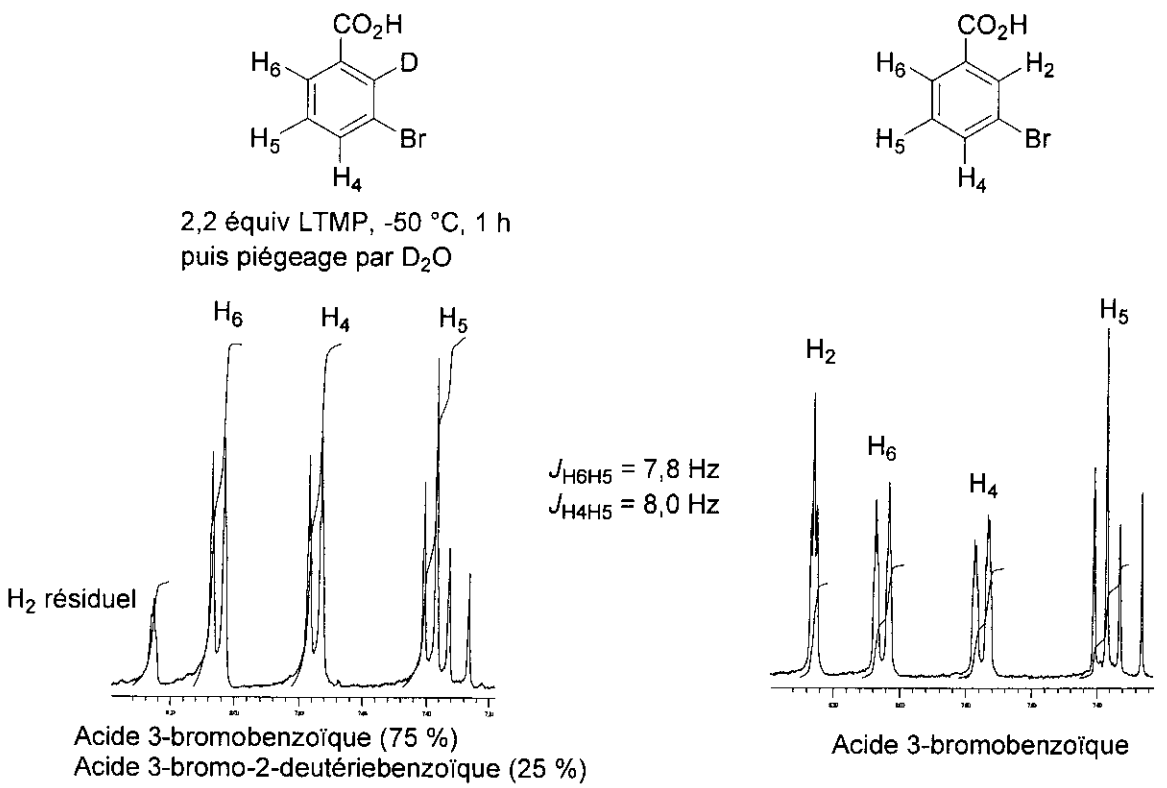
7 Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.

filtrée et le résidu est repris par de l'éther diéthylique. La phase éthérée est séchée ($MgSO_4$), filtrée puis évaporée. Comme l'analyse spectroscopique RMN ^1H montre que pour chacun des cas étudiés la fraction évaporée ne contient que les acides deutériés et de départ, le taux de deutériation de la réaction peut être déterminé par mesure des intégrations à partir du spectre RMN ^1H du mélange brut réactionnel à l'aide de l'équation :

$$2\text{-D}\ (\%) = 100 - ((H_2 \text{ résiduel}) / (H4) \times 100)$$

H_2 résiduel correspond à la quantité de proton H_2 appartenant à l'acide 3-bromobenzoïque non déprotoné alors que H_4 représente la quantité de proton H_4 des composés deutérié et de départ dans le milieu. L'introduction du deutérium est constatée par une diminution de l'intégration du pic représentant H_2 (figure II-1).

Figure II-1

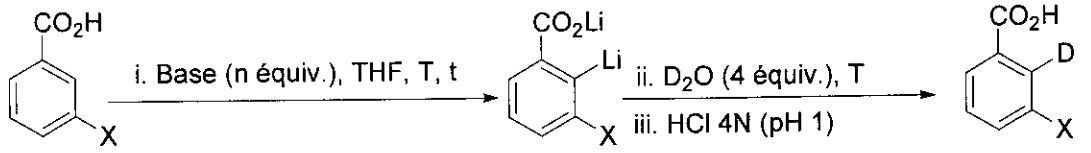


Le rendement brut est obtenu à partir de la formule :

Rdt brut = 100×[2-D (%) × m] / masse théorique (m étant la masse obtenue après acidification par HCl 2M du mélange brut réactionnel, extraction par l'éther et évaporation des solvants).

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II-1, contenant les taux de deutériation de chaque réaction ainsi que le rendement brut.

Tableau II-1. Déprotonation des acides 3-chloro et 3-bromobenzoïques avec des amidures de lithium.



18 (X = Cl) **75** (X = Br)
19 (X = F) **76** (X = I)

2Li-**18** 2Li-**75**
2Li-**19** 2Li-**76**

2D-**18** 2D-**75**
2D-**19** 2D-**76**

Entrée	Réactif	Base	n[a]	*T* (°C)	*t* (h)[b]	2-D (%)	Rdt (%)[c]	Conc. (mol/L)
1	**18**	LDA	2,2	-78	0,5-8	< 30	—[d]	0,15
2	**18**	LDA	2,2	-50	0,5-8	< 30	—[d]	0,15
3	**18**	LDA	4	-50	0,5	37	—[d]	0,15
4[e]	**18**	LTMP	2,2	-50	4	86	80	0,15
5	**18**	LTMP	2,2	-50	4	90	79	0,05
6	**18**	LTMP	3	-50	4	93	62	0,05
7	**18**	LTMP	3	-60	4	83	69	0,2
8	**75**	LDA	2,2	-78	2	38	36	0,15
9	**75**	LDA	2,2	-60	2	42	39	0,15
10	**75**	LTMP	2,2	-78	1	17	16	0,15
11	**75**	LTMP	2,2	-60	1	64	47	0,15
12	**75**	LTMP	2,2	-60	4	72	52	0,15
13[f]	**75**	LTMP	2,2	-50	1	75	53	0,15
14	**75**	LTMP	2,2	-50	2	78	37	0,15
15	**75**	LTMP	3	-50	1	78	37	0,15
16	**76**	LTMP	2,2	-78	4	0[h]	0	0,15
17[g]	**76**	LTMP	2,2	-50	2	0[h]	0	0,15
18	**19**	LTMP	2,2	-50	1	89	89	0,15

Tableau II-1 (suite)

[a] Calculé à partir des acides benzoïques de départ . [b] Temps de réaction entre l'acide de départ et l'amidure de lithium. [c] Rendement brut. [d] Non déterminé. [e] L'acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque **79** et l'acide 4-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque **80** sont isolés dans la phase aqueuse avec des rendements de 3 et 2 % respectivement. [f] **79** et **80** isolés avec des rendements de 20 et 12 % respectivement. [g] **79** et **80** isolés avec des rendements de 29 et 1 % respectivement. [h] Aucune deutériation visible sur le spectre proton.

2.1. Analyse des conditions de déprotonation

Le diisopropylamidure de lithium (LDA) n'est pas une base assez forte pour former quantitativement les 3-chloro et 3-bromo-2-lithiobenzoates de lithium (2Li-**18** et 2Li-**75** respectivement) : la deutériation (piégeage par l'eau lourde) qui se produit dans la position *ortho* commune aux deux substituants, ne dépasse pas 42 % (entrées 1-3, 8, 9). Les conditions optimales de déprotonation ont été obtenues lors de l'utilisation du 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP) dans le THF à –50 °C pour une concentration de l'acide de départ de 0,15 mol/L (entrées 4, 13 et 18). Le LTMP dont le pKa est de 37,3, est plus basique que le LDA (pKa = 35,7) [8]. L'équilibre acido-basique est alors déplacé vers la formation du produit lithié 2Li. La déprotonation est plus importante et le piégeage par de l'eau lourde conduit à 2D-**18**, 2D-**19** et 2D-**75** (2D-**76** n'est pas formé) avec des rendements satisfaisants (80 %, 89 % et 53 % respectivement). La régiochimie de l'incorporation du deutérium est confirmée par les spectres ^{1}H et ^{13}C des trois produits deutériés. La diminution de la concentration de l'acide **18** ainsi que l'augmentation de la quantité de base dans les réactions n'améliorent pas les résultats (entrées 5-7 et 15).

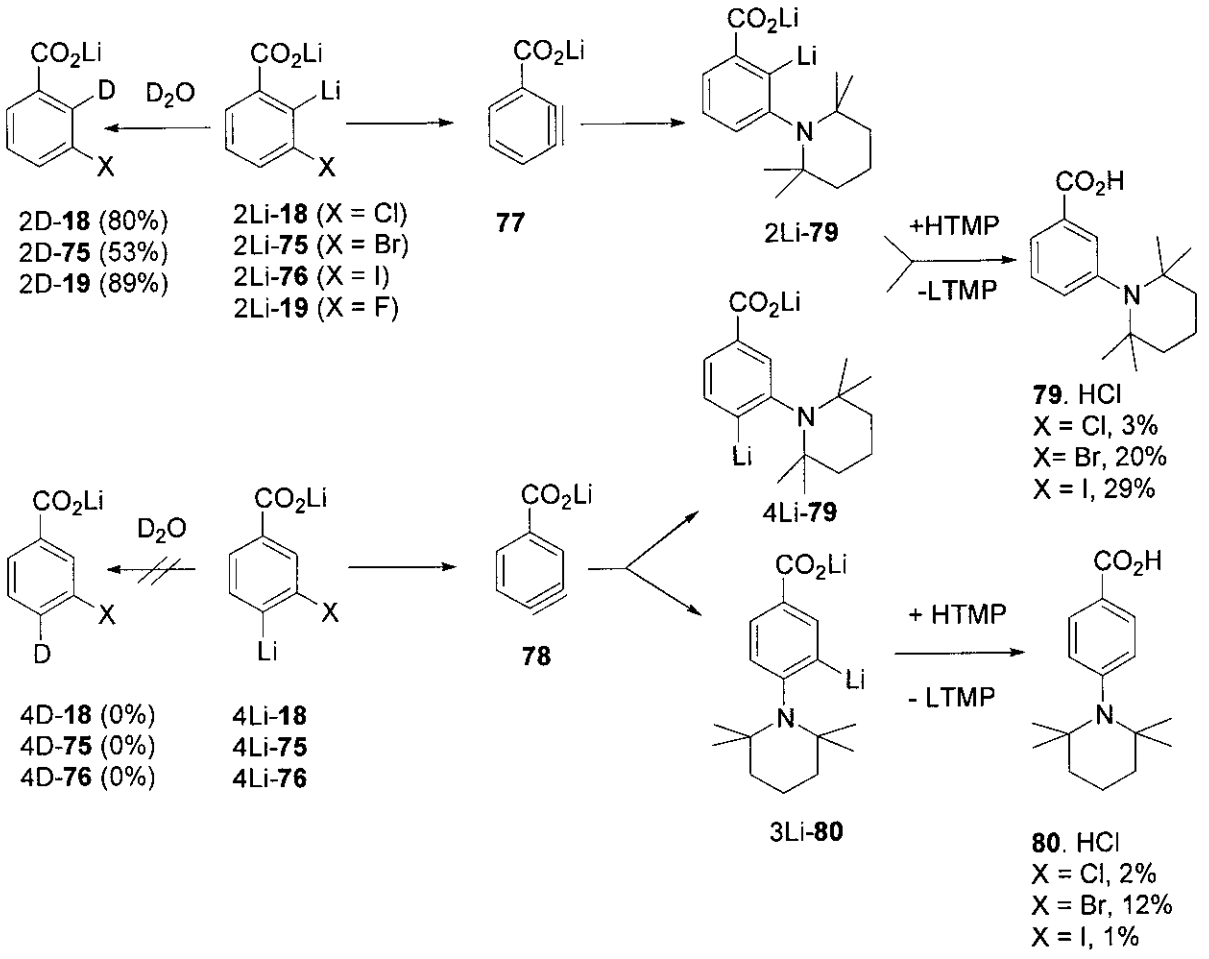
Des sous-produits extraits de la phase aqueuse ont permis de nous renseigner quant à l'évolution des espèces lithiées dans le milieu.

8 Schöllkopf, U. *In Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie* 1970, 13/1, 93.

2.2. *Evolution des espèces lithiées. Formation de benzynes*

Les informations apportées par les réactions d'optimisation ont été réunies sous forme de schéma décrivant l'évolution des espèces dans le milieu réactionnel (schéma II-1).

Schéma II-1. Schéma réactionnel de déprotonation des acides 3-halobenzoïques par LTMP

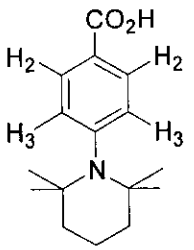


Nous constatons la formation des seuls isomères 2D-**18**, 2D-**75** et 2D-**19**, signifiant que le carboxylate de lithium et l'halogène dirigent exclusivement la métallation en position 2. La métallation est régiosélectivement contrôlée, le groupement acide carboxylique orientant la déprotonation de la même façon que les groupements amide ou oxazolinyle. Les dianions 2Li-**18** et 2Li-**19** sont vraisemblablement plus stables que l'anion 2Li-**75** qui se décompose partiellement

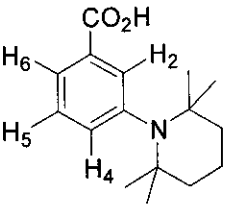
lorsque le temps de contact entre l'acide **75** et la base est trop long (entrée 14) et lorsque la quantité de LTMP (3 équiv.) est importante (entrée 15). La durée de vie de l'espèce 2Li-**76** doit être très faible puisque aucune deutériation n'est observée dans le milieu (entrée 17). L'analyse des sous-produits trouvés dans la phase aqueuse après traitement acide est précieuse. Après évaporation de l'eau, les chlorures d'anilium **79** et **80** sont isolés. Leurs formations ont été constatées lors des réactions avec l'acide **76** (29 % de **79** et 1 % de **80**, entrée 17), avec l'acide **75** (20% de **79** et 12 % de **80**, entrée 13) et avec l'acide **18** (3% de **79** et 2 % de **80**, entrée 4). Les deux isomères **79** et **80** sont séparés par chromatographie sur gel de silice. Leurs structures sont confirmées par RMN ^{1}H et ^{13}C. Le composé **80** (figure II-2) est une molécule symétrique. Les protons aromatiques forment deux doublets, un situé en *ortho* de la fonction acide carboxylique à 8,00 ppm et l'autre à 7,29 ppm avec une constante de couplage de 8,0 Hz montrant leur relation *ortho*. Les déplacements chimiques et les couplages de la partie aliphatique de **80** ont été comparés à ceux du 2,2,6,6-tétraméthylpipéridylbenzène [9]. **79** (figure II-2) présente un singulet à 7,99 ppm correspondant au proton en position 2, les trois autres protons étant classiquement représentés par deux doublets et un doublet de doublet. Les déplacements chimiques et les couplages de la partie aliphatique sont quasiment identiques à ceux observés pour le composé **80**.

9 Baston, E. ; Maggi, R. ; Friedrich, K. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3985.

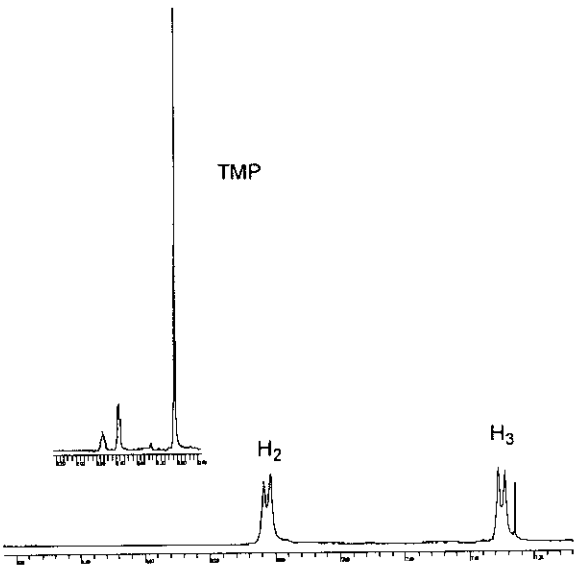
Figure II-2

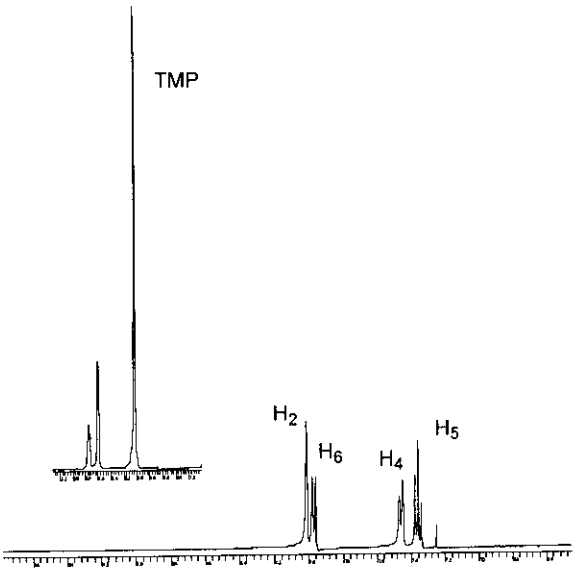


Acide 4-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque **80**



Acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque **79**





La formation d'anilines à partir de benzynes est connue [10, 11]. Il a été rapporté dans la littérature que l'encombrement stérique des amines diminuait beaucoup leurs nucléophilies et par conséquent abaissait le rendement de formation d'anilines [12]. Il a cependant été montré récemment que LTMP était suffisamment réactif pour piéger les benzynes [13]. Dans le cas étudié, seules les anilines **79** et **80** ont été isolées, l'acide 2-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque n'est pas formé.

10 a) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: New York, 1967. b) Wickham, P. P. ; Hazen, K. H. ; Guo, H. ; Jones, G. ; Hardee Reuter, K. ; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2045.

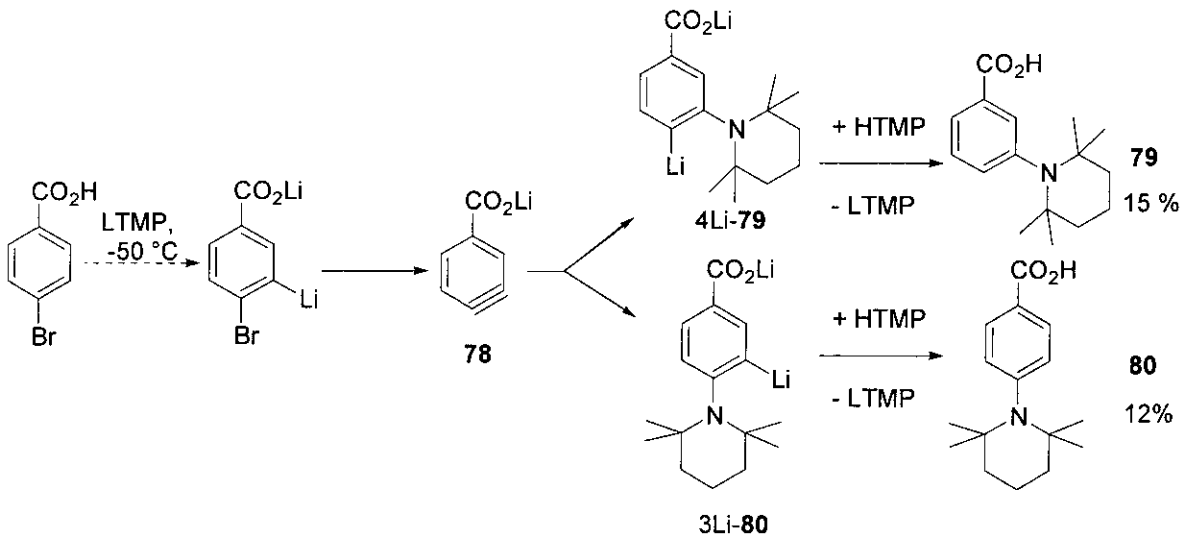
11 a) Biehl, E. R. ; Smith, S. M. ; Patrizi, R. ; Reeves, P. C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 137 et références citées. b) Caubère, P. ; Derozier, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 581. c) Meyers, A. I. ; Rieker, W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2091.

12 a) Dougherty, C. M. ; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 137. b) Fitzgerald, J. J. ; Drysdale, N. E. ; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7122.

13 Tripathy, S. ; LeBlanc, R. ; Durst, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1973.

L'aniline **80** est issue du benzyne **78** par addition de LTMP en position 4 et l'aniline **79** provient de l'addition de LTMP aux benzynes **77** et **78** en position 3. La déprotonation de l'acide 4-bromobenzoïque (schéma II-2) par LTMP à –50 °C conduit à la formation des anilines **79** et **80** démontrant que l'addition de LTMP au benzyne **78** (exclusivement formé dans ce cas) a lieu en position 3 mais aussi en position 4.

Schéma II-2. Déprotonation de l'acide 4-bromobenzoïque par LTMP



Les composés **79** et **80** n'ont pas incorporé de deutérium dans les conditions de réaction (piégeage par l'eau lourde, schéma II-1). Les intermédiaires lithiés 2Li-**79**, 4Li-**79**, et 3Li-**80** sont donc rapidement protonés dans le milieu. Il est très vraisemblable que la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine est la source de proton régénérant la base. 4D-**18** et 4D-**75** ne sont pas détectés en RMN du proton car 4Li-**18** et 4Li-**75** sont moins stables que 2Li-**18** et 2Li-**75** respectivement et se décomposent pour former le benzyne **78**. Dans le cas de l'acide 3-iodobenzoïque **76**, aucun produit deutérié n'est isolé montrant que ni 2Li-**76** ni 4Li-**76** ne sont stables.

La stabilité des lithiens intermédiairement formés dépend de la température et de la substitution du cycle aromatique. Une élimination de LiX est observée sur le phényllithium *ortho* halogéné suivant la température. Celle-ci suit l'ordre du tableau

périodique : LiBr (-100 °C) < LiCl (-90 °C) < LiF (-60 °C) [14]. Lorsque le carboxylate de lithium est situé en *ortho* de l'atome de lithium, les températures d'élimination des sels LiX ne sont pas aussi basses. Ceci est vraisemblablement dû à la complexation du carboxylate de lithium avec l'atome de lithium. Lorsque **75** est déprotoné à –50 °C et que l'hydrolyse de la réaction n'est effectuée qu'à température ambiante, les quantités de **79** et de **80** sont plus importantes (rendement de 34 % et 12 % respectivement). Lorsque la température de déprotonation est inférieure à –60°C, la dégradation est moins importante (entrée 12). La réaction est cependant plus lente, et les rendements sont plus faibles (entrées 7-12).

À partir de l'acide 3-fluorobenzoïque **19**, aucune trace d'aniline n'est détectée. Lorsque l'atome d'halogène est le chlore, un peu de dégradation est observé (entrée 4). Enfin les acides bromés et iodés apparaissent beaucoup plus sensibles à l'élimination de LiX. Les benzoates 2Li-**18**, 2Li-**19** et 2Li-**75** sont stabilisés dans ces transformations, sans doute, par la complexation du carboxylate de lithium. Il est plus difficile de former le benzyne à partir du 3-fluoro ou du 3-chloro-2-lithiobenzoates de lithium qu'à partir de leurs homologues bromé et iodé. Ainsi plus l'halogène est électronégatif et plus l'élimination de LiX est difficile [15].

La réactivité la plus importante est logiquement constatée avec l'atome de fluor qui a la plus forte électronégativité. À –78 °C, aucune déprotonation n'est observée avec l'acide 3-iodobenzoïque **76** (entrée 16). Les rendements de déprotonation sont équivalents entre les acides 3-chloro et 3-bromobenzoïques, ce résultat étant cohérent avec les travaux de Schlosser [16] selon lesquels les effets électroniques entre ces deux halogènes sont comparables.

14 Caster, K. C. ; Keck, C. G. ; Walls, R. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2932.
15 Huisgen, R. ; Zirngibl, L. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2375.
16 Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1559.

3. Applications. Synthèses des acides 3-fluoro, 3-chloro et 3-bromobenzoïques 2-substitués

Les acides benzoïques 2,3-disubstitués sont des composés qui peuvent présenter un intérêt synthétique évident. Il a été montré chez Rhône-Poulenc que des thiophtalides, herbicides sélectifs dans différentes cultures, étaient synthétisés à partir des acides 3-halobenzoïques [3b,c page 44]. Une méthode de préparation générale a été mise au point afin d'accéder à un grand nombre d'acides benzoïques 2,3-disubstitués. Le complexe *s*-BuLi / TMEDA dans le THF à –90 °C s'est révélé être un réactif de choix pour la synthèse de tels composés. Dans le but de synthétiser un plus grand nombre de composés, nous nous sommes intéressés aux amidures de lithium compatibles avec tous les halogènes. Après la mise au point de la méthode en présence de LTMP, de nouvelles molécules notamment avec l'atome de brome en position 3 ont été synthétisées et sont présentées dans la partie 3.3. Les méthodes proposées jusqu'ici, étaient spécifiques, nécessitaient un grand nombre d'étapes, et seuls quelques acides benzoïques 2,3-disubstitués ont été synthétisés.

3.1. Accès aux acides 3-halobenzoïques 2-substitués. Littérature

3.1.1. Accès aux acides benzoïques 2,3-disubstitués par des réactions classiques

Il n'existe pas dans la littérature de voies d'accès directes aux acides 3-halobenzoïques 2-substitués. Elles sont multiétapes, souvent non régiosélectives et spécifiques à un produit donné. Les composés que nous avons synthétisés sont pour la plupart nouveaux. Certaines molécules structuralement simples sont cependant utilisées depuis très longtemps, notamment l'acide 2,3-dibromobenzoïque. Toutes les voies de synthèse de ce produit sont regroupées dans le schéma II-3.

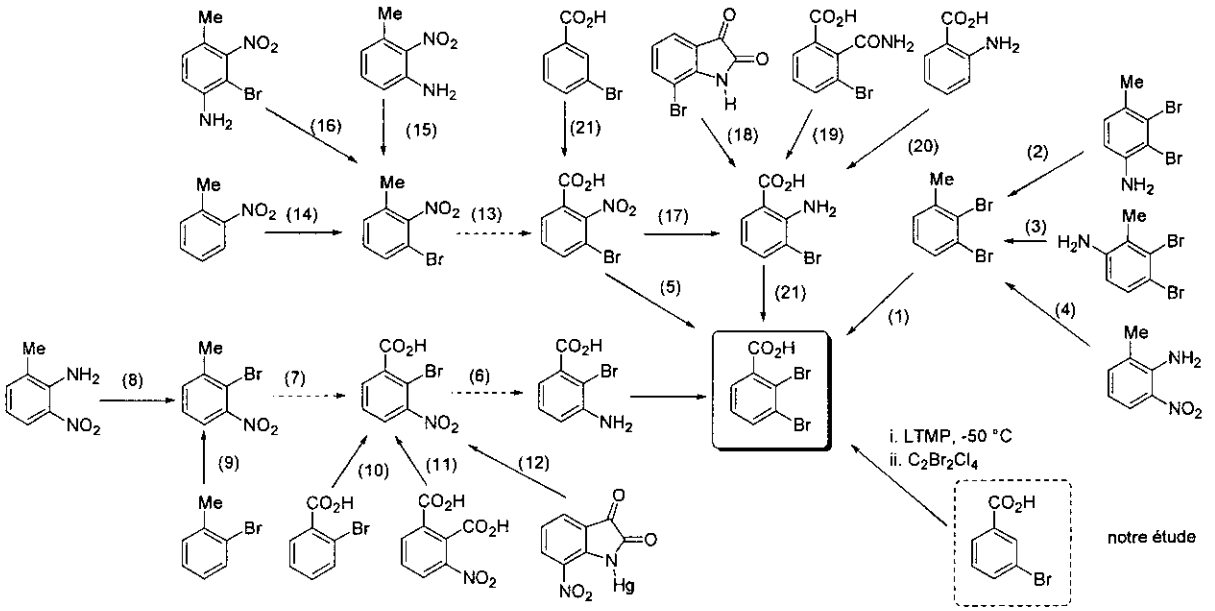
L'acide 2,3-dibromobenzoïque peut être synthétisé à partir de l'acide 2-bromo-3-aminobenzoïque, de l'acide 3-bromo-2-nitrobenzoïque (voie 5), de l'acide 2-amino-bromobenzoïque (voie 21), et du 2,3-dibromotoluène (voie 1). Ces intermédiaires ne sont pas commerciaux. Des réactions de bromation (voies 4, 8, 14, 15, 20, 21), de nitration (voies 9,10, 21), d'hydrolyse (voie 18), d'oxydation (voies 1, 7, 13) sont utiles pour accéder à ces différents composés. Au bilan, les voies d'accès à la cible voulue sont longues et conduisent à de faibles rendements.

Le composé dibromé **75f** a été très utile pour accéder à d'autres acides 2,3-disubstitués comme l'acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque **75e** obtenu par réaction du dichlorocuprate (I) [17]. Ce composé a aussi été utilisé pour la synthèse de bis(triaryl)phosphines dissymétriques qui sont des ligands chiraux [18].

17 Liedholm, B. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1984**, *38*, 713.

18 Schmidt, R. ; Cereghetti, M. ; Heiser, B. ; Schönhozer, P. ; Hansen, H.-J. *Helvetica Chim. Acta* **1988**, *71*, 897.

Schéma II-3 [19]



19 1) KMnO4 / Pyridine : Blackhall, A. ; Brydon, D. L. ; Javaid, K. ; Sagar, A. J. G. ; Smith, D. M. *J. Chem. Res. Miniprint* **1984**, *12*, 3485.

2) Acide nitrique dilué : Nevile ; Winter *Chem. Ber.* **1880**, *38*, 713.

3) et 4) HONO / H^+ : Cohen ; Dutt *J. Chem. Soc.* **1914**, *105*, 514.

5) Br_2 : Claus ; Lade *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1168.

6) et 7) : non décrit

8)a) Liedholm, B. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1976**, *30*, 141. b) HBr /$NaNO_2$: Krolski, M. E. ; Renaldo, A. F. ; Rudisill, D. E. ; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1170. c) $NaNO_2$: Newman, M. S. ; Kannan, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3356. d) $NaNO_2$ / H_2SO_4 : Stoughton, R. ; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 5263. e) $NaNO_2$ / H_2SO_4 : Tucker ; Whalley *J. Chem. Soc.* **1952**, 3187.

9) Nitration : Manglick ; Moodie ; Schofield ; Kenneth ; Combes ; Hadjigeorgiu *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1606.

10) Nitration : a) Scheffer ; Brandsma *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1926**, *45*, 531. b) Holleman ; de Bruyn *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1901*, **20**, 210.

11) i. $Hg(OAc)_2$, ii. Br_2 : Lamm, B.; Liedholm, B. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2679.

12) Br_2 : Sienkowska, M. ; Benin, V. ; Kaszinski, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 165.

13) H_2SO_4 / $Na_2Cr_2O_7$: Burger, A. ; Avakian, S. *J. Org. Chem.* **1940**, *6*, 606.

14) Br_2 / 150 °C ou Br_2 / $Hg(OAc)_2$: Burton ; Hammond ; Kenner *J. Chem. Soc.* **1926**, 1806.

15) $NaNO_2$ / CuBr / HBr : Geerling ; Wibaut *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1934**, *53*, 1011.

16) $NaNO_2$ / HBr : Gibson ; Johnson *J. Chem. Soc.* **1929**, 2741.

17) a) Zn / H_2SO_4 Huebner ; Olhy ; Philipp *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 244. b) Huebner *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1884**, 104. c) Huebner,; Petermann *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 134.

18) NaOH / H_2O : Holt, S. J. ; Sadler, P. W. *Proc. R. Soc. London B* **1958**, *148*, 481.

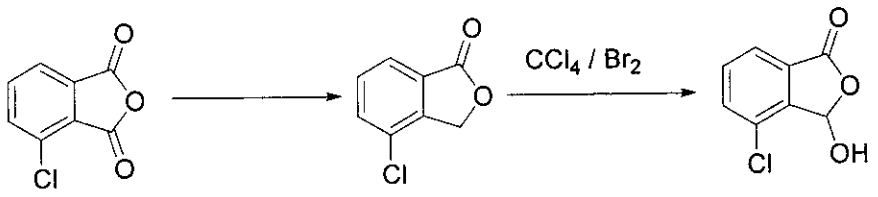
19) NaOBr : Shalaev, V. K. *J. Org. Chem. USSR* (Engl. Trans.) **1972**, *8*, 1077.

20) KBr / $NaBO_3.4H_2O$ / $(NH_4)6Mo_7O_{24}.4H_2O$: Roche, D. ; Prasad, K. ; Repic, O. ; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2083.

21) Frielaender ; Bruckner ; Deutsch *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *33*, 388.

La 4-chloro-3-hydroxy-3H-isobenzofuran-1-one **83** a également été synthétisée par une méthode classique. Elle est obtenue par action de CCl_4 / Br_2 sur la 3*H*-isobenzofuran-1-one **82** issue de la 4-chloro-isobenzofuran-1,3-dione **81**. Ce dernier composé n'est pas commercial.

Schéma II-4



81 **82** **83**

Ces quelques exemples illustrent la difficulté d'obtenir des acides benzoïques 2,3-disubstitués par des réactions classiques. Il n'y a aucune méthode générale pour synthétiser ces espèces, à part celle mise au point dans l'équipe.

3.1.2. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire

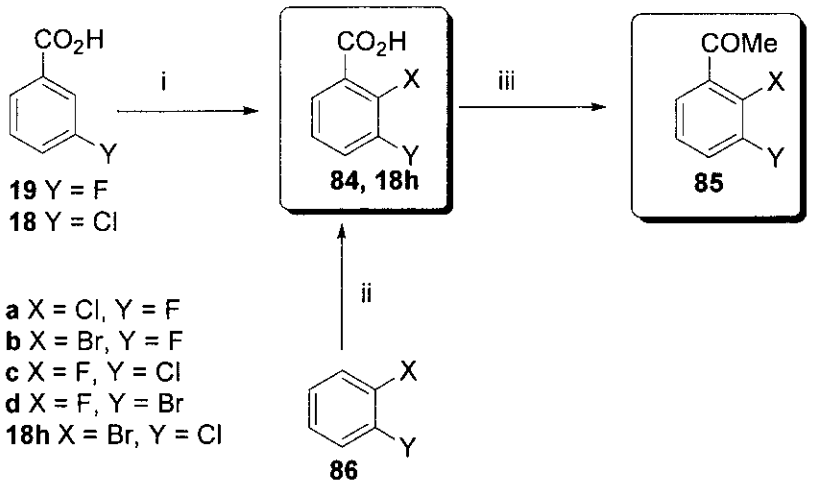
Les acides 3-halobenzoïques 2-substitués sont accessibles par métallation des acides 3-halobenzoïques en présence de *s*-BuLi / TMEDA à –90 °C dans le THF anhydre. Le piégeage par une grande diversité d'électrophiles [4b page 44] conduit à de nombreux intermédiaires dont certains n'ont jamais été synthétisés jusqu'à présent (chapitre I page 18). Cette voie autorise la présence des atomes de chlore et de fluor, compatibles avec les conditions de déprotonation. Le piégeage par $C_2Br_2Cl_4$, C_2Cl_6 conduit à des acides benzoïques 2,3-dihalogénés (F, Cl, Br) avec de bons rendements [5a page 44] (voir tableau II-1).

Une autre voie d'accès aux acides benzoïques 2,3-dihalogénés consiste à *ortho* lithier les 1,2-dihalobenzènes (chloro-fluoro, bromo-fluoro) puis de piéger l'anion lithié par le dioxyde de carbone. La métallation s'effectue spécifiquement du côté de l'atome de fluor et conduit à de bons rendements (tableau II-1). Les tentatives de

synthèse de l'acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque à partir du bromo-2-chlorobenzène n'ont pas conduit aux résultats escomptés (voir chapitre II 3.1.3 page 59).

Le schéma II-5 représente une voie d'accès aux acétophénones, intermédiaires clefs dans la synthèse de pyrazoles (voir chapitre I page 18).

Schéma II-5



i. 2,2 équiv. (1:1 *s*-BuLi / TMEDA), THF, -90 °C ; 4 équiv. E^+, THF, -78 °C; HCl 4N. ii. 1,1 équiv. *n*-BuLi, THF, -78 °C, HCl 4N. iii. A) MeLi, THF, 0 °C ; Me_3SiCl, H_2O. B) $SOCl_2$, $(CH_2Cl)_2$, Δ ; $EtOMgCH(CO_2Et)_2$, Et_2O, Δ ; H_2SO_4, AcOH ; NaOH, H_2O, pH 7.

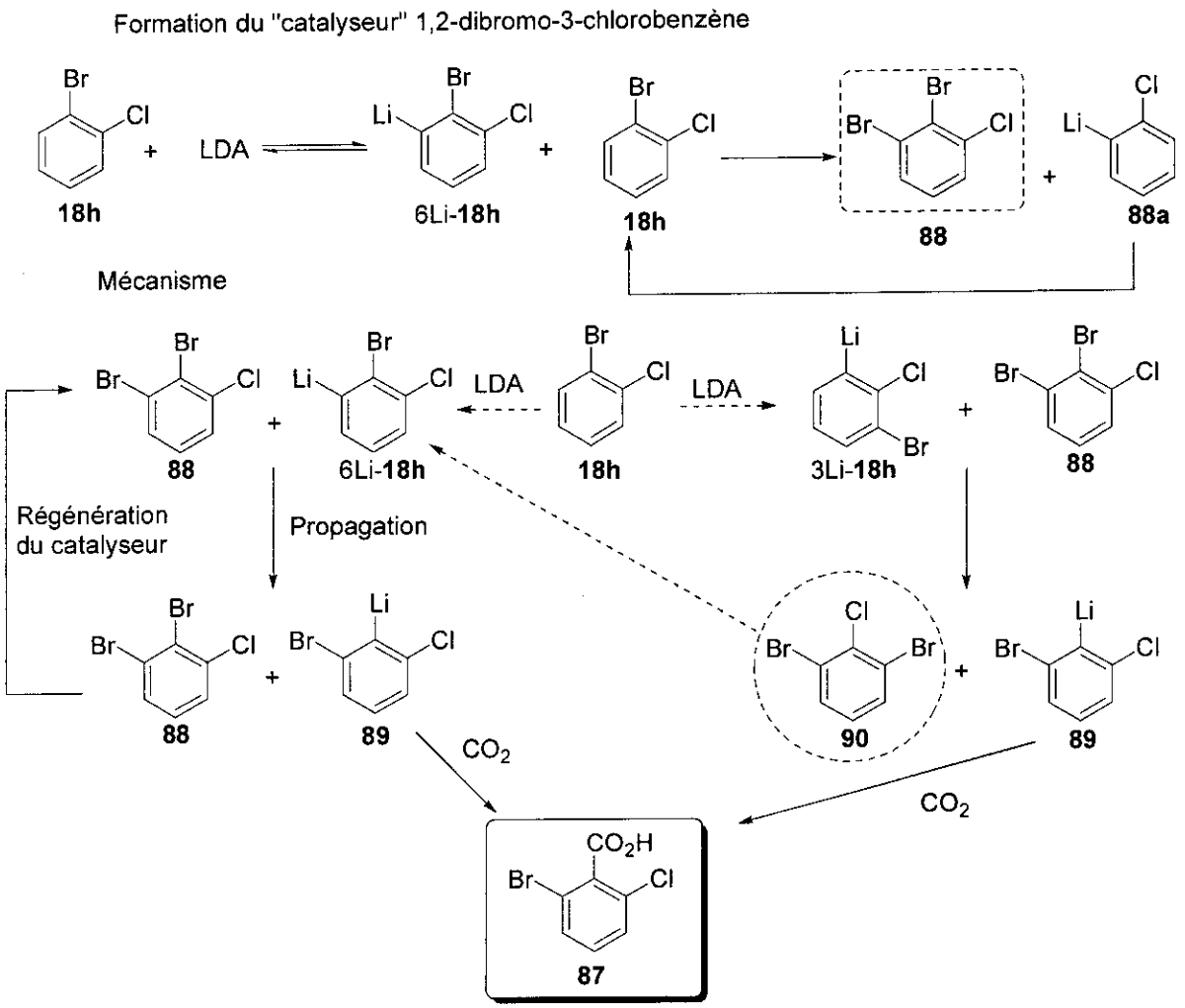
Tableau II-2

Entrée	Substrat	Voie	électrophile	X	Y	produit	rendement (%)
1	**19**	i	C_2Cl_6	Cl	F	**84a**	71
2	**84a**	iii/A	-	Cl	F	**85a**	61
3	**19**	i	$C_2Br_2Cl_4$	Br	F	**84b**	77
4	**84b**	iii/B	-	Br	F	**85b**	84
5	**86c**	ii/A	CO_2	F	Cl	**84c**	70
6	**18**	i	$C_2Br_2Cl_4$	Br	Cl	**18h**	51
7	**86d**	ii/B	CO_2	F	Br	**84d**	73
8	**18h**	iii/B	-	Br	Cl	**85e**	80

3.1.3. Réaction de danse d'halogènes

L'acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque ne peut être synthétisé par métallation de l'*ortho* bromochlorobenzène **86e** en présence de LDA (voie ii schéma II-5), car lors du piégeage par le dioxyde de carbone, seul l'acide 2-bromo-6-chlorobenzoïque **87** est obtenu. Cette réaction est une danse d'halogènes, bien connue dans la littérature [20, 21].

Schéma II-6. Mécanisme de danse d'halogènes



Afin d'expliquer la formation de l'acide 2-bromo-6-chlorobenzoïque **87** (schéma II-6), il faut faire intervenir le 1,2-dibromo-3-chlorobenzène **88** comme catalyseur de

20 Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1625.

21 Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6551.

réaction [21 page 59]. Il est formé par échange brome-lithium entre les composés **18h** et 6Li-**18h**. Le chloro-2-lithiobenzène **88a** est régénéré sous forme de produit de départ par échange halogène-métal. En présence de LDA, l'*ortho* bromochlorobenzène est déprotoné dans les positions adjacentes aux deux halogènes. Le bromo-2-chloro-6-lithiobenzène 6Li-**18h** réagit avec le catalyseur pour former le bromo-3-chloro-2-lithiobenzène **89**. Le catalyseur est régénéré. Le bromo-2-chloro-3-lithiobenzène 3Li-**18h** réagit aussi avec le catalyseur pour conduire à **89** stable, et au 1,3-dibromo-2-chlorobenzène **90** qui doit être aussitôt consommé pour redonner le composé 6Li-**18h**. Lors du traitement de la réaction par le dioxyde de carbone, seul le composé **87** est isolé. La force motrice de cette réaction est la grande stabilité du composé **89** pour lequel le lithium est stabilisé par les deux halogènes. Le mécanisme ne passe pas par un intermédiaire benzyne car aucune aniline, provenant de l'addition de LDA au benzyne, n'a été isolée.

3.2. Les acides 3-halobenzoïques 2-substitués utilisés comme intermédiaires de synthèse

Cette méthodologie a été développée car ces intermédiaires de synthèse présentent des applications intéressantes. L'acide carboxylique peut être sous forme libre mais aussi sous forme protégée (amide, oxazolinyle ...), ces méthodologies ayant été beaucoup plus développées.

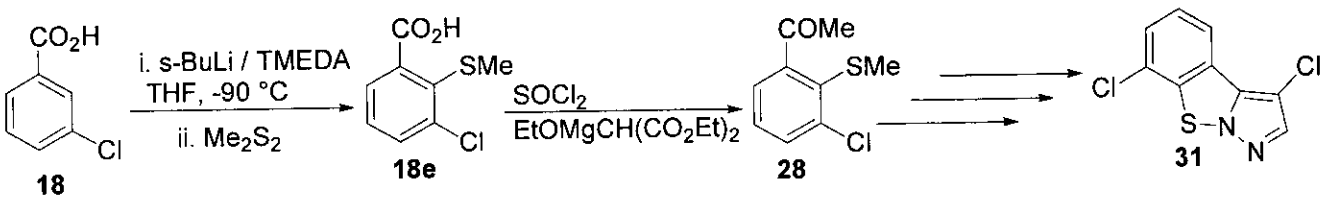
Chez Rhône Poulenc ont été synthétisés des pyrazoles qui ont fait l'objet de plusieurs brevets [22]. Ce sont des herbicides sélectifs utilisables dans différentes cultures (maïs, riz, soja, coton, tournesol). La synthèse du pyrazolo[1,5b][1,2]benzisothiazole **31** [23] a été développée dans l'étude bibliographique (page 19). Cet exemple a été choisi car il utilise comme produit de départ l'acide 3-chlorobenzoïque **18**. Il existe cependant toute une famille de

22 a) Cantegril, R. ; Croisat, D. ; Desbordes, P. ; Guigues, F. ; Mortier, J. ; Peignier, R. ; Vors, J.-P. Wo. Pat. 932287, 1993. b) Peignier, R. ; Chêne, A. ; Cantegril, R. ; Mortier, J EP 4441718, 1991. c) Cantegril, R. ; Chêne, A. ; Mortier, J. ; Peignier, R. EP 483027, 1992.

23 Moyroud, J. ; Chêne, A. ; Guesnet, J.-L. ; Mortier, J. *Heterocycles* **1996**, *43*, 221.

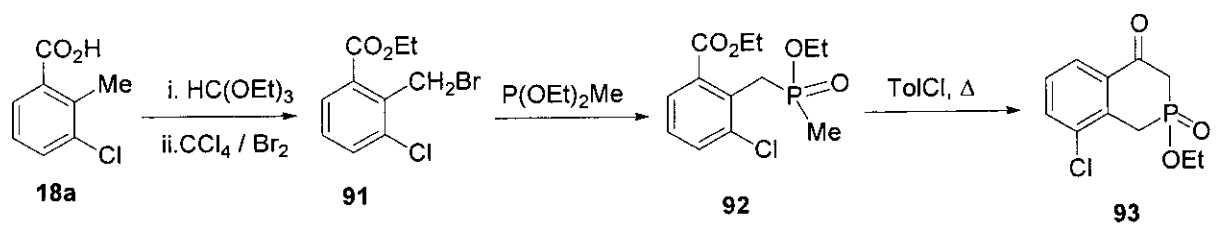
pyrazoles avec les positions différemment substituées. Les étapes clefs de la synthèse de cette molécule consistent en une *ortho* métallation de l'acide carboxylique suivie d'une modification en acétophénone (schéma II-7).

Schéma II-7



L'acide 3-chloro-2-méthylbenzoïque **18a** est un autre intermédiaire utilisé dans des applications et est issu de l'acide 3-chlorobenzoïque **18**. L'oxo-(8-chloro-1,2-dihydro-2-éthoxy-4-isophosphinolinyl)-2-méthylbenzoate d'éthyle **93** [24] fait partie des isophosphilinones qui permettent de diminuer les lésions causées par les herbicides sur différentes cultures. Ce composé (schéma II-8) a été synthétisé à partir du 3-chloro-2-[(éthoxyméthylphophinyl)méthyl]benzoate d'éthyle **92** et d'*ortho* chlorotoluène. Le composé **92** est issu de l'acide 3-chloro-2-méthylbenzoïque **18a** par estérification avec l'orthoformiate d'éthyle, bromation en présence de Br_2 et CCl_4 sous irradiation UV et substitution du brome par un groupement phosphonique.

Schéma II-8



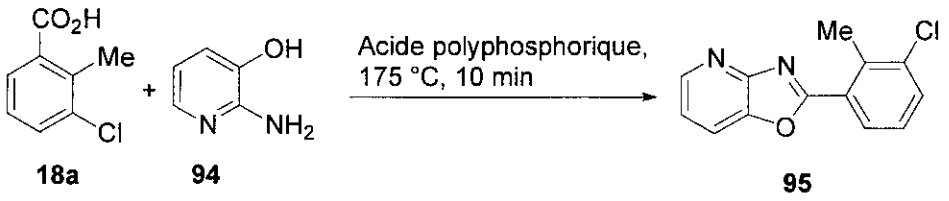
L'acide 3-chlorobenzoïque **18** est aussi utilisé dans la synthèse d'oxazole(4,5-b)pyridine [25], anti-inflammatoire lors de fièvres ou de douleurs d'origine arthritique. La 2-(3-chloro-2-méthylphényl)oxazolo(4,5-b)pyridine **95** est obtenue par réaction de

24 Houbion, J. A. US 4397790, 1983.

25 Pessolano, A. A. ; Clark, R. L. ; Lanza, T. S. ; Shen, T.-Y. ; Witzel ; B. E. US 4038396, 1977.

l'acide 3-chloro-2-méthylbenzoïque **18a** avec le 2-amino-3-hydroxypyridine **94** en présence d'acide polyphosphorique (schéma II-9).

Schéma II-9



18a **94** **95**

L'acide carboxylique avant d'être utilisé sous sa forme libre était protégé sous forme d'amide, d'oxazolynile, ou encore d'acétal. Par exemple, la daunomycinone **96** qui possède une activité antileucémique, est obtenue à partir d'un phtalide issu de l'*ortho* métallation soit du 3-fluorophényloxazolinyle [26], soit du 3-fluorodiméthylbenzamide [27] ou bien du 1-diéthoxyméthyl-3-fluorobenzène [27]. Les dérivés de l'anthracène **98** [28], et les dérivés de la quinolone **97** [29] sont obtenus par métallation des équivalents synthétiques de la fonction acide carboxylique. Or nous montrons par la méthodologie développée que l'étape de protection n'est plus nécessaire pour obtenir les produits *ortho* substitués désirés.

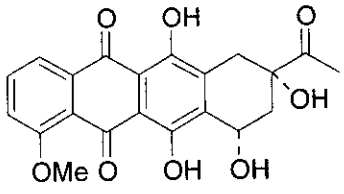
26 Becker, A. M. ; Irvine, R. W. ; McCormick, A. S. ; Russell, R. A. ; Warrener, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3431.

27 Morrow, G. W. ; Swenton, J. S. ; Filppi, J. A. ; Wolgemuth, R. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 714.

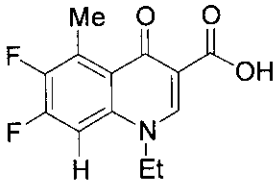
28 Witiak, D. T. ; Goswami, S. ; Milo, G. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 345.

29 Hagen, S. E. ; Domagala, J. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1609.

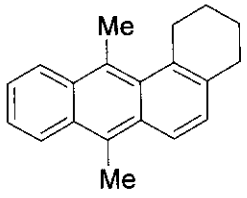
Figure I-3



Daunomycinone **96**



acide 5-méthyl-4-oxo-quinoléïque **97**

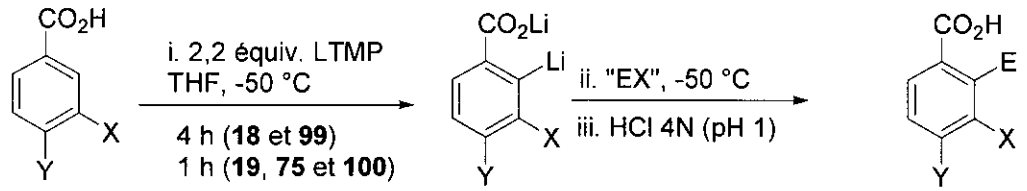


1,2,3,4-tétrahydro-7,12-diméthylbenz [a]anthracène **98**

3.3. Synthèse d'acides 3-halobenzoïques 2-substitués. Nos résultats

Les acides benzoïques *ortho* substitués **18a,b,e-h,j-l**, **19a,g**, **75a,b,e-k**, **99a** et **100a** ont été synthétisés à partir des acides **18**, **19**, **75**, **99**, **100** en fonction des conditions optimisées. **19**, **75** et **100** sont ajoutés à LTMP (2,2 équiv.) à –50 °C et la réaction est agitée pendant 1 h alors que **18** et **90** sont agités pendant 4 h à –50 °C en présence de LTMP. Les différents électrophiles (MeI, EtI, PhCHO, DMF, $C_2Br_2Cl_4$, C_2Cl_6, I_2, TMSCl, Me_2S_2, $ClSnBu_3$) sont ajoutés à –50 °C et la réaction est traitée suivant le mode opératoire précisé dans la première partie expérimentale. Tous les résultats sont regroupés dans le tableau II-3.

Tableau II-3. Synthèse des acides 3-chloro, 3-fluoro et 3-bromobenzoïques 2-substitués



18, 19, 75, 99, 100 2Li-(**18, 19, 75, 99, 100**) **18, 19, 75, 99, 100 a,b,e-l**

18	X = Cl, Y = H	**a** E = Me	**g** E = Me_3Si	**k** E = PhCH(OH)
19	X = F, Y = H	**b** E = Et	**h** E = Br	**l** E = $SnBu_3$
75	X = Br, Y = H	**e** E = MeS	**i** E = Cl	
99	X = Cl, Y = F	**f** E = CHO	**j** E = I	
100	X = Br, Y = F			

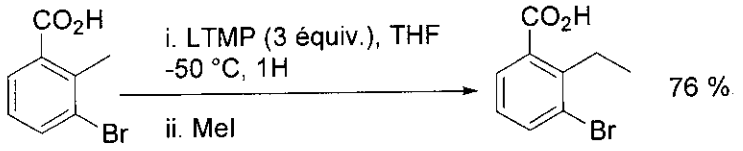
Entrée	Réactif	A	B	EX	E	Produit	Rdt (%)[a]
1	**18**	Cl	H	MeI	Me	**18a**	61
2	**18**	Cl	H	EtI	Et	**18b**	41[b]
3	**18**	Cl	H	Me_2S_2	MeS	**18e**	69
4	**18**	Cl	H	DMF	CHO	**18f**[c]	63
5	**18**	Cl	H	Me_3SiCl	Me_3Si	**18g**	75[d]
6	**18**	Cl	H	$C_2Br_2Cl_4$	Br	**18h**	68
7	**18**	Cl	H	I_2	I	**18j**	55
8	**18**	Cl	H	PhCHO	PhCH(OH)	**18k**[e]	63
9	**18**	Cl	H	Bu_3SnCl	$SnBu_3$	**18l**	-[f]
10	**75**	Br	H	MeI	Me	**75a**	44
11	**75**	Br	H	EtI	Et	**75b**	15[b]
12	**75**	Br	H	Me_2S_2	MeS	**75e**	42
13	**75**	Br	H	DMF	CHO	**75f**[g]	45
14	**75**	Br	H	Me_3SiCl	Me_3Si	**75g**	38
15	**75**	Br	H	$C_2Br_2Cl_4$	Br	**75h**	43
16	**75**	Br	H	C_2Cl_6	Cl	**75i**	43
17	**75**	Br	H	I_2	I	**75j**	50
18	**75**	Br	H	PhCHO	PhCH(OH)	**75k**[h]	46
19	**19**	F	H	MeI	Me	**19a**	86
20	**19**	F	H	Me_3SiCl	Me_3Si	**19g**	86
21	**99**	Cl	F	MeI	Me	**99a**	71
22	**100**	Br	F	MeI	Me	**100a**	53

Tableau II-3 (suite)

[a] Rendements recristallisés. [b] Rendement brut. [c] Le produit **18f** se cyclise en hydroxyphthalide **83**. [d] LDA est utilisé dans cet exemple. [e] Le produit **18k** se cyclise en lactone **101**. [f] Ce produit n'a pu être isolé, il a été engagé directement dans une réaction de couplage de Stille. L'agent de métallation est le *s*-BuLi complexée par la TMEDA. [g] Le produit **75f** se cyclise en phtalide **103**. [h] Le produit **75k** se cyclise en lactone **102**.

La réaction avec l'iodométhane conduit aux produits de méthylation **18a** et **75a**. Les rendements décroissent lorsque l'iodoéthane est mis en réaction dans les mêmes conditions (entrées 2 et 11) dû à son caractère moins électrophile. **75b** peut être préparé alternativement avec un rendement plus élevé (76 %) par traitement de **75a** avec le LTMP (3 équiv., -50°C, THF) et piégeage avec l'iodométhane (schéma II-10).

Schéma II-10

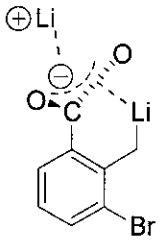


75a **75b**

Les protons benzyliques sont généralement plus acides que les protons aromatiques et la déprotonation latérale [30] observée suit un mécanisme similaire à l'effet CIPE. L'anion intermédiaire est stabilisé par le carboxylate de lithium (figure II-4).

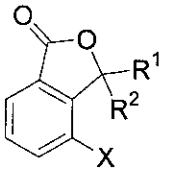
30 Clark, D. R. ; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1.

Figure II-4



Le piégeage de 2Li-**18** et 2Li-**75** par du benzaldéhyde conduit à **18k** et à **75k** qui sont directement transformés en phtalides **101** et **102** lors de l'acidification. De la même façon, les hydroxyphtalides **83** et **103** sont formés quand le dianion intermédiaire est piégé par le DMF.

Figure II-5



101 (R^1 = Ph, R^2 = H, X = Cl)
102 (R^1 = Ph, R^2 = H, X = Br)
83 (R^1 = OH, R^2 = H, X = Cl)
103 (R^1 = OH, R^2 = H, X = Br)

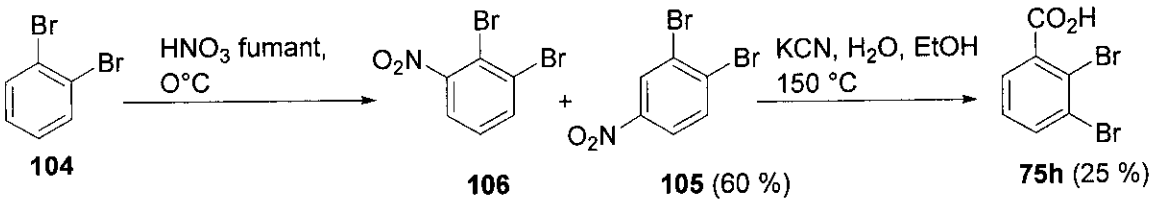
Les fonctions phtalides et hydroxyphtalides sont confirmées par analyse IR. En effet, la bande carbonyle de l'acide carboxylique sur l'acide 3-bromobenzoïque est situé à 1688 cm^{-1} alors que pour l'hydroxyphtalide **103** et le phtalide **102**, la bande carbonyle est à 1756 cm^{-1} et 1769 cm^{-1} respectivement. De plus, une bande importante correspondant à un OH lié apparaît vers 3500 cm^{-1} alors que cette bande est faible pour la fonction acide carboxylique sur l'acide benzoïque substitué.

Le piégeage avec des électrophiles tels que l'hexachloroéthane, le 1,2-dibromotétrachloroéthane et l'iode conduit à des acides benzoïques dihalogénés (entrées 6, 7 et 15-17). La réaction de C_2Cl_6 avec l'acide 3-bromobenzoïque donne l'acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque (**75i**) avec 43 % de rendement. Ce composé ne pouvait pas être obtenu par métallation de l'*ortho* bromochlorobenzène à cause d'une danse d'halogène (voir chapitre 3.1.3 page 59). Nous décrivons la première voie d'accès directe à ce composé. L'acide 2-bromo-3-chlorobenzoïque **18h** isomère

de **75i** est préparé à partir de l'acide **18** et de $C_2Br_2Cl_4$ (entrée 6) avec un rendement de 68 %. Dans ce cas, les conditions de déprotonation avec LTMP semblent plus efficaces qu'avec le complexe *s*-BuLi / TMEDA (51 %).

L'acide 2,3-dibromobenzoïque **75h** a été précédemment synthétisé par différentes voies classiques de la chimie aromatique. Afin d'exploiter l'acide 2,3-dibromobenzoïque **75h** dans des réactions d'échange brome-lithium, nous avons initialement synthétisé ce composé à partir d'une autre voie (schéma II-11). La nitration par l'acide nitrique fumant de l'*ortho* dibromobenzène **104** conduit aux composés nitrés **105** et **106** dans un rapport 80 / 20. Une recristallisation dans le méthanol fournit **105** pur (rendement de 60 %). Ce produit nitré est ensuite porté à reflux à 150 °C en tube scellé en présence de méthanol / eau [31]. L'acide 2,3-dibromobenzoïque **75h** est récupéré avec un rendement de 25 %, soit seulement de 15 % sur les deux étapes [32].

Schéma II-11

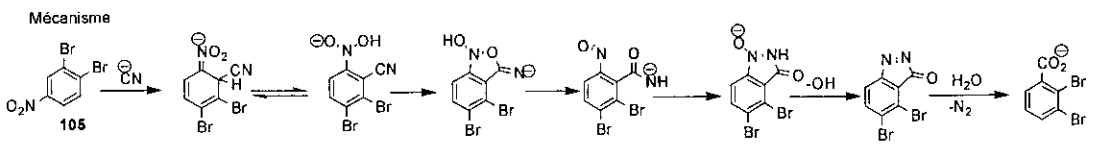


104 **106** **105** (60 %) **75h** (25 %)

Les rendements sont améliorés en utilisant la voie d'*ortho* lithiation et la méthode est directe. La réaction du dibromotétrachloroéthane avec 2Li-**75** fournit l'acide 2,3-dibromobenzoïque (**75h**) avec un rendement de 43 % après

31 Formation de l'acide benzoïque à partir du nitrobenzène et de l'acide nitrique : Suwinski, J. ; Swierczek, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1639.

32 Ce mécanisme d'introduction de l'acide carboxylique à partir du groupement nitro passe par différents cycles à cinq chaînons.



recristallisation (entrée15). Les acides 3-chloro-2-iodo et 3-bromo-2-iodobenzoïques (**18j** et **75j**) sont synthétisés par piégeage de l'anion 2Li-**75** avec de l'iode (entrées 7 et 17). Ces deux composés n'ont jamais été préparés.

La silylation de tels systèmes est assez facile. La réaction de **18** avec le TMSCl conduit à **18g** avec un très bon rendement (75 %, entrée 5), ceci étant dû à la compatibilité de TMSCl avec les amidures de lithium [33]. Le procédé est moins efficace avec 2Li-**75**. L'addition de disulfure de diméthyle aux benzoates dilithiés conduisent aux dérivés méthylthio **18e** et **75e** (entrées 3 et 12) avec des rendements de 69 et 42 % respectivement.

Le produit stannique **18l** [34] n'a pas été isolé car il se dégrade sur colonne de silice, et n'est pas séparable du chlorure de tributylétain par chromatographie sur colonne de gel d'alumine. Le brut réactionnel est engagé directement dans une réaction de couplage de Stille [35]. L'acide 3-chloro-2-phénylbenzoïque **107** précurseur potentiel de fluorénone [36] a été obtenu avec un rendement de 35 % après purification (schéma II-12).

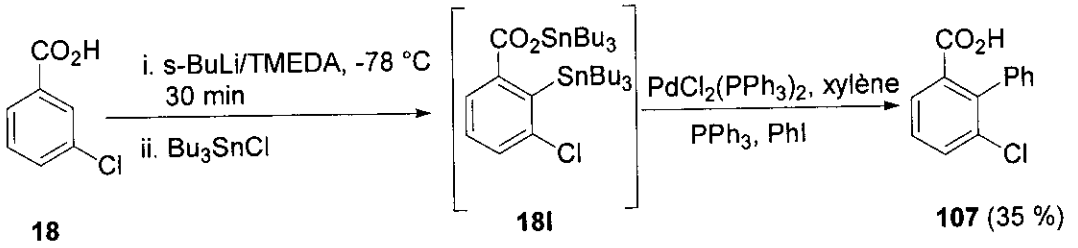
33 a) Lipshutz, B. H. ; Wood, M. R. ; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4385. b) Marsais, F. ; Laperdrix, B. ; Güngör, T. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Res., Miniprint* **1982**, 2863.

34 Ce produit n'a pas été isolé car $ClSnBu_3$ est difficilement séparable du substrat.

35 Réactions de piégeage et de couplage de Stille in situ : a) Mathieu, J. ; Gros, P. ; Fort, Y *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1879. Revues sur les couplages de Stille : b) Stille, J. K. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. c) Lipshutz, B. H. ; Ellsworth, E. L. ; Dimock, S. H. ; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065. d) Pereyre, M. ; Quintard, J. P. ; Rahm, A. "Tin in Organic Synthesis", Butterworths, **1986**.

36 Tilly, D ; Samantha, S. S. ; Faigl, F. ; Mortier J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8347.

Schéma II-12



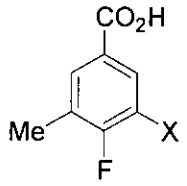
18 **18l** **107** (35 %)

Le piégeage du 2-lithio-3-fluorobenzoate de lithium 2Li-**19** par l'iodométhane conduit au dérivé méthylé **19a** avec un rendement de 86 % (entrée 19, tableau II-3). Un rendement similaire est obtenu lorsque TMSCl est utilisé comme électrophile.

Lorsqu'un atome de fluor est ajouté en position 4 sur l'acide 3-chlorobenzoïque, le proton en position 2 est plus acide (entrées 21 et 22). Les acides 3-chloro et 3-bromo-4-fluoro-2-méthylbenzoïques **99a** et **100a** sont obtenus avec des rendements de 71 et 53 % respectivement après piégeage des dianions avec l'iodométhane. Cependant les réactions ne sont pas régiosélectives puisque des isomères de position sont détectés sur les spectres RMN du proton. Le composé **108** isomère de **99a** est formé avec un rendement brut de 13 % et le composé **109** isomère de **100a** avec un rendement de 15 % (figure II-5). La position 5 des composés **99** et **100** est suffisamment acide pour être métallée. **108** et **109** n'ont pu être séparés de leurs isomères respectifs. Ils ont pu être identifiés grâce au couplage de l'atome de fluor avec le méthyle. Le 2-fluorotoluène montre un couplage entre l'atome de fluor et le méthyle de 2,5 Hz, et le 3-fluorotoluène de 1,5 Hz [37]. Dans le cas étudié, lorsque le méthyle est en position *meta* par rapport à l'atome de fluor, ce dernier apparaît sous forme de singulet, alors qu'en position *ortho*, le méthyle apparaît sous forme de doublet de 2,3 Hz.

37 Williams,D. H. ; Fleming, I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 4th ed., Mc Graw-Hill, p147, 1989.

Figure II-5

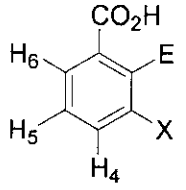


108(X = Cl)
109 (X = Br)

3.4. Analyse spectroscopique des produits synthétisés

Dans le tableau II-4, sont réunis les déplacements chimiques ainsi que les constantes de couplages des acides 3-halobenzoïques 6-substitués. Un tel tableau permet de mettre en évidence l'influence des substituants sur les protons environnants. E représente le substituant introduit en *ortho* de la fonction acide carboxylique et X représente l'atome d'halogène initialement présent.

Tableau II-4. Déplacements chimiques et constantes de couplage des acides 3-halobenzoïques 6-substitués



X = Cl, Br, F
E = Me, Et, SMe, Cl, Br, I, CHO, PhCHO, TMS

E	X	δH_4(ppm)	δH_5(ppm)	δH_6(ppm)	J_{H4H5}(Hz)	J_{H6H5}(Hz)	J_{H4H6}(Hz)
Me[a]	Cl	7,60	7,30	7,69	7,8	8,0	1,2
Et[b]	Cl	7,59	7,43	8,00	7,8	8,0	1,0
SMe[c]	Cl	7,52	7,48	7,64	8,2	8,9	1,2
TMS[b]	Cl	7,47	7,35	7,60	7,8	7,4	-
Br[b]	Cl	7,65	7,23	7,79	7,7	7,7	1,7
I[b]	Cl	7,64	7,38	7,71	7,3	7,5	1,2
CHO[b]	Cl	7,67	7,56	7,79	7,3	7,4	-
PhCHO[b]	Cl	7,61	7,55	7,90	7,8	7,4	-
Me[b]	Br	7,59	7,43	8,00	8,4	7,8	1,0
Et[b]	Br	7,76	7,14	7,93	7,9	7,9	1,3
SMe[b]	Br	7,46	7,37	7,80	7,4	9,4	1,5
TMS[b]	Br	7,62	7,23	7,68	7,8	7,8	0,9
Cl[a]	Br	7,71	7,35	7,91	7,9	7,9	-

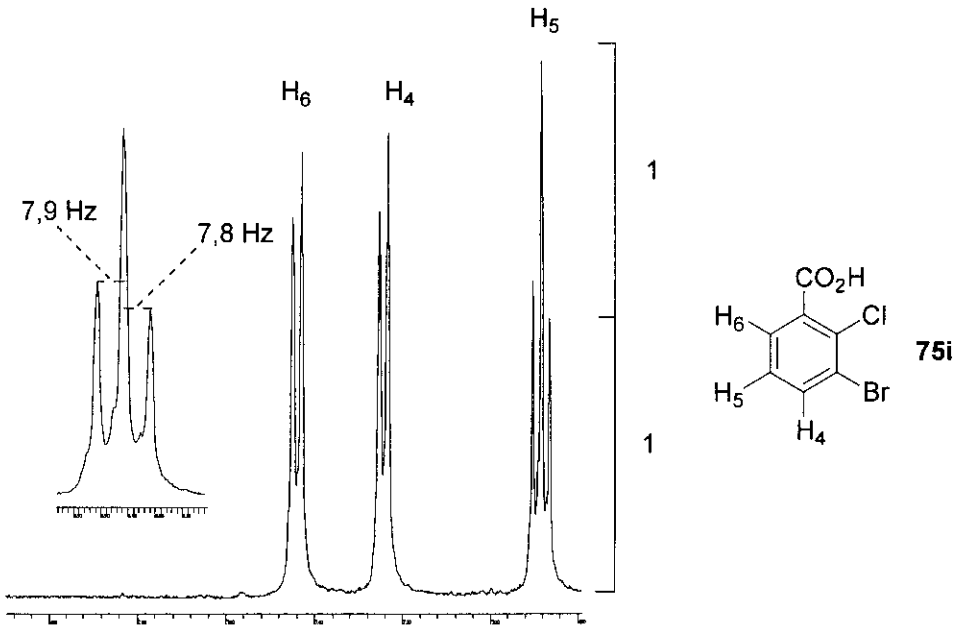
Tableau II-4 (suite)

E	X	δH_4 (ppm)	δH_5(ppm)	δH_6(ppm)	J_{H4H5}(Hz)	J_{H6H5}(Hz)	J_{H4H6}(Hz)
Br[b]	Br	7,81	7,26	7,81	7,9	7,9	-
I[b]	Br	7,46	7,37	7,80	7,8	7,8	1,2
CHO[b]	Br	7,83	7,59	7,97	7,3	7,8	-
PhCHO[b]	Br	7,78	7,48	7,95	7,5	7,8	0,7
TMS[b]	F	7,17	7,12	7,72	7,8	7,9	-

[a] spectre RMN fait dans le DMSO d_6. [b] spectre RMN fait dans le $CDCl_3$. [c] spectre RMN fait dans l'acétone d_6.

L'acide benzoïque parent présente un doublet à 8,05 ppm, correspondant aux protons situés en *ortho* de la fonction acide carboxylique. De même, l'acide 3-chlorobenzoïque (H_2 8,12 ppm et H_6 8,04 ppm), l'acide 3-bromobenzoïque (H_2 8,22 ppm et H_6 8,00 ppm) et l'acide 3-fluorobenzoïque (H_2 7,82 ppm et H_6 7,91 ppm) possèdent des protons H_2 et H_6 déblindés. Le proton H_6 situé en *ortho* de la fonction acide carboxylique est toujours le proton le plus déblindé quel que soit l'atome d'halogène ou le groupement introduit. La fonction acide carboxylique a un effet inductif –I rendant les protons environnants pauvres en électrons. Cet effet peut être atténué par les substituants tel que le TMS ou bien augmenté lorsque le méthylsulfure est présent sur la molécule. Le déplacement chimique de H_5 est toujours le plus faible des trois protons et apparaît systématiquement sous forme d'un pseudotriplet. Or H_4 et H_6 sont chimiquement et magnétiquement différents, donc H_5 est un doublet de doublet, le système possédant deux constantes de couplage différentes, avec la hauteur des pics différentes à 1 / 3 / 1 (voir figure II-6).

Figure II-6



Les constantes de couplage ^{3}J ont des valeurs situées généralement entre 7,0 et 8,0 Hz. Cependant avec le groupement méthylsulfure, les constantes de couplages sont plus élevées et atteignent 9,4 Hz pour l'acide 3-bromo-2-méthylthiobenzoïque. Les constantes de couplage ^{4}J ne sont pas toujours mesurables sans doute à cause de la résolution des spectres. Les valeurs des couplages ^{4}J sont de l'ordre du Hertz.

4. Conclusion

En résumé, nous avons montré que les acides 3-halobenzoïques sont déprotonés dans la position *ortho* commune aux deux groupements présents sur le cycle aromatique. A -50 °C, les acides 3-bromo et 3-fluorobenzoïques sont métallés optimalement après 1 h de réaction avec LTMP, et l'acide 3-chlorobenzoïque après 4 h de contact. Il existe une très grande différence de réactivité entre les différents acides halobenzoïques, ainsi qu'une différence de stabilité des intermédiaires lithiés. La déprotonation des acides 3-halobenzoïques dépend des halogènes et suit l'ordre : F > (Cl, Br) > I. La stabilité des 3-halo-2-lithiobenzoates de lithium suit le même ordre à une différence près, l'atome de chlore est plus stabilisant que l'atome de brome : F

> Cl > Br > I. L'atome de fluor stabilise le lithien intermédiairement formé puisqu'aucune trace de benzyne n'est détectée alors que l'iode montre un comportement opposé, l'anion intermédiaire n'a pu être isolé.

Des acides 3-fluoro, 3-chloro et 3-bromobenzoïques diversement substitués en position 2 ont été synthétisés régiosélectivement par piégeage du dianion intermédiairement formé par des électrophiles (MeI, EtI, PhCHO, DMF, $C_2Br_2Cl_4$, C_2Cl_6, I_2, TMSCl, Me_2S_2, Bu_3SnCl). Ces molécules bien que structuralement simples, sont difficilement synthétisables par les voies classiques de la chimie aromatique.

La création de liaisons C-C par un couplage de Stille [35b-d page 68] est fort intéressant. Il pourrait être réalisé à partir de différents systèmes biphényles issus de couplages, pour conduire à différentes fluorénones par fermeture de Friedel Crafts en milieu acide.

5. Partie expérimentale

5.1. Généralites

Le butyllithium tertiaire (1,7 M en solution dans le pentane), le butyllithium secondaire (1,3 M en solution dans un mélange cyclohexane-hexane), le *n*-butyllithium (1,6 M en solution dans l'hexane) commercialisés par Acros chemicals et Aldrich Chemical Company, sont titrés périodiquement par le butan-1-ol et la phénantroline [38].

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre opérant à 400 MHz (^{1}H), 100,6 MHz (^{13}C) et à 376,5 MHz (^{19}F). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence interne ou externe du solvant deutérié utilisée pour le proton ou le carbone. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne lorsque $CDCl_3$ est le solvant. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres RMN : d (doublet), dd (doublet de doublet), ddd (doublet de doublet de doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), C arom. (carbone aromatique).

Les spectres de masses de haute résolution ont été effectués par le Centre Régionale de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) à l'université Rennes 1 sur les spectromètres Varian Matt 311 et Zabspec TOF Micromass.

Les spectres infrarouge ont été effectués sur un spectromètre Genesis (Matteson) à transformée de Fourier.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le centre de microanalyse de l'ICSN de Gif-sur-Yvette.

Les points de fusion ont été déterminés par un microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés.

38 Watson, S. C. ; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

Toutes les réactions décrites sont effectuées sous atmosphère inerte avec des solvants anhydres [39]. Le THF est fraîchement distillé sur sodium-benzophénone.

La diisopropylamine est fraîchement distillée sur potasse et la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine est distillée sur l'hydrure de calcium.

Un montage typique pour des réactions sur des organolithiens est présenté en annexes.

5.2. Réaction de déprotonation des acides 3-halobenzoïques- Mode opératoire général (Tableau II-1, page 47)

Dans un ballon de 250 mL à tubulure latérale muni d'une ampoule à addition isobare sous argon, sont introduits successivement le THF, l'amine (n équiv.), et le *n*-BuLi (n équiv.) à T °C. Le milieu est agité pendant 15 min. et l'acide 3-halobenzoïque dans le THF anhydre est ajouté goutte-à-goutte en restant à la température T °C. Le milieu réactionnel est agité pendant un temps t (h). D_2O (4 équiv.) dans du THF anhydre (10 mL) est ajoutée goutte-à-goutte à la température T °C. La température du milieu est ensuite remontée à TA, et de l'eau est ajoutée au milieu (30 mL). La phase aqueuse est lavée deux fois avec de l'éther diéthylique (40 mL), puis elle est ensuite acidifiée jusqu'à pH 2 par HCl 2M. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (60 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Une poudre blanche est obtenue et analysée en RMN ^1H.

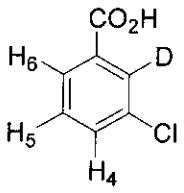
5.3. Synthèse des acides 3-chlorobenzoïques substitués en 2. Mode opératoire général (tableau II-3, page 65)

A du *n*-BuLi (17,5 mL, 28,1 mmol) 1,6 M dans l'hexane est ajoutée la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (4,7 mL, 28,1 mmol) à –20 °C sous argon dans du THF anhydre (40 mL). Après refroidissement à –50 °C, l'acide 3-chlorobenzoïque (2,0 g, 12,8 mmol) en solution dans le THF anhydre (10 mL) est ajouté goutte-à-goutte à –50 °C. Le mélange est agité pendant 4 h à –50 °C puis le réactif électrophile (50,4

39 Gordon, J. A. ; Ford, R. A. The Chemist's Companion, Wiley J. and Sons, New York, 1972.

mmol, 4 équiv.) en solution dans le THF anhydre (10 mL) est additionné lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à –50 °C. La température du milieu réactionnel est remontée à TA puis la solution est traitée par de l'eau (50 mL). La phase aqueuse est lavée deux fois avec de l'éther (40 mL). Cette phase aqueuse est acidifiée avec de l'HCl 4M jusqu'à pH 2 et extraite trois fois avec de l'éther (60 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous pression réduite. L'acide obtenu est purifié par recristallisation.

5.3.1. Acide 3-chloro-2-deutéro-benzoïque 2D-18



2D-**18**

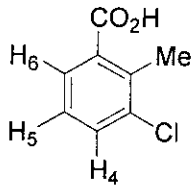
L'électrophile utilisé est D_2O.

Rdt brut : 80 %.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,00 (dd, 1H, H_6, J_{H5H6} = 7,9 Hz et J_{H4H6} = 1,0 Hz) ; 7,59 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 7,9 Hz et J_{H4H6} = 1,0 Hz) ; 7,43 (dd, 1H, H_5, J_{H5H6} = J_{H5H4} = 7,9 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 166,0 (CO_2H) ; 133,2 (C arom.) ; 132,8 (C arom.) ; 132,6 (C arom.) ; 130,5 (C arom.) ; 128,5 (t, C arom., J = 26 Hz) ; 127,8 (C arom.).

5.3.2. Acide 3-chloro-2-méthylbenzoïque 18a



18a

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rdt : 61 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

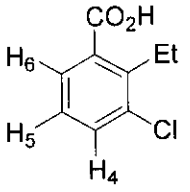
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 154-156°C (litt [4b page 44] 153-155 °C).

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 7,69 (dd, 1H, H_6, J_{H5H6} = 8,0 Hz et J_{H4H6} = 1,2 Hz) ; 7,60 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 7,8 Hz et J_{H4H6} = 1,2 Hz) ; 7,30 (dd, H_5, 1H, J_{H5H6} = 8,0 Hz et J_{H5H4} = 7,8 Hz) ; 2,51 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 172,7 (CO_2H) ; 138,3 (C arom.) ; 136,3 (C arom.) ; 133,6 (C arom.) ; 131,0 (C arom.) ; 129,6 (C arom.) ; 126,4 (C arom.) ; 17,6 (CH_3).

5.3.3. Acide 3-chloro-2-éthylbenzoïque 18b



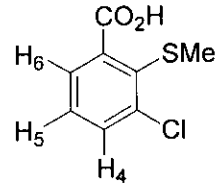
18b

L'électrophile utilisé est l'iodoéthane. L'acide 3-chloro-2-éthylbenzoïque **18b** n'a pu être séparé du produit de départ. Les signaux RMN sont attribués par différence avec les signaux du produit de départ.

Rdt brut : 41 % (litt [4b, page 44]).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,00 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,0 Hz et J_{H6H4} = 1,0 Hz) ; 7,59 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 1,0 Hz) ; 7,43 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 8,0 Hz et J_{H4H5} = 7,8 Hz) ; 3,12 (q, 2H, CH_2, J = 7,3 Hz) ; 1,24 (t, 3H, CH_3, J = 7,3 Hz).

5.3.4. Acide 3-chloro-2-méthylthiobenzoïque 18e



18e

L'électrophile utilisé est le diméthyldisulfure.

Rdt : 69 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

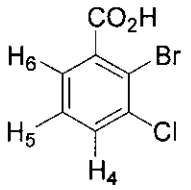
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 123-124°C (litt [4b, page 44] 126-128 °C).

RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ ppm : 7,64 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,9 Hz et J_{H4H6} = 1,2 Hz) ; 7,52 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 8,2 Hz et J_{H4H6} = 1,2 Hz) ; 7,48 (dd, H_5, 1H, J_{H6H5} = 8,9 Hz et J_{H4H5} = 8,2 Hz) ; 2,46 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,4 (CO_2H) ; 140,5 (C arom.) ; 137,6 (C arom.) ; 133,4 (C arom.) ; 132,6 (C arom.) ; 129,0 (C arom.) ; 128,0 (C arom.) ; 19,1 (CH_3).

5.3.5. Acide 2-bromo-3-chlorobenzoïque 18h



18h

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

Rdt : 68 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

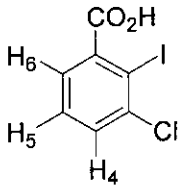
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 146-147 °C (litt [4b, page 44] 146-147 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,79 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,7 Hz et J_{H6H4} = 1,7 Hz) ; 7,65 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,7 Hz et J_{H6H4} = 1,7 Hz) ; 7,23 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 7,7 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,4 (CO_2H) ; 137,1 (C arom.) ; 133,8 (C arom.) ; 133,6 (C arom.) ; 129,8 (C arom.) ; 128,0 (C arom.) ; 122,3 (C arom.).

5.3.6. Acide 3-chloro-2-iodobenzoïque 18j



18j

L'électrophile utilisé est l'iode.

Rdt : 55 % (recristallisation dans le chloroforme).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 142-143 °C.

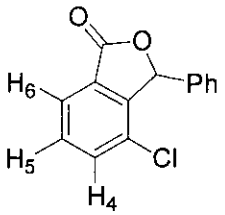
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,71 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,5 Hz et J_{H6H4} = 1,2 Hz) ; 7,64 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,3 Hz et J_{H6H4} = 1,2 Hz) ; 7,38 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 7,5 Hz et J_{H4H5} = 7,3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,4 (CO_2H) ; 141,0 (C arom.) ; 137,5 (C arom.) ; 132,1 (C arom.) ; 128,7 (C arom.) ; 128,6 (C arom.) ; 98,6 (C arom.).

Analyse élémentaire pour $C_7H_4ClIO_2$

Calc.	%	C	29,77	H	1,43
Trouvé	%	C	29,85	H	1,38

5.3.7. 4-chloro-3-phényl-3H-isobenzofuran-1-one 101



101

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde.

Rdt : 63 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 132-134 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,90 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,4 Hz) ; 7,61 (d, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,8 Hz) ; 7,55 (dd, 1H, H_5, J_{H4H5} = 7,8 Hz et J_{H6H5} = 7,4 Hz) , 7,34-7,39 (m, 3H) ; 7,20-7,24 (m, 2H) ; 6,40 (s, 1H, CH).

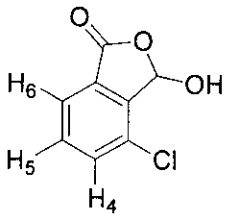
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 169,1 (CO) ; 146,2 (C arom.) ; 134,7 (C arom.) ; 134,0 (C arom.) ; 131,2 (C arom.) ; 129,7 (C arom.) ; 129,6 (C arom.) ; 128,7 (C arom.) ; 128,4 (C arom.) ; 128,1 (C arom.) ; 124,0 (C arom.) ; 82,4 (CH).

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_9ClO_2$

Calc.	%	C	68,73	H	3,71
Trouvé	%	C	68,39	H	3,69

IR (KBr) : 2979 ; 1764 ; 1464 ; 1290 ; 729 ; 622 cm^{-1}.

5.3.8. 4-chloro-3-hydroxy-3H-isobenzofuran-1-one 83



83

L'électrophile utilisé est le N,N-diméthylformamide.

Rdt = 63 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

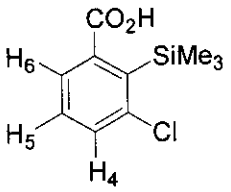
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 128-130 °C (litt [4b, page 44] 128-130 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,79 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,4 Hz) ; 7,67 (d, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,3 Hz) ; 7,56 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 7,4 Hz et J_{H4H5} = 7,3 Hz) ; 6,70 (s, 1H, CH) ; 4,46 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 167,7 (CO) ; 143,1 (C arom.) ; 135,1 (C arom.) ; 132,6 (C arom.) ; 130,4 (C arom.) ; 129,1 (C arom.) ; 123,9 (C arom.) ; 95,5 (CH).

5.3.9. Acide 3-chloro 2-triméthylsilylbenzoïque 18g



18g

L'électrophile utilisé est le chlorotriméthylsilane.

Rdt : 75 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

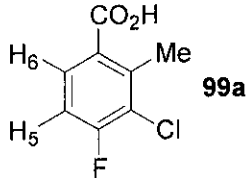
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 72-73,6 °C (litt [4b, page 44] 72-73 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,60 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,4 Hz) ; 7,47 (d, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,8 Hz) ; 7,35 (dd, 1H, H_5, J_{H4H5} = 7,8 Hz et J_{H6H5} = 7,4 Hz) ; 0,46 (s, 9H, TMS).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 176,0 (CO_2H) ; 142,4 (C arom.) ; 140,1 (C arom.) ; 138,9 (C arom.) ; 132,7 (C arom.) ; 129,8 (C arom.) ; 126,8 (C arom.) ; 1,52 (CH_3).

5.3.10. Acide 3-chloro-4-fluoro-2-méthylbenzoïque 99a et Acide 3-chloro-4-fluoro-5-méthylbenzoïque 108



99a

L'acide 3-chloro-4-fluorobenzoïque est utilisé comme produit de départ tout en respectant le mode opératoire général. L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

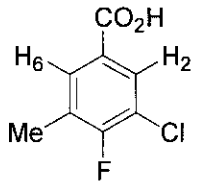
Rdt : 71 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 180-182 °C (litt [3c, page 44] 186 °C).

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 7,51 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,8 Hz et J_{H6F} = 5,8 Hz) ; 6,62 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 9,0 Hz et J_{H6H5} = 8,8 Hz) ; 2,28 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 167,7 (CO_2H) ; 159 (d, C arom., J = 249 Hz) ; 139,5 (C arom.) ; 130,5 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 129,3 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 121,7 (d, C arom., J = 16 Hz) ; 114 (d, C arom., J = 21 Hz) ; 17,3 (CH_3).

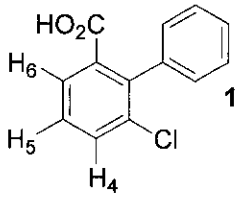


108

Les caractéristiques spectroscopiques de **108** non isolé, sont obtenues à partir du spectre du mélange.

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 7,54 (dd, 1H, H_2 ou H_6, J = 5,7 et 2,0 Hz) ; 7,41 (dd, 1H, H_2 ou H_6, J = 5,8 et 2,0 Hz) ; 1,90 (d, 3H, CH_3, J = 2,6 Hz).

5.3.11. Acide 3-chloro-2-phénylbenzoïque 107



107

L'acide 3-chloro-2-phénylbenzoïque **107** a été obtenu à partir de l'acide 3-chlorobenzoïque en passant par un intermédiaire stannique qui n'a pas pu être isolé. L'acide 3-chlorobenzoïque (6,4 mmol, 1,00 g) est ajouté à la tétraméthylpipéridine (14,1 mmol, 2,4 mL) et au *n*-BuLi (14,1 mmol, 8,8 mL) dans le THF anhydre (19 mL) à –50°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 h à –50°C. Le traitement du dianion par du chlorure de tributylétain (19,2 mmol, 5,3 mL) en solution dans le THF (7 mL) conduit à l'ester d'étain **18l** non isolé car trop instable aux conditions de traitement. La température du milieu est remontée à TA puis 35 mL de xylène sont ajoutés. Le THF et l'hexane sont évaporés sous pression réduite. De l'iodure de phényle (12,8 mmol, 1,4 mL), de la triphénylphosphine (0,6 mmol, 167 mg), et du bistriphénylphosphine dichloropalladium (0,3 mmol, 224 mg) sont ajoutés au milieu réactionnel sous argon. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux pendant 24 h. La température est ramenée à TA et le milieu est filtré sur büchner. Le milieu est

extrait avec une solution de soude 2N. La phase aqueuse est ensuite lavée avec de l'éther (40 mL), acidifiée avec de l'HCl 4 N (4 mL) et extraite avec de l'éther diéthylique (60 mL). La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée.

Rdt : 35 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 150,5-152,5°C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,82 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,0 Hz) ; 7,64 (d, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,9 Hz) ; 7,33-7,42 (m, 4H) ; 7,19-7,22 (m, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 172,3 (CO_2H) ; 141,2 (C arom.) ; 137,6 (C arom.) ; 135,0 (C arom.) ; 133,4 (C arom.) ; 132,1 (C arom.) ; 128,9 (C arom.) ; 128,7 (C arom.) ; 128,3 (C arom.) ; 127,8 (C arom.) ; 127,7 (C arom.).

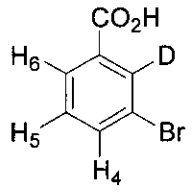
Analyse élémentaire pour $C_{13}H_9ClO_2$

Calc.	%	C	67,11	H	3,90
Trouvé	%	C	66,91	H	3,92

*5.4. **Synthèse des acides 3-bromobenzoïques substitués en 2.***
Mode opératoire général (Tableau II-3).

L'acide 3-bromobenzoïque (9,9 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) est ajouté goutte-à-goutte à une solution de LTMP (21,8 mmol) et de THF (35 mL) sous argon. Le mélange est agité une heure et est traité par un excès d'électrophile (39,6 mmol) dans du THF (8 mL). Le traitement de la réaction suivant le premier mode opératoire conduit après recristallisation aux acides 3-bromobenzoïques substitués en 2.

5.4.1. Acide 3-bromo-2-deutéro-benzoïque 2D-75.



2D-**75**

L'électrophile utilisé est l'eau lourde.

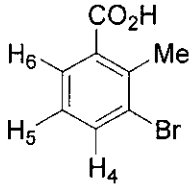
Rdt brut : 53%

Aspect du composé : solide blanc.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,04 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,8 Hz) ; 7,74 (d, 1H, H_4, J_{H4H5} = 8,0 Hz) ; 7,36 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H4H5} = 8,0 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 170,8 (CO_2H) ; 136,8 (C arom.) ; 132,9 (t, C arom., J = 26 Hz) ; 131,2 (C arom.) ; 130,0 (C arom.) ; 128,8 (C arom.) ; 122,5 (C arom.).

5.4.2. Acide 3-bromo-2-méthylbenzoïque 75a



75a

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rdt : 44 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 151-153 °C.

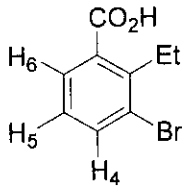
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,00 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 1,0 Hz) ; 7,59 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 8,4 Hz et J_{H6H4} = 1,0 Hz) ; 7,43 (dd, 1H, H_5, J_{H4H5} = 8,4 Hz et J_{H6H5} = 7,8 Hz) ; 2,72 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 173,2 (CO_2H) ; 140,3 (C arom.) ; 137,5 (C arom.) ; 131,6 (C arom.) ; 130,7 (C arom.) ; 127,9 (C arom.) ; 127,3 (C arom.) ; 21,3 (CH_3).

Analyse élémentaire pour $C_8H_7BrO_2$

Calc.	%	C	44,68	H	3,28
Trouvé	%	C	44,51	H	3,23

5.4.3. Acide 3-bromo-2-éthylbenzoïque 75b



75b

L'acide 2-éthyl-3-bromobenzoïque **75b** est obtenu à partir de l'acide 2-méthyl-3-bromobenzoïque. L'acide 2-méthyl-3-bromobenzoïque (4,6 mmol, 1,00 g) est ajouté à la diisopropylamine (13,8 mmol, 2 mL) et au n-BuLi (13,8 mmol, 8,7 mL) dans le THF anhydre (19 mL) à –50°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à –50°C. Le traitement du dianion par de l'iodométhane (23,0 mmol, 1,5 mL) en solution dans le THF (4 mL) conduit au composé **75b**.

Rdt : 76 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

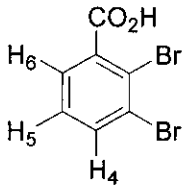
Pf = 94,5-96,5 °C (litt [40] 100-101 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,93 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,9 Hz et J_{H4H6} = 1,3 Hz) ; 7,76 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,9 Hz et J_{H4H6} = 1,3 Hz) ; 7,14 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 7,9 Hz) ; 3,18 (q, 2H, CH_2, J = 7,4 Hz) ; 1,26 (t, 3H, CH_3, J = 7,4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 172,8 (CO_2H) ; 145,3 (C arom.) ; 137,4 (C arom.) ; 130,6 (C arom.) ; 130,5 (C arom.) ; 127,0 (C arom.) ; 126,6 (C arom.) ; 27,3 (CH_2) ; 14,1 (CH_3).

40 Katsuo, K *Bull. Chem. Soc. Japan* **1960**, *33*, 628.

5.4.4. Acide 2,3-dibromobenzoïque 75h



75h

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

Rdt : 43% (recristallisation dans le chloroforme).

Aspect du composé : solide blanc.

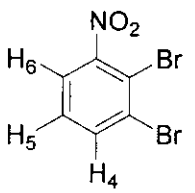
Pf = 144,2-146,2 °C (Litt [41], 149-150 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,81 (m, 2H, H_6 et H_4) ; 7,26 (dd, 1H, H_5, $J_{H6H5} = J_{H4H5}$ = 7,9 Hz).

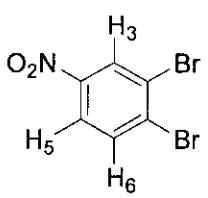
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,7 (CO_2H) ; 137,6 (C arom.) ; 134,6 (C arom.) ; 130,7 (C arom.) ; 128,7 (C arom.) ; 128,5 (C arom.) ; 124,7 (C arom.).

Ce composé a été également synthétisé par une autre voie d'accès (schéma II-11, page 67). Le 1,2-dibromo-4-nitrobenzène **105** (2,6 mmol, 0,751 g), et le cyanure de sodium (7,8 mmol, 0,394g) dans un mélange éthanol / eau (1 / 1, 20 mL) sont chauffés 1,5 h à 150 °C dans un tube scellé. Après retour à TA, le milieu est extrait avec de la soude 2M (2 x 10 mL). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 10 mL), acidifiée avec HCL 2N jusqu'à pH 2. Après extraction avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL), la phase organique est séchée, filtrée, et évaporée. Le résidu est recristallisé avec un mélange heptane / acétate d'éthyle, et l'acide 2,3-dibromobenzoïque **75h** est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 25 %.

5.4.5. 1,2-dibromo-4-nitrobenzène 105 et 1,2-dibromo-3-nitrobenzène 106



106



105

41 Cohen, J. B. ; Zortmann, I. H. *J. Chem. Soc.* **1906**, *89*, 47.

L'acide nitrique préalablement refroidi dan un bain de glace est ajouté au 1,2-dibromobenzène (21,2 mmol, 5g) refroidi à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 min à TA puis versé sur la glace (500 mL). Le précipité contenant les composés **105** et **106** est filtré puis recristallisé avec du méthanol. Le composé **105** est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 60 %.

Composé 105

Rdt : 60% (recristallisation dans le méthanol).

Aspect du composé : solide blanc.

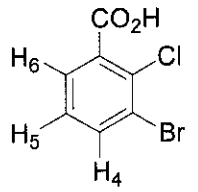
Pf = 55-57 °C (Litt [42], 56-58 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,48 (d, 1H, H_3, J_{H3H5} = 2,5 Hz) ; 8,02 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 8,8 Hz et J_{H3H5} = 2,5 Hz) ; 7,82 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,8 Hz).

Composé 106 [42 page 87].

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,84 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 8,0 Hz et J_{H4H6} = 1,5 Hz) ; 7,63 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,0 Hz et J_{H4H6} = 1,5 Hz) ; 7,34 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 8,0 Hz).

5.4.6. Acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque 75i



75i

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane.

Rdt : 43% (recristallisation dans le chloroforme).

Aspect du composé : solide blanc.

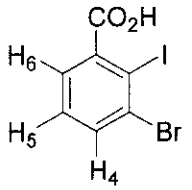
Pf = 167,6-168,2°C (Litt [43], 163-165 °C).

42 Bunnett, J. F. ; Rauhut, M. M. ; Knutson, D. ; Bussell, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5755.
43 Liedholm, B. *Acta Chem, Scand. Ser B* **1984**, *B38(8)*, 713.

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 7,91 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,9 Hz) ; 7,71 (d, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,9 Hz) ; 7,35 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 7,9 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 166,7 (CO_2H) ; 136,1 (C arom.) ; 134,9 (C arom.) ; 131,0 (C arom.) ; 129,5 (C arom.) ; 128,9 (C arom.) ; 123,9 (C arom.).

5.4.7. Acide 3-bromo-2-iodobenzoïque 75j



75j

L'électrophile utilisé est l'iode.

Rdt : 50 % (recristallisation dans le chloroforme).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 141,5-142,5 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,80 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 1,2 Hz) ; 7,46 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 1,2 Hz) ; 7,37 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 7,8 Hz).

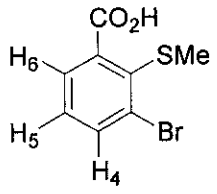
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 168,9 (CO_2H) ; 143,0 (C arom) ; 133,9 (C arom.) ; 131,4 (C arom.) ; 129,9 (C arom.) ; 127,1 (C arom.) ; 100,7 (C arom.).

Analyse élémentaire pour $C_7H_4BrIO_2$

Calc.	%	C	25,72	H	1,23
Trouvé	%	C	25,77	H	1,21

IR (KBr): 1678 ; 1414 ; 1285 ; 750 ; 685 cm^{-1}.

5.4.8. Acide 3-bromo-2-méthylthiobenzoïque 75e



75e

L'électrophile utilisé est le diméthyldisulfure.

Rdt : 42 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 112,6-114,2 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,80 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 9,4 Hz et J_{H6H4} = 1,2 Hz) ; 7,46 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 7,4 Hz et J_{H6H4} = 1,2 Hz) ; 7,37 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 9,4 Hz et J_{H5H4} = 7,4 Hz) ; 2,50 (s, 3H, CH_3).

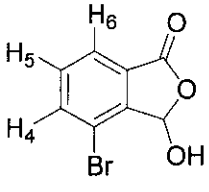
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 168,9 (CO_2H) ; 143,0 (C arom.) ; 133,9 (C arom.) ; 131,4 (C arom.) ; 129,9 (C arom.) ; 127,1 (C arom.) ; 100,7 (C arom.) ; 19,9 (SCH_3).

Analyse élémentaire pour $C_8H_7BrO_2S$

Calc.	%	C	38,88	H	2,86
Trouvé	%	C	38,93	H	2,85

IR (KBr) : 2998 ;1682 ; 1412 ; 1250 ; 757 ; 684 cm^{-1}.

5.4.9. 4-bromo-3-hydroxy-3H-isobenzofuran-1-one 103



103

L'électrophile utilisé est le N,N-diméthylformamide.

Rdt : 45 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 138,2-139,5 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,97 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,8 Hz) ; 7,83 (d, 1H, H_4, J_{H4H5} = 7,3 Hz) ; 7,59 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H4H5} = 7,3 Hz) ; 6,61 (s, 1H, CH).

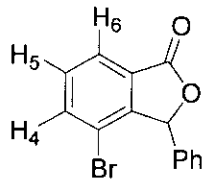
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 167,4 (CO_2H) ; 146,1 (C arom.) ; 138,0 (C arom.) ; 132,8 (C arom.) ; 129,1 (C arom.) ; 124,1 (C arom.) ; 117,5 (C arom.) ; 98,3 (CH).

Analyse élémentaire pour $C_7H_5BrO_3$

Calc.	%	C	41,95	H	2,20
Trouvé	%	C	41,94	H	2,21

IR (KBr) : 3406 ; 1756 ; 1349 ; 767 ; 598 cm^{-1}.

5.4.10. 4-bromo-3-phényl-3H-isobenzofuran-1-one 102



102

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde.

Rdt : 46 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 139-140 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,95 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 0,7 Hz) ; 7,78 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 7,7 Hz et J_{H6H4} = 0,7 Hz) ; 7,48 (dd, 1H, H_5,

J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H5H4} = 7,7 Hz) ; 7,34-7,39 (m, 3H) ; 7,20-7,22 (m, 2H) ; 6,32 (s, 1H, CH).

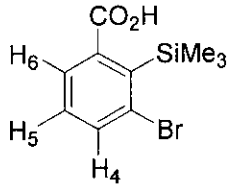
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 169,6 (CO) ; 148,8 (C arom.) ; 138,5 (C arom.) ; 134,6 (C arom.) ; 131,9 (C arom.) ; 130,2 (C arom.) ; 129,4 (C arom.) ; 129,2 (C arom.) ; 129,1 (C arom.) ; 125,2 (C arom.) ; 118,5 (C arom.) ; 84,1 (CH).

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_9BrO_2$

Calc.	%	C	58,16	H	3,14
Trouvé	%	C	58,31	H	3,17

IR (KBr) : 1769 ; 1456 ; 753 ; 618 cm^{-1}.

5.4.11. Acide 3-bromo-2-triméthylsilylbenzoïque 75g



75g

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle.

Rdt : 38 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 86-88 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,68 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 0,9 Hz) ; 7,62 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 0,9 Hz) ; 7,23 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H5H4} = 7,8 Hz) ; 0,48 (s, 9H, TMS).

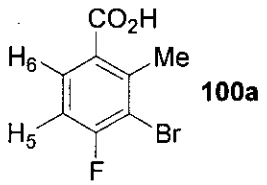
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 175,5 (CO_2H) ; 140,7 (C arom.) ; 140,1 (C arom.) ; 135,8 (C arom.) ; 131,4 (C arom.) ; 129,4 (C arom.) ; 126,8 (C arom.) ; 1,3 (CH_3).

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{13}BrO_2Si$

Calc.	%	C	43,96	H	4,80
Trouvé	%	C	44,31	H	4,89

IR (KBr) : 2987 ; 1693 ; 1441 ; 1287 ; 705 cm^{-1}.

5.4.12. Acide 3-bromo-4-fluoro-2-méthylbenzoïque 100a et acide 3-bromo-4-fluoro-5-méthylbenzoïque 109



100a

L'acide 3-bromo-4-fluorobenzoïque est utilisé comme produit de départ tout en respectant le mode opératoire général. L'électrophile utilisé est l'iodométhane. Seul l'isomère majoritaire a été isolé.

Rdt : 53 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 179-181 °C.

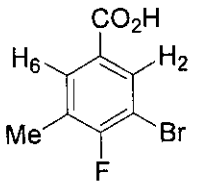
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm : 7,91 (dd, 1H, H_6, J_{H5H6} = 8,7 Hz et J_{H6F} = 5,9 Hz) ; 7,37 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 8,9 Hz et J_{H5H6} = 8,7 Hz) ; 2,70 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 167,8 (CO_2H) ; 160,0 (d, C arom., J = 247 Hz) ; 141,0 (C arom.) ; 131,2 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 129,6 (C arom.) ; 113,8 (d, C arom., J = 23 Hz) ; 113,1 (d, C arom., J = 19 Hz) ; 20,5 (CH_3).

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{13}BrO_2Si$

Calc.	%	C	41,23	H	2,60
Trouvé	%	C	41,34	H	2,63

IR (KBr) : 1686 ; 1572 ; 1254 ; 775 ; 633 cm^{-1}



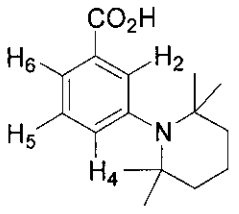
109

Les caractéristiques spectroscopiques de **109** non purifié, sont obtenues à partir du spectre du mélange.

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 8,15 (dd, 1H, H_2 ou H_6, J = 5,8 et 1,6 Hz) ; 7,91 (dd, 1H, H_2 ou H_6, J = 6,3 et 1,6 Hz) ; 2,38 (d, 3H, CH_3, J = 2,3 Hz).

Les acides 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque **79** et 4-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque **80** ont été isolés après évaporation de la phase aqueuse et purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éther diéthylique 95:5).

5.4.13. Acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque 79



79

Aspect du composé : solide blanc.

Rf = 0,47 (CH_2Cl_2 (4) / Et_2O(2)).

Pf = 168-169 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,99 (s, H_2) ; 7,95 (d, 1H, H_6, J_{H5H6} = 8,0 Hz) ; 7,45 (d, 1H, H_4, J_{H5H4} = 8,0 Hz) ; 7,36 (dd, 1H, H_5, J_{H5H6} = J_{H5H4} = 8,0 Hz) ; 1,74 (m, 2H, CH_2), 1,58 (m, 4H, CH_2), 1,03 (m, 12 H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 172,1 (CO_2H) ; 146,5 (C arom.) ; 139,3 (C arom.) ; 134,9 (C arom.) ; 128,9 (C arom.) ; 127,3 (C arom.) ; 127,1 (C arom) ; 54,1 (Cq) ; 41,6 (CH_2) ; 29,2 (CH_2) ; 17,8 (CH_3) .

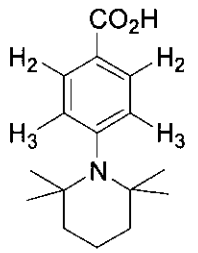
IR (KBr) : 2970 ; 1680 ; 1601 ; 1420 ; 1271 ; 759 ; 559 cm^{-1}.

Spectrométrie de masse haute résolution

Masse calculée pour ($C_{16}H_{23}NO_2$ - CH_3^+) : 246,1473

trouvée : 246,1494

5.4.14. Acide 4-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque 80



80

Aspect du composé : solide blanc.

Rf = 0,34 (CH_2Cl_2 (4) / Et_2O(2)).

Pf = 164-166 °C.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,00 (d, 2H, H_2, J_{H2H3} = 8,0 Hz) ; 7,29 (d, 2H, H_3, J = 8,0 Hz) ; 1,72 (m, 2H, CH_2) ; 1,57 (m, 4H, CH_2) ; 1,03 (m, 12H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,8 (CO_2H) ; 152,9 (C arom.) ; 134,1 (C arom.) ; 129,7 (C arom.) ; 126,6 (C arom.) ; 54,3 (Cq) ; 42,1 (CH_2) ; 29,7 (CH_2) ; 18,3 (CH_3).

IR (KBr) : 3440, 2969, 1691, 4576, 1246, 756, 677 cm^{-1}.

Spectrométrie de masse haute résolution

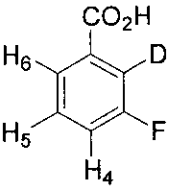
Masse calculée pour ($C_{16}H_{23}O_2N$) : 261,1728

trouvée : 261,1700

5.5. Synthèse des acides 3-fluorobenzoïques substitués en 2

Le mode opératoire utilisé est le même mode opératoire que pour la synthèse d'acides 3-bromobenzoïques 6-substitués.

5.5.1. Acide 3-fluoro-2-deutérobenzoïque 2D-19



2D-**19**

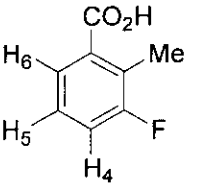
Rdt brut : 89 %.

Aspect du composé : solide blanc.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,91 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 1,1 Hz) ; 7,46 (ddd, 1H, H_4, J_{H4F} = 9,2 Hz, J_{H6H5} = 7,8 Hz et J_{H6H4} = 1,1 Hz) ; 7,32 (ddd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 7,8 Hz et J_{H5F} = 5,4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 166,2 (d, CO_2H, J = 2 Hz) ; 161,9 (d, C arom., J = 245 Hz) ; 133,2 (d, C arom., J = 7 Hz) ; 130,6 (C arom.) ; 125,3 (C arom.) ; 119,7 (d, C arom., J = 21 Hz) ; 115,4 (t, C arom., J = 24 Hz).

5.5.2. Acide 3-fluoro-2-méthylbenzoïque 19a



19a

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rdt 86 % (recristallisation dans l'heptane-acétate d'éthyle.

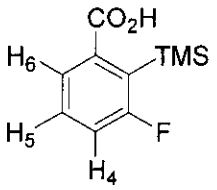
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 159-161 °C (litt [44] 158-160°C).

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 7,60-7,64 (m, 1H, H_6) ; 7,24-7,34 (m, 2H, H_5 et H_4) ; 2,40 (d, 3H, CH_3, J = 2,3 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 167,7 (d, CO_2H, J = 3 Hz) ; 160,9 (d, C arom., J = 242 Hz) ; 133,0 (d, C arom., J = 4 Hz) ; 126,8 (d, C arom., J = 12 Hz) ; 125,7 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 125,4 (d, C arom., J = 18 Hz) ; 118,0 (d, C arom., J = 24 Hz) ; 11,3 (d, CH_3, J = 6 Hz).

5.5.3. Acide 3-fluoro-2-triméthylsilylbenzoïque 19g



19g

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle.

Rdt 86 % (recristallisation dans l'heptane-acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 70,5-72,5 °C. (litt [45])

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,72 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,9 Hz) ; 7,42 (ddd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 7,9 Hz, J_{H5H4} = 7,8 Hz et J_{H5F} = 5,5 Hz) ; 7,17 (dd, 1H, H_4, J_{H4F} = 8,9 Hz et J_{H5H4} = 7,8 Hz) ; 0,41 (d, 9H, TMS, J_{HF} = 0,8 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 174,5 (d, CO_2H, J = 2 Hz) ; 167,7 (d, C arom., J = 243 Hz) ; 138,2 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 130,8 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 127,6 (d, C arom., J = 30 Hz) ; 125,9 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 119,5 (d, C arom., J = 29 Hz) ; 1,3 (d, CH_3, J = 5 Hz).

44 Curran, D. P. ; Josien, H. ; David, B. US 6150343, 2000.
45 Yasuo, Y. ; Yusuki, H. ; Kegetomo, M. ; Hiroaki, T. WO Pat. 9929699, 1999.

Chapitre III

Sélectivités des réactions des alkyllithiens et des amidures de lithium avec les acides 2-halobenzoïques non protégés

1. Introduction

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés au comportement des acides 2-halobenzoïques en présence de LTMP et de bases alkyllithiées (butyllithium normal, secondaire et tertiaire). Ces composés possèdent deux sites qui peuvent être déprotonés : un en *ortho* de l'halogène en position 3 et l'autre en *ortho* du carboxylate en position 6. L'objectif est de trouver des conditions de métallation qui permettent de déprotoner les deux sites régiosélectivement. Quelques travaux antérieurs ont été réalisés au laboratoire concernant la déprotonation des acides 2-fluoro et 2-chlorobenzoïques [1]. Il a été montré que la lithiation de l'acide 2-chlorobenzoïque **16** en présence du complexe *s*-BuLi / TMEDA à –90 °C, est orientée en *ortho* de la fonction acide carboxylique. La métallation de l'acide 2-fluorobenzoïque **14** conduit à la formation de l'acide 2-*s*-butylbenzoïque **15** par ipsosubstitution de l'atome de fluor par la base.

Nous avons étudié la déprotonation des acides 2-halobenzoïques (halo = fluoro, chloro et bromo) en présence de LTMP et de bases alkyllithiées. Les intermédiaires lithiés sont piégés avec de l'eau lourde, permettant la deutériation des espèces anioniques formées. En parallèle, un piégeage avec le TMSCl a permis d'étudier l'évolution des structures anioniques formées. Ces deux séries d'études permettent de proposer un schéma mécanistique général dans lequel sont décrits la régiosélectivité de la métallation et la stabilité des espèces formées (schéma III-1).

Dans un deuxième temps, la déprotonation de l'acide 2-chlorobenzoïque par le complexe *s*-BuLi / TMEDA à –78 °C, puis le piégeage par différents électrophiles (D_2O, MeI, I_2, $C_2Br_2Cl_4$, Me_2S_2, TMSCl, DMF, PhCHO, CO_2) ont conduit aux acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués. Ce sont des intermédiaires de synthèse très intéressants utilisés entre autre dans la synthèse de produits ayant une activité biologique.

1 Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

BIBLIOTHEQUE Sciences UNIVERSITE DU MAINE

2. Étude de déprotonation des acides 2-halobenzoïques par des bases lithiées

La régiosélectivité de la métallation des acides 2-fluorobenzoïque **14**, 2-chlorobenzoïque **16** et 2-bromobenzoïque **110** a été étudiée en faisant varier les paramètres suivants : base, quantité de base, température, et temps de réaction. L'acide 2-halobenzoïque (**14**, **16**, et **110**) est ajouté à la base déjà présente dans le milieu à une température T (°C). La solution est agitée pendant un temps t (h) puis les intermédiaires lithiés formés sont piégés par de l'eau lourde. Le TMSCl est aussi utilisé comme électrophile de piégeage, deux protocoles différents sont utilisés. Le piégeage *in situ* (ISQ, In Situ Quench) consiste à ajouter le TMSCl à la base avant l'addition de l'acide 2-halobenzoïque. Le piégeage est externe (EQ, External Quench) quand le TMSCl est ajouté à la base et à l'acide 2-halobenzoïque déjà présent dans le milieu.

Le milieu réactionnel est ensuite traité à TA par de l'eau. Les protocoles de ces réactions sont détaillés dans la partie expérimentale page 125.

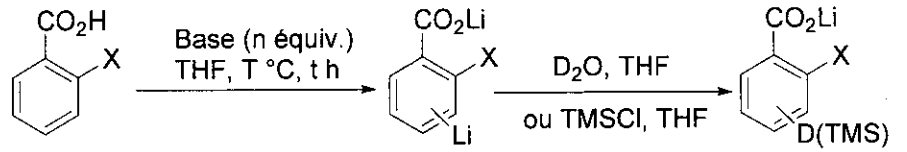
Deux électrophiles différents ont été choisis pour piéger le milieu réactionnel. Le piégeage par D_2O permet la deutériation instantanée de toutes les espèces lithiées présentes dans le milieu alors que le TMSCl ne piège uniquement que le dianion aromatique formé. Le TMSCl est connu pour ne pas réagir avec des bases encombrées tels le LDA ou le LTMP à basse température [2, 3].

Les résultats sont regroupés dans le tableau III-1.

2 a) Marsais, F. ; Laperdrix, B. ; Güngör, T. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Res., Miniprint* **1982**, 2863. b) Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155. c) Lipshutz, B. H. ; Wood, M. R. ; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4385.

3 Les triméthyl et trisisopropyl boranes, et l'hexafluorocétone sont aussi des électrophiles de piégeage *in situ* : a) Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155. b) Caron, S. ; Hawkin, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054. Le sulfate de diméthyle et le *n*-BuLi sont aussi compatibles dans le THF à –78 °C : c) Nwokogou, G. C. ; Hart, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5725.

Tableau III-1[a]. Déprotonation des acides 2-halobenzoïques par des bases lithiées



14 X = F
16 X = Cl
110 X = Br

3Li-**14,16,110**
6Li-**14,16,110**

3D(Si)-**14,16,110**
6D(Si)-**14,16,110**

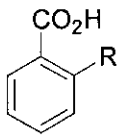
					D_2O[b]						Me_3SiCl[c]					
Entrée	**Acide**	**Base**[d]	***T*** **(°C)**	***t*** **(h)**	**A**[e]	6D-	3D-	**79**	**4**	**Autres**	**A**[e]	6Si-	3Si-	**79**	**4**	**Autres**
1	**14**	LTMP	–50	1	41	0	5	22	0	0	8	0	28	0	0	[f]
2	**14**	LTMP	–78	1	48	0	21	9	0	0	0	0	62* (74*)	0	0	[f]
3	**14**	LTMP	–90	1	79	0	21	0	0	0	0	0	57*	0	0	[f]
4	**14**	LTMP	–90	4	61	0	38	0	0	0						
5	**14**	LTMP	–90	15	52	0	36	0	0	0						
6	**14**	*s*-BuLi/TMEDA	–78	1	46	0	0	0	0	50* **[15]**	62	0	0	0	0	32* **[15]**
7	**14**	*s*-BuLi	–78	0.5	50	0	0	0	0	29* **[15]**	53	0	0	0	0	30* **[15]**, 11* **[113]**
8	**14**	*n*-BuLi	–78	1	45	0	0	0	0	38* **[112]**	53	0	0	0	0	38* **[112]**
9	**14**	*t*-BuLi	–78	2	9	0	0	0	0	63* **[111]**	15	0	0	0	0	51*[**111**], 10*[**114**]
10	**16**	LTMP	–30	1	50	5	0	20	0	0	0	70	0	0	0	0
11	**16**	LTMP	–50	1	75	< 5	0	8	0	0	0	78	0	0	0	0
12	**16**	LTMP	–50	4	69	5	0	18	0	0						
13	**16**	LTMP	–78	4	95	0	0	0	0	0	0	84* (74*)	0	0	0	0
14	**16**	*s*-BuLi/TMEDA	–78	0.5	<5	85	0	0	0	0	0	76*[g]	0	0	0	0
15	**110**	LTMP	–50	1	3	0	0	6	86	0	0	(69)	0	0	7	0
16	**110**	LTMP	–78	4	52	0	0	0	41	0	0	53(74)	0	0	7	0

[a] Les structures ont été confirmées par spectroscopie RMN (^1H et ^{13}C). Tous les rendements sont des rendements bruts calculés à partir du spectre RMN ^1H. Les rendements suivis d'un astérisque (*) sont des rendements purifiés. [b] La base réagit avec (**14**, **16** ou **110**) à une température T pendant t h avant que l'eau lourde ne soit ajoutée. [c] Protocole de piégeage externe (EQ). L'acide benzoïque (**14**, **16** ou **110**) est ajouté à la base dans le THF à température T. Le mélange réactionnel est immédiatement piégé par Me_3SiCl. Entre parenthèses, utilisation du protocole de piégeage in situ (ISQ). L'acide benzoïque (**14**, **16** ou **110**) est ajouté à la base et au Me_3SiCl. [d] 2,2 équivalents de base utilisés par rapport à l'acide de départ. [e] **A** : Quantité de **14**, **16** ou **110** récupérée. [f]

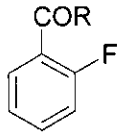
Produits de dégradation. [9] *s*-BuLi/TMEDA et **16** sont mélangés pendant 30 min. à –78 °C avant l'addition de Me_3SiCl.

Les rendements des réactions sont calculés par analyse RMN du ^1H sur le mélange brut réactionnel [4]. Les données spectroscopiques des composés du mélange ont été comparées aux données spectroscopiques des composés purs isolés et caractérisés. Les attributions spectroscopiques des structures des acides 2-halobenzoïques substitués par un deutérium ou par un groupement triméthylsilyl sont indiquées dans la partie 2-5 page 110.

Figure III-1



15 R = *s*-Bu
111 R = *t*-Bu



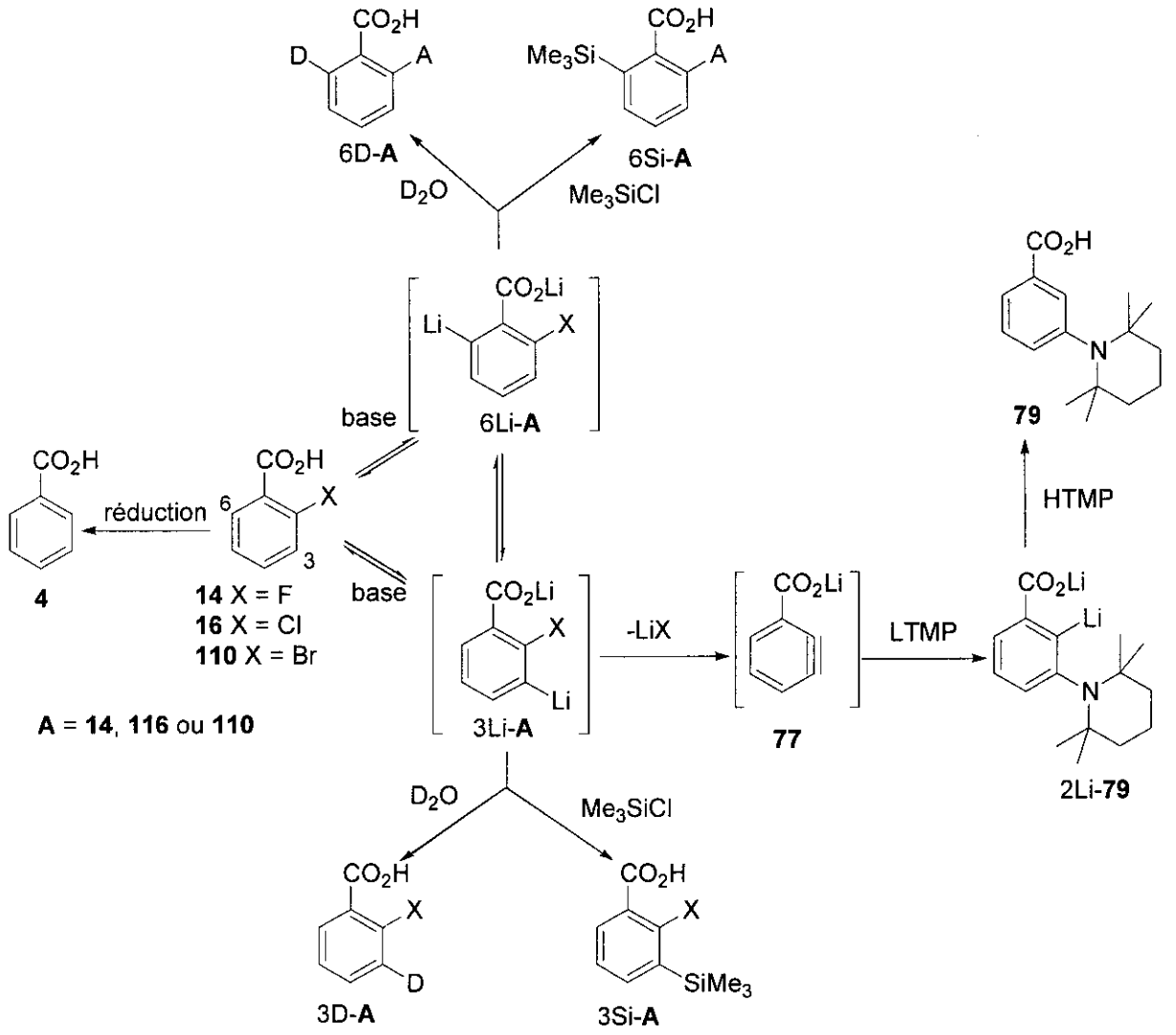
112 R = *n*-Bu
113 R = *s*-Bu
114 R = *t*-Bu

2.1. Métallation de l'acide 2-fluorobenzoïque 14. Réaction d'ipsosubstitution

La réaction de l'acide 2-fluorobenzoïque **14** avec LTMP (2,2 équiv.) à –50 °C suivie par le piégeage avec de l'eau lourde a conduit à l'acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque (**79**, 22 %) avec formation de l'acide 2-fluoro-3-deutérobenzoïque en faibles quantités (3D-**14**, 5 %, entrée 1). Dans ces conditions, l'acide **14** est initialement métallé en *ortho* de l'halogène. L'intermédiaire lithié 3Li-**14** n'est pas stable, et conduit après perte de LiF au benzyne dissymétrique **77**. L'addition de LTMP à la triple liaison fournit le produit de *cine* substitution **79** comme seul isomère après hydrolyse (voir schéma III-1).

4 Pour le calcul des rendements bruts, voir le chapitre II page 46 où le principe du calcul reste le même.

Schéma III-1



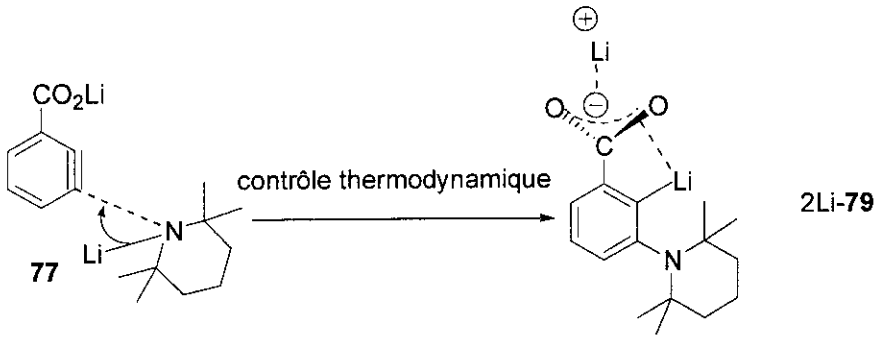
La régiosélectivité de l'addition de l'amidure de lithium au benzyne **77** concorde avec les exemples trouvés dans la littérature pour lesquels les benzynes sont substitués par des groupements électroattracteurs [5, 6]. La régiosélectivité de l'addition est contrôlée par des effets purement électroniques. L'addition de LTMP conduit au carbanion 2Li-**79** qui est sans doute le moins basique. De plus, le lithien

5 (a) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes* ; Academic Press : New York, 1967. (b) Wickham, P. P. ; Hazen, K. H. ; Guo, H. ; Jones, G. ; Hardee Reuter, K. ; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2045.

6 Tripathy, S. ; LeBlanc, R. ; Durst, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1973.

intermédiaire est vraisemblablement complexé par le carboxylate de lithium renforçant la stabilité de la molécule (schéma III-2) [7].

Schéma III-2



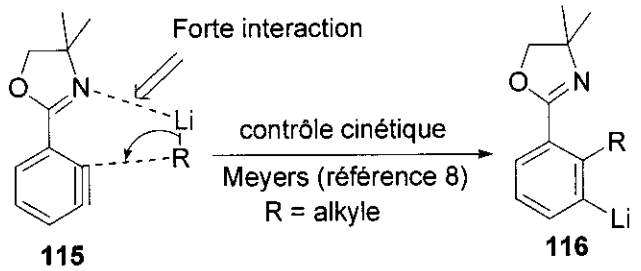
Meyers [8] a montré que l'addition d'alkyllithiens au benzyne oxazolinyle **115** (schéma III-3) donne préférentiellement le produit **116** 3-lithié, résultat différent du nôtre. La formation de cet intermédiaire peut être expliquée par une complexation entre RLi et le groupement directeur (oxazolinyle). L'organolithien grâce à un effet de proximité s'additionne à la triple liaison en position 2 (effet CIPE [9]) pour conduire au produit cinétique **116**.

7 Les réactions d'amidures de sodium et d'amidures de potassium dans l'ammoniac liquide sur les acides 2-chloro et 2-bromobenzoïques (**16** et **110**) produisent des mélanges d'acides 2-amino et 3-aminobenzoïques: a) Biehl, E. R. ; Li, H.-M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 602. b) Biehl, E. R. ; Nieh, E. ; Li, H.-M. ; Hong, C.-I. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 500.

8 Meyers, A. I. ; Pansegrau, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178.

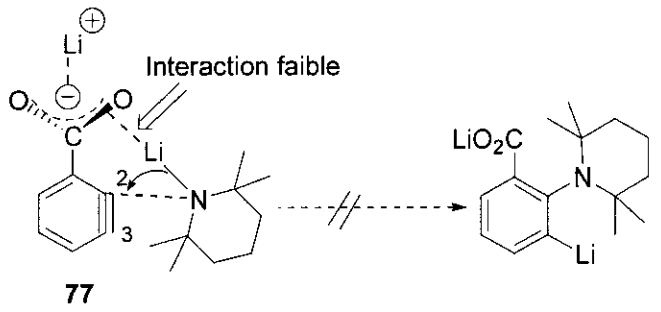
9 a) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. b) Klump, G. W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 1.

Schéma III-3



Il semble par contre, que dans notre cas, l'interaction entre LTMP et le carboxylate de lithium porté par l'aryne **77** ne soit pas assez forte pour s'opposer aux effets inductifs, mésomères et stériques qui orientent l'addition en *meta* du carboxylate de lithium (schéma III-4).

Schéma III-4



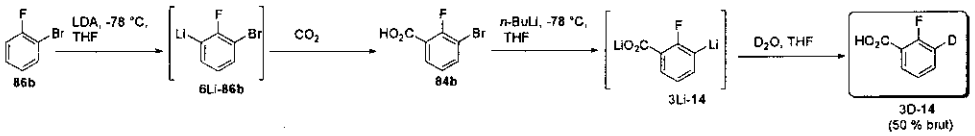
A –78 °C, la réaction de **14** avec le LTMP suivie du piégeage par D_2O conduit à 3D-**14** avec un rendement de 21 %, avec formation du produit **79** en faible quantité (entrée 2). La formation d'arynes [10] est observée si la déprotonation a lieu en position 3 permettant la perte de fluorure de lithium. Le dianion 3Li-**14** est stable à –90°C (entrée 3), puisqu'aucune trace de produit **79** n'est détectée. L'équilibre est atteint après 4 h de réaction à –90 °C (entrée 4). En effet, avec un temps de contact plus important entre l'acide 2-fluorobenzoïque et le LTMP (entrée 5), la quantité de

10 Roberts, J. ; Semonev, D. A. ; Simmons, H. E. ; Carlsmith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *22*, 601.

deutérium introduit ne varie plus [11]. Lorsque le piégeage est effectué par le TMSCl immédiatement après l'introduction de l'acide dans le milieu, l'acide 2-fluoro-3-triméthylsilylbenzoïque 3Si-**14** est obtenu avec un rendement de 62 % (EQ, entrée 2). La déprotonation, qui produit une faible concentration en aryllithien piégeable, est suffisamment rapide pour prévenir toutes réactions compétitives entre la base encombrée, le substrat et l'électrophile. Le rendement est amélioré quand la base et le TMSCl sont déjà présents dans le milieu lors de l'addition de l'acide **14** (ISQ) [2 page 100]. Schlosser a montré que le TMSCl est compatible [12,13] avec le *t*-BuLi pendant quelques heures et avec le *n*-BuLi pendant quelques minutes dans le THF à –100 °C.

Quelle que soit la nature de l'électrophile, la réaction de **14** avec *s*-BuLi ou bien *s*-BuLi complexé par la TMEDA ne conduit pas au produit de réaction voulu. Le déplacement de l'atome de fluor par le groupement alkyle est systématiquement observé (entrées 6 et 7). Ce résultat n'est pas surprenant puisqu'il a été précédemment constaté avec le même acide **14** [1 page 98]. Le déplacement de l'atome de fluor par la base a également lieu avec la 2-fluorophényloxazolinyle [14]. En présence de TMSCl, la cétone **113** résultante de l'addition de *s*-BuLi au carboxylate de lithium a été isolée (11 %). L'addition nucléophile de *n*-BuLi sur le carboxylate de lithium conduit à la butyrophénone **112** comme produit secondaire (38 %, entrée 8), tandis que la réaction avec le *t*-BuLi conduit au mélange de l'acide 2-*tert*-butoxide **111** (51 %) et de la cétone *tert*-butylée **114** (10 %, entrée 9).

11 Le composé 3D-**14** a été préparé avec un rendement plus élevé (50 %) à partir de l'acide 3-bromo-2-fluorobenzoïque par échange brome-lithium et piégeage par D_2O.



12 Schlosser, M. ; Guio, L. ; Leroux, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3822.

13 Néanmoins, le TMSCl est consommé à –85 °C par *s*-BuLi complexé par la TMEDA (ou non). Voir deuxième partie expérimentale.

14 Meyers, A. I. ; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 223.

2.2. Métallation de l'acide 2-chlorobenzoïque 16 en position 6

L'action du LTMP sur l'acide 2-chlorobenzoïque **16** a ensuite été étudiée. Dans le chapitre I, il a été indiqué que l'ordre d'élimination du sel LiX dépend de la température et suit l'ordre LiBr (-100 °C) < LiCl (-90 °C) < LiF (-60 °C) [15] pour les 2-lithiohalobenzènes. De plus, la présence d'un carboxylate de lithium sur le cycle aromatique stabilise le lithien intermédiairement formé, et l'élimination des sels LiX est observée à des températures plus élevées. Dans le cas étudié, à –78 °C lors du piégeage par D_2O, aucune déprotonation n'est observée (entrée 13), alors qu'à –50 °C et –30 °C, l'acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque **79** est isolé avec des rendements atteignant 18 % (entrées 10-12), et le produit deutérié 6D-**16** n'est formé qu'en faible quantité. De façon surprenante, le piégeage avec le TMSCl ne conduit qu'au seul isomère silylé en *ortho* de la fonction acide carboxylique avec un bon rendement (6Si-**16** [16], 84 %, entrée 13). L'acidité du proton en *ortho* de l'atome de chlore est faible, la déprotonation est alors observée en *ortho* du carboxylate de lithium fournissant 6Li-**16**. Ce dernier s'isomérise très vraisemblablement par une réaction de transmétallation intermoléculaire en 3Li-**16** moins basique qui conduit au produit **79** via le benzyne **77**. La réaction avec le TMSCl montre que seul 6Li-**16** est formé dans le milieu. Cette réaction est plus rapide que l'isomérisation. Cela prouve aussi que 3Li-**16** n'est pas formé à partir de LTMP puisque 3Si-**16** n'est pas détecté sur le spectre RMN du proton.

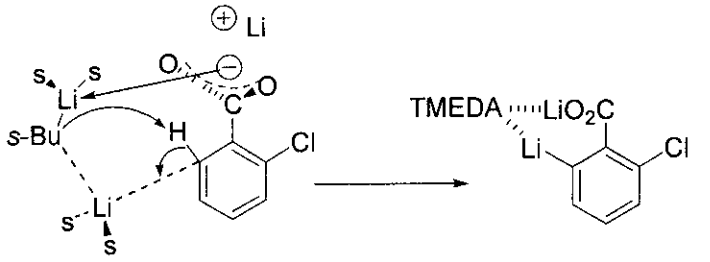
Le traitement de **16** avec 2,2 équiv. du complexe *s*-BuLi / TMEDA conduit à 6D-**16** (85 %) et 6Si-**16** (76 %) (entrée 14). La régiochimie observée peut être expliquée en terme d'effet CIPE [9] (schéma III-5). L'organolithien approche le benzoate enrichi en électrons, et se complexe au carboxylate de lithium. 6Li-**16** est formé après échange de l'atome d'hydrogène par l'atome de lithium de la base. Après piégeage, les produits 6D-**16** et 6Si-**16** sont obtenus.

15 Caster, K. C. ; Keck, C. G. ; Walls, R. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2932.

16 Voir aussi : Graneto, M. J. ; Phillips, W. G. ; Van Sant, K. A. ; Walker, D. M. ; Wong, S. C. EP 538231, 1992.

Nous avons indiqué qu'en présence de LTMP, 6Li-**16** est isomérisé en 3Li-**16**, or avec le complexe *s*-BuLi / TMEDA à –78 °C, seul 6Li-**16** est piégé par les différents réactifs électrophiles. Le lithien intermédiaire pourrait être stabilisé par la TMEDA et par le carboxylate de lithium empêchant toute isomérisation (schéma III-5).

Schéma III-5



117 (s: solvant, TMEDA ou RLi) 6Li-**16** : TMEDA

2.3. Réduction de l'acide 2-bromobenzoïque 110 par LTMP

Quelques exemples dans la littérature montrent le pouvoir *ortho* directeur du brome comme étant comparable à celui du chlore [17]. Quand **110** est traité à –78 °C par LTMP, aucune déprotonation n'est observée, cependant l'acide benzoïque résultant d'une réaction de réduction [18], est identifié (entrée 16). À –50 °C, la réduction de l'atome de brome est encore plus importante (86 %). Des traces de l'aniline **79** provenant de la décomposition de 3Li-**110**, sont observées (entrée 15). La réduction de dérivés halogénés aromatiques par des amidures de lithium est connue dans la littérature et procèdent soit par un mécanisme de transfert d'hydrure (schéma III-6, réduction du 2-bromoanisole [19]) soit par un mécanisme de transfert monoélectronique (mécanisme SET, Single Electron Transfer). Dans le cas étudié, le

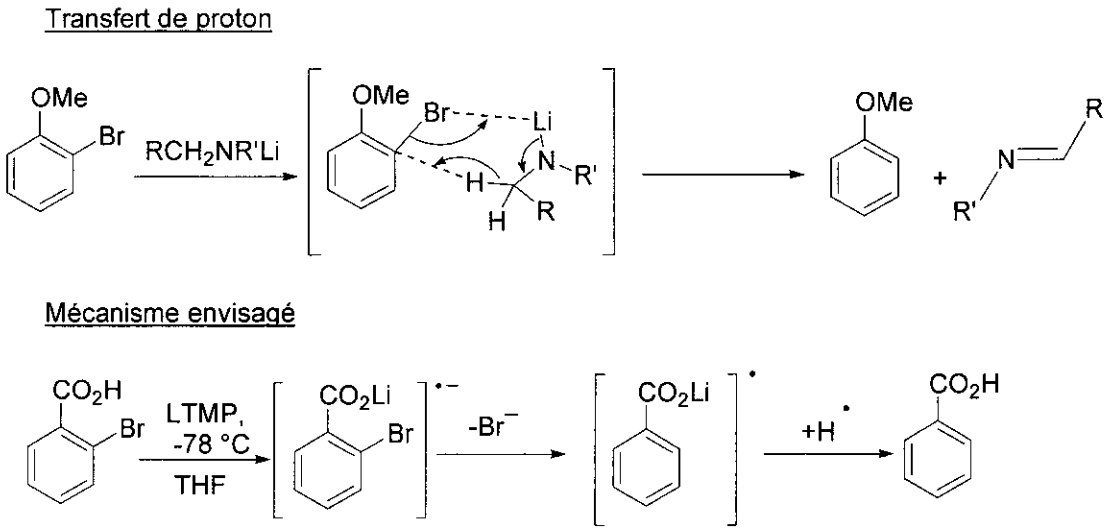
17 Mongin, F. ; Desponds, O. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2767.

18 La réduction des halogénures d'aryles avec des amidures de lithium a été observée après que les amidures de lithium aient été développés comme une nouvelle classe de composés : a) Ziegler, K. ; Ohlinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *495*, 84. Revue: b) Majewski, M. ; Gleave, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 1. c) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2419.

19 Benkeser, R. A. ; DeBoer, C. E. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 281.

LTMP ne possède pas d'hydrogène sur le carbone en β de l'atome de lithium et n'est pas capable de transférer un hydrure comme le LDA pour réduire l'atome d'halogène (Schéma III-6). Le mécanisme en accord avec la littérature [18c page 107, 20] serait donc un mécanisme SET. Le passage par un benzyne est exclu puisque aucun composé **79** n'a pu être isolé (entrée 16).

Schéma III-6



Le piégeage de l'anion par TMSCl concurrence la formation de l'acide benzoïque. Le composé 6Si-**110** [21] est préparé en piégeage externe (entrée 16) avec un rendement satisfaisant (53 %) qui peut être amélioré en piégeage interne (74 %).

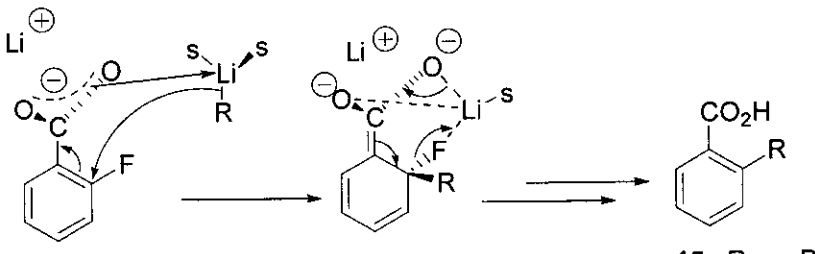
2.4. Discussion

L'acide 2-fluorobenzoïque conduit aux produits d'ipsosubstitution **15** et **111** quand il est traité par le *s*-BuLi et le *t*-BuLi. Les formations de **15** et **111** proviennent d'une réaction d'addition de la base au carbone porteur de l'atome de fluor suivie d'une élimination du fluor (SNAr) (schéma III-7).

20 Newcomb, M. ; Reeder, R. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1489.

21 La position du silicium en 6 a été confirmée par une bromation de 6Si-**110**. La molécule étant symétrique, elle est facilement identifiée en RMN du ^{1}H, voir partie 2-5 page 110.

Schéma III-7



118
R = *s*-Bu
R = *t*-Bu
(s: solvant, TMEDA ou RLi)

15 R = *s*-Bu
111 R = *t*-Bu

Un mécanisme d'addition de la base au benzyne issu de l'élimination de LiF n'a pas été retenu pour différentes raisons. Tout d'abord, ni **15**, ni **111** ne sont formés lorsque l'acide 2-chlorobenzoïque est traité par *s*-BuLi et *n*-BuLi. Or 3Li-**16** est normalement moins stable que 3Li-**14**. Si un mécanisme faisant intervenir un intermédiaire benzyne était observé, **15** et **111** seraient formés lors de la réaction avec l'acide 2-chlorobenzoïque. Ensuite, 3Li-**14** est partiellement stable à –78 °C (entrée 2), or aucun deutérium n'est présent preuve qu'il n'y a pas eu de métallation.

n-BuLi possède un caractère très nucléophile et une capacité à complexer le carboxylate relativement faible (entrée 8) puisqu'aucune SNAr du fluor par la base n'est observée. Par contre, un état de transition peut être proposé (schéma III-7) entre le *s*-BuLi / *t*-BuLi et le substrat. Une forte complexation lie l'atome de lithium de la base au carboxylate de lithium. L'approche dirigée de la base et la facile élimination de l'atome de fluor conduisent à une réaction d'ipsosubstitution [22]. La réactivité des alkyllithiens suit l'ordre *n*-Bu < *s*-Bu < *t*-Bu ; les effets stériques des groupements alkyles (notamment *t*-Bu) ne semblent pas avoir d'influence sur leur approche du carbone porteur du fluor [23]. Meyers a montré que des composés

22 Peu d'exemples sur le déplacement du fluor ont été expliqués en terme d'effet CIPE : a) Meyers, A. I. ; Reuman, M. ; Gabel, R. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 783. b) Meyers, A. I. ; Gabel, R. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2653. c) Strekowski, L. ; Janda, L. ; Patterson, S. E.; Nguyen, J *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3273. d) Field, L. D. ; Pierens, G. K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7059. e) Inukai, Y. ; Takuma, K. ; Toritani, K. ; Sonoda, T. ; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 225.

23 Un mécanisme de substitution radicalaire nucléophile peut être imaginé aussi dans ce cas puisque ce genre de réaction n'est pas sensible à l'encombrement stérique.

lithiés très encombrés peuvent être introduits [14 page 105] sur les 2-fluorophényloxazolines par ipsosubstitution de l'atome de fluor.

2.5. Identification par RMN ^1H et ^{13}C des acides 2-halodeutéro et 2-halo(triméthylsilyl)benzoïques

Pour chacun des acides 2-halobenzoïques, deux sites de déprotonation sont possibles : un site en *ortho* de la fonction acide caboxylique et l'autre en *ortho* de l'atome d'halogène. Une étude spectroscopique en RMN ^1H et ^{13}C a donc été nécessaire pour préciser la position du deutérium ou bien celle du groupement triméthylsilyl.

2.5.1. Attributions spectroscopiques des acides 2-fluoro-3-deutéro et 3-triméthylsilylbenzoïques

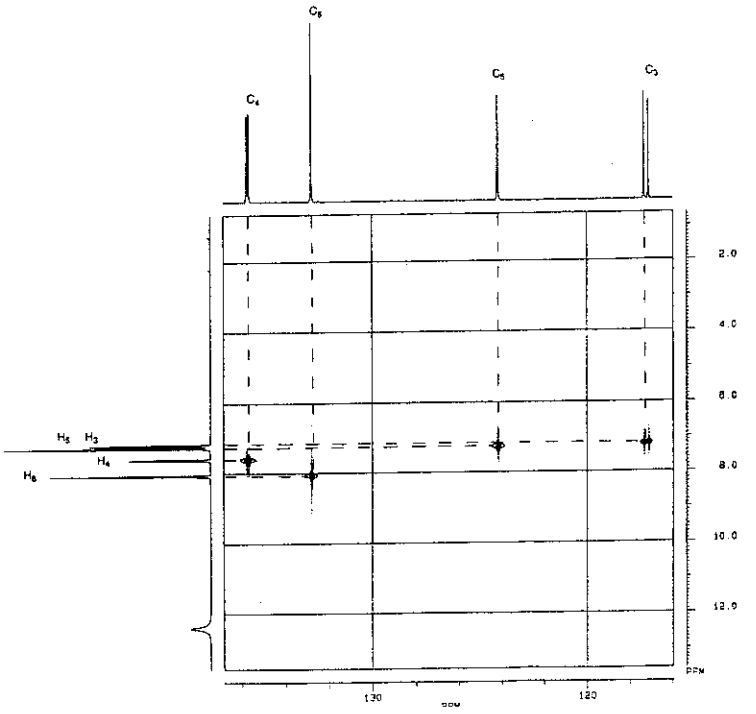
Les signaux du spectre RMN ^1H de l'acide 2-fluorobenzoïque **14** ont été complètement attribués grâce à une expérience à deux dimensions corrélant les protons aux carbones (expérience HETCOR, HETeronuclear CORrelation, figure III-2).

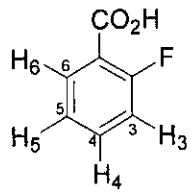
Le spectre RMN ^{13}C du fluorobenzène montre différents couplages entre les atomes de carbone et l'atome de fluor qui possède un spin I = ½. Le carbone porteur du fluor possède une constante de couplage voisine de 245 Hz, le carbone en β de l'atome de fluor présente un couplage de 21 Hz, en γ un couplage de 8 Hz et enfin lorsque le carbone est en para, le couplage est de 3 Hz [24]. Sur le spectre RMN ^{13}C de l'acide 2-fluorobenzoïque **14**, 4 carbones porteurs d'un hydrogène sont présents. Le doublet à 116,7 ppm correspond à C_3 avec une constante de couplage de 22 Hz. Ce carbone est corrélé avec H_3 qui apparaît sous forme de doublet de doublet. Le carbone à 134,7 Hz possède une constante de couplage de 9 Hz indiquant une position *meta* du fluor (C_4 ou C_6). Ce carbone est corrélé à un proton qui résonne

24 Weigert, F. J. ; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2361.

sous forme de multiplet et que l'on peut attribuer à H_4. H_6 est le proton le plus déblindé car il est positionné en *ortho* de la fonction acide carboxylique. Par déduction, le proton situé à 7,25 est H_5 qui est un doublet de doublet. H_5 n'est ni couplé à l'atome de fluor ni à l'hydrogène H_3.

Figure III-2 : HETCOR de l'acide 2-fluorobenzoïque 14





La régiosélectivité de la déprotonation a été déterminée en position 3 par une diminution de l'intégration du proton H_3. L'incorporation du deutérium est confirmée par une réaction d'échange brome-lithium sur l'acide 2-fluoro-3-bromobenzoïque en présence de *n*-BuLi. L'acide 3-bromo-2-fluorobenzoïque [25] est préparé par métallation régiosélective du bromo-2-fluorobenzène avec du LDA à –78 °C. Le piégeage du bromo-2-fluoro-3-lithiobenzène par du dioxyde de carbone conduit au produit attendu.

La structure de l'acide 2-fluoro-3-triméthylsilylbenzoïque 3Si-**14** a été facilement attribuée grâce aux couplages entre les différents protons et l'atome de fluor. Le spectre RMN ^1H ne montre que des couplages de type ^4J, aucune constante de

25 Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 881.

couplage de type ^3J n'est visible confirmant la présence du groupe triméthylsilyle en position 3.

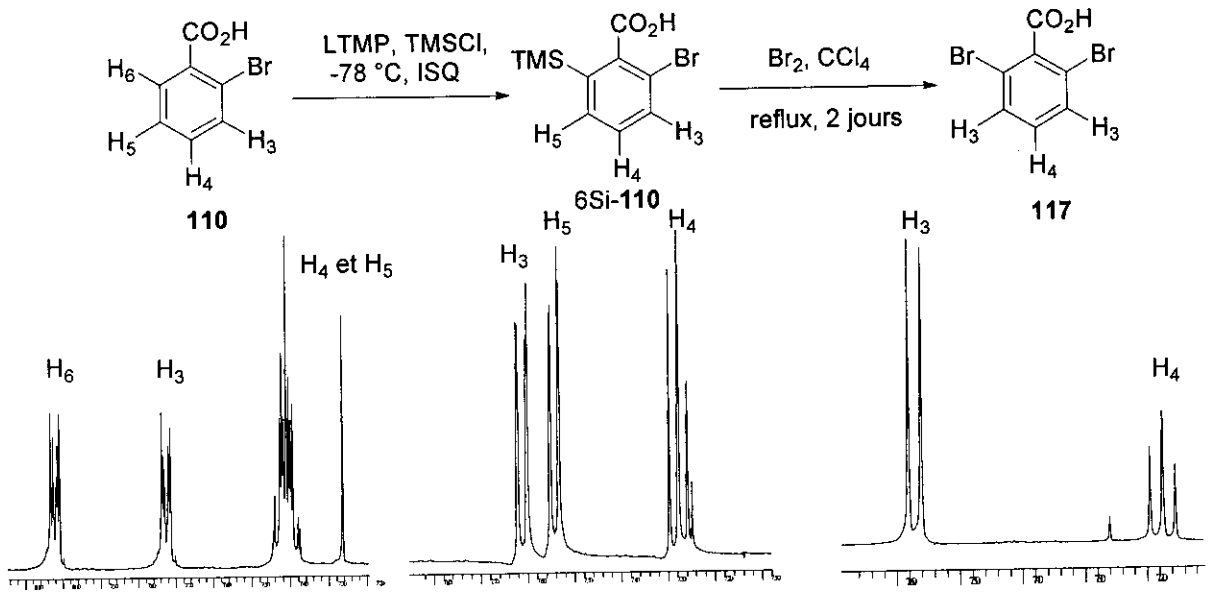
2.5.2. Attributions spectroscopiques des acides 2-chloro-6-deutéro et 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïques. Comparaison à la littérature

L'acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque **16a** a été synthétisé comme nous l'avons vu dans l'introduction à partir de l'acide 2-chlorobenzoïque en présence de *s*-BuLi / TMEDA à –90 °C dans le THF. Les acides 2-chloro-6-deutéro et 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïques ont été synthétisés dans les mêmes conditions connaissant ainsi la position de déprotonation. Le point de fusion de l'acide 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïque (132-134 °C) a été comparé à celui de la littérature (129-131 °C [16 page 106]) confirmant le site de métallation.

2.5.3. Modification chimique de l'acide 2-bromo-6-triméthylsilylbenzoïque

L'acide 2-bromobenzoïque en présence de LTMP et de TMSCl à –78 °C conduit à l'acide 2-bromo-6-triméthylsilylbenzoïque 6Si-**110**. Ce dernier est transformé en acide 2,6-dibromobenzoïque **117**, structuralement symétrique et est facilement caractérisé en RMN du ^1H afin de confirmer la régiosélectivité d'introduction du groupement triméthylsilyl en position 6. À 7,57 ppm, un doublet de 8,2 Hz représente les deux hydrogènes (H_3) en *ortho* du brome et l'hydrogène (H_4) en *para* de l'acide résonne sous forme d'un triplet à 7,17 ppm.

Figure III-3



3. *Application à la synthèse des acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués*

L'accès aux acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués n'est pas trivial par les voies de la chimie aromatique connue. Ces réactions conduisent souvent à de nombreux régioisomères dont la séparation n'est pas facile. Suite aux conditions de déprotonation optimales trouvées, un accès direct aux acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués est proposé. L'*ortho* métallation par le *s*-BuLi / TMEDA dans le THF à –78 °C de l'acide 2-chlorobenzoïque **16** est régiosélective. Le piégeage par différents électrophiles conduit à des acides benzoïques 2,6-disubstitués, qui se révèlent être des intermédiaires clés dans la synthèse de pesticides, et autres molécules biologiquement actives.

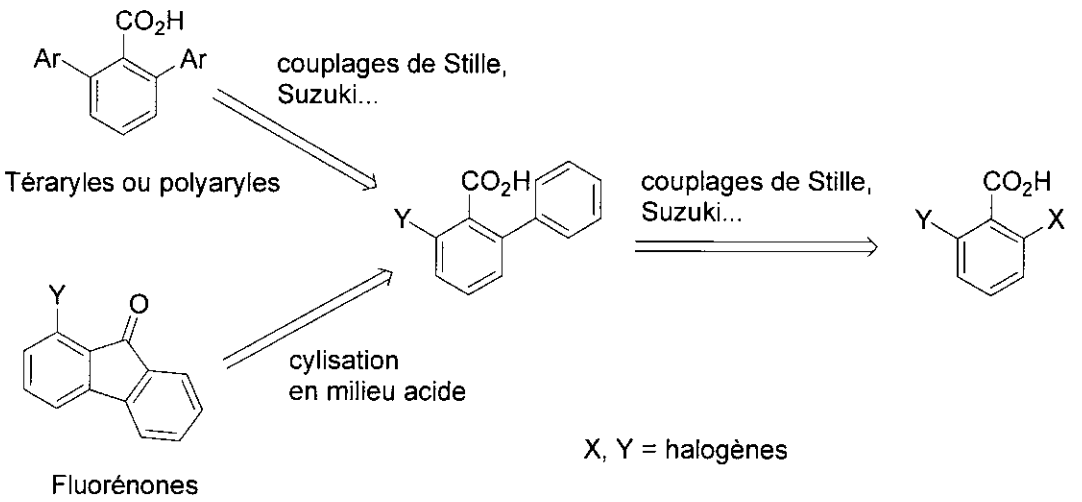
3.1. *Les acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués comme intermédiaire de synthèse*

Afin de susciter l'intérêt de cette méthodologie qui a été mise au point, une description non exhaustive de composés possédant des intérêts, dans le milieu chimique ou le milieu médical, est présentée.

Tout d'abord, les fluorénones, molécules connues dans l'équipe [26] (schéma III-8), sont obtenues par fermeture de Friedel Crafts en présence d'acide méthanesulfonique. L'accès à ces composés est réalisé à partir de réaction de couplage de Stille. Les fluorén-9-ones sont des agents physiologiquement actifs, connues aussi pour être des photoinitiateurs dans diverses réactions chimiques [27].

Les acides benzoïques substitués en 2 et 6 peuvent être les précurseurs de téraryles, ou autres polyaryles [28] de plus hauts ordres. Ces composés connaissent de vastes champs d'application, notamment dans la reconnaissance moléculaire, dans la biocatalyse [29], dans les cristaux liquides et les polymères [30].

Schéma III-8



Une autre application est la synthèse de pesticides pouvant nécessiter l'utilisation des intermédiaires que nous décrivons à travers ce chapitre. Luthy [31] a décrit la synthèse de thiophtalide en utilisant une réaction d'*ortho* métallation de

26 Tilly, D ; Samantha, S. ; Faigl, F. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8347.

27 Mark, H. F. ; Othmer, D. F. ; Overberger, C. G. ; Seaberg, G. T. *Encyclopedia Chem. Technol.* **1982**, *17*, 703.

28 a) Sharp, M. J. ; Cheng, W. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett*, **1987** *28*, 5093. b) Cheng, W. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5097 et reférences citées.

29 Chen, C.-T. ; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5959.

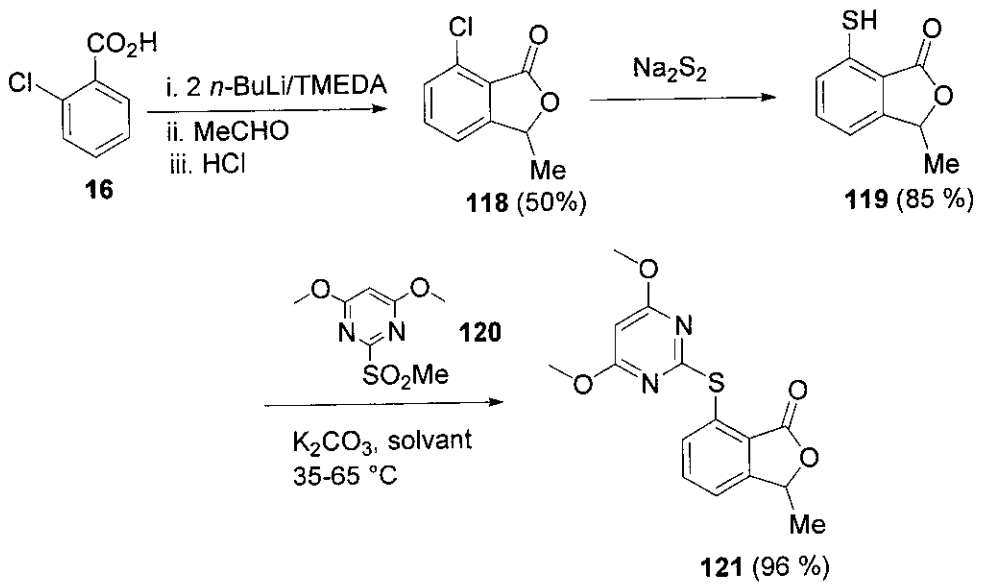
30 Unreau, C. M. ; Campbell, M. G. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2773.

31 Lüthy, C. ; Zondler, H. ; Rapold T. ; Seifert, G. ; Urwyler, B. ; Heinis, T. ; Steinrücken, H. C. ; Allen, J. *Pest Man. Sci.* **2001**, *57*, 205.

l'acide 2-chlorobenzoïque **16** non protégé (schéma III-9). C'est une application directe de la méthodologie développée. La métallation de l'acide 2-chlorobenzoïque **16** par le *n*-BuLi complexé par la TMEDA à –60 °C dans le THF, puis le piégeage du dianion intermédiaire par le formaldéhyde conduit à **118** avec 50 % de rendement. En présence de Na_2S_2, le 7-chloro-3-méthylphtalide **118** fournit le 7-thio-3-méthylphtalide **119** avec un rendement de 85 %. Ce composé réagit lentement en présence de carbonate de potassium avec la méthylsulfone-4,6-diméthoxypyrimidin-2-yl **120** dans différents solvants (acétone, acétonitrile, DMF) entre 35 et 65 °C. Le 7-pyrimidin-2-ylthiophtalide **121** est obtenu pur avec un rendement quasi quantitatif (96 %).

Ce composé montre une très bonne réactivité en tant que pesticide afin d'éliminer les mauvaises herbes dans les cultures de riz.

Schéma III-9

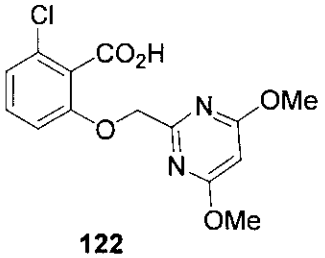


D'autres pesticides obtenus à partir d'acides benzoïques substitués font l'objet de brevets : on peut citer l'herbicide **122** [32] utilisé dans les champs de coton et le

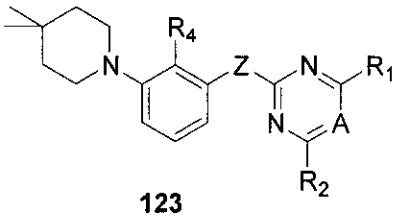
32 Michi, W. ; Mira, Y. ; Hiroshi, K. ; Sachio, K. ; Atsuchi, G. J. JP 07179433, 1995.

composé **123** [33] ayant une grande activité herbicide et une grande sélectivité dans les cultures (figure III-4).

Figure III-4



122



123

A : N ou C
Z : O ou S
R_1 et R_2 : H, alkyl, alkoxy, halogène
R_4 : CO_2H, CHO, COR...

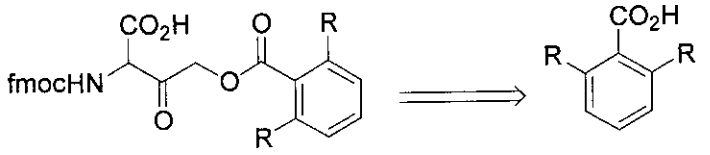
Un autre secteur dans lequel les acides benzoïques peuvent être utilisés est le domaine médical. Les acides benzoïques peuvent faire partie de squelettes de molécules ayant une activité biologique [34]. Les protéases de type cistéïne (schéma III-10) [35] sont des cibles importantes en chimie médicinale où elles sont impliquées dans les maladies inflammatoires et neuronales telles que les arthrites et les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

33 Ueda, A. ; Miyazawa, Y. ; Sato, D. ; Kogushi, M. ; Matsumoto, M. ; Kawana, T. WO 9636613, 1996.

34 (a) Kuo, Y. H. ; Huang, H. C. ; Yang Kuo, L.-M. ; Chen, C.-F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7023. (b) Ruell, J. A. ; De Clecq, E. ; Pannecouque, C. ; Witvrow, M. ; Stup, T. L. ; Turpin, J. A. ; Buckeit, R. W. Jr. ; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5858. (c) Laursen, J. B. ; de Visser, P. C. ; Nielsen, H. K. ; Jensen, K. J. ; Nielsen, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 171.

35 Mujica, T. ; Jung, G. *Synlett* **1999**, 1933. (b) Lee, A. ; Huang, L. ; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9907.

Schéma III-10

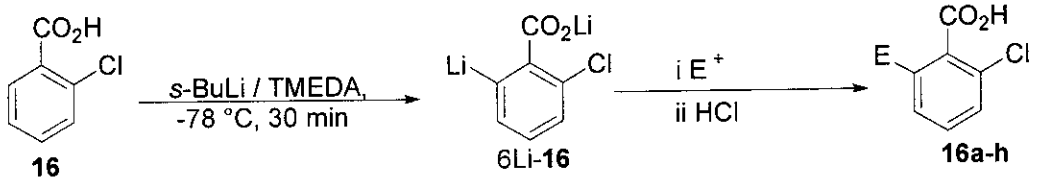


R = Cl ou Me

3.2. Synthèse des acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués

Les acides 2-chlorobenzoïques sont déprotonés à –78 °C par 2,2 équivalents du complexe *s*-BuLi / TMEDA. L'anion intermédiairement formé est piégé par différents électrophiles dont D_2O qui conduit au produit deutérié 6D-**16** avec 85 % de rendement brut comme vu dans la partie 2 page 99. L'ensemble des résultats sont représentés dans le tableau III-2.

Tableau III-2. Déprotonation de l'acide 2-chlorobenzoïque et piégeage par différents électrophiles



16 6Li-**16** **16a-h**

a E = Me **c** E = Br **e** E = TMS **g** E =PhCH(OH)
b E = I **d** E = MeS **f** E = CHO **h** E = CO_2H

Entrée	Electrophile	Produit	Rendement [a](%)	Pf (°C)	Pf (°C) Litt
1	MeI/Me	**16a**	65	99-101	100-102 [1 page 98]
2	I_2/I	**16b**	53	147-149	152-154 [36]
3	$C_2Br_2Cl_4$/Br	**16c**	56	145-147	144-146 [37]
4	Me_2S_2/MeS	**16d**	69	134-136	-
5	TMSCl/TMS	**16e**	76	132-134	129-131 [16 page 106]

36 Pelz, K. ; Ernest, I. ; Adlerova, E. ; Metysova, J. ; Protiva, M. *Coll. Cze. Chem. Com.* **1968**, *33*, 1852.

37 Doyle, E. P. ; Nayle, J. H. C. ; Waddington, H. R. J. ; Hanson, J. C. ; Thomas, G. R. *J. Chem. Soc.* **1963**, 497.

Tableau III-2 (suite)

Entrée	Electrophile	Produit	Rendement [a](%)	Pf (°C)	Pf (°C) Litt
6	DMF/CHO	**16f**[b]	52	182-184	174-176 [38]
7	PhCHO/PhCH(OH)	**16g**[c]	60	87-89	88 [39]
8	CO_2/CO_2H	**16h**	65	184-186	186 [40]

a) rendement des produits purifiés par recristallisation. b) **16f** se cyclise en **134** après acidification. c) **16g** se cyclise en **135** après acidification. d) déterminé par RMN ^1H du brut.

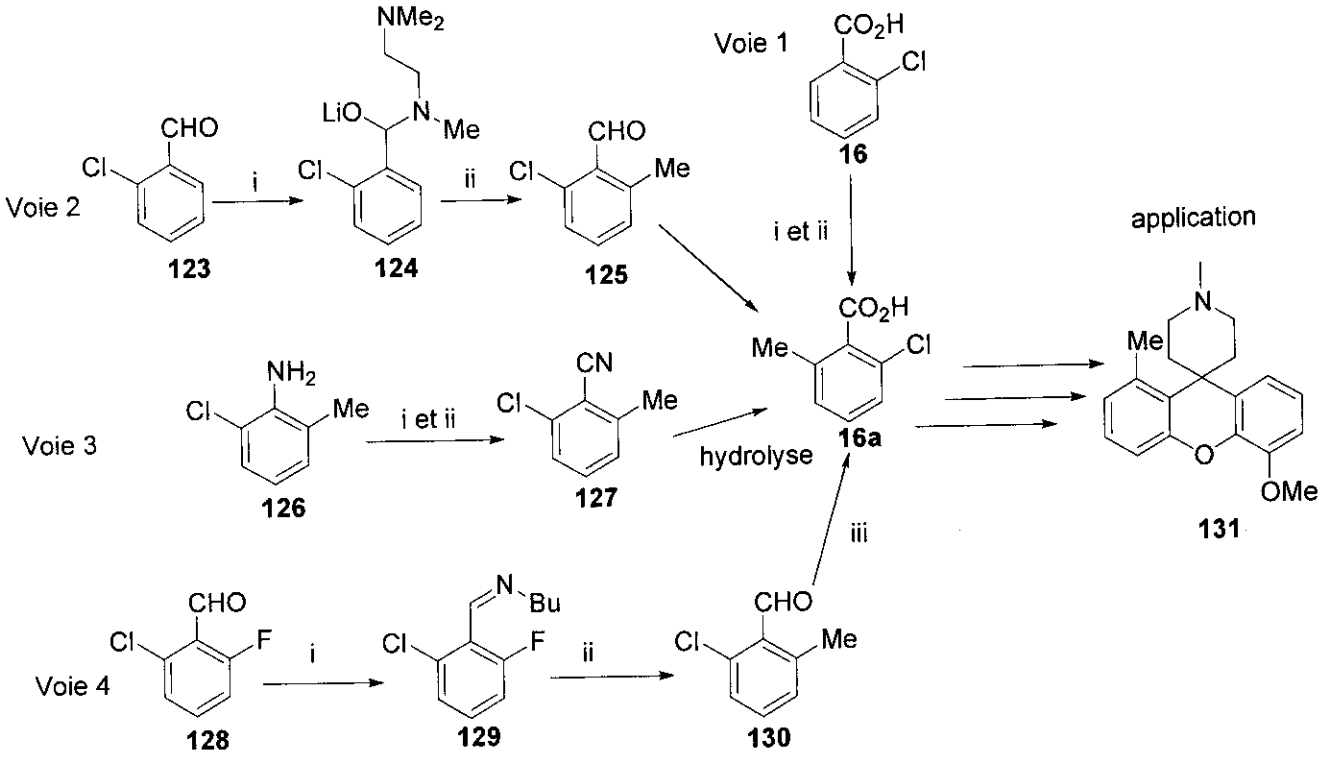
3.2.1. Accès à l'acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque 16a

Lorsque l'électrophile est l'iodométhane, l'acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque **16a** est obtenu avec 65 % de rendement. Ce composé fond entre 99 et 101 °C, point de fusion comparable à celui obtenu par d'autres voies de synthèse. Ces voies [41] sont toutes multiétapes (schéma III-11). À partir du 2-chlorobenzaldéhyde **123**, une *ortho* métallation est réalisée sur la fonction aldéhyde protégée sous forme de carbinolamine **124**. Après réaction avec l'iodométhane, et acidification, l'aldéhyde est régénéré et doit être oxydé pour conduire à l'acide carboxylique (voie 2). La voie 3 met en jeu une réaction de Sandmeyer dans laquelle l'amine du composé **126** est transformée en diazo N_2^+ qui est substitué par CN^-. Les rendements sont inférieurs à 50 %, et la molécule nécessite encore une réaction d'hydrolyse du nitrile en acide carboxylique. La dernière voie présente un rendement global intéressant (85 % sur la totalité de la synthèse) mais nécessite 3 étapes pour conduire à l'acide 2-méthyl-6-chlorobenzoïque. Le 2-chloro-6-fluorobenzaldéhyde **128** est protégé sous forme d'imine **129** afin de substituer l'atome de fluor en position 6 par un méthyle issu d'une réaction de Grignard. L'hydrolyse régénère l'aldéhyde **130** qui est oxydé par NaH_2PO_4 en acide carboxylique. L'accès avec un bon rendement à l'acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque **16a** est plus rapide par notre voie de synthèse.

38 Houblion, J. A. , Miles, J. A. ; Paton, J. A. *Org. Pre. Proc. Int.* **1979**, *11*, 27.
39 Fouche, J. C. Fr. Pat. 6060, **1968**.
40 Neumann, R. ; Scheuer, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5004.
41 Diniewski, A. R. ; Liu, W. ; Puntener, K. ; Scalone, M. *Org. Procedure Res. Dev.* **2002**, *6*, 220.

Le composé **16a** est précurseur du noyau xanthène 9-spiro-4'-pipéridine **131** (Schéma III-11) qui possède une activité opiacée [42].

Schéma III-11



Voie 1 : i. *s*-BuLi/TMEDA, -78 °C, ii. MeI. Voie 2 : i. *n*-BuLi, N,N,N'-triméthyl-éthylènediamine, ii. *n*-BuLi, MeI. Voie 3 : i. $NaNO_2$, H_2SO_4, ii. KCN, CuCN, + 2 étapes. Voie 4 : i. *n*-$BuNH_2$, ii. MeMgCl, iii. NaH_2PO_4

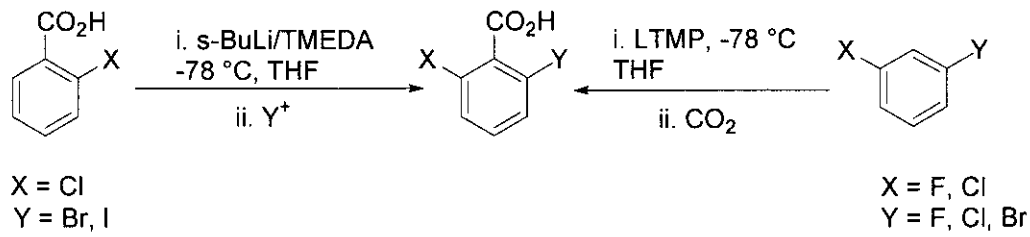
3.2.2. Accès aux acides 2,6-dihalobenzoïques

Les acides 2,6-dihalobenzoïques peuvent être obtenus par deux voies de métallation possibles. Soit la métallation est effectuée sur l'acide 2-chlorobenzoïque **16** suivie du piégeage par le réactif électrophile qui conduit à l'atome d'halogène voulu. Soit elle est effectuée sur le 1,3-dihalobenzène dans la position *ortho* commune aux deux substituants et l'anion est piégé par le dioxyde de carbone (schéma III-12). L'acide 2-bromo-6-chlorobenzoïque peut être alternativement obtenu

42 Galt, R. H. B. ; Horbury, J. ; Matusiak, Z. S. ; Pierce, R. J. ; Shaw, J. S. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2357.

à partir de la lithiation du bromo-2-chlorobenzène. Une danse d'halogènes conduit au bromo-5-chloro-6-lithiobenzène (voir chapitre II page 59) qui est ensuite piégé par le dioxyde de carbone.

Schéma III-12



X = Cl
Y = Br, I

X = F, Cl
Y = F, Cl, Br

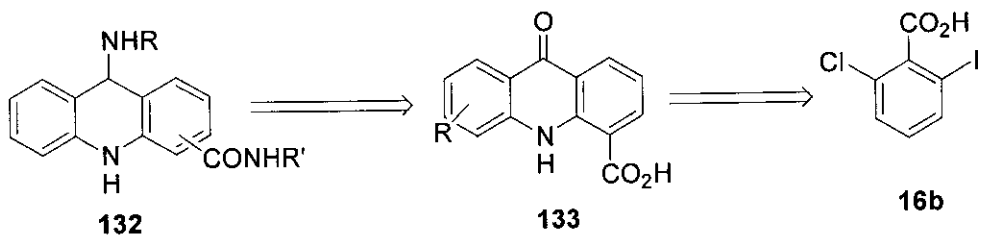
L'acide 2-chlorobenzoïque **16** déprotoné par le *s*-BuLi / TMEDA conduit au 2-chloro-6-lithiobenzoate de lithium de couleur orangée. Le dibromotétrachloroéthane est additionné lentement au milieu, laissant apparaître une couleur bleue au moment de l'ajout de l'électrophile. L'acide 2-bromo-6-chlorobenzoïque **16c** est obtenu avec 56 % de rendement après purification (entrée 3).

L'addition au milieu d'iode dans le THF anhydre, conduit au 2-chloro-6-iodobenzoïque **16b** avec 53 % de rendement (entrée 2). L'iode en excès est réduit avec du thiosulfate de sodium.

Les dérivés dihalogénés sont intéressants car il existe une multitude de possibilités de créer des liaisons C-C (réactions de couplage, synthèses de fluorénones, voir schéma III-8, page 114), et d'introduire des hétéroatomes. Le 9-aminoacridine-4-carboxamide **132** qui appartient à une classe d'antitumoraux [43] est obtenu à partir de l'acide 9-oxoacridan-4-carboxylique **133** issu de l'acide 2-chloro-6-iodobenzoïque **16a** (schéma III-13).

43 Rewscastle, G.W. ; Denny, W. A. *Synthesis* **1985**, 220.

Schéma III-13



3.2.3. Acides 2-chloro-6-méthylthiobenzoïque 16d et 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïque 16e

Le piégeage par le diméthyl disulfure conduit à **16d** avec 69 % de rendement (entrée 4). Aucune voie d'accès n'est connue dans la littérature pour ce composé. Le groupe triméthylsilyle peut être incorporé soit en présence de *s*-BuLi / TMEDA à –78 °C dans le THF (76 %, entrée 5) ou soit en présence de LTMP en réalisant un piégeage *in situ* avec TMSCl (84 %, entrée 13 tableau III-1). Le substituant triméthylsilyle constitue un excellent groupe protecteur dans les réactions de métallation et est utilisable dans les réactions d'ipsodésilylation [44].

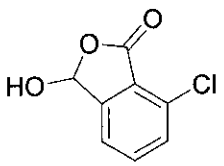
3.2.4. Piégeage par des électrophiles carbonylés

Le piégeage de l'anion intermédiaire par le DMF et le benzaldéhyde conduisent après acidification aux produits de cyclisation **134** et **135** (figure III-5) avec de bons rendements (52 % et 60 % respectivement). À notre connaissance, une seule voie d'accès est décrite [45] dans la littérature pour conduire à l'hydroxyphtalide **134**. Elle consiste à faire réagir le 4-chlorobenzofuran-3-one avec Br_2 et CCl_4 .

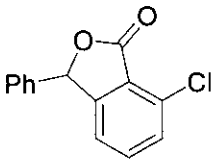
44 a) Wood, R. D. ; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4391. b) Mills, R. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4386. c) Bennetau, B. ; Dunogues, J. *Synlett* **1990**, 171.

45 Houblion, J. A. ; Miles, J. A. ; Paton, J. A. *Org. Pre. Proc. Int.* **1979**, *11*, 27.

Figure III-5



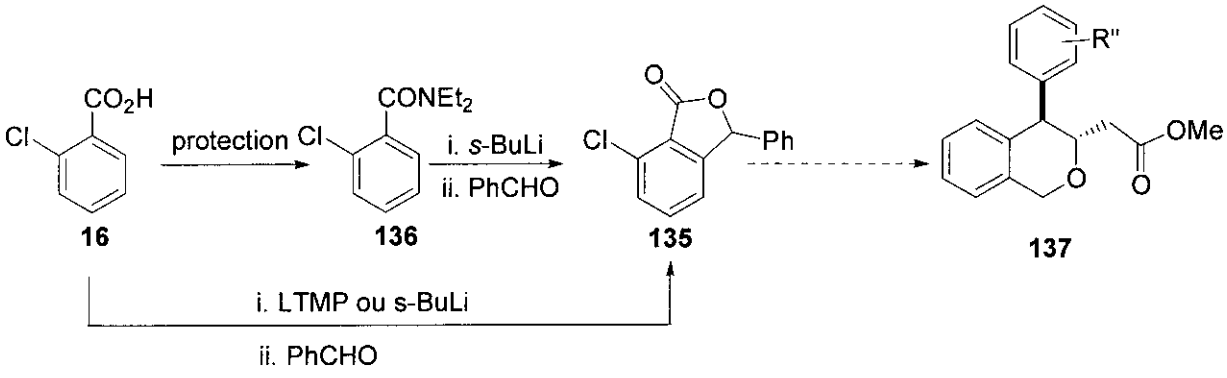
134



135

Les benzo[c]pyranes **137** [46] possédant des propriétés antibiotiques intéressantes peuvent être obtenus (schéma III-14) à partir du phtalide **135**. La fonction acide carboxylique est préalablement transformée en amide secondaire, cependant nous montrons que cette protection n'est pas nécessaire pour effectuer les réactions de métallation.

Schéma III-14



Lorsque le CO_2 est utilisé comme électrophile, le diacide **16h** est obtenu avec un rendement de 65 % (entrée 9). Il est utilisable dans la synthèse de phtalimides, composés favorisant la croissance de différentes plantes telles que les pommes de terre, les tomates, le coton et le tabac entre autre [47].

Les points de fusion du diacide **16h** et de l'hydroxyphtalide **134** sont beaucoup plus élevés que ceux des autres acides. L'OH de la fonction hydroxyphtalide est représenté en IR par une bande forte vers 3500 cm^{-1} alors que cette bande est très

46 Bieniek, A. ; Espsztajn, J. ; Kowolska, J. A. ; Matinowski, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9293.
47 Diehl, R. E. ; Walworth, B. L. US Pat. 3940419, 1977.

faible pour les acides libres. Les liaisons hydrogènes sont beaucoup plus importantes avec le composé **134** nécessitant plus d'énergie pour la fusion du produit. Ceci est confirmé par le point de fusion du phtalide **135** (87-89 °C) où la liaison hydrogène liant les molécules entre elles a complètement disparu.

4. Conclusions et perspectives

Des lithiations compétitives intramoléculaires entre l'acide carboxylique non protégé et les atomes de fluor, de chlore et de brome dans différentes conditions ont été réalisées. Elles ont ainsi permis d'établir un classement suivant leurs capacités à orienter la métallation : (Cl, Br) < CO_2H < F. L'acide 2-fluorobenzoïque est incompatible avec les bases alkyllithiées lorsqu'il est en position 2, cependant il est déprotoné par LTMP à –90 °C en position 3. D'autre part l'acide 2-bromobenzoïque est réduit en présence de LTMP à basse température (-78 °C ou –50 °C).

La déprotonation de l'acide 2-chlorobenzoïque avec du *s*-BuLi / TMEDA (2,2 équiv.) à –78 °C dans le THF anhydre suivie du piégeage par divers électrophiles est une bonne méthode d'accès générale aux acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués.

Il serait intéressant d'utiliser des amines plus encombrées que LTMP [48] et qui auraient donc un pKa plus élevé. La métallation en *ortho* de l'atome de fluor ou en *ortho* de l'atome de brome par de tels systèmes pourraient peut être permettre d'accéder à des acides 2-fluorobenzoïques 3-substitués et 2-bromobenzoïques 6-substitués.

48 Fraser, F. R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3443.

5. Partie Expérimentale

5.1. Protocoles généraux (Tableau III-1 page 100)

5.1.1. Piégeage par l'eau lourde

A une solution de base lithiée (2,2 équiv.) dans du THF anhydre à la température T, est ajouté l'acide 2-halobenzoïque (3,5 mmol) dans du THF anhydre (4 mL). Après agitation pendant un temps t, le mélange est traité par un excès d'eau lourde (17,5 mmol, 0,35 mL). La solution résultante est laissée remonter à température ambiante, et de l'eau (30 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (20 mL), acidifiée par HCl 4M, puis extraite avec de l'éther diéthylique (60 mL). La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour conduire aux différents acides benzoïques.

5.1.2. Piégeage par le chlorure de triméthylsilane : piégeage externe (EQ) :

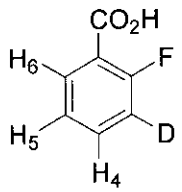
A une solution de base (2,2 équiv.), dans du THF anhydre (10 mL) à la température T, est ajouté goutte à goutte l'acide 2-halobenzoïque (3,5 mmol) dans du THF anhydre (4 mL). Le mélange est ensuite immédiatement piégé par le TMSCl (10,5 mmol, 1,38 mL) et l'agitation est poursuivie 30 min. La température de la solution est laissée remonter à température ambiante, et de l'eau (30 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (20 mL), acidifiée par HCl 4M, puis extraite avec de l'éther diéthylique (60 mL). La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour conduire aux différents acides benzoïques silylés.

5.1.3. Piégeage par le chlorure de triméthylsilane : piégeage interne (ISQ)

A -78 °C, le tétraméthylpipéridure de lithium (7,7 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) est ajouté à une solution contenant l'acide 2-halobenzoïque (3,5 mmol) dissous dans du THF anhydre, et le TMSCl (10,5 mmol, 1,38 mL). La solution est agitée pendant 30 min à –78°C et ensuite la température est laissée remonter à température ambiante. NaOH 2M est ajoutée jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (20 mL), acidifiée par HCl 4M, puis extraite avec de l'éther diéthylique (60 mL). La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour conduire aux différents acides benzoïques silylés.

5.2. Description des acides 2-halodeutéro et 2-halotriméthylsilylbenzoïques

5.2.1. Acide 2-fluoro-3-deutérobenzoïque 3D-14



3D-**14**

Protocole utilisé : piégeage à l'eau lourde.

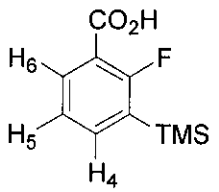
Rdt : 38 % (brut, entrée 4, tableau III-1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,05 (ddd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,6 Hz, J_{H6F} = 6,5 Hz et J_{H6H4} = 1,9 Hz) ; 7,56-7,63 (m, 1H, H_4) ; 7,25 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 7,6 Hz et J_{H4H5} =7,8 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 165,1 (CO_2H) ; 164,1 (d, C arom., J = 255 Hz) ; 134,7 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 131,9 (C arom.) ; 124,4 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 119,4 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 116,7 (m, C arom.).

La position du deutérium en 3 a été confirmée par comparaison des données spectroscopiques avec un composé préparé à partir de l'acide 3-bromo-2-fluorobenzoïque par une réaction d'échange brome-lithium selon la procédure suivante. A –100 °C, le *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 2,2 mmol) est ajouté à une solution d'acide 3-bromo-2-fluorobenzoïque [1] (0,219 g, 1mmol) dissous dans le THF anhydre (10 mL). Après 30 min de réaction, D_2O dans le THF (4 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. La température est remontée à TA et la réaction est traitée suivant les protocoles habituels. Le produit en mélange avec l'acide 2-fluorobenzoïque, n'a pas été purifié (rendement brut 50 %).

5.2.2. Acide 2-fluoro-3-triméthylsilylbenzoïque 3Si-14



3Si-**14**

Protocole utilisé : piégeage interne par le TMSCl (entrée 2, tableau III-1).

Rdt : 74 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 124-127 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,02 (ddd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,6 Hz, J_{H6F} = 6,4 Hz et J_{H6H4} = 1,6 Hz) ; 7,62-7,67 (m, 1H, H_4) ; 7,23 (dd, 1H, H_5, J_{H4H5} = 7,8 Hz et J_{H6H5} = 7,6 Hz) ; 0,36 (s, 9H, TMS).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,3 (CO_2H) ; 167,4 (d, C arom., J = 254 Hz) ; 141,7 (d, C arom., J = 13 Hz) ; 134,8 (C arom.) ; 129,3 (d, C arom., J = 32 Hz) ; 124,7 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 117,6 (d, C arom., J = 12 Hz) ; -0,2 ($SiMe_3$).

1 Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 133.

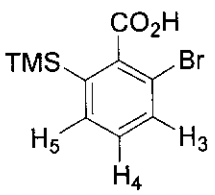
IR (KBr) : 2952 ; 1694 ; 1288 ; 1249 ; 849 ; 756 cm^{-1}

Spectrométrie de masse haute résolution

Masse calculée pour ($C_{10}H_{13}O_2FSi$) : 212,0669

trouvée : 212,0659

5.2.3. Acide 2-bromo-6-triméthylsilylbenzoïque 6Si-110



6Si-**110**

Protocole utilisé : piégeage interne par le TMSCl (entrée 16, tableau 1).

Rdt : 55 % (recristallisation dans l'heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 142-144 °C (litt [2]139-141 °C).

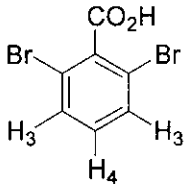
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,61 (dd, 1H, H_3, J_{H3H4} = 8,0 Hz et J_{H3H5} = 1,7 Hz) ; 7,54 (dd, 1H, H_5, J_{H5H4} = 8,0 Hz et J_{H5H3} = 1,7 Hz) ; 7,27 (dd, 1H, H_4, J_{H3H4} = J_{H5H4} = 8,0 Hz) ; 0,37 (s, 9H, TMS).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 175,6 (CO_2H) ; 141,1 (C arom.) ; 139,3 (C arom.) ; 133,7 (C arom.) ; 133,6 (C arom.) ; 130,9 (C arom.) ; 120,1 (C arom.) ; 0,0 (TMS).

La position du groupe triméthylsilyle a été confirmée par la bromation de 6Si-**110** qui a conduit à l'acide 2,6-dibromobenzoïque. Le composé 6Si-**110** (0,969 g, 2,9 mmol) est dissous dans CCl_4 (25 mL) et du brome (1,85 mL, 29 mmol) est ajouté. Le mélange est porté à reflux pendant 2 jours. Après refroidissement, le milieu est traité

2 Phillion, D. P. ; Braccolino, D. S. ; Granetto, M. J. ; Phillips, W. G.; Van Sant, K. A.; Walker, D. M.; Wong, S. C. EP 568231, 1993.

par $Na_2S_2O_3$ 2M jusqu'à décoloration. Le milieu est ensuite traité avec de la soude 2N jusqu'à pH 10, et la phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (2 x 25 mL), acidifiée (pH 2) avec HCl 4M et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 25 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie (cyclohexane/éther diéthylique 99 : 1) et une recristallisation (heptane/AcOEt) ont conduit à l'acide 2,6-dibromobenzoïque **117** avec un rendement de 23 %.



117

Aspect du composé : solide blanc.

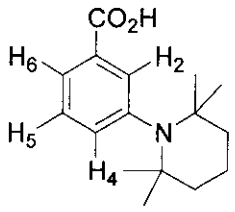
Pf : 146,5-149,5 °C (litt [3]141-144 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,57 (d, 2H, H_3, J_{H3H4} = 8,2 Hz) ; 7,17 (t, 1H, H_4, J_{H3H4} = 8,2 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,4 (CO_2H) ; 136,8 (C arom.) ; 131,9 (C arom.) ; 131,7 (C arom.) ; 119,5 (C arom.).

5.3. Sous-produits isolés dans les différentes réactions de métallation

5.3.1. Acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpiperidyl)benzoïque 79



79

Ce sous-produit a été isolé dans la phase aqueuse après chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2/Et_2O 95:5). Description complète page 93.

3 Mongin, F. ; Marzi, E. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *14*, 2771.

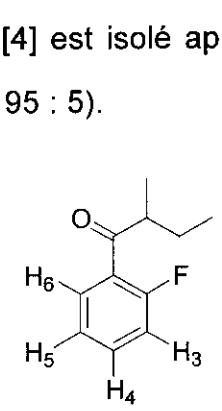
Rdt : 22 % (entrée 1 dans le tableau III-1).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 168-169 °C.

5.3.2. Acide 2-*s*-butylbenzoïque 15 et 1-(2-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one 113

A –78 °C, l'acide 2-fluorobenzoïque (3,5 mmol), dans du THF anhydre (5 mL), est ajouté goutte-à-goutte à du *s*-BuLi (2,2 équiv.) et à du THF (10 mL). Le mélange est traité immédiatement avec du chlorure de triméthylsilane (10,5 mmol, 1,38 mL), et agité pendant 30 min à –78 °C. La température du milieu est remontée à TA, et de l'eau (30 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est séparée et lavée par de l'éther diéthylique (20 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95 : 5) conduisant à **113**. La phase aqueuse est acidifiée avec HCl 4M (pH 2) et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 25 mL). Cette nouvelle phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'acide benzoïque **15** [4] est isolé après chromatographie sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle 95 : 5).



113

Rdt : 11% (entrée 7 dans le tableau III-1).

Aspect du composé : huile incolore.

4 Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,76 (ddd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,9 Hz, J_{H6F} = 6,8 Hz et J_{H6H4} = 2,0 Hz) ; 7,46-7,52 (m, 1H, H_4) ; 7,22 (ddd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 7,9 Hz et J_{H3H5} = 1,2 Hz) ; 7,11 (ddd, 1H, H_3, J_{H3F} = 11,2 Hz, J_{H3H4} = 7,8 Hz et J_{H3H5} = 1,2 Hz) ; 3,25-3,32 (m, 1H, CH) ; 1,42-1,89 (m, 2H, CH_2) ; 1,18 (d, 3H, CH_3, J = 6,9 Hz) ; 0,92 (t, 3H, CH_3, J = 7,4 Hz).

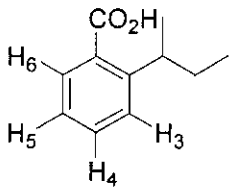
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 202,5 (CO) ; 160,1 (d, C arom., J = 251 Hz) ; 138,2 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 129,7 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 125,4 (C arom.) ; 123,8 (d, C arom., J = 2 Hz) ; 123,4 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 115,5 (d, C arom., J = 24 Hz) ; 45,8 (d, CH, J = 6 Hz) ; 25,1 (CH_2) ; 14,7 (CH_3) ; 10,6 (CH_3).

IR (KBr) : 2970 ; 1685 ; 1609 ; 1451 ; 755 cm^{-1}.

Spectrométrie de masse haute résolution

Masse calculée pour ($C_{11}H_{13}FO$) : 180,0950

trouvée : 180,0941



15

Rdt : 30% (entrée 7 dans le tableau III-1).

Aspect du composé : huile incolore.

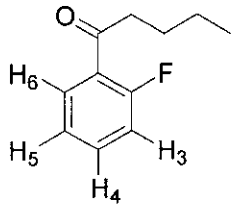
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,92 (dd, 1H, H_6 J_{H6H5} = 7,9 Hz et J_{H6H4} = 1,5 Hz) ; 7,51 (ddd, 1H, H_5, J_{H5H6} = 7,9 Hz, J_{H5H4} = 7,6 Hz et J_{H5H3} = 1,2 Hz) ; 7,41 (dd, 1H, H_3, J_{H3H4} = 7,8 Hz et J_{H3H5} = 1,2 Hz) ; 7,28 (ddd, 1H, H_4, J_{H3H4} = 7,8 Hz, J_{H4H5} = 7,6 Hz et J_{H4H6} = 1,5 Hz) ; 3,64-3,77 (m, 1H,

CH) ; 1,55-1,75 (m, 2H, CH_2) ; 1,29 (d, 3H, CH_3, J = 7,3 Hz) ; 0,89 (t, 3H, CH_3, J = 7,3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 174,2 (CO_2H) ; 149,8 (C arom.) ; 132,6 (C arom.) ; 130,1 (C arom.) ; 126,8 (C arom.) ; 129,1 (C arom.) ; 125,4 (C arom.) ; 36,1 (CH) ; 31,1 (CH_2) ; 21,8 (CH_3) ; 12,1 (CH_3).

5.3.3. 1-(2-fluorophényl)-pentan-1-one 112

A une solution de *n*-BuLi (2,2 équiv.) dans du THF anhydre (10 mL) à –78 °C, est ajouté l'acide 2-fluorobenzoïque (3,5 mmol) goutte-à-goutte dans du THF (4 mL). Le chlorure de triméthylsilane (10,5 mmol, 1,3 mL) est ajouté immédiatement, et le milieu réactionnel est agité 30 min. supplémentaires à –78 °C. La température de la solution résultante est ramenée à TA, et de l'eau (30mL) est ajoutée. La phase aqueuse est séparée et lavée par de l'éther diéthylique (20 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par distillation au four boule à boule conduisant à **112**.



112

Rdt : 38% (entrée 8 dans le tableau III-1).

Aspect du composé : huile incolore.

Eb$_{0,1\ mm\ de\ Hg}$ = 90 °C.

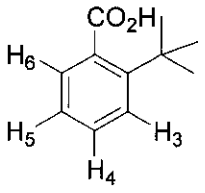
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,84 (ddd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 7,4 Hz, J_{H6F} = 5,8 Hz et J_{H6H4} = 1,5 Hz) ; 7,46-7,52 (m, 1H, H_4) ; 7,21 (ddd, 1H, H_5, J_{H6H5} = J_{H4H5} = 7,4 Hz et J_{H5H3} = 1,1 Hz) ; 7,11 (ddd, 1H, H_3, J_{H3F} = 11,4 Hz, J_{H3H4} = 8,3 Hz et J_{H3H5} = 1,1 Hz) ; 2,76-3,06 (m, 2H, CH_2) ; 1,66-1,74 (m, 2H, CH_2) ; 1,34-1,44 (m, 2H, CH_2) ; 0,94 (t, 3H, CH_3, J = 7,4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 198,9 (d, CO, J = 4 Hz) ; 161,7 (d, C arom., J = 252 Hz) ; 134,1 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 130,5 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 124,7 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 116,2 (d, C arom., J = 19 Hz) ; 116,2 (d, C arom., J = 24 Hz) ; 43,2 (CH_2) ; 26,0 (CH_2) ; 22,5 (CH_2) ; 13,9 (CH_3).

IR (KBr) : 2975 ; 1727 ; 1463 ; 758 cm^{-1}.

5.3.4. Acide 2-*t*-butylbenzoïque 111 et 1-(2-fluorophényl)-2,2-diméthylpropan-1-one 114

L'acide benzoïque **111** [5] et la cétone **114** sont obtenus comme l'acide **15** et la cétone **113**.



111

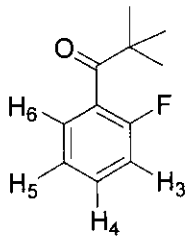
Rdt : 51% (entrée 9 dans le tableau 1).

Aspect du composé : huile incolore.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,49-7,52 (m, 2H, H_6 et H_3) ; 7,40 (dd, 1H, H_4, J_{H4H3} = 7,5 Hz et J_{H4H5} = 7,4 Hz) ; 7,27 (dd, H_5, J_{H4H5} = J_{H6H5} = 7,5 Hz) ; 1,48 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 178,4 (CO_2H) ; 148,2 (C arom.) ; 131,7 (C arom.) ; 130,5 (C arom.) ; 129,1 (C arom.) ; 127,1 (C arom.) ; 125,5 (C arom.) ; 45,2 ; 26,0.

5 Hojo, M. ; Utaka, M. ; Yoshida, Z. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2713.



114

Rdt : 10% (entrée 9 dans le tableau III-1).

Aspect du composé : huile incolore.

Eb$_{0,1\ mm\ de\ Hg}$ = 85 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,34-7,40 (m, 1H, H_6) ; 7,14-7,20 (m, 2H, H_5 et H_4) ; 7,06 (dd, 1H, H_3, J_{H3F} = 9,5 Hz et J_{H3H4} = 7,5 Hz) ; 1,29 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 209,7 (CO) ; 157,1 (d, C arom., J = 245 Hz) ; 131,0 (C arom., J = 8 Hz) ; 129,2 (d, C arom., J = 19 Hz) ; 127,9 (d, C arom., J = 4 Hz) ; 124,0 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 116,1 (d, C arom., J = 22 Hz) ; 45,2 (Cq) ; 26,7 (CH_3).

IR (KBr) : 2948 ; 1727 ; 1250 ; 760 cm^{-1}.

Spectrométrie de masse haute résolution

Masse calculée pour ($C_{11}H_{13}FO$) :	180,0950
trouvée :	180,0941

5.4. Cinétique de piégeage entre s-BuLi, s-BuLi/TMEDA et le TMSCl

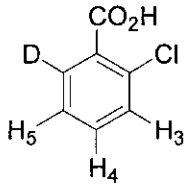
Le chlorure de triméthylsilane (1,3 mL, 10 mmol) est ajouté à une solution refroidie de THF (15 mL) contenant du *s*-BuLi (10 mmol) et du undécane (utilisé comme référence interne pour l'analyse CPG) à –85 °C. Après 5, 15, 45 min, des prélèvements (5 mL de solution) sont faits et ajoutés à du benzaldéhyde en excès. Après hydrolyse, le mélange brut est analysé par CPG (DB-5, 30 m, 80 °C→ 200 °C à un taux de 10 °C/min). Le 2-méthyl-1-phényl-butan-1-ol n'a pas été détecté dans

ces conditions, indiquant que la réaction de *s*-BuLi et *s*-BuLi/TMEDA avec TMSCl est rapide dans ces conditions (t<5 min).

5.5. Synthèses des acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués Mode opératoire général (tableau III-2 page 117)

À une solution de butyllithium secondaire (5,9 mL, 7,7 mmol), sous argon, dans le THF (10 mL) est ajoutée la TMEDA (1,3 mL, 7,7 mmol) à –78°C. L'acide 2-chlorobenzoïque **16** (0,548 g, 3,5 mmol) dans le THF (5 mL) est ajouté goutte à goutte à la solution à –78°C. La solution est agitée pendant 30 min puis l'électrophile (5 équiv, 17,5 mmol) dans du THF (5 mL) est ajouté. La température est laissée remonter à température ambiante, et de l'eau (15 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (15 mL), et est ensuite acidifiée par HCl 6N jusqu'à pH 2. Après extraction avec de l'éther diéthylique (3 x 15 mL), la phase organique est séchée par $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé.

5.5.1. Acide 2-chloro-6-deuteriébenzoïque 6D-16



6D-**16**

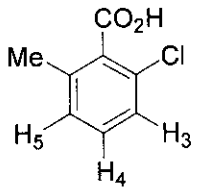
L'électrophile utilisé est l'eau lourde.

Rdt : 85 % (brut).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,46-7,56 (m, 2H, H_3 et H_4) ; 7,32-7,40 (m, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 171,0 (CO_2H) ; 134,8 (C arom.) ; 133,6 (C arom.) ; 132,2 (t, C arom., J = 25 Hz) ; 131,5 (C arom.) ; 128,3 (C arom.) ; 126,6 (C arom.).

5.5.2. Acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque 16a



16a

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rdt : 65 %.

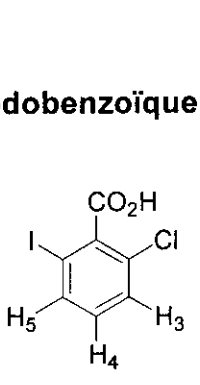
Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 99-101 °C (litt [6] 100-102 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,25-7,68 (m, 2H, H_3 et H_4) ; 7,12-7,17 (m, 1H, H_5) ; 2,45 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 173,2 (CO_2H) ; 137,1 (C arom.) ; 132,5 (C arom.) ; 131,6 (C arom.) ; 130,7 (C arom.) ; 128,6 (C arom.) ; 127,0 (C arom.) ; 19,8 (CH_3).

5.5.3. Acide 2-chloro-6-iodobenzoïque 16b



16b

L'électrophile utilisé est l'iode.

Rdt : 53 %.

Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 147-149°C (litt [7] 152-154 °C).

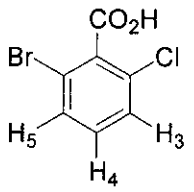
6 Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.
7 Pelz, K. ; Ernest, I. ; Adlerova, E. ; Metysova, J. ; Protiva, M. *Coll. Cze. Chem. Com.* **1968**, *33*, 1852.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,76 (d, 1H, H_5, J_{H5H4} = 8,4 Hz) ; 7,42 (d, 1H, H_3, J_{H3H4} = 8,1 Hz) ; 7,08 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 8,4 Hz et J_{H3H4} = 8,1 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 172,0 (CO_2H) ; 138,7 (C arom.) ; 137,5 (C arom.) ; 131,8 (C arom.) ; 130,8 (C arom.) ; 129,2 (C arom.) ; 91,5 (C arom.) .

IR (KBr) : 1704 ; 1426 ; 1281 ; 773 cm^{-1}.

5.5.4. Acide 2-bromo-6-chlorobenzoïque 16c



16c

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

Rdt : 56 %.

Aspect du composé : solide blanc.

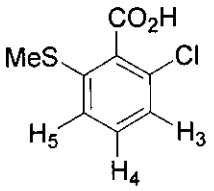
Pf : 145-147 °C (litt [8]144-146 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,65 (dd, 1H, H_5, J_{H5H4} = 7,8 Hz et J_{H5H3} = 1,3 Hz) ; 7,52 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = J_{H3H4} = 7,8 Hz) ; 7,42 (dd, 1H, H_5 J_{H3H4} = 7,8 Hz et J_{H5H3} = 1,3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 167,2 (CO_2H) ; 138,4 (C arom.) ; 133,4 (C arom.) ; 133,1 (C arom.) ; 132,6 (C arom.) ; 130,4 (C arom.) ; 120,7 (C arom.).

8 Doyle, E. P. ; Nayle, J. H. C. ; Waddington, H. R. J. ; Hanson, J. C. ; Thomas, G. R. *J. Chem. Soc.* **1963**, 497.

5.5.5. Acide 2-chloro-6-méthylthiobenzoïque 16d



16d

L'électrophile utilisé est le diméthyldisulfure.

Rdt : 69 %.

Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 134-136°C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,24-7,35 (m, 3H, H_3, H_4 et H_5) ; 2,50 (s, 3H, CH_3).

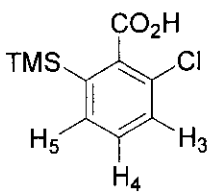
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,7 (CO_2H) ; 138,1 (C arom.) ; 133,0 (C arom.) ; 131,2 (C arom.) ; 130,9 (C arom.) ; 126,9 (C arom.) ; 126,6 (C arom.) ; 17,7 (CH_3).

IR (KBr) : 1693 ; 1290 ; 763 cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_8H_7O_2ClS$

Calc.	%	C	47,41	H	3,48
Trouvé	%	C	47,45	H	3,57

5.5.6. Acide 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïque 16e



16e

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle.

Rdt : 76 %.

Aspect du composé : solide blanc.

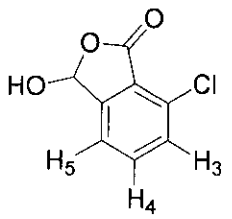
Pf : 132-134 °C (litt [9] 129-131 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,49 (dd, 1H, H_5, J_{H5H4} = 7,9 Hz et J_{H5H3} = 1,6 Hz) ; 7,43 (dd, 1H, H_3, J_{H3H4} = 7,7 Hz et J_{H5H3} = 1,6 Hz) ; 7,36 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 7,9 Hz et J_{H3H4} = 7,7 Hz) ; 0,35 (s, 9H, TMS).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 174,8 (CO_2H) ; 140,8 (C arom.) ; 136,9 (C arom.) ; 132,8 (C arom.) ; 131,2 (C arom.) ; 130,5 (C arom.) ; 130,2 (C arom.) ; -0,3 (TMS).

IR (KBr) : 2951 ; 1694 ; 1287 ; 850 ; 756 cm^{-1}.

5.5.7. 7-chloro-3-hydroxy-*3H*-isobenzofuran-1-one 134



134

L'électrophile utilisé est le N,N-diméthylformamide.

Rdt : 52 %.

Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 182-184 °C (litt [10] 174-176 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,60-7,82 (m, 3H, H_3, H_4 et H_5) ; 7,10-7,15 (s, 1H, CH) ; 6,65-6,70 (m, 1H, OH).

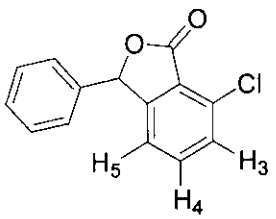
9 Graneto, M. J. ; Phillips, W. G. ; Van Sant, K. A. ; Walker, D. M. ; Wong, S. C. Eur. Pat. 538231, 1992.

10 Houblion, J. A. ; Miles, J. A. ; Paton, J. A. *Org. Pre. Proc. Int.* **1979**, *11*, 27.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 165,8 (CO) ; 150,7 (C arom.) ; 136,4 (C arom.) ; 132,4 (C arom.) ; 132,2 (C arom.) ; 124,3 (C arom.) ; 123,2 (C arom.) ; 97,1 (CH).

IR (KBr) : 1732 ; 1082 ; 907 ; 747 cm^{-1}.

5.5.8. 7-chloro-3-phényl-*3H*-isobenzofuran-1-one 135



135

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde.

Rdt : 60 %.

Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 87-89 °C (litt [11] 88 °C).

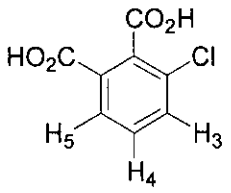
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,56 (dd, 1H, H_4, J_{H4H5} = 8,0 Hz et J_{H4H3} = 7,9 Hz) ; 7,48 (d, 1H, H_3, J_{H4H3} = 7,9 Hz) ; 7,36-7,42 (m, 3H) ; 7,24-7,30 (m, 2H) ; 7,21 (d, 1H, J = 7,6 Hz) ; 6,33 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 167,4 (CO); 152,0 (C arom.) ; 135,9 (C arom.) ; 135,3 (C arom.) ; 133,2 (C arom.) ; 130,7 (C arom.) ; 129,5 (C arom.) ; 129,1 (C arom.) ; 126,9 (C arom.) ; 122,2 (C arom.) ; 121,4 (C arom.) ; 81,3 (CH).

IR (KBr) : 1751 ; 1464 ; 1081 ; 965 ; 699 cm^{-1}.

11 Fouche, J. C. Fr. Pat. 6060, 1968.

5.5.9. Acide 3-chlorophtalique 16h



16h

L'électrophile utilisé est le dioxyde de carbone (carboglace pilée).

Rdt : 76 %.

Aspect du composé : solide blanc.

Pf : 184-186 °C (litt [12] 186 °C).

RMN ^{1}H (Acétone d_6) δ ppm : 8,01 (d, 1H, H_5, J_{H5H4} = 8,0 Hz) ; 7,74 (d, 1H, H_3, J_{H3H4} = 7,8 Hz) ; 7,58 (dd, 1H, H_4, J_{H5H4} = 8,0 Hz et J_{H3H4} = 7,8 Hz).

RMN ^{13}C (Acétone d_6) δ ppm : 167,2 (CO_2H) ; 165,9 (CO_2H) ; 136,9 (C arom.) ; 134,4 (C arom.) ; 131,6 (C arom.) ; 131,1 (C arom.) ; 130,6 (C arom.) ; 129,6 (C arom.) .

IR (KBr) : 1698 ; 1293 ; 922 ; 763 cm^{-1}.

12 Neumann, R. ; Scheuer, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5004.

Chapitre IV

Ortho lithiation des acides 4-halobenzoïques par les bases lithiées. Compétitions intramoléculaires

1. Introduction

L'étude des systèmes *ortho* et *méta* halobenzoïques nous a permis de montrer les différences de réactivité et de stabilité existant entre ces deux isomères. Qu'en est-il pour le système *para* halobenzoïque ?

Il existe sur ces molécules, deux sites de métallation possibles : un en *ortho* de l'acide carboxylique et l'autre en *ortho* de l'atome d'halogène. L'étude bibliographique montre que les DMG équivalents synthétiques de la fonction carbonyle qui complexent fortement les bases alkyllithiées orientent la métallation en leur position adjacente quel que soit l'atome d'halogène présent. Dans la littérature, aucun exemple de déprotonation de ces systèmes par LTMP n'est mentionné.

Après un bref rappel sur les réactions de lithiations dans lesquelles interviennent des réactions de compétition intramoléculaires entre un atome d'halogène et un DMG, nous développons une étude détaillée sur la métallation des acides benzoïques substitués en *para* par un atome d'halogène. Des réactions avec les bases alkylithiées et avec le LTMP ont été réalisées afin de déterminer si un changement de base pouvait être à l'origine d'une sélectivité optionnelle de site différente.

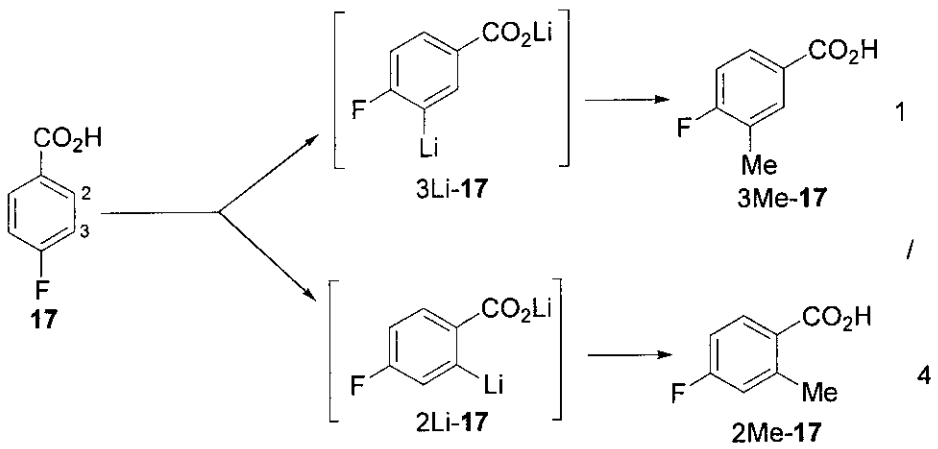
Il n'existe pas de méthodes générales pour accéder aux acides 4-halobenzoïques 3-substitués bien que ces intermédiaires soient utilisés dans la synthèse de composés présentant des propriétés intéressantes. À partir des conditions d'optimisation, la première voie d'accès générale aux acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués est présentée.

2. *Réactions de compétition intramoléculaire d'arènes 1,4-disubstitués en présence d'alkyllithiens. Littérature*

Des études de compétition intramoléculaire en présence d'alkylithiens ont été effectuées sur l'acide benzoïque substitué en position 4 par un atome de fluor et par des groupements méthoxy et amide tertiaire [1] (voir chapitre I page 16).

Avec *s*-BuLi / TMEDA à –90 °C dans le THF, l'acide 4-méthoxybenzoïque est déprotoné uniquement en *ortho* de la fonction acide carboxylique alors que l'acide N,N-diéthylphtalamique est métallé en position *ortho* de la fonction amide. La métallation de l'acide 4-fluorobenzoïque **17** (schéma IV-1) n'est pas régiosélective et conduit à l'acide 4-fluoro-2-méthylbenzoïque 2Me-**17** en mélange avec l'acide 4-fluoro-3-méthylbenzoïque 3Me-**17** dans un rapport 4 / 1 après piégeage des dianions par l'iodométhane.

Schéma IV-1



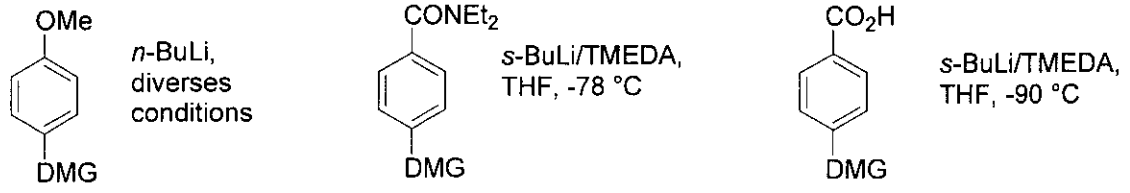
Des études de compétition intramoléculaire avec des bases lithiées ont été réalisées en présence d'autres fonctions donnant une idée globale sur le pouvoir orienteur de différentes fonctions.

Slocum et Jennings [2] ont métallé l'anisole substitué par diverses fonctions en *para* du méthoxy par du *n*-BuLi. À partir des données expérimentales, ils ont suggéré

1 a) Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4042. b) Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.
2 Slocum, D. W. ; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653.

l'ordre indiqué dans la figure IV-1. Ils n'ont pas constaté de métallation en *ortho* de l'atome de fluor, cependant il est connu que l'*ortho* lithiofluorobenzène se décompose en benzyne [3] à –50°C. La formation de benzyne est donc fortement probable, et les capacités à orienter la lithiation de l'atome de fluor sont difficilement comparables à celles du méthoxy. Beak et Brown [4] ont axé leur étude sur le N,N-diéthylamide comme fonction de base et l'ont comparé aux autres fonctions en présence de *s*-BuLi / TMEDA à –78 °C (figure IV-1). Ils ont conclu que la fonction amide est un meilleur groupement orienteur que ne le sont les groupements oxazolinyle, amine benzylique, méthoxy ou bien que l'atome de chlore. Enfin, il a été montré au laboratoire que l'atome de fluor était un moins bon groupement orienteur que la fonction acide carboxylique.

Figure IV-1



SO_2NR_2 , CON^-R > OMe > F, CF_3	CON^-R > oxazolinyle > CH_2NR_2, OMe, Cl	$CONEt_2$ > CO_2H > F > OMe
Slocum et Jennings	Beak et Brown	Mortier et Coll.

Les conditions opératoires et les substituants étant différents dans chacune des expériences, il est difficile de classer les différents DMG. Cependant, ces résultats donnent de bonnes indications sur les capacités des DMG à orienter la métallation dans le cas de stratégie de synthèse.

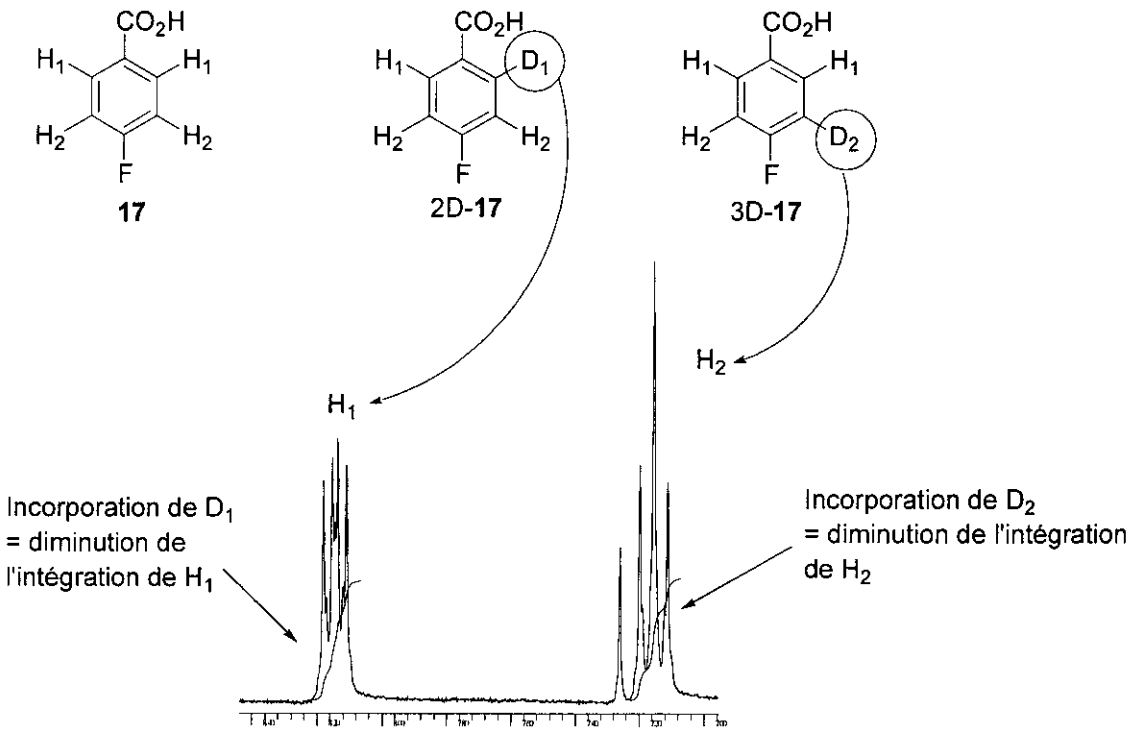
3 Caster, K. C.; Keck, C. G.; Walls, R. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2932.
4 Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4463.

3. Étude de la régiosélectivité de la déprotonation des acides 4-halobenzoïques en présence de bases lithiées

La déprotonation des acides 4-halobenzoïques a été réalisée dans différentes conditions afin de métaller en *ortho* de la fonction acide carboxylique ou bien en *ortho* de l'atome d'halogène.

Les essais sont réalisés en faisant varier différents paramètres : nature de la base, quantité de base, température à laquelle se déroule la réaction et temps de contact avec la base. L'électrophile utilisé pour piéger l'anion dans ces différentes réactions est l'iodométhane. D_2O n'a pas été choisi comme nous l'avions fait dans les deux autres études. Les molécules sont symétriques, et dans le cas de déprotonation non régiosélective comme observée avec l'acide 4-fluorobenzoïque **17** (schéma IV-1), nous n'avons pas les moyens de discerner quantitativement les deux régioisomères. L'incorporation du deutérium issu de l'eau lourde est constatée sur le spectre RMN du proton par une diminution de l'intégration du signal du proton échangé. Lorsque le proton est remplacé quantitativement, le signal disparaît complètement. L'influence du deutérium sur les protons environnants est très faible, et le couplage avec le ^{13}C est difficilement visible en RMN du ^{13}C. Donc, la diminution des intégrations correspondant à H_1 et H_2 ne permet pas d'estimer la quantité de déprotonation si il n'y a plus de pics de référence (figure IV-2). Il faudrait ajouter une référence interne au tube RMN afin de quantifier les protons présents.

Figure IV-2



Spectre RMN ^1H de l'acide 4-fluorobenzoïque dans le $CDCl_3$

L'eau lourde a donc été remplacée par l'iodométhane. Les protocoles utilisés sont similaires à ceux décrits dans les chapitres II et III. L'acide 4-halobenzoïque (3,5 mmol) dissous dans du THF anhydre (5 mL) est ajouté à la base (2,2 équiv.) déjà présente dans le milieu dans du THF (15 mL) à une température T (°C). Le milieu réactionnel est agité pendant un temps t (h) et l'iodométhane (3 équiv.) dans du THF (4 mL) est ajouté au goutte-à-goutte. La température du milieu est ensuite remontée à température ambiante et la réaction est traitée suivant le protocole de la partie expérimentale page 169. L'analyse spectroscopique RMN ^1H montre la présence du produit de départ, et de différents isomères méthylés et éthylés (l'origine des produits éthylés est expliquée partie 3-1-2). La détermination des structures est faite par comparaison à des produits purs. Le rendement brut est calculé par rapport aux intégrations des protons sur le spectre RMN du proton et par rapport à la masse brute récupérée.

La masse brute peut être définie de la façon suivante :

Équation 1 : mb = n(x) x M(x) + n(y) x M(y) (où mb est la masse brute, x et y les deux seuls composés présents sur le spectre RMN du proton, n est la quantité de matière et M la masse molaire).

Le rapport des quantités de matières est égal au rapport des intégrations des différents protons en jeu sur le spectre RMN du ^1H.

Équation 2 : n(x) / n(y) = Int(x) / Int(y) ⇔ n(x) = n(y) x (Int(x) / Int(y)) (Int : intégration des signaux sur le spectre RMN du proton avec le logiciel MESTRE).

n(x) est injecté dans l'équation 1.

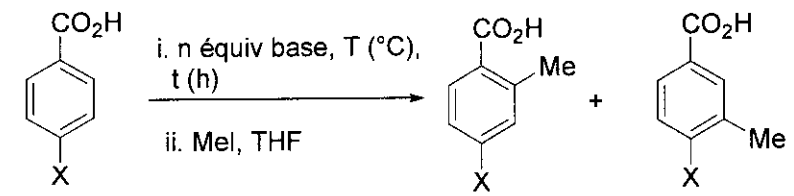
n(y) = mb / [(M(x) x Int(x) / Int(y)) + M(y)]

d'où le rendement brut de y : Rdt = n(y) / n (ou n est le nombre de mole d'acide de départ engagé).

Et le rendement brut de x : Rdt = (n – n(y)) / n

Tous les résultats sont regroupés dans le tableau IV-1.

Tableau IV-1. Optimisation des conditions de déprotonation des acides 4-halobenzoïques, piégeage par l'iodométhane.



17 X = F
138 X = Cl
139 X = Br

2Me-**17**
2Me-**138**
2Me-**139**

3Me-**17**
3Me-**138**
3Me-**139**

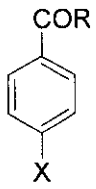
entrée	X	Base	n équiv.[a]	T[b] (°C)	t[c] (h)	Acide de départ[d] (%)	2Me-XX (%)[e]	3Me-XX (%)[e]	Autres (%)[f]
1	F	LTMP	2,2	-78	4	47	0	40	12(3Et-**17**)[e]
2	F[h]	LTMP	2,2	-78	4	54	0	38	3(3Et-**17**)[e]
3	F	LTMP	2,2	-50	1	36	0	50	9(3Et-**17**)[e]
4	F	LTMP	6	-50	2	11	0	80	5(3Et-**17**)[e]

Tableau IV-1 (suite)

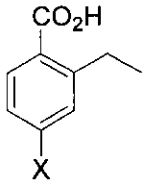
entrée	X	Base	N équiv.[a]	T[b] (°C)	t[c] (h)	Acide de départ[d] (%)	2Me-XX (%)[e]	3Me-XX (%)[e]	Autres (%)[f]
5	F	*t*-BuLi	2.2	-90	2	54	32	2	3(**140**)[g]
6	F	*t*-BuLi	5	-90	2	13	51	5	14(**140**)[g]
7	F	*t*-BuLi	2,2	-78	2	17	40	24	15(**140**)[g]
8	F	*s*-BuLi/TMEDA	2,2	-78	0,5	13	65	12	6(**141**)[g]
9	F	*s*-BuLi	2,2	-78	0,5	1	71	20	4(**141**)[g]
10	F	*s*-BuLi	2,2	-100	0,5	20	56	22	1(**141**)[g]
11	F	*s*-BuLi	2,2	-78→-50	3	0	60	25	9(**141**)[g]
12	F	*s*-BuLi	2,2	-78	0	30	51	12	4(**141**)[g]
13	Cl	LTMP	2,2	-78	4	63	7	9	21(2Et-**138**)[e]
14	Cl[h]	LTMP	2,2	-78	4	70	10	5	11(2Et-**138**)[e]
15	Cl	LTMP	2,2	-50	4	62	<1	3	6(2Et-**138**) 8(**79**) 6(**80**)
16	Cl	*s*-BuLi/TMEDA	2,2	-78	0,5	18	73	2	5(**143**)[g]
17	Cl	*s*-BuLi	2,2	-78	0,5	9	69	8	8 (**143**)[e]
18	Cl	*s*-BuLi	2,2	-100	0,5	31	64	0	3 (**143**)
19	Cl	*t*-BuLi	2,2	-90	2	37	52	<1	6(**142**)[g]
20	Br	LTMP	2,2	-78	4	60	7	0	25(2Et-**139**)[e]
21	Br[h]	LTMP	2,2	-78	4	57	12	0	22(2Et-**139**)[e]
22	Br	LTMP	2,2	-50	2	56	<2	0	15(**79**)[g], 12(**80**)[g], 5(2Et-**139**)[e]

a) nombre d'équivalents de base par rapport à l'acide 4-halobenzoïque de départ (**17**, **138**, **139**). b) Température à laquelle se déroule la réaction. c) Temps de contact entre l'acide de départ (**17**, **138**, **139**) et la base dans le milieu. d) Pourcentage calculé à partir du spectre RMN du proton. e) rendement brut calculé à partir du spectre RMN. Les spectres RMN ^{1}H des différents produits sont comparés avec des spectres RMN d'échantillons authentiques. f) Autres produits présents. g) Rendements de produits isolés. h) l'anion est additionné par canule à l'iodométhane dans le THF à la température T (°C) indiquée dans le tableau.

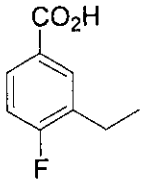
Figure IV-3



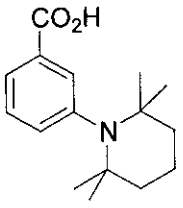
140 X = F, R = *t*-Bu
141 X = F, R = *s*-Bu
142 X = Cl, R = *t*-Bu
143 X = Cl, R = *s*-Bu



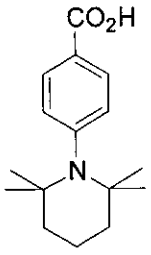
2Et-**138** X = Cl
2Et-**139** X = Br



3Et-**17**



79



80

3.1 Métallation des acides 4-fluoro, 4-chloro et 4-bromobenzoïques en présence de LTMP

3.1.1 Régiosélectivité de la métallation

Lorsque les acides **17**, **138** et **139** sont déprotonés par LTMP à -78 °C (entrées 1, 13 et 20), la métallation des acides 4-fluorobenzoïque **17** et 4-bromobenzoïque **139** est régiosélective. L'électronégativité de l'atome de fluor oriente la métallation de l'acide 4-fluorobenzoïque **17** en position 3 (40 %, entrée 1) contrairement à l'acide 4-bromobenzoïque **139**, pour lequel la déprotonation a lieu en *ortho* de l'acide carboxylique (7 %, entrée 20). La formation des isomères 4-chloro-2-méthylbenzoïques 2Me-**138** (7 %) et 4-chloro-3-méthylbenzoïques 3Me-**138** (9 %, entrée 13) montre que les protons en *ortho* de l'acide carboxylique possèdent une acidité comparable aux protons en *ortho* de l'atome d'halogène. Les déprotonations ne sont pas complètes, puisque dans chacun des cas, il reste du produit de départ (54 % avec l'acide 4-fluorobenzoïque, 63 et 60 % avec les acides 4-chloro et 4-bromobenzoïques respectivement, entrées 1, 13 et 20). Par ailleurs, les acides benzoïques éthylés 3Et-**17**, 2Et-**138** et 2Et-**139** sont formés comme sous-produits dans la réaction. Ils résultent de la déprotonation des acides méthylés correspondants. La déprotonation des chaînes latérales est connue dans la littérature, le mécanisme de déprotonation étant similaire aux réactions d'*ortho*

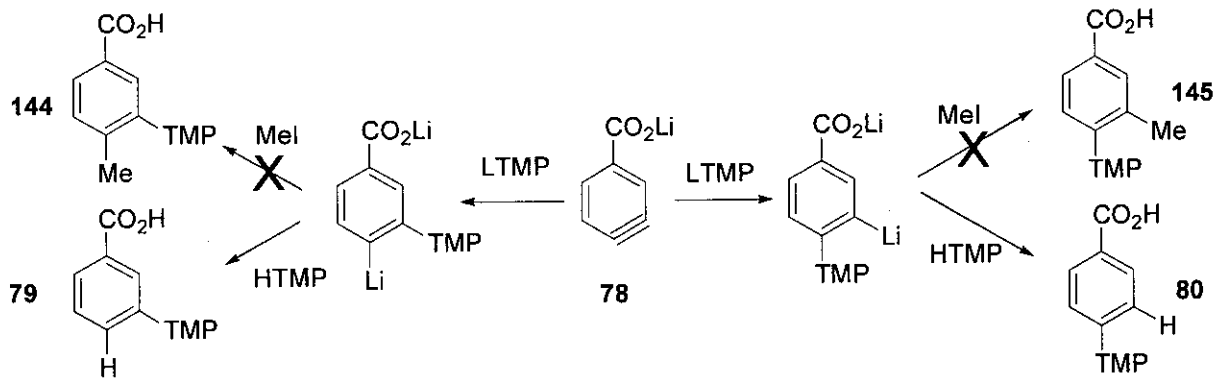
lithiation [5]. Le mécanisme de formation de ces sous-produits est explicité partie 3-1-2 page 151.

Les réactions entre les acides benzoïques **17**, **138**, **139** et le LTMP sont régies par des équilibres. Afin de déplacer ces équilibres dans le sens de formation des dérivés lithiés 2Li-**17**, 3Li-**138** et 3Li-**139**, la température (entrées 3, 15 et 22) et le nombre d'équivalents de base (entrée 4) ont été augmentés. Le temps de contact entre les acides benzoïques **17**, **138**, **139** et la base a également été allongé (entrée 4). Avec 6 équivalents de LTMP, 80 % d'acide 4-fluoro-3-méthylbenzoïque 3Me-**17** est formé (85 % de lithiation, entrée 4). Huisgen [6] a montré qu'une quantité élevée d'amidure de lithium pouvait être responsable de la formation de benzyne, or dans le cas étudié, le lithien intermédiaire est très stable, même exposé à 6 équivalents de LTMP.

A –50 °C, avec 2,2 équiv. de LTMP, les acides 2Me-**138** et 2Me-**139** sont formés en faibles quantités. Dans la phase aqueuse, les amines **79** et **80** ont été isolées (entrées 15 et 22). Elles proviennent de l'addition de LTMP aux benzynes qui sont formés à partir de 3Li-**138** et 3Li-**139** par perte de LiX (X = Cl ou Br). Nous avons indiqué dans les chapitres II et III que les composés **79** et **80** sont piégés par des protons présents dans le milieu (vraisemblablement HTMP). Dans le cas étudié, aucun produit **144** ou **145** (schéma IV-2) possédant un méthyle sur sa structure n'a été détecté confirmant le piégeage probable de 3Li-**80** et 4Li-**79** par HTMP.

5 Clark, R. D. ; Jahangir A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1.
6 Huisgen, R. ; Sauer, J. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 91.

Schéma IV-2



À partir de l'acide 4-chlorobenzoïque **138**, une faible quantité de 3Me-**138** a été formée, 3Li-**138** s'avère donc plus stable que 3Li-**139** puisque 3Me-**139** n'a pas été formé.

3.1.2 Mécanisme de formation du groupement éthyle

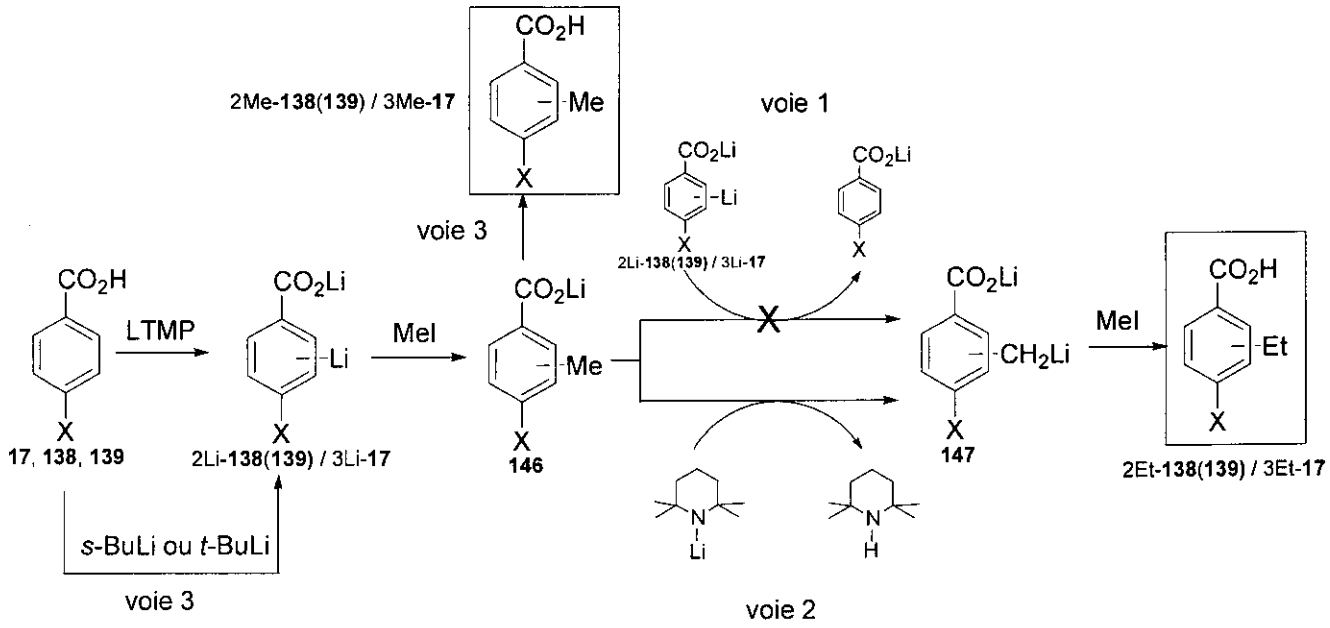
Lors du piégeage du milieu par l'iodométhane, des produits méthylés ainsi que des produits éthylés sont isolés. La formation du groupement éthyle peut provenir de deux voies possibles (schéma IV-3).

Tout d'abord selon la voie 1, les produits 3Li-**17** ou 2Li-**138**(**139**) et **146** sont présents dans le milieu. Les composés intermédiaires 3Li-**17** ou 2Li-**138**(**139**) s'isomérisent sous une forme thermodynamiquement plus stable et conduisent aux anions benzyliques **147** [7]. Le piégeage par l'iodométhane fournit les produits éthylés.

Selon la voie 2, un excès de base dans le milieu permet la déprotonation du composé **146** qui après piégeage par un second équivalent d'électrophile conduit aux produits éthylés.

7 Il existe des exemples de composés lithiés qui sont formés cinétiquement et qui s'isomérisent en composés thermodynamiques : a) Broaddus, C. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 10. b) Broaddus C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4174.

Schéma IV-3

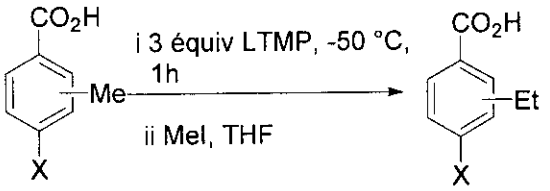


Des réactions complémentaires excluent le mécanisme de la voie 1. Tout d'abord, la formation d'éthyle n'est pas observée lorsque des bases alkyllithiées sont utilisées (voie 3). L'anion sur le cycle aromatique ne s'isomérise donc pas (voie 1). Ensuite, une réaction d'addition inverse a été réalisée. Après addition de l'acide 4-halobenzoïque (**17**, **138**, **139**) à la base, le milieu est agité pendant une heure puis est additionné à l'iodométhane dans le THF. Les anions 3Li-**17** et 2Li-**138**(**139**) sont consommés au fur et à mesure de l'addition à l'électrophile. La formation d'éthyle est toujours présente que ce soit à partir de l'acide 4-fluorobenzoïque **17** (3 %, entrées 2), à partir de l'acide 4-chlorobenzoïque **138** (11 %, entrée 14) ou de l'acide 4-bromobenzoïque **139** (22 %, entrée 21). Les composés 2Me et 3Me ne sont donc pas déprotonés par 3Li-**17** et 2Li-**138**(**139**) respectivement suivant la voie 1. La déprotonation du composé **146** a lieu en présence de LTMP. Ce dernier n'a pas été consommé entièrement par l'excès d'électrophile (voie 2), la réaction de déprotonation de la chaîne latérale étant plus rapide.

Pour confirmer la structure des acides 3Et-**17**, 2Et-**138** et 2Et-**139**, une déprotonation latérale des différents acides méthylés en présence de LTMP, à –50

°C, a été effectuée. Les acides éthylés, après piégeage par l'iodométhane, sont obtenus avec de bons rendements (3Et-**17**, 2Et-**138** et 2Et-**139**, 57 %, 60 %, et 51 % respectivement, schéma IV-4).

Schéma IV-4. Déprotonation des acides 4-halométhylbenzoïques



3Me-**17** X = F
2Me-**138** X = Cl
2Me-**139** X = Br

3Et-**17** (57 %)
2Et-**138** (60 %)
2Et-**139** (51 %)

3.1.3 Étude du mécanisme réactionnel. Piégeage par le TMSCl

Dans le chapitre III page 106, nous avons montré que le 2-chloro-6-lithiobenzoate de lithium se réarrange en 2-chloro-3-lithiobenzoate de lithium. Le piégeage interne (ISQ) par TMSCl confirme cette hypothèse par la présence d'un seul régioisomère silylé. La réaction du dianion avec TMSCl est plus rapide que son isomérisation qui conduit au benzyne **78**. Ce type de réaction est rendu possible par les propriétés que montre TMSCl avec les amidures de lithium à basse température [8]. Le TMSCl permet de déplacer l'équilibre par piégeage de l'anion intermédiairement formé. Afin de vérifier si 2Li-**138**(**139**) s'isomérise en 3Li-**138**(**139**), des réactions avec le TMSCl ont été réalisées. En présence de LTMP et de TMSCl dans le THF à –78 °C, l'acide 4-chlorobenzoïque **138** conduit au composé 2Si-**138** avec 7 % de rendement brut (entrée 2, tableau IV-2). Un seul pic sur le spectre RMN du proton entre 0 et 1 ppm montre que la réaction est régiosélective. En présence de l'acide 4-bromobenzoïque **139** aucun produit substitué par du TMS n'a pu être identifié. Dans chacun des cas, des produits de dégradation [9] sont formés. Dans la

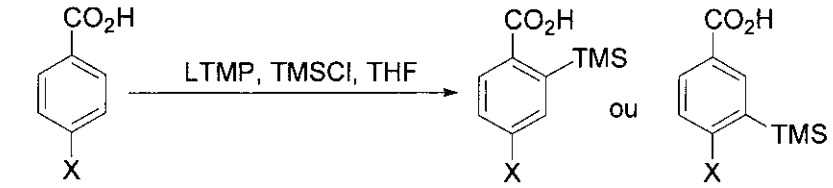
8 a) Marsais, F. ; Laperdrix, B. ; Güngör, T. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Res., Miniprint* **1982**, 2863. (b) Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155. (c) Lipshutz, B. H. ; Wood, M. R. ; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 43858.

9 Les spectres RMN du proton indiquent la formation de signaux mal résolus entre 6,9 ppm, et 7,8 ppm. La fonction acide carboxylique n'est plus présente sur la structure.

littérature quelques exemples décrivent la déprotonation du groupement silylé à partir d'amidures de lithium [10] et d'alkyllithiens [11]. Dans les conditions réactionnelles, le groupement triméthylsilyle est réactif, il peut être déprotoné par le LTMP et conduire à des structures oligomèriques.

Avec l'acide 4-fluorobenzoïque **17**, la silylation (entrée 1, tableau IV-2) est observée en *ortho* de l'atome de fluor confirmant le site de la déprotonation. La déprotonation de l'acide 4-chlorobenzoïque **138** par le *s*-BuLi à –100 °C, suivie du piégeage par le chlorotriméthylsilane conduit à 2Si-**138** avec 19 % de rendement (entrée 3, tableau IV-2). La comparaison des données spectroscopiques de 2Si-**138** isolé avec les données spectroscopiques des produits de la réaction d'ISQ (entrée 2, tableau IV-2) confirme la présence de ce seul produit silylé.

Tableau IV-2.[a] Déprotonation des acides 4-halobenzoïques et piégeage par TMSCl



17 X = F
138 X = Cl

2Si-**138**

3Si-**17**

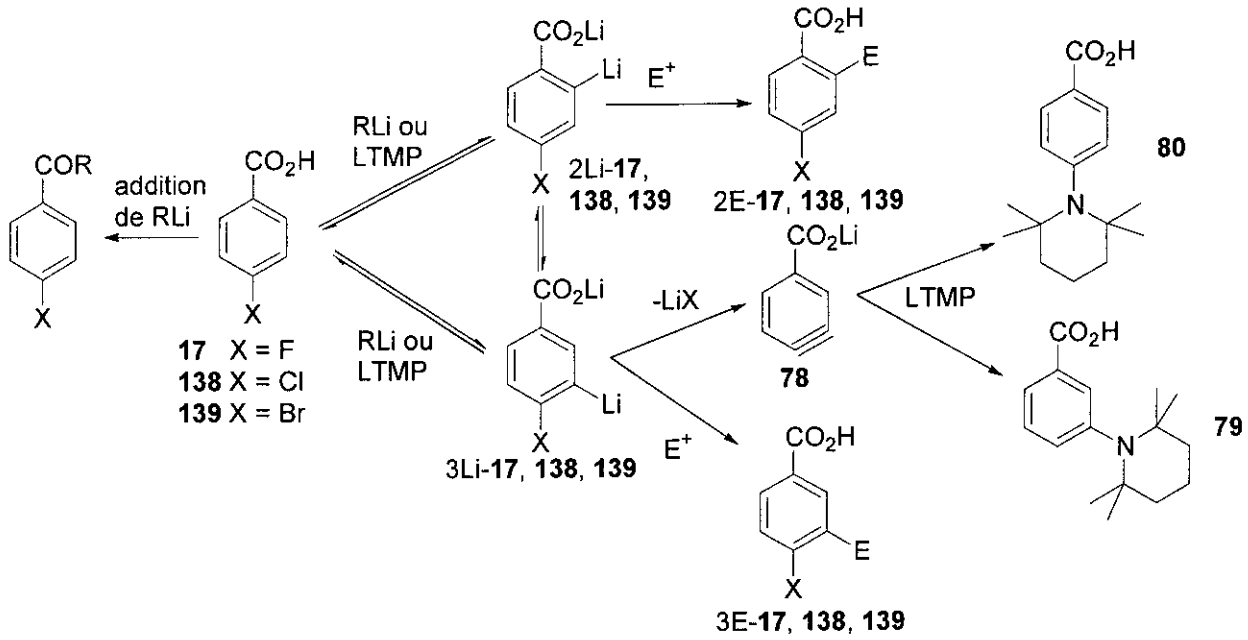
entrée	X	Conditions expérimentales	Produit de départ	2Si [b]	3Si [b]
1	F	2,2 LTMP, -78 °C, ISQ[c]	36	0	25 (10)
2	Cl	2,2 LTMP, -78 °C, ISQ[c]	26	7	0
3	Cl	2,2 *s*-BuLi, -100 °C[d]	2	(19)	0

[a] Entre parenthèses, rendements purifiés. [b] Rendement brut calculé à partir de la RMN du ^{1}H. [c] ISQ (In Situ Quench) : l'acide benzoïque **17** ou **138** (3,5 mmol) est ajouté au LTMP (2,2 équiv.) et au TMSCl (3 équiv). Le milieu réactionnel est agité 30 min à –78 °C puis traité. [d] Après 30 min de réaction entre *s*-BuLi et l'acide benzoïque **138**, TMSCl est ajouté. Le milieu est agité 30 min et la réaction est traitée suivant le protocole en partie expérimentale.

10 Brought, P. A. ; Fisher, S; Zhao, B. ; Thomas, R. C. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2915.
11 Macdonald, J. E. ; Poindexter, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1851.

Le piégeage par TMSCl montre vraisemblablement que la déprotonation initiale de l'acide 4-chlorobenzoïque **138** a lieu en position 2. Lorsque la réaction n'est pas effectuée en présence de TMSCl, une isomérisation probable entre 2Li-**138** et 3Li-**138** est observée, le raisonnement est cependant effectué sur ce qui a été identifié dans le milieu. L'intermédiaire 3Li-**138** se dégrade partiellement en benzyne **78**, et l'autre partie est piégée par l'électrophile présent. Avec l'acide 4-fluorobenzoïque **17**, en présence de LTMP, la déprotonation est orientée en *ortho* de l'atome de fluor exclusivement. À –78 °C, l'acide 4-bromobenzoïque **139** est déprotoné en *ortho* de la fonction acide carboxylique. Le benzyne **78** est formé, cependant il est difficile d'affirmer que l'anion 2Li-**139** s'isomérise en 3Li-**139** ou bien que 3Li-**139** provient directement de la déprotonation du produit de départ.

Schéma IV-5



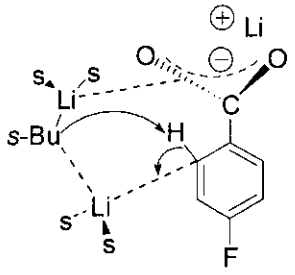
3.2 Déprotonation des acides 4-fluorobenzoïque 17 et 4-chlorobenzoïque 138 avec des bases alkyllithiées

Les bases alkyllithiées, à savoir le butyllithium normal, secondaire et tertiaire, ont été testées sur les acides benzoïques **17** et **138** afin d'étudier la régiosélectivité de la métallation. L'acide 4-bromobenzoïque **139** n'a pu être utilisé car l'atome de

brome est échangé avec l'atome de lithium quand des bases alkylilithiées sont présentes [12].

La déprotonation de l'acide 4-fluorobenzoïque **17** par le *s*-BuLi à –78 °C conduit à la formation de deux régioisomères 2Me-**17** (71 %) et 3Me-**17** (20 %) après piégeage par l'iodométhane (entrée 9 tableau IV-1). La déprotonation, dans les mêmes conditions, n'est pas régiosélective non plus avec l'acide 4-chlorobenzoïque **138** : 2Me-**138** (69 %) et 3Me-**138** (8 %, entrée 17) sont formés. La présence des cétones **141** et **143**, issues de l'addition de la base au carboxylate de lithium, est observée. La lithiation qui conduit au produit majoritaire est effectuée vraisemblablement sous contrôle cinétique (effet CIPE). La base se lie au carboxylate de lithium et par effet de proximité extrait le proton en *ortho* du carboxylate de lithium (figure IV-4).

Figure IV-4



s : solvant ou RLi

La TMEDA est un agent complexant qui permet de désogoliméríser les bases lithiées [13] et qui peut conduire à une sélectivité optionnelle de site [14]. En présence de TMEDA, la déprotonation n'est pas augmentée, mais la distribution des produits a évolué (entrées 8 et 16) : formation de 3Me-**138** de 2 % contre 8 % sans la TMEDA, et formation de 3Me-**17** de 12 % contre 22 % sans la TMEDA. Lorsque l'acide 4-fluorobenzoïque **17** est soumis à *s*-BuLi à –100 °C (entrée 10), la quantité

12 Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.
13 a) Khaldi, M. ; Chretien, F. ; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 401. b) Topolski, M. ; Walborski, H. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5506.
14 Sélectivité optionnelle de site en présence de *n*-BuLi et *n*-BuLi / TMEDA : Klein, K. P. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1479.

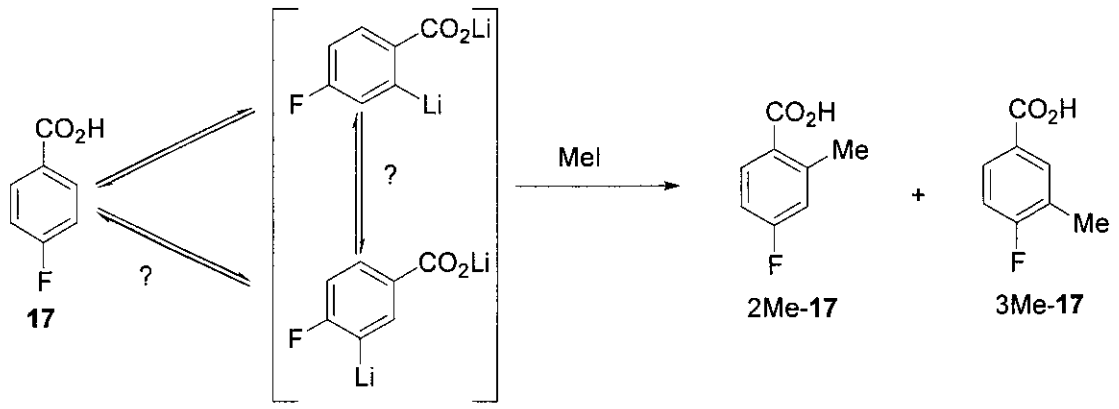
de 3Me-**17** (22 %) reste constante alors que 3Me-**138** n'est plus formé à cette température de réaction. Inversement quand la température du milieu est augmentée à –50 °C (entrée 11), le rapport entre 2Me-**17** et 3Me-**17** reste inchangé. L'addition nucléophile de la base au carboxylate de lithium est plus importante. Un piégeage immédiat du milieu par l'iodométhane juste après l'introduction de la base, nous indique que la déprotonation est rapide mais que le ratio entre 2Me-**17** et 3Me-**17** ne fluctue pas (entrée 12).

La déprotonation par le *t*-BuLi conduit à une meilleure régiosélectivité mais est moins efficace que *s*-BuLi. Seulement 2 % (détecté par intégration du groupement méthyle) de 3Me-**17** et moins de 1 % de 3Me-**138** sont formés à –90 °C en présence de cette base (entrées 5 et 19). Lorsque la quantité de base est augmentée, l'incorporation plus importante de l'atome de lithium s'accompagne d'une quantité de cétone **140** qui elle aussi est croissante (14 %, entrée 6, tableau IV-1). L'augmentation de la température (-78 °C, entrée 7, tableau IV-1) favorise la formation de 3Me-**17** (24 %) mais également accroît le taux de cétone dans le milieu (15 % de **140**).

Une différence de réactivité entre les acides 4-chloro et 4-fluorobenzoïques est constatée lorsque ces deux composés sont soumis aux mêmes conditions de déprotonation. À –100 °C en présence de *s*-BuLi, 22 % de 3Me-**17** sont formés alors que 3Me-**138** n'est pas détectable. Ces essais confirment l'effet que peut avoir l'atome de fluor sur les protons environnants. L'atome de fluor possède un pouvoir à diriger la métallation supérieur aux autres atomes d'halogènes.

Les anions 2Li-**17** et 3Li-**17** proviennent soit de la métallation directe des deux sites par la base soit d'un équilibre entre les deux lithiens (schéma IV-6). Si cet équilibre existe, il est quasi instantané, et il est très difficile à déplacer (peu de changement dans le rapport des deux isomères entre une réaction à –100 °C et une réaction à –50 °C ! Entrées 11 et 12 tableau IV-1). Il est difficile de déterminer le bon mécanisme.

Schéma IV-6



4. Application. Synthèse des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués

La réaction de déprotonation de l'acide 4-fluorobenzoïque par 6 équiv. de LTMP à –50 °C s'est avérée la plus efficace, contrairement à la métallation des acides 4-chloro et 4-bromobenzoïques pour lesquels la déprotonation est faible ou / et non régiosélective. Afin d'exploiter ces résultats, le 4-fluoro-3-lithiobenzoate de lithium 3Li-**17** a été piégé par différents électrophiles conduisant à des molécules connues (acide 3,4-dihalobenzoïques) et à des molécules jamais synthétisées (acide 4-fluoro-3-méthylthiobenzoïque...) ou dont l'accès n'est pas trivial. Nous montrons que l'uitlisation d'une grande quantité de base peut conduire à une polylithiation. Le mécanisme est détaillé page 163.

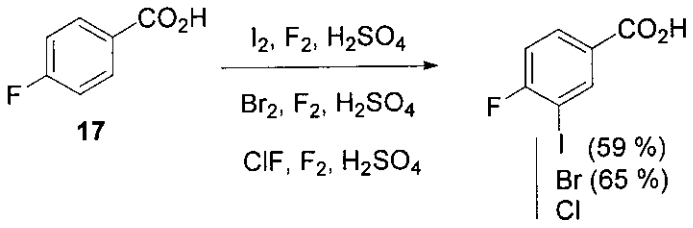
4.1 Préparation des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués. Littérature

Il n'existe pas de méthodes générales pour synthétiser les acides 4-halobenzoïques 3-substitués, d'où l'intérêt de développer une telle méthode. Les acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués les plus employés dans la synthèse de pesticides ou de molécules biologiquement actives sont les acides 4-fluoro-3-halobenzoïques qui font l'objet d'une trentaine de brevets répertoriés dans CAS.

Ces acides peuvent être préparés par des méthodes classiques de SEAr, utilisant l'halogène comme élément seul ou bien utilisant la N-halosuccinimide

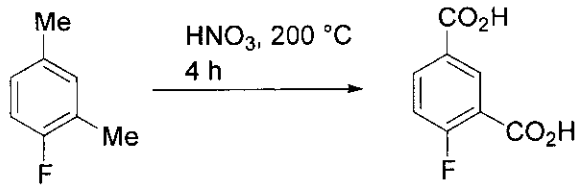
comme agent d'halogénation. Récemment, Fluorchem [15] a développé une méthode pour ioder, bromer ou chlorer différents arènes, notamment l'acide 4-fluorobenzoïque **17**. Ces différents acides dihalobenzoïques sont produits dans l'acide sulfurique avec le réactif adéquate sous un flux de fluor gazeux mélangé à un gaz inerte et sont obtenus avec de bons rendements (schéma IV-7).

Schéma IV-7



Une autre méthode pour préparer l'acide 3-bromo-4-fluorobenzoïque consiste à additionner du bromate de sodium à l'acide 4-fluorobenzoïque dans l'acide sulfurique à –90 °C [16]. L'accès aux acides dihalobenzoïques peut donc être effectué par de nombreuses voies, cependant il n'existe pas de méthodes connues pour préparer l'acide 4-fluoro-3-méthylthiobenzoïque ou l'acide 4-fluoro-3-(hydroxyphénylméthyl)benzoïque. L'acide 4-fluoroisophtalique **150b** [17] est préparé à partir de l'acide fluoro-2,4-diméthylbenzène **148** dans l'acide nitrique à 200 °C pendant 4 h (schéma IV-8).

Schéma IV-8



15 Atherton, M. J. ; Moilliet, J. S. ; Chambers, R. D. ; Skinner, C. J. WO 9603356, 1998.
16 Groweiss A. *Org. Pro. Res. Dev.* **2000**, *4*, 30.
17 Valkanas, G. ; Hopff, H. *J. Chem. Soc. Abstract* **1963**, 3475.

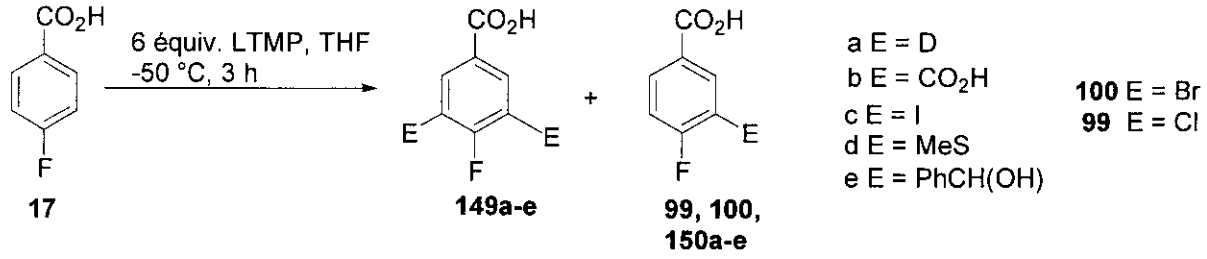
L'avantage de la lithiation est de pouvoir former des composés simples comme les acides 4-fluoro-3-halobenzoïques mais difficiles à synthétiser par d'autres méthodes.

4.2 Synthèse des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués

Les acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués ont été synthétisés à partir des conditions optimisées dans la partie 2 de ce chapitre. Cependant la formation de sous-produits indésirables avec des électrophiles comme l'iode ou le diméthyldisulfure, a nécessité la modification du protocole employé. Le mécanisme de formation des sous-produits a été étudié afin de pouvoir s'affranchir de ces produits non désirés.

La déprotonation de l'acide 4-fluorobenzoïque **17** (1 mmol) par le LTMP (6 équiv) à –50 °C dans du THF est régiosélective et conduit au 4-fluoro-3-lithiobenzoate de lilthium 3Li-**17**. L'électrophile (6 équiv.) dans le THF est additionné et le milieu est agité 1 h avant d'être traité de façon traditionnelle. Par convention, l'addition de l'électrophile au milieu est appelée normal (N). L'addition est caractérisée comme inverse (I) lorsque le milieu où est situé l'anion, est additionné à l'électrophile par cannulation. Les différents résultats sont regroupés dans le tableau IV-3.

Tableau IV-3. Synthèse d'acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués



Entrée	Addition[a]	EX/E	149 (%)[b]	150 (%)[b]
1	N	D_2O/D	0	86
2	N	CO_2/CO_2H	0	(68)[b]
3	N	I_2/I	47(20)	39

Tableau IV-3 (suite)

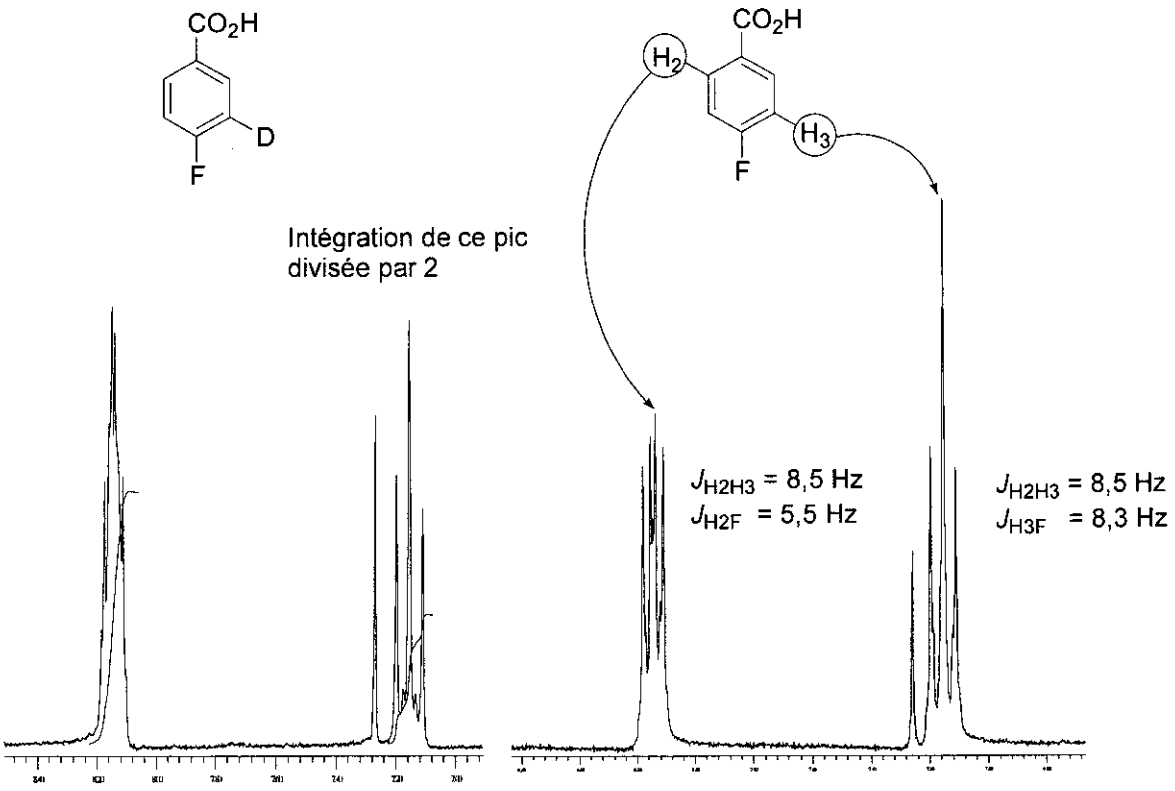
Entrée	Addition[a]	EX/E	149 (%)[b]	150 (%)[b]
4	I	I_2/I	13	83 (56)
5	N	Me_2S_2/MeS	42(10)	41
6	I	Me_2S_2/MeS	8	89 (56)
7	I	$C_2Br_2Cl_4$/Br	0	(65)[c]
8	I	C_2Cl_6/Cl	0	(80)[d]
9	I	PhCHO/PhCHOH	0	(59)

[a] N : addition de l'électrophile au milieu ; I : addition du milieu réactionnel à l'électrophile. [b] Rendement brut calculé à partir du spectre RMN ^{1}H. Entre parenthèses figurent les rendements purifiés par recristallisation. [c] Composé **99**. [d] Composé **100**.

4.2.1 Piégeage du 4-fluoro-3-lithiobenzoate de lithium par D_2O et CO_2

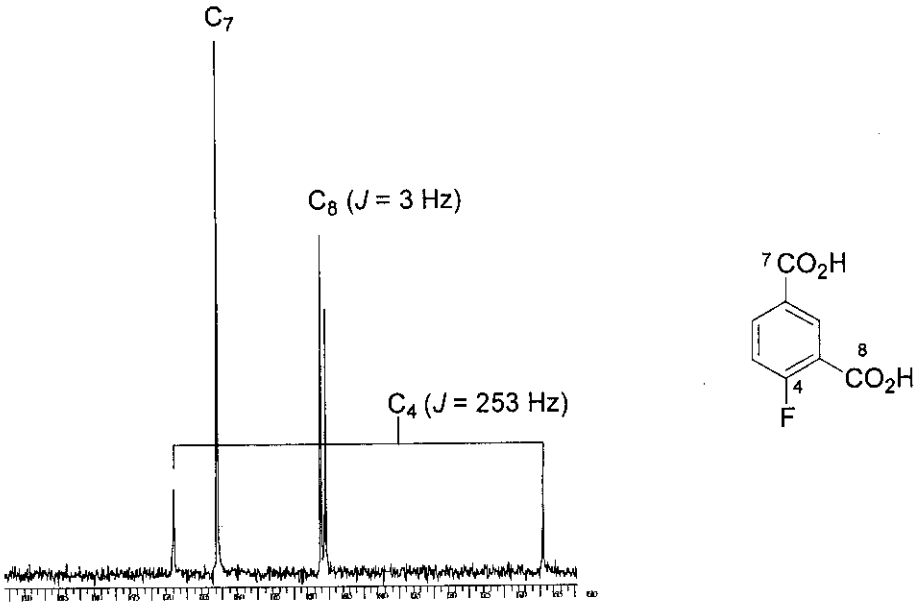
La réaction avec l'eau lourde confirme la déprotonation en position 3. Le spectre RMN du ^{1}H indique une intégration du signal divisée par 2 pour le proton H_3 par rapport à la RMN du ^{1}H du produit de départ. D'autre part, l'atome de fluor possède un spin I = ½ et il est couplé avec les différents protons du cycle aromatique. Sur le produit de départ (figure IV-5), le pic le plus déblindé correspond aux protons en *ortho* de l'acide carboxylique, et résonne sous la forme d'un doublet de doublet (couplage avec H_3 et F). Lorsque l'hydrogène H_3 est remplacé par un deutérium, le pic représentant H_2 devient un signal large à cause du couplage qui existe entre le deutérium et H_2.

Figure IV-5



L'acide 4-fluoroisophtalique **150b** est préparé avec un rendement de 68 % après purification. La carboglace pilée est ajoutée avec précaution directement au milieu réactionnel. En RMN du ^{13}C, il est possible de distinguer les deux fonctions acides carboxyliques : la fonction acide caboxylique de départ n'est pas couplé avec l'atome de fluor alors que la deuxième introduite à partir de la carboglace montre un couplage de 3 Hz (figure IV-6).

Figure IV-6

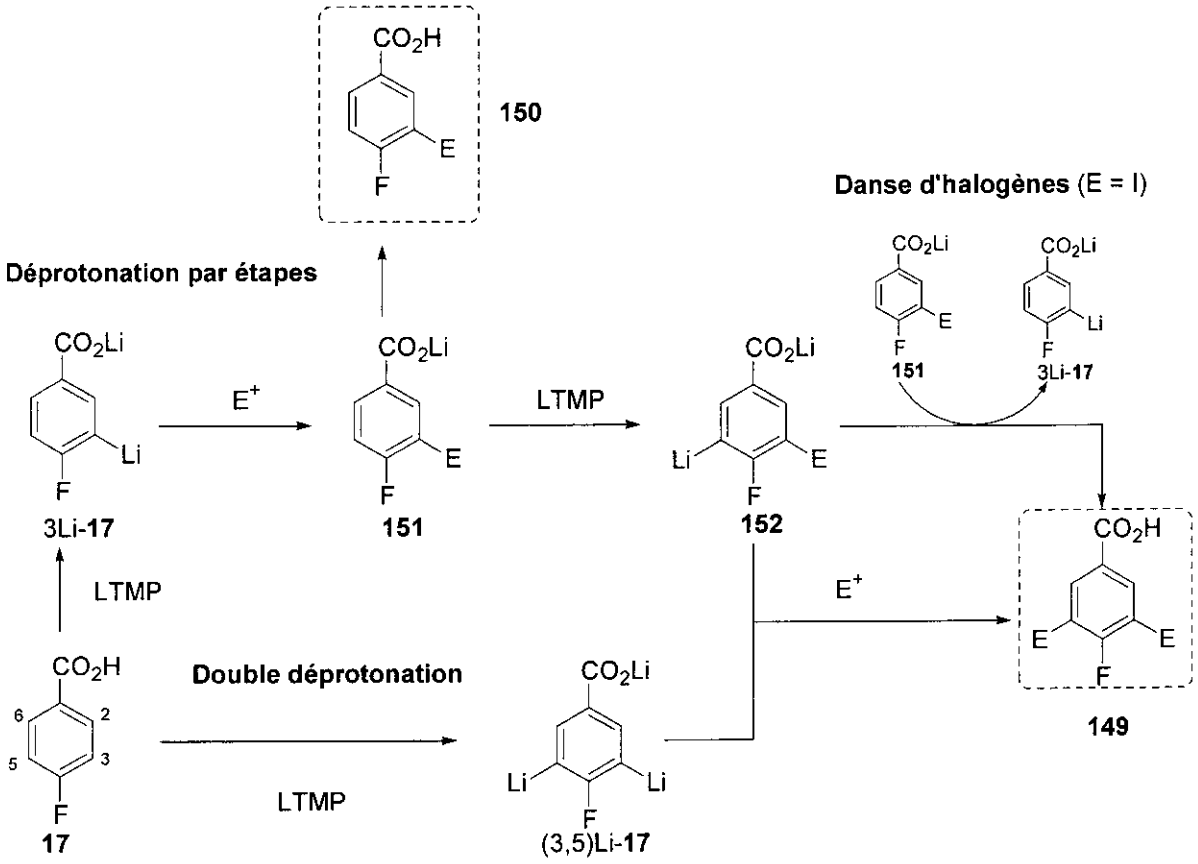


4.2.2 Piégeage par I_2 et Me_2S_2. Formation d'acides 4-fluorobenzoïques 3,5-disubstitués

L'acide 4-fluorobenzoïque **17** soumis à LTMP pendant 3 h puis piégé par de l'iode conduit aux acides 4-fluoro-3-iodobenzoïque **150c** et 4-fluoro-3,5-diiodobenzoïque **149c** avec 39 et 47 % de rendement respectivement. Ces deux composés sont facilement identifiables en RMN du ^1H et du ^{13}C. L'acide 4-fluoro-3,5-diiodobenzoïque **149c** possède deux protons équivalents couplés uniquement avec l'atome de fluor avec une constante de couplage de 5,8 Hz. Le spectre de l'acide 4-fluoro-3-iodobenzoïque **150c** est plus complexe puisque les trois protons sont chimiquement et magnétiquement différents. H_5 est sous forme de doublet de doublet. H_2, facilement reconnaissable, apparaît comme un grand doublet de doublet et H_6 est couplé avec les deux protons et l'atome de fluor.

La présence de deux atomes d'iode sur le cycle aromatique peut être issue de différents mécanismes représentés sur le schéma IV-9.

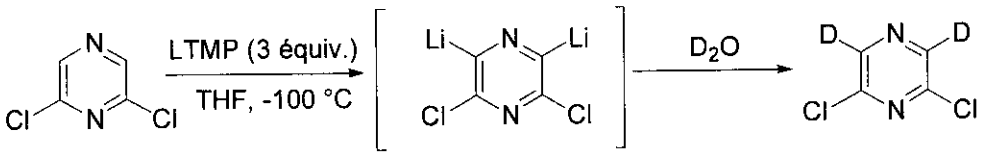
Schéma IV-9



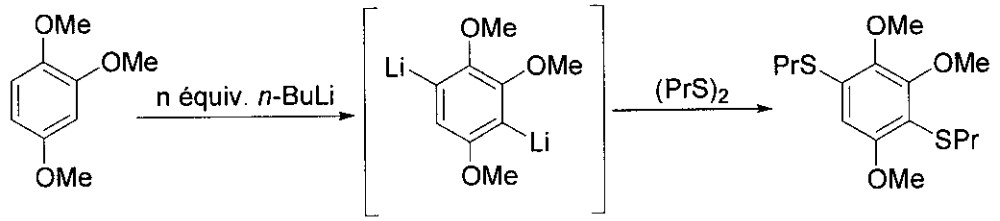
Tout d'abord, l'acide 4-fluoro-3,5-diiodobenzoïque **149c** peut provenir du dianion (3,5)Li-**17** issu d'une double déprotonation de l'acide 4-fluorobenzoïque **17**. Dans la littérature, il existe de nombreux exemples où des dianions sont formés à partir d'un excès de base [18]. Townsend [19] a montré sur une diazine substituée par des atomes de chlore (schéma IV-10) que la formation d'un dianion était vraisemblable. Le piégeage par D_2O conduit à un composé dideutérié. Les travaux de Cabiddu [20] montrent que la déprotonation du 1,2,4-triméthoxybenzène avec le nombre d'équivalents adéquate de butyllithium normale peut conduire à la formation d'un dianion piégeable par différents électrophiles (schéma IV-10).

18 a) Gagliardini, V. ; Tranchier, J.-P. ; Chavignon , R. ; Rose-Munch, F. ; Rose, E. *C. R. Acad. Sci. Paris, t. 1, Serie II c*, **1998**, 137. b) Chjadwick, D. J. ; Willbe, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 887. c) Mills, R. J. ; Horvath, R. F. ; Sibi, M. P. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1145.
19 Liu, W. ; Wise, D. S. ; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4783.
20 Cabiddu, S. ; Contini, L. ; Fattuoni, C. ; Floris, C. ; Gelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9279.

Schéma IV-10



Townsend et coll.

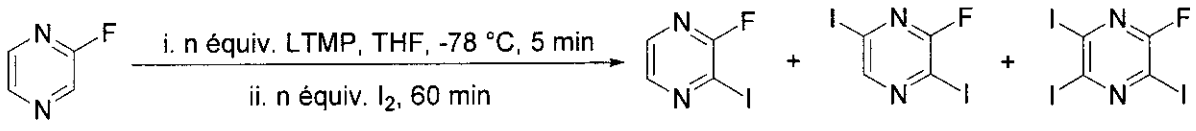


Cabiddu et coll.

Cependant, il a été constaté qu'en piégeant le milieu par de l'eau lourde et du dioxyde de carbone, seul le 4-fluoro-3-lithiobenzoate de lithium 3Li-**17** est formé.

Un autre mécanisme envisageable est une déprotonation par étape (schéma IV-9). Tout d'abord l'acide 4-fluorobenzoïque **17** est déprotonné par LTMP et conduit à l'anion 3Li-**17**. L'intermédiaire **151** est formé après piégeage de l'électrophile. Ensuite, deux options sont possibles. Le deuxième équivalent d'électrophile provient d'une danse d'halogènes (voir chapitre II page 59) (schéma IV-9). Quéguiner [21] a montré sur des fluoropyrazines, qu'une polyiodation pouvait avoir lieu en présence de plusieurs équivalents de base et d'iode (schéma IV-11). Les différents produits iodés sont issus d'une danse d'halogènes [22], faisant intervenir de l'échange iode-lithium.

Schéma IV-11



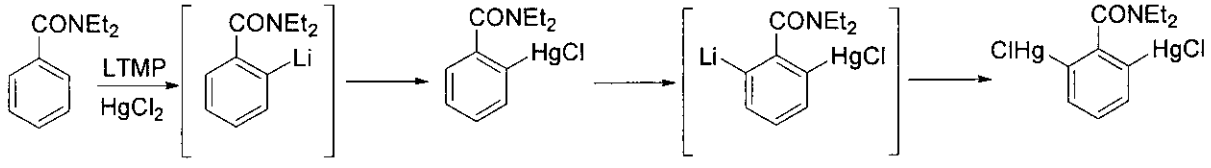
Quéguiner et coll.

21 Toudic F. ; Plé N. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 283.
22 a) Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1625. b) Mongin, F.; Marzi, E. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2771. c) Rausis, T.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3351. d) Sammakia, T. ; Stangeland, E. R.; Whitcomb, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385.

Dans notre cas, il ne semble pas y avoir de migration d'halogènes. En effet, le piégeage avec le diméthyldisulfure conduit à un mélange de produits **149d** et **150d** (entrée 5, tableau IV-3), et le méthylsulfure ne peut pas migrer.

La deuxième option est le piégeage direct de **152** par un second équivalent d'électrophiles. Certains électrophiles sont compatibles avec les bases à basse température [23]. Le TMSCl est connu comme électrophile de piégeage in situ [24] et les substrats peuvent subir une double silylation [25]. Le chlorure de tributylétain [26] et le chlorure mercurique [27] sont aussi compatibles avec LTMP à basse température. Eaton [28] qui a travaillé sur le couple $HgCl_2$ / LTMP avec le N,N-diéthylbenzamide a constaté la formation d'un produit dimercuré issu d'un processus à étape (lithiation-mercuration-lithiation-mercuration en une réaction, schéma IV-12).

Schéma IV-12



Eaton et coll.

Ce mécanisme serait plus en accord avec nos résultats. Nous supposons qu'au moment de l'addition de l'électrophile, le dianion 3Li-**17** est quantitativement formé. Lorsque le 4-fluorobenzoate de lithium 3-substitué **151** est formé, une réaction de compétition est observée entre la déprotonation du deuxième hydrogène en *ortho* de

23 Les triméthyl et trisisopropyl boranes, et l'hexafluorocétone sont efficaces en tant qu'électrophiles de piégeage in situ avec LTMP : a) Caron, S. ; Hawkin, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054. Le sulfate de diméthyle et le *n*-BuLi sont aussi compatibles dans le THF à –78 °C : b) Nwokogou, G. C. ; Hart, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5725.

24 a) Marsais, F. ; Laperdrix, B. ; Güngör, T. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Res., Miniprint* **1982**, 2863. (b) Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155. (c) Lipshutz, B. H. ; Wood, M. R. ; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4385.

25 Balle, T. ; Andersen, K. ; Vedsø, P. *Synthesis* **2002**, 1509.

26 a) Plé, N. ; Turck, A. ; Heynderickx, Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4899. b) Toudic, F. ; Heynderickx, A. ; Plé, N. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6375.

27 Eaton, P. E. ; Martin, M. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2728.

28 a) Eaton, P. E. ; Daniels, R. G. ; Casucci, D. ; Cunkle, G. T. ; Engel ; P. *J. Org. Chem.* **1987**, *57*, 2100. b) Eaton, P. E. ; Higuchi, H. ; Millikan, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1055.

l'atome de fluor et le piégeage de la base par l'électrophile. La base en large excès par rapport à l'électrophile permet la deuxième déprotonation.

La régiosélectivité de la deuxième déprotonation a lieu en position 5, position sans doute plus activée et moins encombrée que la position 2. Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, les positions 2 et 5 des acides 4-fluoro-3-chloro et 4-fluoro-3-bromobenzoïques sont activées puisque la formation de deux régioisomères a été constatée. L'iode et le méthylsulfure sont de mauvais groupements directeurs, la position 2 est donc moins favorisée que la position 5.

4.2.3 Réaction d'addition inverse, ajout du milieu à l'électrophile

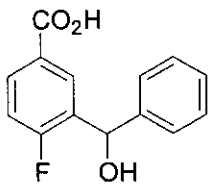
Afin de s'affranchir de la formation des acides 4-fluorobenzoïques 3,5-disubstitués, une réaction dans des conditions d'addition inverse a été effectuée. L'addition du milieu contenant l'anion sur l'électrophile conduit tout de même à la formation de **149c** (13 %, entrée 4) et **149d** (8 %, entrée 6) mais en quantité moins élevée. La réaction de piégeage de LTMP par l'électrophile est beaucoup plus lente que la réaction de déprotonation du benzoate de lithium **151**. Les composés **150c** et **150d** sont tous les deux isolés avec un rendement de 56 %.

Le piégeage des autres électrophiles a été effectué seulement en addition inverse. Les additions à l'hexachloroéthane et au dibromotétrachloroéthane ont conduit aux produits dihalogénés **99** et **100** (80 % et 65 % de rendement respectivement, entrées 8 et 7, tableau IV-3) [29].

Le piégeage par le benzaldéhyde conduit à l'alcool secondaire **150e** avec un bon rendement. Aucune cyclisation en phtalide n'est possible dans cet exemple avec la fonction acide carboxylique à cause de la position éloignée de l'alcool (figure IV-6).

29 Ces deux produits sont commerciaux : 21,40 euros / g pour **99** et 83,80 euros / g pour **100**.

Figure IV-6



150e

5. Conclusion

L'étude de la régiosélectivité de la métallation des acides 4-halobenzoïques a été réalisée en faisant varier différentes conditions notamment la base (LTMP ou alkylithiens). Lorsque LTMP est utilisé, la régiosélectivité de la métallation suit approximativement cet ordre :

$$F > CO_2H > Cl > Br.$$

Le piégeage du dianion formé par l'iodométhane n'est peut être pas un choix judicieux car des groupements éthyles sont formés par déprotonation des groupes méthyles par LTMP. Le dioxyde de carbone aurait été un meilleur choix.

En présence de bases alkyllithiées, la métallation est observée principalement en *ortho* de la fonction acide carboxylique, cependant une perte de régiosélectivité est observée en présence de l'acide 4-fluorobenzoïque **17**. Quelles que soient les conditions, la déprotonation en *ortho* de l'atome de fluor est inévitable.

D'autre part, lorsque le lithium est incorporé en *ortho* du carboxylate de lithium, une grande stabilité est observée sans doute due à la complexation du carboxylate. Une perte d'halogénure de lithium est constatée lorsque la lithiation a lieu en *ortho* des atomes de brome, de chlore ou de fluor. Des benzynes sont formés et piégés immédiatement par LTMP.

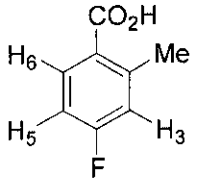
Enfin, nous avons décrit une voie d'accès générale aux acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués.

6. Partie expérimentale

6.1 Réaction de déprotonation des acides 4-halobenzoïques puis piégeage par l'iodométhane-Mode opératoire général (Tableau IV-1 page 148)

L'acide 4-halobenzoïque (3,5 mmol) en solution dans le THF anhydre (7 mL) est ajouté goutte à goutte à T °C à une solution de base (n équiv) dans le THF anhydre (15 mL). Le mélange est agité pendant t h à T °C puis l'iodométhane (10,5 mmol, 3 équiv.) en solution dans le THF anhydre est additionné lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant t h à T°C. La température du milieu réactionnel est remontée à TA sous agitation puis la solution est traitée par de l'eau (40 mL). La phase aqueuse est lavée deux fois avec de l'éther (40 mL). Cette phase aqueuse est acidifiée avec de l'HCl 4N jusqu'à pH 2 et extraite trois fois avec de l'éther (60 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous pression réduite.

6.1.1 Acide 4-fluoro-2-méthylbenzoïque 2Me-17



2Me-**17**

Rdt : 45 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle)(entrée 9, tableau IV-1 page 148).

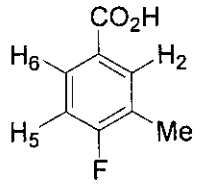
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 168-169 °C (litt [1b page 143]).

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 7,90 (dd, 1H, H_6, J_{H5H6} = 7,9 Hz et J_{H6F} = 6,3 Hz) ; 7,16 (dd, 1H, H_3, J_{H3F} = 8,9 Hz et J_{H5H3} = 2,4 Hz) ; 7,10 (ddd, 1H, H_5, J_{H5F} = 8,9 Hz, J_{H5H6} = 7,9 Hz et J_{H5H3} = 2,4 Hz) ; 2,51 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 167,6 (CO_2H) ; 163,6 (d, C arom., J = 250 Hz) ; 143,0 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 133,1 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 126,9 (C arom.) ; 118,0 (d, C arom., J = 22 Hz) ; 112,7 (d, C arom., J = 21 Hz); 21,3 (d, CH_3, J = 3 Hz).

6.1.2 Acide 4-fluoro-3-méthylbenzoïque 3Me-17



3Me-**17**

Rdt : 55 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle)(entrée 4, tableau IV-1 page 148).

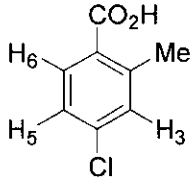
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 164-166 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 8,08-8,12 (m, 1H, H_6) ; 8,01-8,06 (m, 1H, H_2) ; 7,44 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 9,1 Hz et J_{H5H6} = 8,6 Hz) ; 2,49 (d, 3H, CH_3, J = 1,8 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 166,7 (CO_2H) ; 163,7 (d, C arom., J = 248 Hz) ; 133,3 (d, C arom., J = 6 Hz) ; 129,5 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 127,2 (C arom.) ; 124,8 (d, C arom., J = 18 Hz) ; 115,3 (d, C arom., J = 13 Hz); 14,1 (d, CH_3, J = 3 Hz).

6.1.3 Acide 4-chloro-2-méthylbenzoïque 2Me-138



2Me-**138**

Ce composé a été obtenu en utilisant le complexe *s*-BuLi / TMEDA (entrée 16, tableau IV-1 page 148).

Rdt : 45 % (recristallisation heptane / acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

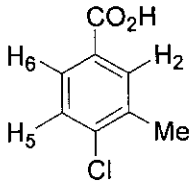
Pf = 155-157 °C (Litt [1])

RMN ^{1}H (acétone d_6) δ ppm : 7,95 (d, 1H, H_6, J_{H5H6} = 8,4 Hz) ; 7,38-7,30 (m, 2H, H_5 et H_3) ; (s, 3H, CH_3).

1 Comins, D. L.; Brown, J. D.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *23*, 3979.

RMN ^{13}C (acétone d_6) δ ppm : 167,6 (CO_2H) ; 143,2 (C arom.) ; 138,0 (C arom.) ; 133,1 (C arom.) ; 132,0 (C arom.) ; 130,4 (C arom.) ; 126,5 (C arom.) ; 21,4 (CH_3).

6.1.4 Acide 4-chloro-3-méthylbenzoïque 3Me-138



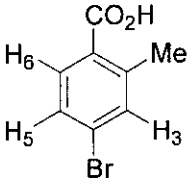
3Me-**138**

Les données spectroscopiques de ce produit [2] ont été comparées à celles du produit commercial.

Rdt brut : 9 % (entrée 13, tableau IV-1 page 148).

RMN ^1H (acétone d_6) δ ppm : 7,98 (s, 1H, H_2) ; 7,85 (d, 1H, H_6, J_{H5H6} = 8,1 Hz) ; 7,44 (d, 1H, H_5, J_{H5H6} = 8,1 Hz) ; 2,44 (s, 3H, CH_3).

6.1.5 Acide 4-bromo-2-méthylbenzoïque 2Me-139 [3]



2Me-**139**

Le spectre RMN ^1H a été comparé au spectre RMN ^1H du produit commercial.

Rdt brut : 12 % (entrée 21, tableau IV-1 page 148).

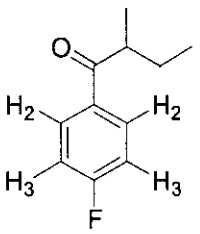
Aspect du composé : solide blanc.

RMN ^1H (acétone d_6) δ ppm : 7,92 (d, 1H, H_6, J_{H5H6} = 8,4 Hz) ; 7,45 (s, 1H, H_3) ; 7,43 (d, 1H, H_5, J_{H5H6} = 8,4 Hz) ; (s, 3H, CH_3).

2 Christudhas, M. ; Jacob, E. D. ; Joshua, C. P. *Indian, J. Chem.* **1984**, *23B*, 815.
3 Uzulniece, G. ; Klavina, Z. ; Madelis, A. ; Polmane, G. ; Kozlava, L. M. ; Trusov, S. R.; Neilands, O. *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestiskimijas Serija* **1978**, 617.

6.2 Les différents sous-produits isolés

6.2.1 1-(4-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one 141



141

Le composé **141** [4] est isolé comme co-produit par chromatographie sur gel de silice.

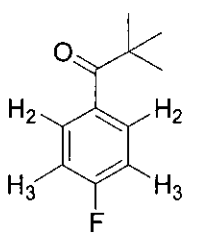
Rdt : 9 % (entrée 11, tableau IV-1 page 148) .

Aspect du composé : huile incolore.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,95 (dd, 2H, H_2, J_{H2H3} = 7,8 Hz et J_{H2F} = 5,6 Hz) ; 7,11 (dd, 2H, H_3, J_{H3F} = 8,9 Hz et J_{H2H3} = 7,8 Hz) ; 3,20-3,35 (m, 1H, CH, *J* = 6,5 Hz) ; 1,43-1,91 (m, 2H, CH_2) ; 1,18 (d, 3H, CH_3, *J* = 6,7 Hz) ; 0,91 (t, 3H, CH_3, *J* = 7,3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 199,2 (CO) ; 165,6 (d, C arom., *J* = 253 Hz) ; 133,5 (d, C arom., *J* = 33 Hz) ; 130,6 (d, C arom., *J* = 4 Hz) ; 115,6 (d, C arom., *J* = 22 Hz) ; 36,3 (CH) ; 29,3 (CH_2) ; 19,1 (CH_3) ; 11,3 (CH_3).

6.2.2 1-(4-fluorophényl)-2,2-diméthylpropan-1-one 140



140

Le composé **140** [5] a été isolé comme co-produit par chromatographie sur gel de silice.

Rdt : 15 % (entrée 7, tableau IV-1 page 148).

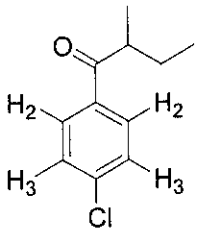
4 Jensen, J. L. ; Yamaguschi, K. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2613-2615.
5 Schaefer, T. ; Peeling, J. ; Penner, G. H. ; Lemire, A. ; Laatikainen, R. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1859.

Aspect du composé : huile incolore.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,79 (dd, 2H, H_2, J_{H2H3} = 8,2 Hz et J_{H2F} = 5,4 Hz) ; 7,08 (dd, 2H, H_3, J_{H2H3} = 8,2 Hz et J_{H3F} = 9,2 Hz) ; 1,29 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 206,0 (CO) ; 163,2 (d, C arom., J = 250 Hz) ; 133,7 (d, C arom., J = 33 Hz) ; 129,6 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 114,6 (d, C arom., J = 22 Hz) ; 43,1 (Cq) ; 27,1 (CH_3).

6.2.3 1-(4-chlorophényl)-2-méthylbutan-1-one 143



143

Le composé **143** [6] est isolé comme co-produit par chromatographie sur gel de silice.

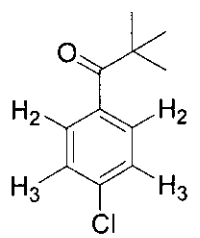
Rdt : 8 % (entrée 17, tableau IV-1 page 148) .

Aspect du composé : huile incolore.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,88 (d, 2H, H_2, J_{H2H3} = 8,5 Hz) ; 7,43 (d, 2H, H_3, J = 8,5 Hz) ; 3,30-3,40 (m, 1H, CH, J = 6,7 Hz) ; 1,40-1,90 (m, 2H, CH_2) ; 1,18 (d, 3H, CH_3, J = 6,7 Hz) ; 0,91 (t, 3H, CH_3, J = 7,4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 202,7 (CO) ; 142,0 (C arom.) ; 138,8 (C arom.) ; 129,2 (C arom.) ; 128,5 (C arom.) ; 41,7 (CH) ; 26,2 (CH_2) ; 13,8 (CH_3) ; 11,3 (CH_3).

6.2.4 1-(4-chlorophényl)-2,2-diméthylpropan-1-one 142



142

6 Jensen, J. L. ; Yamaguschi, K. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2613-2615.

Le composé **142** [7] a été isolé comme co-produit par chromatographie sur gel de silice.

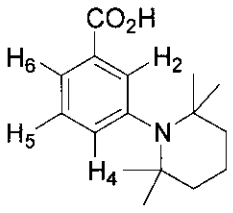
Rdt : 6 % (entrée 19, tableau IV-1 page 148).

Aspect du composé : huile incolore.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,67 (d, 2H, H_2, J_{H2H3} = 8,3 Hz) ; 7,37 (d, 2H, H_3, J_{H2H3} = 8,3 Hz) ; 1,34 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 207,5 (CO) ; 137,1 (C arom.) ; 136,5 (C arom.) ; 129,5 (C arom.) ; 128,3 (C arom.) ; 44,1 (Cq) ; 27,9 (CH_3).

6.2.5 Acide 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïque 79



79

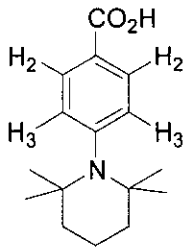
Ce sous-produit a été isolé dans la phase aqueuse après chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2/Et_2O 95:5). Description complète page 93.

Rdt : 8 % et 15 % (entrées 15 et 22 dans le tableau IV-1 page 148).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 168-169 °C.

6.2.6 Acide 4-(2,2,6,6-tétraméthylpiperidyl)benzoïque 80



80

Ce sous-produit a été isolé dans la phase aqueuse après chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2/Et_2O 95 : 5). Description complète page 94.

7 Seguin, J. P. ; Beaupere, D. ; Uzan, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 167.

Rdt : 6 % et 12 % (entrées 15 et 22 dans le tableau IV-1).

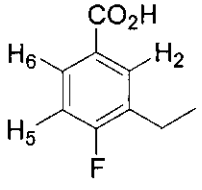
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 164-166 °C

6.3 Synthèse des acides 4-haloéthylbenzoïques-Mode opératoire

A du *n*-BuLi (1,85 mL, 3 mmol) 1,6 M dans l'hexane est ajoutée la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0,55 mL, 3 mmol) à –20 °C sous argon dans du THF anhydre (10 mL). Après refroidissement à –50 °C, l'acide (**17**, **138** ou **139**) (1 mmol) en solution dans le THF anhydre (3 mL) est ajouté goutte à goutte à –50 °C. Le mélange est agité pendant 1 h à –50 °C puis l'iodométhane (3 mmol) en solution dans le THF anhydre est additionné lentement. La température du milieu réactionnel est remontée à TA sous agitation. Le traitement de la réaction est effectué comme dans le mode opératoire général.

6.3.1 Acide 4-fluoro-3-éthylbenzoïque 3Et-17



3Et-**17**

3Et-**17** est préparé à partir de l'acide 4-fluoro-3-méthylbenzoïque 3Me-**17**.

Rdt : 57 % (recristallisation heptane / acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 103-105 °C.

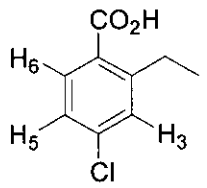
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,09 (dd, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,3 Hz et J_{H6F} = 6,0 Hz) ; 6,92-7,03 (m, 2H, H_5 et H_2) ; 3,08 (q, 2H, CH_2, J = 7,5 Hz) ; 1,27 (t, 3H, CH_3, J = 7,5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 172,5 (CO_2H) ; 165,3 (d, C arom., J = 253 Hz) ; 151,1 (d, C arom., J = 8 Hz) ; 134,5 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 123,9 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 117,1 (d, C arom., J = 21 Hz) ; 112,9 (d, C arom., J = 22 Hz) ; 27,8 (CH_2) ; 15,4 (CH_3).

Analyse élémentaire pour $C_9H_9FO_2$

Calc.	%	C	64,28	H	5,39
Trouvé	%	C	63,79	H	5,51

6.3.2 Acide 4-chloro-2-éthylbenzoïque 2Et-138



2Et-**138**

2Et-**138** est préparé à partir de l'acide 4-chloro-2-méthylbenzoïque 2Me-**138**.

Rdt : 60 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

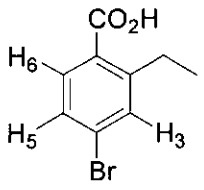
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 98-100 °C (Litt [8] 100-101 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,09 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,3 Hz) ; 7,30 (d, 1H, H_3, J_{H3H5} = 2,5 Hz) ; 7,26 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 8,3 et J_{H3H5} = 2,5 Hz) ; 3,05 (q, 2H, CH_2, J = 7,4 Hz) ; 1,26 (t, 3H, CH_3, J = 7,4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,5 (CO_2H) ; 148,3 (C arom.) ; 138,3 (C arom.) ; 132,2 (C arom.) ; 129,4 (C arom.) ; 125,2 (C arom.) ; 125,1 (C arom.) ; 26,6 (CH_2) ; 14,5 (CH_3).

6.3.3 Acide 4-bromo-2-éthylbenzoïque 2Et-139



2Et-**139**

2Et-**139** est préparé à partir de l'acide 4-bromo-2-méthylbenzoïque 2Me-**139**.

Rdt : 51 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle)

8 Merchant, J. R. *Ind. J. Chem. Section B* **1978**, *16B*, 385.

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 105-107 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 7,89 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,4 Hz) ; 7,47 (d, 1H, H_3, J_{H3H5} = 1,9 Hz) ; 7,42 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 8,4 Hz et J_{H3H5} = 1,9 Hz) ; 3,03 (q, 2H, CH_2, J = 7,3 Hz); 1,26 (t, 3H, CH_3, J = 7,3 Hz).

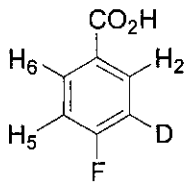
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 172,8 (CO_2H) ; 149,4 (C arom.) ; 133,5 (C arom.) ; 133,2 (C arom.) ; 128,9 (C arom.) ; 128,2 (C arom.) ; 126,7 (C arom.) ; 27,6 (CH_2) ; 15,6 (CH_3).

IR (KBr) : 2981 ; 1684 ; 1587 ; 1419 ; 841 cm^{-1}.

6.4 Synthèse des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués-Mode opératoire général (tableau IV-3 page 160)

A du *n*-BuLi (3,75 mL, 6 mmol) 1,6 M dans l'hexane est ajoutée la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (1,1 mL, 6 mmol) à –20°C sous argon dans du THF anhydre (10 mL). Après refroidissement à –50 °C, l'acide 4-fluorobenzoïque (0.140 g, 1 mmol) en solution dans le THF anhydre (3 mL) est ajouté goutte à goutte à –50°C. Le mélange est agité pendant 3 h à –50°C puis le réactif électrophile (6 mmol, 6 équiv.) en solution dans le THF anhydre est additionné lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à –50°C. La température du milieu réactionnel est remontée à TA sous agitation. Le traitement de la réaction est effectué comme dans le mode opératoire général.

6.4.1 Acide 4-fluoro-3-deuteriébenzoïque 150a



150a

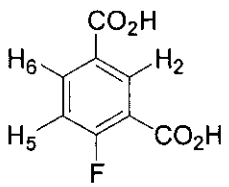
L'électrophile utilisé est l'eau lourde.

Rdt brut : 86 %.

RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 8,05-7,97 (m, 2H, H_6 et H_2) ; 7,30 (dd, 1H, H_5, J_{H6H5} = 8,5 Hz et J_{H5F} = 8,3 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 166,3 (CO_2H) ; 164,8 (d, C arom., J = 250 Hz) ; 131,9 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 127,2 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 115,5 (d, C arom., J = 22 Hz) ; 115,2 (m, C arom.)

6.4.2 Acide 4-fluoro-isophtalique 150b



150b

L'électrophile utilisé est le dioxyde de carbone.

Rdt : 68 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

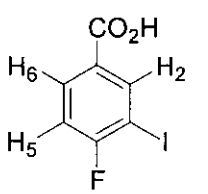
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 250-252 °C (Litt [9] 282-283 °C).

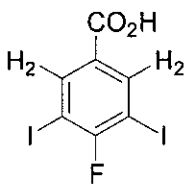
RMN ^{1}H (DMSO d_6) δ ppm : 8,41 (dd, 1H, H_2, J_{H2F} = 6,3 Hz et J_{H2H6} = 3,1 Hz) ; 8,20-8,08 (m, 1H, H_6) ; 7,39 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 10,6 Hz et J_{H6H5} = 7,3 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 165,7 (CO_2H) ; 163,7 (d, C arom., J = 261 Hz) ; 164,2 (d, CO_2H, J = 4 Hz) ; 135,5 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 133,4 (d, C arom., J = 2 Hz) ; 127,2 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 119,4 (d, C arom., J = 11 Hz) ; 117,6 (d, C arom., J = 23 Hz).

6.4.3 Acide 4-fluoro-3-iodobenzoïque 150c et acide 4-fluoro-3,5-diiodobenzoïque 149c



150c



149c

L'électrophile utilisé est l'iode.

9 Valkanas, G. ; Hopff, H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3475.

Composé 150c

Rdt : 56 % (recristallisation $CHCl_3$).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 235-237 °C (Litt [10] 174-176 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,53 (dd, 1H, H_2, J_{H2F} = 6,0 Hz et J_{H2H6} = 2,1 Hz) ; 8,04-8,16 (m, 1H, H_6) ; 7,15 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 9,6 Hz et J_{H6H5} = 7,8 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 165,1 (CO_2H) ; 163,8 (d, C arom., J = 250 Hz) ; 140,3 (d, C arom., J = 4 Hz) ; 131,8 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 128,9 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 115,8 (d, C arom., J = 26 Hz) ; 82,3 (d, C arom., J = 27 Hz).

Composé 149c

Rdt : 20 % (recristallisation $CHCl_3$).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 235-237 °C.

RMN ^{1}H (acétone d_6) δ ppm : 8,40 (d, 2H, H_2, J_{H2F} = 5,8 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 163,6 (CO_2H) ; 163,5 (d, C arom., J = 248 Hz) ; 141,5 (d, C arom., J = 2 Hz) ; 130,3 (d, C arom., J = 4 Hz) ; 80,4 (d, C arom., J = 30 Hz).

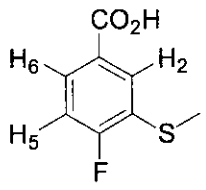
RMN ^{19}F (Acétone d_6) δ ppm : -67,4 (t, J_{H2F} = 5,8 Hz).

Analyse élémentaire pour $C_7H_3FI_2O_2$

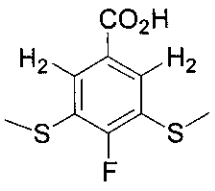
Calc.	%	C	21,45	H	0,77
Trouvé	%	C	21,81	H	0,73

10 Chambers, R. D. ; Skinner, C. J. ; Atherton, M. J. ; Moilliet, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1659.

6.4.4 Acide 4-fluoro-3-méthylthiobenzoïque 150d et l'acide 4-fluoro-3,5-di(méthylthio)benzoïque 149d



150d



149d

L'électrophile utilisé est le diméthyldisulfure.

Composé 150d

Rdt : 10 % (recristallisation $CHCl_3$).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 191-193 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,01 (dd, 1H, H_2, J_{H2F} = 7,4 Hz et J_{H2H6} = 2,0 Hz) ; 7,88-7,97 (m, 1H, H_6) ; 7,12 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 9,2 Hz et J_{H5H6} = 8,6 Hz) ; 2,53 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (acétone d_6) δ ppm : 166,5 (CO_2H) ; 163,2 (d, C arom., J = 248 Hz) ; 130,8 (d, C arom., J = 4 Hz) ; 130,4 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 129,5 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 128,7 (d, C arom., J = 17 Hz) ; 116,0 (d, C. arom, J = 22 Hz) ; 15,6 (d, CH_3, J = 3 Hz).

RMN ^{19}F (acétone d_6) δ ppm : -106,7 (m).

IR (KBr) : 1696 ; 1584 ; 1424 ; 763 ; 627 cm^{-1}.

Composé 149d

Rdt : 56 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 193-195 °C.

RMN ^{1}H (acétone d_6) δ ppm : 7,74 (d, 2H, H_2, J_{H2F} = 6,9 Hz) ; 2,56 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3OD) δ ppm : 162,7 (CO_2H) ; 161,5 (d, C arom., J = 246 Hz) ; 130,0 (C arom.) ; 129,5 (d, C arom., J = 18 Hz) ; 128,0 (d, C arom., J = 4 Hz) ; 16,2 (d, CH_3, J = 3 Hz).

RMN ^{19}F (acétone d_6) δ ppm : -105,6 (m).

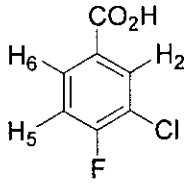
IR (KBr) : 1685 ; 1580 ; 1406 ; 1285 ; 670 cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_9H_9FS_2O_2$

Calc.	%	C	46,53	H	3,91
Trouvé	%	C	46,45	H	4,03

Pour les acides suivants, le protocole a été modifié. L'anion a été ajouté à l'électrophile et non le contraire.

6.4.5 Acide 3-chloro-4-fluorobenzoïque 99



99

L'électrophile utilisé est le dioxyde de carbone.

Rdt : 80 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

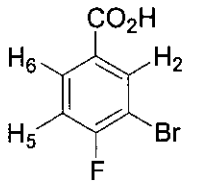
Pf =131-133 °C (Litt [11] 133-135 °C).

RMN ^1H (DMSO d_6) δ ppm : 7,98 (dd, 1H, H_2, J_{H2F} = 7,3 Hz et J_{H2H6} = 2,1 Hz) ; 7,85-7,96 (m, 1H, H_6) ; 7,46 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 9,3 Hz et J_{H5H6} = 8,1 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6) : 165,2 (CO_2H) ; 159,7 (d, C arom., J = 253 Hz) ; 131,5 (C arom.) ; 130,3 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 128,5 (C arom.) ; 119,8 (d, C arom., J = 18 Hz) ; 117,0 (d, C arom., J = 22 Hz).

11 Produit commercial Aldrich.

6.4.6 Acide 3-bromo-4-fluorobenzoïque 100



100

L'électrophile utilisé est le dioxyde de carbone.

Rdt : 65 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

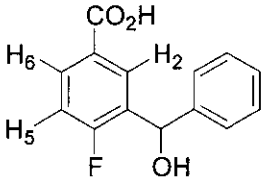
Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 138-140 °C (Litt [12] 138-140 °C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,40 (dd, 1H, H_2, J_{H2F} = 6,6 Hz et J_{H2H6} = 2,1 Hz) ; 8,02-8,12 (m, 1H, H_6) ; 7,22 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 9,5 Hz et J_{H5H6} = 7,9 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm : 167,6 (CO_2H) ; 158,9 (d, C arom., J = 249 Hz) ; 139,9 (C arom.) ; 131,1 (d, C arom., J = 9 Hz) ; 129;0 (d, C arom., J = 3 Hz) ; 115,2 (d, C arom., J = 23 Hz) ; 113,1 (d, C arom., J = 20 Hz).

6.4.7 Acide 4-fluoro-3-(hydroxyphénylméthyl)benzoïque 150e



150e

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde.

Rdt : 59 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 161,0-163,0 °C.

12 Scott, J. M. W. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 2441.

RMN ^{1}H (Acétone d_6) δ ppm : 8,39 (dd, 1H, H_2, J_{H2F} = 7,4 Hz et J_{H2H6} = 2,4 Hz) ; 7,94-8,00 (m, 1H, H_6) ; 7,18-7,46 (m, 6H) ; 6,15 (s, 1H, CH) ; 5,17 (s, 1H, OH).

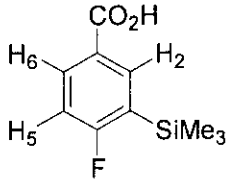
RMN ^{13}C (Acétone d_6) δ ppm : 167,8 (CO_2H) ; 164,3 (d, C arom., J = 251 Hz) ; 144,6 (C arom.) ; 134,7 (d, C arom., J = 15 Hz) ; 132,5 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 131,7 (d, C arom., J = 6 Hz) ; 131,5 (C. arom.) ; 130,7 (C arom.) ; 130,1 (C arom.) ; 129,1 (C arom.) ; 128,3 (C arom.) ;. 116,1 (d, C arom., J = 23 Hz) ; 70,5 (CH).

IR (KBr) : 1676 ; 1454 ; 1291 ; 1041 ; 697 cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{11}FO_3$

Calc.	%	C	68,29	H	4,50
Trouvé	%	C	67,81	H	4,64

6.4.8 Acide 4-fluoro-3-triméthylsilylbenzoïque 3Si-17



3Si-**17**

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle.

Rdt : 10 % (recristallisation heptane / acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 129,8-131,8 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,20 (dd, 1H, H_2, J_{H2F} = 5,4 et J_{H2H6} = 1,9 Hz) ; 8,10-8,16 (m, 1H, H_6) ; 7,10 (dd, 1H, H_5, J_{H5F} = 9,4 Hz et J_{H5H6} = 7,9 Hz) ; 0,36 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 171,9 (CO_2H) ; 170,9 (d, C arom., J = 249 Hz) ; 138,1 (d, C arom., J = 13 Hz) ; 134,0 (d, C arom., J = 10 Hz) ; 127,1 (d, C arom., J = 32 Hz); 125,1 (d, C arom., J = 2 Hz) ; 115,1 (d, C arom., J = 27 Hz) ; -1,2 (d, TMS, J = 2 Hz).

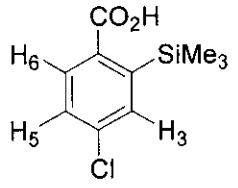
RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ ppm : -92,5 (m).

Spectrométrie de masse haute résolution

Masse calculée pour ($C_{10}H_{13}FO_2Si$) : 212,0668

trouvée : 212,0671

6.4.9 Acide 4-chloro-2-triméthylsilylbenzoïque 2Si-138



2Si-**138**

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle.

Rdt : 19 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc.

Pf = 131,0-133,0 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm : 8,11 (d, 1H, H_6, J_{H6H5} = 8,4 Hz) ; 7,66 (d, 1H, H_3, J_{H3H5} = 2,6 Hz) ; 7,44 (dd, 1H, H_5, J_{H5H6} = 8,4 Hz et J_{H3H5} = 2,6 Hz) ; 0,35 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ ppm : 172,8 (CO_2H) ; 146,5 (C arom.) ; 139,5 (C arom.) ; 135,5 (C arom.) ; 132,3 (C arom.) ; 132,0 (C arom.) ; 128,7 (C arom.) ; -0,0 (CH_3).

IR (KBr) : 1696 ; 1550 ; 1300 ; 1260 ; 846 cm^{-1}.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{13}ClO_2Si$

Calc.	%	C	52,51	H	5,70
Trouvé	%	C	52,59	H	5,67

Chapitre V

Lithiation des acides halobenzoïques par des bases lithiées. Bilan

Les systèmes que nous avons étudiés, les acides 2, 3 et 4-halobenzoïques sont déprotonés à basse température avec des alkyllithiens compatibles avec les atomes de fluor et de chlore. Ces acides peuvent être également métallés en présence d'amidures de lithium compatibles avec tous les halogènes. Toutes les expériences ont permis l'élaboration d'un schéma global (schéma V-1) représentant l'évolution des intermédiaires lithiés depuis la déprotonation des acides de départ jusqu'au piégeage du lithien ou du benzyne par un électrophile présent dans le milieu. Après un bref rappel bibliographique sur les effets du carboxylate et des halogènes, nous détaillons l'influence de la nature de l'halogène et de sa position par rapport au carboxylate de lithium sur la régiosélectivité et la réactivité de la déprotonation. Dans un second temps, nous discutons de la stabilité des systèmes, étroitement liée à la position de l'atome de lithium et à la nature des substituants.

1. Influence de la nature et de la position de l'halogène sur la réactivité et la régiosélectivité de la métallation des acides halobenzoïques

1.1.Littérature. Évaluation des effets électroniques des substituants

Dans la littérature, différentes expériences décrivent l'effet des substituants sur un cycle aromatique. Il est possible d'évaluer les effets électroniques des substituants grâce à la relation de Hammett [1].

$$\sigma_y = \log \frac{K\,(yC_6H_5CO_2H)}{Ka\,(C_6H_5CO_2H)} = pKa\ C_6H_5CO_2H - pKa\ yC_6H_5CO_2H$$

σ est le coefficient caractéristique du groupement y déterminé à partir des constantes d'acidité. y représente un groupe quelconque placé en position *meta* ou *para* de l'acide carboxylique. La relation n'est pas applicable aux dérivés substitués

1 Carey, F. A. ; Sundberg, R. J. *Chimie Organique Avancée*, 3ème éd., De Boeck et Larcier, Tome1, p 196, 1996.

en position *ortho* car les effets électroniques sont perturbés par des effets stériques. La relation de Hammett n'est valable que pour les acides benzoïques sinon un coefficient ρ est nécessaire lorsque l'acide carboxylique est remplacé par un autre groupement. Ce coefficient correspond au facteur d'influence du substituant. La relation générale devient alors :

$$\rho\,\sigma_y = \log \frac{K_y}{K_H} \qquad \text{avec } \rho = 1 \text{ pour l'acide benzoique}$$

Ces constantes de Hammett ont donc été calculées pour de nombreux substituants, et celles qui nous intéressent sont regroupées dans le tableau V-1.

Tableau V-1 : constantes de Hammett des halogènes et du carboxylate

Substituant y	σ_m [a]	σ_p [b]	Référence
CO_2^- [c]	0,10	0,18	2
F	0,34	0,15	3
Cl	0,37	0,24	3
Br	0,37	0,26	3

[a] Constante de Hammett décrivant l'effet du substituant en *meta*. [b] Constante de Hammett décrivant l'effet du substituant en *para*. [c] Dans ce cas, y = H puisqu'il s'agit du carboxylate appartenant au benzoate.

Les constantes du carboxylate sont proches l'une de l'autre et ne sont pas très élevées. Le carboxylate ne participe pas beaucoup à la résonance du cycle aromatique. Quant aux halogènes, les constantes *meta* sont du même ordre de grandeur. Les atomes d'halogènes ont donc le même effet sur un substituant en *meta*. Par contre, la constante σ_p du fluor est plus faible, car des effets inductifs et des effets de résonance ont tendance à s'annuler dans cette position [4].

2 Hine, J. Physical Organic Chemistry, 2nd ed, McGraw-Hill Book Co., New York, N. Y., 1962, 72.

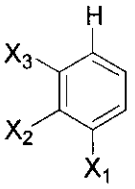
3 Swain, C. G. ; Lupton, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4328.

4 a) Lloyd, H. A. ; Warren, K. S. ; Fales, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5544. b) Steigman, J. ; Sussman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6406.

La position *ortho* de l'halogène ou du carboxylate ne peut être évaluée par la relation de Hammett. Cependant, des études cinétiques ont contribué à la compréhension de ces différents systèmes.

Une étude de déprotonation du fluorobenzène par un amidure de potassium en milieu ammoniacal a été réalisée et montre sans surprise que la position *ortho* de l'atome de fluor est la plus activée (figure V-1), mais que les positions *meta* et *para* sont aussi acidifiées [5].

Figure V-1. Déprotonation de fluorobenzène dans les conditions d'amidure de potassium catalysée par un échange D / H dans l'ammoniac liquide : taux relatifs au benzène.



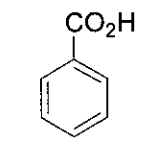
$X_1 = F \quad K_{H/D} = 2.10^2$
$X_2 = F \quad K_{H/D} = 4.10^3$
$X_3 = F \quad K_{H/D} = 4.10^6$

D'autres travaux complémentaires sur l'acide fluorobenzoïque [6] en milieu aqueux ont montré que l'atome de fluor augmente considérablement l'acidité de l'acide carboxylique lorsqu'il est positionné en *ortho* plutôt qu'en *meta* ou en *para* (figure V-2).

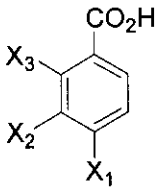
5 Hall, G. E. ; Piccolini, R. ; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4540.

6 Etude de déprotonation : a) Lloyd, H. A. ; Warren, K. S. ; Fales H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5544. b) Steigman, J. ; Sussman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6406. c) Strong, L. E. ; Brummel, C. L. ; Lindower, P. *J. Solution Chem.* **1987**, *16*, 105.

Figure V-2. ΔpKa de l'acide fluorobenzoïque relatif à l'acide benzoïque (pKa = 4,3 [7])



pKa = 4,3



X_3 = F ΔpKa = -0,7
X_2 = F ΔpKa = -0,3
X_1 = F ΔpKa = -0,0 ou -0,1

En comparaison avec le fluorobenzène, le chlorobenzène est déprotoné en présence de *s*-BuLi dans le THF à –100 °C mais la cinétique de déprotonation est huit fois moins élevée et vingt fois moins élevée quand la réaction a lieu en présence de LTMP à –78 °C [8].

L'effet électronique de l'halogène est beaucoup plus important en *ortho* et l'atome de fluor apparaît comme l'atome d'halogène acidifiant le plus l'hydrogène en *ortho*.

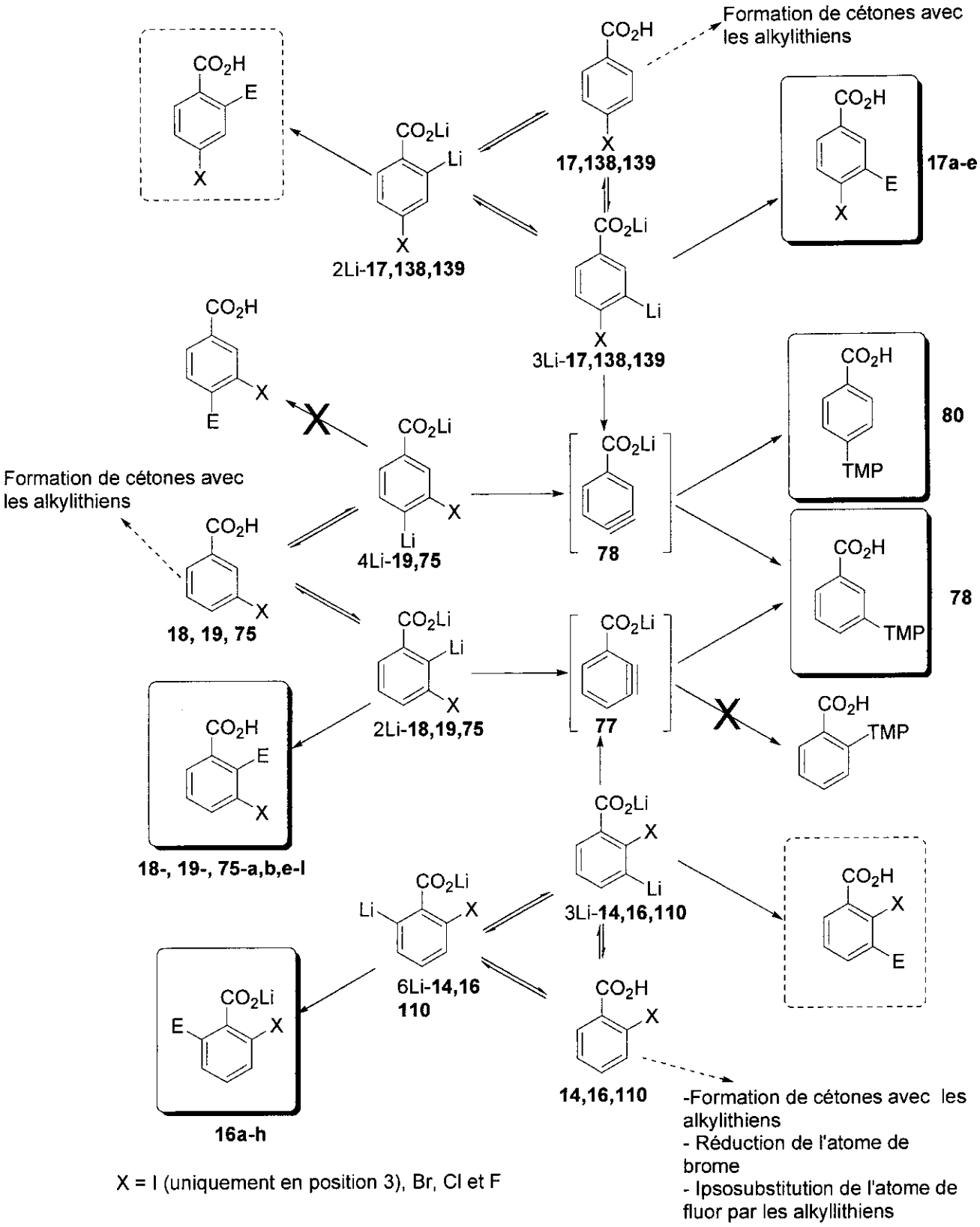
1.2.Réactivité et régiosélectivité de la métallation des acides halobenzoïques

Le schéma V-1 récapitule tous les cas de figure possibles de la métallation des acides benzoïques substitués par un halogène.

7 pKa de l'acide benzoïque : a) Kortüm, G. , Vogel, W. ; Andrussow, K. Dissoziationskonstanten organisher Saüren in wässeriger Lösung, Butterworths, London, **1961**.

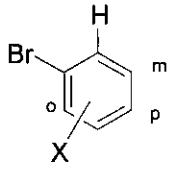
8 Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 1496.

Schéma V-1


Formation de cétones avec les alkylithiens
17,138,139
17a-e
2Li-17,138,139
3Li-17,138,139
80
78
Formation de cétones avec les alkylithiens
4Li-19,75
18, 19, 75
2Li-18,19,75
77
18-, 19-, 75-a,b,e-l
3Li-14,16,110
6Li-14,16 110
16a-h
14,16,110
-Formation de cétones avec les alkylithiens
- Réduction de l'atome de brome
- Ipsosubstitution de l'atome de fluor par les alkylithiens
X = I (uniquement en position 3), Br, Cl et F

La position la plus favorable et la plus facile à métaller est lorsque l'hydrogène est situé dans la position *ortho* commune aux deux substituants. De nombreux exemples dans la littérature vont dans ce sens. Tout d'abord, dans l'étude bibliographique, il a été vu que la métallation des groupements oxazolinyle, amide ou encore acétal en relation *meta* avec l'halogène conduit aux meilleurs résultats. Ensuite, une étude cinétique de déprotonation de bromoarène [9] (figure V-3) montre que la métallation est plus importante quand les deux substituants sont en *meta* l'un de l'autre. Dans le tableau de la figure V-3, un substituant en position *meta* de l'atome de brome accélère le taux de déprotonation de façon beaucoup plus importante qu'un substituant situé en *para* ou en *ortho*. La nature du substituant est aussi un facteur qui favorise la métallation (taux de déprotonation plus important avec l'atome de fluor que l'atome de brome).

Figure V-3



X	K_o	K_p	K_m
Br	140	83	940
F	34	25	1700
OMe	1,4	1,2	600

La métallation de l'acide 3-fluorobenzoïque **19** est régiospécifique, que la base utilisée soit le *s*-BuLi / TMEDA ou bien le LTMP (figure V-4). La déprotonation des acides 3-bromo et 3-chlorobenzoïques a lieu en position 2 majoritairement et aussi en position 4. L'intermédiaire 4Li-**18**(**75**) perd rapidement LiX et conduit au benzyne **78** (schéma V-1). Le carboxylate et l'halogène attirent à eux les électrons par leurs effets inductifs -I et acidifient l'hydrogène qu'ils ont en position commune. Cet hydrogène est ensuite plus facilement échangé expliquant la régiosélectivité de la métallation. Les meilleurs résultats sont obtenus quand les deux groupements

9 Huisgen, R. ; Mack, W. ; Herbig, K. ; Ott, N. ; Anneser, E. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 412.

produisent un effet coopératif : 2,2 équiv. de LTMP à –50 °C sont nécessaires pour déprotoner l'acide 3-fluorobenzoïque (89 %), l'acide 3-chlorobenzoïque (80 %) et l'acide 3-bromobenzoïque (53 %) (tableau V-2). Les autres isomères sont très faiblement déprotonés (acides 2-fluoro, 2-chloro, 2-bromo ou 4-bromobenzoïques, voir tableau V-2) car peu réactifs (6 équiv. de LTMP sont nécessaires pour optimiser la métallation de l'acide 4-fluorobenzoïque) ou instables. Par cette méthodologie, les anions intermédiaires 2Li-**18**, 2Li-**19** et 2Li-**75** ont été piégés par un ensemble d'électrophiles conduisant aux acides 3-fluoro, 3-chloro et 3-bromobenzoïques 2-substitués.

Tableau V-2. Déprotonation des acides halobenzoïques par le LTMP

	2F[a]	**3F**[a]	**4F**[a]	**2Cl**[a]	**3Cl**[a]	**4Cl**[a]	**2Br**[a]	**3Br**[a]	**4Br**[a]
nb équiv. LTMP / T (°C)	2,2 / -90	2,2 / -50	6 / -50	2,2 / -50	2,2 / -50	2,2 / -78	2,2 / -78	2,2 / -50	2,2 / -78
Rendement obtenu (%)[b]	38	89	80	5	80	37	0	53	34

[a] Correspond à la nature et à la position de l'halogène sur le cycle aromatique par rapport à l'acide carboxylique. [b] Quantité de lithien intermédiaire formée dans le milieu

Pour les acides 2-halo et 4-halobenzoïques, la déprotonation est beaucoup plus faible (voir tableau V-2), d'autant plus que la métallation peut être effectuée à proximité soit de l'halogène ou soit du carboxylate de lithium. Les deux groupements n'œuvrent plus dans le même sens ce qui conduit à une perte de la régiosélectivité. En présence d'oxazolinyle ou bien d'amide, des DMG ayant un fort pouvoir orienteur, la métallation avec des alkyllithiens est exclusivement constatée en *ortho* du DMG. La régiosélectivité de ces réactions peut être expliquée par une coordination du lithium à la paire d'électrons libres de l'hétéroatome du DMG qui forme un complexe de pré-équilibre [10]. Le complexe entraîne l'agent de lithiation à proximité de l'hydrogène acide. Ce mécanisme défini comme concept CIPE, a été utilisé pour rationaliser de nombreuses observations en chimie des organolithiens [11].

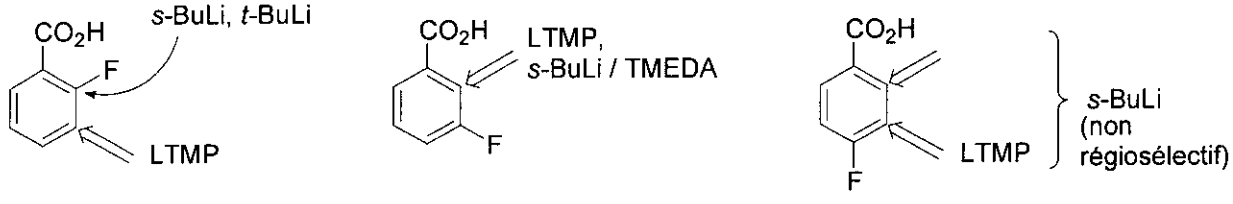
10 Roberts J. D. ; Curtin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1658.

11 Anderson, D. R. ; Faibish, N. C. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7553 et références citées.

L'acide carboxylique est considéré comme un DMG de force moyenne, il n'est pas surprenant de voir que la réaction de lithiation n'est pas régiosélective lorsque l'acide 4-fluorobenzoïque est métallé. L'isomère majoritaire (2Li-**17**, schéma V-1) est formé en *ortho* de l'acide carboxylique mettant en avant l'effet CIPE, quant à l'autre isomère (3Li-**17**), il peut être obtenu seul en changeant les conditions de métallation. La déprotonation a lieu exclusivement en *ortho* de l'atome de fluor lorsque le LTMP est la base. Le même constat est fait avec l'acide 2-fluorobenzoïque (figure V-4).

Pour les amidures de lithium, le mécanisme n'est pas abordé. Il est connu que ces espèces possèdent un faible caractère acide de Lewis et ne se lient pas ou peu avec le DMG. Il y a ainsi peu de chance pour que le complexe de pré-équilibre se forme, la métallation par LTMP des acides 2-fluoro et 4-fluorobenzoïques le confirme (figure V-4). La déprotonation serait donc basée uniquement sur les effets électroniques des substituants sur le cycle aromatique. Par contre le complexe de pré-équilibre peut être mis en avant pour expliquer le déplacement de l'atome de fluor par les alkyllithiens sur l'acide 2-fluorobenzoïque (figure V-4). Le carboxylate joue un rôle majeur dans le mécanisme puisque l'atome de fluor n'est pas déplacé quand il est dans une position plus éloignée.

Figure V-4



L'acide 2-chlorobenzoïque est déprotoné par le complexe *s*-BuLi / TMEDA à –78 °C en position 6, le lithien intermédiaire étant stabilisé par la TMEDA et le carboxylate de lithium. À –50 °C, avec le LTMP, une isomérisation est observée : 6Li-**16**, lithien intermédiaire préalablement formé, conduit à 3Li-**16**. Ce phénomène d'isomérisation est aussi observé dans le cas de l'acide 4-chlorobenzoïque où 2Li-

138 se réarrange en 3Li-**138**. La métallation a lieu dans un premier temps en *ortho* du carboxylate. Un piégeage *in situ* par le TMSCl approuve ce mécanisme. Le carboxylate à –50 °C ne stabilise pas assez l'atome de lithium qui s'isomérise à proximité de l'atome d'halogène. La force motrice de cette isomérisation est vraisemblablement la formation d'un lithien moins basique stabilisant plus la molécule que le carboxylate ne le fait.

La métallation de l'acide 2-bromobenzoïque **110** par le LTMP n'a lieu qu'en faible quantité en position 6. Ce lithien intermédiaire subit aussi un réarrangement en position 3 suivi d'une élimination de LiBr. L'atome de brome dans ce cas est majoritairement réduit par LTMP (formation de 86 % d'acide benzoïque à –50 °C) suivant un mécanisme de transfert d'électron (SET). Le potentiel redox du couple acide 2-bromobenzoïque / acide benzoïque est très probablement élevé à cause d'une part de la facilité de réduction de l'atome de brome et d'autre part à cause des effets inductifs et mésomères qui doivent être plus importants en position *ortho*. Par conséquent, lorsque l'atome de brome est ancré dans une autre position, la réduction n'a plus lieu. En présence des acides 2-fluoro et 2-chlorobenzoïques, seule une déprotonation est constatée, les atomes de chlore et de fluor étant plus difficilement réductibles [12].

2. Formation des benzynes

Pour chacun des systèmes que nous avons étudié, la formation des acides aminobenzoïques **79** et **80** à partir de benzyne intermédiaire est récurrente. L'addition de LTMP à la triple liaison conduit à la formation de ces composés **79** et **80** non désirés (schéma V-1). Ce n'est cependant pas le premier exemple de formation d'aniline à partir d'haloarène. Dans la littérature, de nombreuses études visant à déterminer l'effet des différents groupements sur la régiochimie d'addition de nucléophiles aux benzynes ont été développées.

12 Baizer, M. M. ; Lund, H. Organic electrochemistry, 2nd Edition, 1983, p 276.

2.1.Littérature. Formation de benzynes à partir des haloarènes

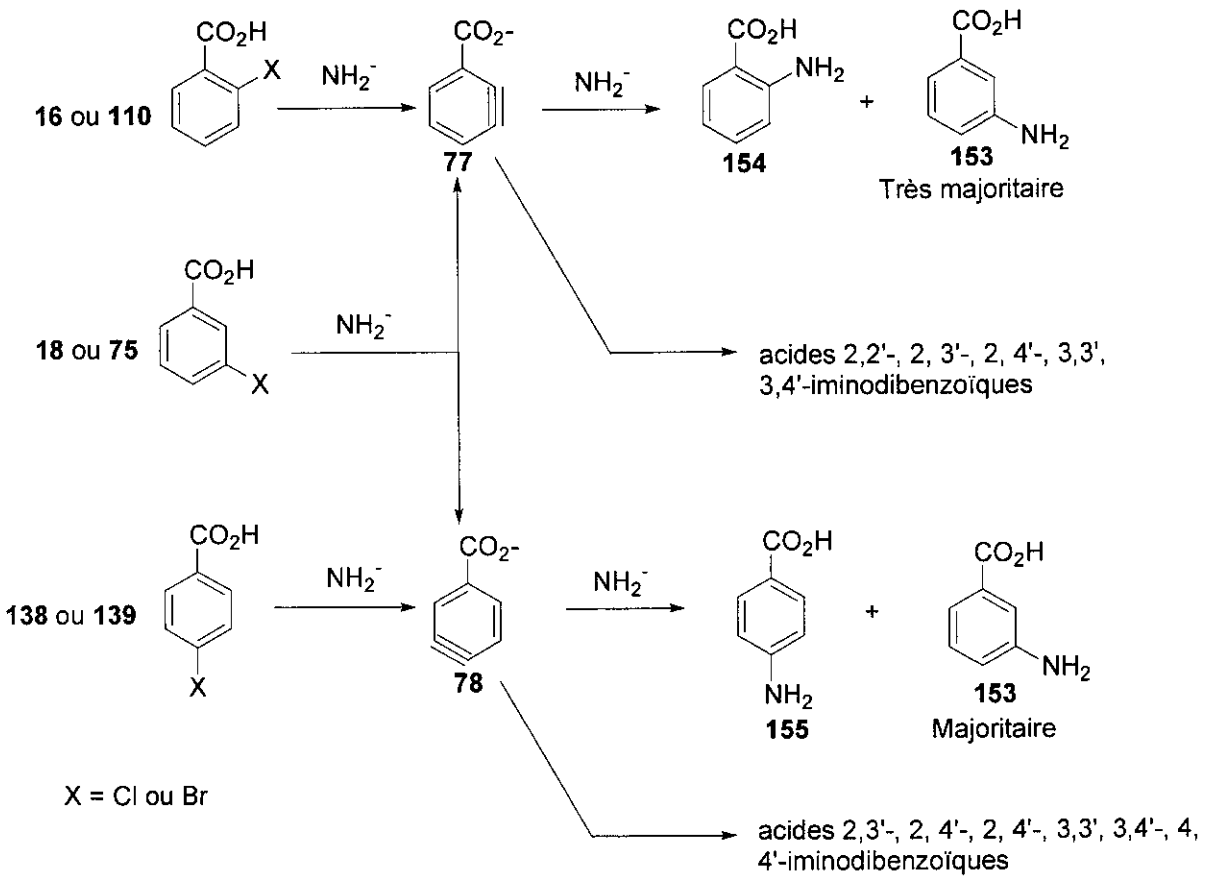
La métallation des 2-haloanisoles et du 3-chloroanisole [13] en présence de dialkylamidures de lithium conduit à la formation de l'unique régioisomère, le 3-dialkylaminoanisole. Les 4-halotoluènes [14] dans des conditions de déprotonation similaires conduisent à la formation des 3 et 4-alkylaminotoluènes dans des rapports proches de 1 / 1. L'addition de dialkylamidures de lithium aux benzynes substitués par un méthoxy est contrôlée, alors qu'en présence de méthyle aucun régiocontrôle n'est observé. Ces deux exemples illustrent le rôle du DMG (actif ou passif) dans l'addition du nucléophile au benzyne.

Biehl [15] a réalisé des travaux très intéressants sur l'influence du carboxylate sur l'addition d'amidure de métal à une triple liaison. L'action d'amidures de sodium et de potassium en milieu ammoniacal sur les acides 2,3,4-chloro et bromobenzoïques conduit à la formation d'aminoacides (les trois isomères possibles, schéma V-2) et à la formation d'acides iminodibenzoïques. Les acides aminobenzoïques sont issus de l'addition d'amidure de métal au benzyne, et l'entité créée peut à nouveau s'additionner à un second benzyne formant l'acide iminodibenzoïque. Le rapport des isomères dans chacun des cas est indépendant de l'atome d'halogène de départ, mais varie en fonction du métal. L'addition de l'amidure de métal est principalement orientée en 3 au benzyne **77**. La haute énergie électrostatique entre l'anion et le carboxylate bloque la position *ortho*. Des effets de champ, de résonance et inductifs du carboxylate favorisent l'addition en position 3.

Une prédominance de l'isomère acide 3-aminobenzoïque **153** par rapport à l'acide 4-aminobenzoïque **155**, tous les deux issus de l'addition de l'amidure de métal au benzyne **78**, est observée due à une interaction de champ favorable entre le carboxylate et l'azote sur le cycle.

13 Gilman, H. ; Kyle , R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3027.
14 Huisgen, R. ; Sauer, J. *Chem. Ber.* **1958**, *93*, 1453.
15 Biehl, E. R. ; Nieh, E. ; Li, H.-M. ; Hong, C.-I. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 500.

Schéma V-2



2.2.Formation des benzynes 77 et 78 à partir des acides halobenzoïques en présence de LTMP

L'étude de déprotonation dont le but était la recherche d'une sélectivité optionnelle de site pour chaque isomère, a aussi porté sur l'étude mécanistique de la formation des anilines **79** et **80**. Les trois systèmes isomèriques (acides 2, 3 et 4-halobenzoïques) ont en commun la formation de benzynes **77** et **78**. Le benzyne **78** est généré à partir des acides 3 et 4-halobenzoïques et le benzyne **77** est issu des acides 2 et 3-halobenzoïques (schéma V-1). Les différents produits formés au cours de ces réactions avec LTMP sont répertoriés dans le tableau V-3.

Tableau V-3. Déprotonation des acides halobenzoïques et piégeage par D_2O. Formation de benzyne

Entrée	Acide halobenzoïque	E	Position de déprotonation[a]	Rdt (%)[b]	Formation des acides aminobenzoïques		
					79 (%)[c]	**80** (%)[c]	Rapport **79** / **80**
1	2-F	D_2O	3	5	22	-	100/0
2	2-Cl	D_2O	6	< 5	8	-	100/0
3	2-Br	D_2O	-	0	6	-	100/0
4	3-F	D_2O	2	89	-	-	-
5	3-Cl	D_2O	2	80	3	2	[e]
6	3-Br	D_2O	2	75	20	12	[e]
7	3-I	D_2O	2	0	29	1	[e]
8	4-F[d]	MeI	3	50	-	-	[e]
9	4-Cl[d]	MeI	2 et 3	<1 et 3	8	6	57/43
10	4-Br[d]	MeI	2	< 2	15	12	55/45

[a] Position où a lieu la déprotonation. [b] Rendement brut calculé à partir des spectres RMN ^1H. [c] Rendements isolés. [d] Piégeage de l'anion par MeI. [e] Rapport non déterminé.

2.2.1. Effet des atomes d'halogènes sur la stabilité des lithiens intermédiaires

Les benzynes sont formés d'une façon générale à partir des *ortho* lithiohaloarènes pour conduire à une triple liaison régiocontrôlée. L'*ortho* lithiobromobenzène conduit au benzyne à partir de -100 °C, l'*ortho* lithiochlorobenzène et à partir de -90 °C, l'*ortho* lithiofluorobenzène à partir de -60 °C. Il n'est donc pas étonnant que les 3-fluoro-2-lithio et 4-fluoro-3-lithiobenzoates de lithium soient stables à -50 °C (entrées 4 et 8). L'effet du carboxylate joue vraisemblablement un rôle majeur dans la stabilité du lithien intermédiaire. On remarque cependant que le 2-fluoro-3-lithiobenzoate de lithium n'est pas stable à cette température de -50 °C. La position de l'atome de lithium doit être particulièrement défavorable puisque ce n'est qu'à -90 °C que cette molécule ne perd plus LiF.

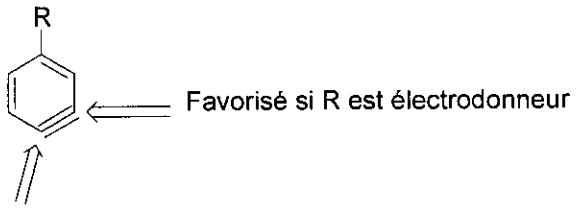
Pour les autres isomères halogénés, si l'atome de lithium n'est pas complexé par le carboxylate de lithium, l'élimination du sel LiX à -50 °C est très rapide, et le lithien intermédiaire est difficilement piégeable (entrées 2, 3, 7, 9, 10, tableau V-3). Il a été vu dans le chapitre II que même lorsque l'atome de lithium est situé dans la position *ortho* commune aux deux substituants, une faible élimination est constatée pour les acides 3-chloro et 3-bromobenzoïques. La déprotonation de l'acide 3-iodobenzoïque conduit systématiquement à la formation directe de benzynes.

2.2.2. Régiosélectivité de l'addition de LTMP sur les benzynes

L'addition de LTMP au benzyne **77** conduit exclusivement à la formation de l'acide 3-aminobenzoïque **79** que ce soit à partir des acides 2-halo ou 3-halobenzoïques. D'après la littérature, l'addition de l'amidure de sodium en milieu ammoniacal conduit à la formation d'un mélange d'isomères aminés (formation des acides 2 et 3-aminobenzoïques, schéma V-2). Il est supposé que ce n'est pas $NaNH_2$ mais plutôt NH_3 qui par complexation avec le carboxylate s'additionne en position 2. Comme nous l'avons vu dans le chapitre III page 104, l'addition du nucléophile sur des systèmes benzynes oxazolinyles suivant un effet CIPE, a lieu en position 2. Dans le cas étudié, l'addition semble favorisée électroniquement en position 3 et le LTMP ou HTMP sont trop encombrés stériquement pour additionner en position 2.

L'addition de LTMP sur le benzyne **78** conduit à la formation des deux isomères **79** et **80** dans un rapport proche de 1 / 1 (entrées 9 et 10). Le rapport des aminoacides obtenus à partir des acides para halobenzoïques est indépendant des atomes d'halogènes. Heaney a décrit la régiosélectivité d'addition d'un nucléophile à un benzyne situé en position 3 par rapport à un groupement R. L'addition nucléophile a lieu en 3 si R est électrodonneur et en 4 si R est électroattracteur (figure V-5).

Figure V-5



Dans le cas étudié, l'addition n'est pas plus favorisée en position 3 qu'en position 4. Il est intéressant de comparer les constantes de Hammett σm et σp du carboxylate décrivant l'influence que peut avoir le carboxylate en positon 3 et en position 4. Cependant σm et σp sont faibles et proches l'une de l'autre. Le carboxylate n'interagit donc que faiblement avec le phényle par résonance. Ceci peut expliquer l'addition non régiosélective de LTMP au benzyne **78**.

2.2.3. Détermination quantitative de la formation des benzynes 77 et 78 à partir des acides 3-halobenzoïques

Nous nous sommes intéressés à la quantification des benzynes formés à partir des acides 3-halobenzoïques afin de déterminer si l'origine de l'élimination était plutôt due à 2Li-**18**(**75**) ou à 4Li-**18**(**75**). Le rapport **79** / **80** (a / b, schéma V-3) obtenu à partir du benzyne **78** a été déterminé grâce à la métallation des acides 4-halobenzoïques. Connaissant ce rapport, les quantités d'acide 3-aminobenzoïques (d et e, schéma V-3) provenant des benzynes **77** et **78** sont calculables ainsi que la quantité des deux benzynes (entrées 5, 6 et 7, tableau V-2).

Schéma V-3

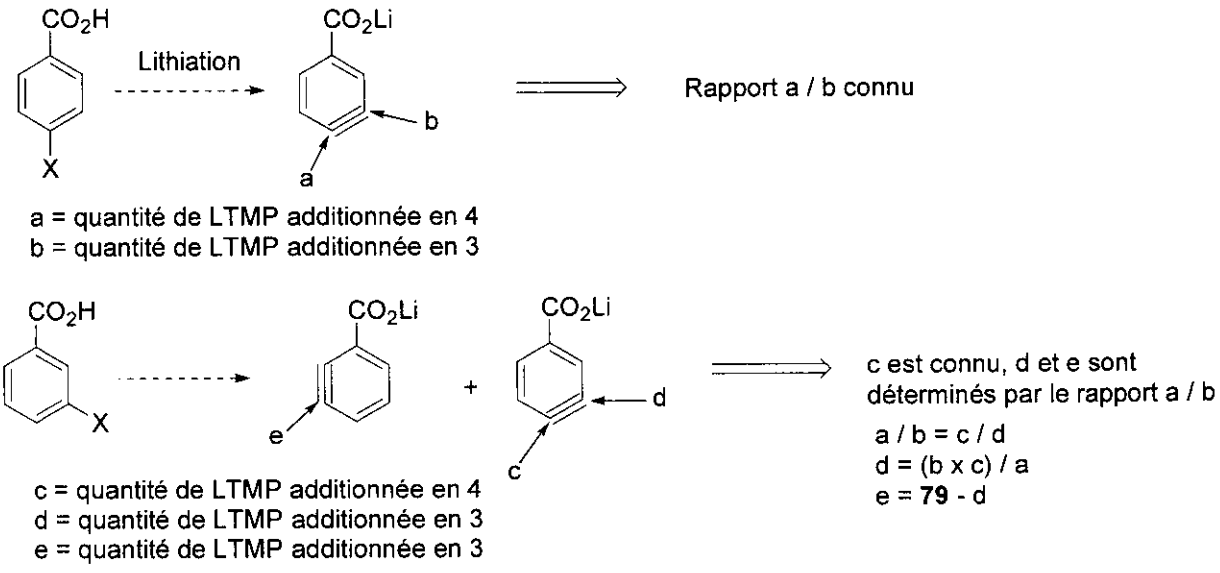


Tableau V-3. Détermination de la quantité de benzynes 77 et 78 formés à partir des acides 3-halobenzoïques en présence de LTMP

Acide 3-halobenzoïque	Benzyne 78			Benzyne 77	
	Addition en position 4 (%)[a]	Addition en position 3 (%)[b]	% benzyne formé[c]	Addition en position 3 (%)[d]	% benzyne formé[e]
Cl	2	2,6	92	0,4	8
Br	12	15	87	5	13
I	1	1,3	8	27,7	92

[a] Rendement du composé **80** issu de l'addition de LTMP au benzyne **78** en position 4. [b] Rendement du composé **79** issu de l'addition de LTMP au benzyne **78** en position 3. [c] rapport de la quantité benzyne **78** sur la quantité de benzyne **77**. [d] Rendement du composé **79** issu de l'addition de LTMP au benzyne **77** en position 3. [e] rapport de la quantité benzyne **77** sur la quantité de benzyne **78**.

La principale source de formation de benzyne pour les acides 3-chloro et 3-bromobenzoïques est le 3-halo-4-lithiobenzoate de lithium (tableau V-3) : 92 % et 87 % respectivement des benzynes formés sont issus de ce lithien. La déprotonation en 2 étant importante, ces lithiens sont stables et n'éliminent que très faiblement LiX. Par contre, la métallation de l'acide 3-iodobenzoïque est très différente, puisque le lithien intermédiaire n'est pas piégeable par des électrophiles. La déprotonation ayant lieu principalement en position 2 à cause du faible effet inductif que peut avoir

l'iode sur les protons environnants, le ratio de benzyne est inversé par rapport aux acides 3-bromo et 3-chlorobenzoïques.

En résumé, la formation de benzyne a lieu lorsque la déprotonation est effectuée en *ortho* d'un halogène. Le LTMP s'additionne en 3 sur le benzyne **77** tandis que l'addition au benzyne **78** est non régiosélective.

Conclusion générale

Au cours de ces travaux, nous avons étudié la réactivité et la régiosélectivité de la métallation des acides halobenzoïques par des bases lithiées. Nous avons montré dans le chapitre II que les acides 3-halobenzoïques sont déprotonés par 2,2 équiv. de LTMP à –50 °C. Le piégeage du dianion par différents électrophiles conduit à des acides 3-halobenzoïques substitués en position 2 difficilement synthétisables par des réactions de chimie organique classique. Ces composés sont structuralement simples, nouveaux et utilisables en tant qu'intermédiaires de synthèse ce qui peut conduire à des développements futurs. L'atome de brome est en effet chimiquement intéressant : il peut être échangé par un métal (Li, Mg) utile pour l'introduction d'électrophiles en position 3, ou bien mis en réaction dans des couplages de Stille, de Suzuki, etc.. Les composés obtenus, selon la position de l'atome de brome peuvent être précurseurs de fluorénones (chapitre III page 114) — utilisées comme agents physiologiquement actifs, connues aussi pour être des photoinitiateurs dans diverses réactions chimiques —, ou de téraryles et autres polyaryles.

Les acides 2-halo et 4-halobenzoïques possèdent deux sites métallables sur leur structure. L'objectif initial était de déprotoner chacune des positions de façon régiosélective à partir de différentes conditions de lithiation. La lithiation de l'acide 4-fluorobenzoïque est un nouvel exemple de sélectivité optionnelle de site : en présence de *s*-BuLi complexé ou non par la TMEDA, le dianion 4-fluoro-2-lithiobenzoate de lithium est majoritairement formé alors que LTMP oriente la métallation exclusivement en *ortho* de l'atome de fluor. La métallation en présence de DMG complexant et de bases alkyllithiées illustre le concept CIPE (chapitre I page 8) : la base se complexe au DMG (base de Lewis) et extrait le proton dans la position *ortho*. Aucune déprotonation n'est cependant observée avec l'acide 2-fluorobenzoïque, puisque l'atome de fluor est substitué par un groupement *s*- ou *t*-butyle suivant la base utilisée. L'acide 2-chlorobenzoïque est logiquement lithié en position 6 suivant le concept CIPE et conduit après piégeage par des électrophiles à des acides benzoïques 2-chlorés et 6-substitués (Chapitre III page 117).

Le LTMP présente peu d'affinité vis-à-vis du carboxylate, et vraisemblablement les effets électroniques classiques (effets inductifs et mésomères) sont responsables de la régiochimie de la déprotonation. L'atome de fluor dont les effets électroniques dominent ceux du carboxylate, oriente toujours la métallation. LTMP est cependant moins basique que *s*-BuLi ou *t*-BuLi, et les rendements de déprotonation des acides 2-chloro, 4-chloro et 2-bromobenzoïques sont moins bons. La métallation est systématiquement orientée en *ortho* du carboxylate, meilleur DMG que les atomes de brome et de chlore. Le lithien formé s'isomérise en *ortho* de l'halogène. La réaction de piégeage in situ du TMSCl, compatible à basse température avec des amidures de lithium (chapitre III page 106), confirme cette isomérisation. Un seul isomère silylé est isolé confirmant la formation d'un seul anion et l'origine de la déprotonation en *ortho* du carboxylate. En présence de l'acide 4-bromobenzoïque, l'isomérisation n'a pu être prouvée, le dérivé silylé n'ayant pas été isolé.

Afin d'optimiser la déprotonation de ces lithiens, il est possible de protéger la fonction acide carboxylique sous sa forme amide, ou encore oxazolinyle. Aucune étude de déprotonation dans la littérature n'a été effectuée sur les halobenzamides ou les halophényloxazolinyles en présence de LTMP. Sachant que les amides et les oxazolinyles sont de meilleurs DMG que l'acide carboxylique, il est probable que la sélectivité de la déprotonation en *ortho* du DMG soit meilleure. Une autre possibilité qui pourrait faire suite à ces travaux est de remplacer le LTMP par un amidure de lithium plus encombré comme le tert-butyl-(1-cyclohexyl-2,2-dimethyl-propyl)-amine (pKa = 40). Cette amine est plus basique et serait susceptible de déplacer les équilibres en faveur du lithien intermédiaire (chapitre III page 123).

Autre point développé à travers ce manuscrit est la formation de benzyne qui est récurrente à pratiquement tous les systèmes étudiés. Lorsque la déprotonation a lieu dans la position *ortho* commune aux deux substituants, le lithien intermédiaire est vraisemblablement stabilisé par complexation avec le carboxylate de lithium et la formation de benzyne est très faible (chapitre V page 194). Par contre, lorsque

l'atome de lithium est en position adjacente à un halogène, dans la plupart des cas, une perte de sel LiX conduit à la formation de benzyne. Ce phénomène est observé pour le 2-bromo, le 2-chloro et le 2-fluoro-3-lithio-benzoate de lithium, et le 4-bromo et 4-chloro-3-lithiobenzoate de lithium. À partir du benzyne **77** issu de la métallation des acides 3-halo et 2-halobenzoïques, le LTMP s'additionne en position 3 uniquement pour conduire à l'aminoacide **79**. Il est vraisemblable que l'encombrement stérique et que la haute énergie électrostatique entre le LTMP et le carboxylate empêche l'approche en position 2. Sur l'autre benzyne **78**, les aminoacides **79** et **80** sont produits dans un rapport proche de 1 / 1. Le carboxylate participe peu aux effets électroniques du cycle, et l'addition de LTMP à la triple liaison n'est donc pas régiochimiquement contrôlée.

Meyers a montré qu'après métallation de la 3-chlorophényloxazolinyle, le benzyne intermédiaire pouvait être piégé par des diènes. La formation de ces benzynes exploitée en réaction de Diels Alder peut faire partie d'un autre développement de ce sujet.

Annexes

Schéma représentant un montage d'une réaction utilisant des organolithiens.[1]

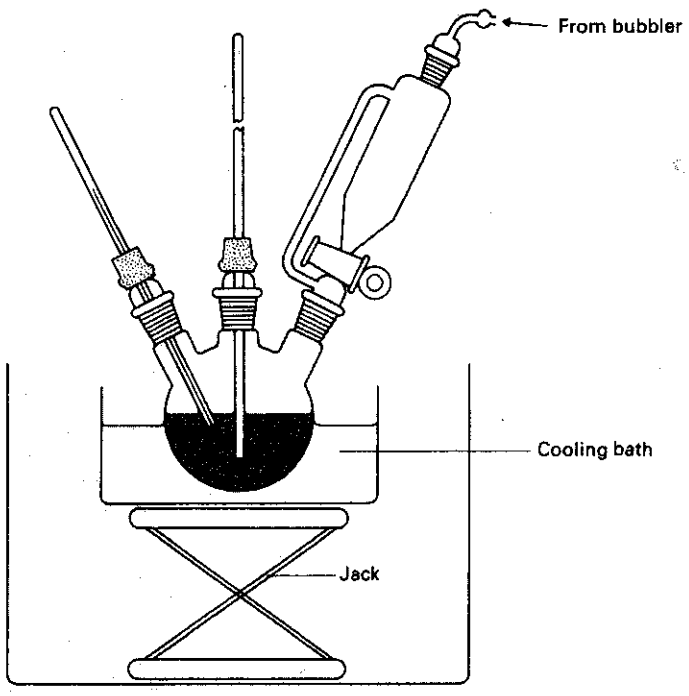


Fig. 2.7. Typical assembly for an organolithium reaction. For reactions in boiling solvent the thermometer is replaced by a condenser.

Ce schéma représente le montage typique utilisée pour faire une réaction en présence d'organolithiens.

Ces réactions sont réalisés sous atmosphère inerte, une entrée de gaz sur l'ampoule à addition permet de rester sous pression d'un gaz inerte afin de prévenir toute fuite dans le montage. L'agitation est mécanique, l'ancre plonge jusque dans le fond du tricole, afin d'avoir une agitation homogène et éviter la formation d'agglomérats. Enfin, la température, contrôlée par un thermomètre, est régulée à l'aide d'un bain que l'on peut refroidir.

[1] Schéma extrait de : Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, 4e éd., Academic Press, London, p 14, 1988.

Ce travail a fait l'objet de deux publications :

Frédéric Gohier, Jacques Mortier, '*Ortho*-Metalation of Unprotected 3-Bromo and 3-Chlorobenzoic Acids with Hindered Lithium Dialkylamides', *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030-2033.

Frédéric Gohier, Anne-Sophie Castanet, Jacques Mortier, 'Selectivities in reactions of organolithium reagents with unprotected 2-halobenzoic acids', *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1919-1922

Résumé

Résumé

L'objectif de ces travaux est d'étudier les réactions de déprotonation des acides *ortho*, *méta* et *para* halo(fluoro, chloro, bromo)-benzoïques en présence d'amidures de lithium et de bases alkylithiées.

La métallation des acides 3-halobenzoïques en présence de LTMP conduit au 3-halo-2-lithiobenzoate de lithium. Les acides 2 et 4-halobenzoïques offrent deux sites de déprotonation qui peuvent être métallés en utilisant la base adéquate. L'utilisation de *s*-BuLi (concept CIPE, déprotonation cinétique) conduit à une déprotonation en *ortho* du carboxylate, alors qu'en présence de LTMP, la métallation est basée sur les effets électroniques des substituants sur le cycle aromatique. Dans ce cas, l'atome de fluor est un meilleur groupement orienteur que le carboxylate, et la métallation est constatée en 3 pour les acides 2-fluoro et 4-fluorobenzoïques. En présence des atomes de brome et de chlore, les rendements de déprotonation sont faibles et la métallation s'effectue en *ortho* du carboxylate. Pour les acides 2-chloro, 4-chloro et 2-bromobenzoïques, le lithien s'isomérise en *ortho* de l'halogène, la molécule étant plus stable.

Une élimination de LiX liée aux conditions de température, conduit à la formation de benzynes auxquels s'additionne le LTMP. Les acides 3-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl) et 4-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridyl)benzoïques sont obtenus comme sous-produits.

Enfin, après optimisation des conditions de déprotonation, des acides 3-fluoro, 3-chloro et 3-bromobenzoïques 2-substitués, des acides 2-chlorobenzoïques 6-substitués ainsi que des acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués ont été synthétisés par piégeage des anions intermédiairement formés par différents électrophiles (alkyles, halogènes, aldéhydes).

Mots-clés:

Acide benzoïque	*Ortho* lithiation
Halobenzènes	Benzyne
Alkyllithiens, amidures de lithium	LTMP
Sélectivité optionnelle de site	CIPE

Abstract

BIBLIOTHEQUE Sciences UNIVERSITE D'ANGERS

This work deals with the study of the deprotonation reaction of halo (F, Cl, Br) benzoic acids with lithium amides and alkyllithium bases.

Metalation of 3-halobenzoic acids with LTMP affords lithium 3-halo-2-lithiobenzoates which can be quenched by different electrophiles. 2 and 4-halobenzoic acids have two potential deprotonation sites which can be lithiated by the adequat bases. Use of *s*-BuLi provides deprotonation in the position *ortho* to the carboxylate while with lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LTMP), metalation is directed by electronic effects of substituants. The fluorine atom is a better directing group than carboxylate, and metalation is observed in position 3 for 2-fluoro and 4-fluorobenzoic acids. With bromine and chlorine atoms, deprotonation yields are low and metalation occurs *ortho* to the carboxylate. For 2-chloro, 4-chloro and 4-bromobenzoic acids, an isomerisation of the metalated intermediate to the *ortho* position of the halogen atom provides a more stable molecule.

LiX (X =F, Cl, Br) elimination affords benzynes. LTMP added to the triple bond and provides 3-(2,2,6,6-tetramethylpiperidyl)benzoic acid and 4-(2,2,6,6-tetramethylpiperidyl)benzoic acid as by-products.

General and conveniant routes to 2-substituted-3-bromo/chloro/fluorobenzoic acids, 6-substituted-2-chlorobenzoic acid and 3-substituted-4-fluorobenzoic acid have been devised using the ortho metalation protocol.

Key words:

Benzoic acid	*Ortho* lithiation
Halobenzene	Benzyne
Alkyllithium bases, lithium amides	LTMP
Optional site selectivities	CIPE