



HAL
open science

Réactions de métallation régioflexibles des acides alkoxybenzoïques non protégés. Possibilités, limitations et mécanisme.

Thi Huu Nguyen

► **To cite this version:**

Thi Huu Nguyen. Réactions de métallation régioflexibles des acides alkoxybenzoïques non protégés. Possibilités, limitations et mécanisme.. Matériaux. Université du Maine, 2006. Français. NNT : . tel-00108157

HAL Id: tel-00108157

<https://theses.hal.science/tel-00108157>

Submitted on 19 Oct 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée à

Université du Maine – U. F. R des Sciences et Techniques

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : Chimie fine – Chimie organique

Par

Thi Huu NGUYEN

Réactions de métallation «régioflexibles» des acides alkoxybenzoïques non protégés. Possibilités, limitations et mécanisme.

Soutenue le 7 Juillet 2006 devant la commission d'examen

M. François Couty	Professeur, Université de Versailles	Rapporteur
M. Christophe Len	Professeur, Université de Poitiers	Rapporteur
Mme. Annie-Claude Gaumont	Professeur, Université de Caen	Examineur
M. François Huet	Professeur, Université du Maine	
Mme. Christine Saluzzo	Professeur, Université du Maine	
Mme. Anne-Sophie Castanet	Maître de conférences, Université du Maine	
M. Jacques Mortier	Professeur, Université du Maine	Directeur de Thèse

-2006-

Remerciements

Ce travail de recherche a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique, dans l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UCO2M-UMR CNRS 6011), à l'Université du Maine.

En premier lieu, je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur le Professeur Jacques Mortier qui a dirigé ma thèse durant toutes ces années. Je le remercie pour son aide précieuse et pour la confiance qu'il m'a accordée. Ses compétences et ses qualités humaines m'ont permis d'achever ce projet de recherche.

J'adresse ma profonde reconnaissance à Anne Sophie Castanet, Maître de Conférence, pour ses nombreux conseils, son aide et sa disponibilité.

Je tiens également à remercier M. François Couty Professeur à l'Université de Versailles, M. Christophe Len, Professeur à l'Université de Poitiers, M^{me} Annie-Claude Gaumont, Professeur à l'Université de Caen, M. François Huet et M^{me} Christine Saluzzo, Professeurs à l'Université du Maine et M^{me} Anne-Sophie Castanet d'avoir accepté de juger ce travail et de participer à la commission d'examen.

Je remercie particulièrement mes camarades de l'équipe Fred Gohier, Thanh, Binh, David, Jean-Baptiste, Josselin, Tien pour leur bonne humeur.

Mes remerciements vont enfin à M. Maignan, Fred Le Gros, Annie, Stéphanie, Sylvain, Ramzi, Florian, Ludovic, Céline, Martine, Bob, Arnaud x 2, Maryvone, Valérie et aux autres membres de l'Unité.

Principales Abréviations

AIBN	2,2'-Azo-bis-isobutyronitrile
Ar	Aryle
Arom	Aromatique
Bn	Benzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CIPE	Complex Induced Proximity Effect
CPL	Complexe de préolithiation
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DIEA	Diisopropyléthylamine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMPU	N,N'-diméthylpropylèneurée
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	azoture de diphenylphosphoryle
EDC	Hydrochlorure de 1-(3-[diméthylamino]propyl)-3-éthylcarbodiimide
EQ	External Quench (Piégeage externe)
équiv.	équivalent
ET	Etat de transition
Et	Éthyle
Et ₃ N	Triéthylamine
GoD	Groupe <i>ortho</i> Directeur
HMPA	hexaméthylphosphotriamide
HMTTA	hexaméthyltriéthylène-tétraamine
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOESY	Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
ISQ	In Situ Quench (Piégeage <i>in situ</i>)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiCKOR	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (ratio 1 : 1)
LiDMEA	2-(diméthylamino)éthanolate de lithium
LTMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle
n	Nombre de mole
NBS	N-bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	Butyllithium normal
NMP	1-méthyl-2-pyrrolidinone
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OMe	méthoxy

Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
PLA	Phénylalanine amonialysase
PMDTA	<i>N,N,N',N',N''</i> -pentaméthyl-diéthylènetriamine
Py	Pyridine
QUADAC	QUAsi-DiAnion Complex
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
S	solvant
<i>s</i> -Bu	Butyle secondaire
SMHR	spectrométrie de masse haute résolution
S_N Ar	Substitution Nucléophile Aromatique
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylamonium
<i>t</i> -Bu	Butyle tertiaire
<i>t</i> -BuOK	<i>tertio</i> -butanolate de potassium
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Tétraméthylsilane
TMSCI	Chlorure de triméthylsilyle

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE -----	11
CHAPITRE I : Réactions de métallation des acides benzoïques monométhoxylés et de leurs équivalents — bibliographie	
I. INTRODUCTION -----	14
II. REACTION D'ORTHO-LITHIATION, SELECTIVITE OPTIONNELLE DE SITES ET PARAMETRES IMPORTANTS POUR LA METALLATION — GENERALITES -----	14
II.1. REACTION D'ORTHO-METALLATION -----	15
II.2. GROUPE DIRECTEURS DE METALLATION -----	17
II.2.1. Groupes carbonylés et équivalents synthétiques -----	17
II.2.2. Autres groupes ortho-directeurs -----	18
II.3. BASES FORTES -----	19
II.3.1. Bases alkylolithiées -----	19
II.3.2. Bases amidures de lithium -----	20
II.3.3. Bases Schlosser-Lochmann -----	21
II.4. AGENTS COMPLEXANTS -----	22
II.5. SOLVANTS DE LA METALLATION -----	24
II.6. EFFET CIPE -----	24
II.7. METALLATION CINETIQUEMENT ACCELEREE -----	26
II.8. SELECTIVITE OPTIONNELLE DE SITE -----	28
III. METALLATION ORTHO-DIRIGEE PAR LA FONCTION CARBOXYLATE DE LITHIUM -----	30
III.1. METALLATION REGIOSELECTIVE DES ACIDES CARBOXYLIQUES AROMATIQUES -----	32
III.1.1. Ortho-lithiation de l'acide benzoïque parent -----	32
III.1.2. Déprotonation régiosélective d'acides benzoïques monohalogénés par les amidures de lithium -----	33
III.1.2.1. Métallation des acides 2-halobenzoïques -----	33
III.1.2.2. Métallation des acides 3-halobenzoïques -----	35
III.1.2.3. Métallation des acides 4-halobenzoïques -----	36
III.1.2.4. Métallation des acides benzoïques polyhalogénés -----	38
III.1.2.5. Synthèse d'acides halobenzoïques diversement substitués -----	38
III.1.3. Métallation des acides biphénylcarboxyliques -----	39
III.1.3.1. Ortho-lithiation des acides 2-, 3- et 4-biphénylcarboxyliques -----	39
III.1.3.2. Métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique par la base <i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK -----	41
III.1.3.3. Synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués et de fluorén-9-ones 1-substituées. -----	42
III.2. METALLATION DES ACIDES CARBOXYLIQUES HETEROAROMATIQUES -----	43
III.2.1. Hétérocycles oxygénés -----	43
III.2.2. Hétérocycles soufrés : acides 2- et 3-thiophénoïques -----	46
III.2.3. Hétérocycles azotés : Acides pyridiniques et quinoléiques -----	47
IV. METALLATION DES DERIVES CARBONYLES AROMATIQUES METHOXYLES — BIBLIOGRAPHIE -----	48
IV.1. SELECTIVITE DE LA METALLATION DES ANISOLES ORTHO-SUBSTITUES PAR DES BASES FORTES. -----	48
IV.1.1. Régiosélectivité de la métallation des amides ortho-méthoxylés. -----	51
IV.1.2. Oxazolines ortho-méthoxylées -----	52
IV.1.3. Autres aryles 1,2-disubstitués -----	53
IV.2. REGIOSELECTIVITE DE LA METALLATION D'ARYLES 1,3-DISUBSTITUES -----	53
IV.2.1. Ortho-lithiation des benzamides méta-méthoxylés -----	55
IV.2.2. Ortho-lithiation des phényloxazolines méthoxylées -----	57
IV.2.3. Ortho-lithiation d'autres composés aryles méta-méthoxylés -----	58
IV.3. METALLATION DES ANISOLES PARA-SUBSTITUES — LITTERATURE -----	58
IV.3.1. Métallation des benzamides para-méthoxylés -----	60
IV.3.2. Métallation d'autres systèmes aryles 1,4-disubstitués -----	60

V. CONCLUSION -----61

CHAPITRE II : Vers une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction d'ortho-lithiation. Étude de la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque. Portée et limitation.

I. INTRODUCTION -----	62
II. SYNTHÈSES D'ACIDES 3-METHOXYBENZOÏQUES DIVERSEMMENT SUBSTITUÉS EN C ₂ , EN C ₄ ET EN C ₆ — LITTÉRATURE-----	63
II.1. Synthèse d'acides 3-méthoxybenzoïques diversement substitués -----	63
II.2. Applications en synthèse-----	65
III. METALLATION REGIOSELECTIVE DE L'ACIDE 3-METHOXYBENZOÏQUE. MISE AU POINT-----	68
III.1. Échange hydrogène/métal régiosélectif en C ₂ ou en C ₄ -----	69
III.1.1. Métallation régiospécifique en C ₂ par LTMP-----	71
III.1.2. L'échange hydrogène-métal en C ₄ par la base LiCKOR-----	73
III.1.3. Métallation par d'autres bases lithiées-----	74
III.2. Métallation régiospécifique en C ₆ de l'acide 3-méthoxybenzoïque 2-protégé. -----	75
III.3. Formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque via un QUADAC (QUAsi-DiAnion Complex)-----	78
III.3.1. Le complexe quasi-dianion (QUAsi DiAnion Complex, QUADAC) - bibliographie-----	79
III.3.2. Formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque via un QUADAC-----	81
III.4. Stabilité du dianion 2-lithio-3-méthoxybenzoate de lithium – Essais de cristallisation pour une analyse cristallographique aux rayons X-----	82
IV. SYNTHÈSE REGIOSELECTIVE D'ACIDES 3-METHOXYBENZOÏQUES 2-, 4- OU 6- SUBSTITUÉS-----	84
IV.1. Synthèse des acides 3-méthoxybenzoïques 2-substitués-----	85
IV.2. Synthèse des acides 3-méthoxybenzoïques 4-substitués-----	87
IV.3. Synthèse des acides 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïques C ₆ -substitués et des acides 3- méthoxybenzoïques C ₆ -substitués-----	88
V. CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION D'ORTHO-LITHIATION DE L'ACIDE 3-METHOXYBENZOÏQUE-----	91
VI. CONCLUSION-----	94

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE II

I. OPTIMISATION DE LA METALLATION REGIOSELECTIVE DE L'ACIDE 3- METHOXYBENZOÏQUE PAR LES BASES FORTES-----	97
I.1. PROTOCOLES GENERAUX (TABLEAU 1) -----	97
I.1. Métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par LTMP et par LDA -----	97
I.1.1. Technique de piégeage externe par D ₂ O -----	97
I.1.2. Technique de piégeage <i>in situ</i> par TMSCl-----	97
I.2. Métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par des alkylolithiens-----	97
I.3. Métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par LiCKOR-----	98
I.2. DESCRIPTION DES DERIVES METHYLES ET SILYLES DE L'ACIDE 3-METHOXYBENZOÏQUE -----	99
I.2.1. Acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-3) -----	99
I.2.2. Acide 3-méthoxy-4-méthylbenzoïque (4Me-3) -----	100
I.2.3. Acide 3-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-3) -----	100
I.2.4. Acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (28) -----	101
I.2.5. Acide 2,6-di(triméthylsilyl)-3-méthoxybenzoïque (29)-----	102
I.3. AUTRES PRODUITS ISOLÉS DANS LES DIFFÉRENTES REACTIONS-----	103
I.3.1. 2-méthyl-1-(3-méthoxyphényl)-butanone (26) -----	103
I.3.2. 1-(3-méthoxyphényl)-2-pentan-1-one (27) -----	103

I.4. PREUVES SPECTROSCOPIQUES COMPLEMENTAIRES DES STRUCTURES DES DERIVES METHYLES ET SILYLES DE L'ACIDE 3-METHOXYBENZOÏQUE	104
I.5. DETERMINATION DE LA COMPOSITION DES BRUTS REACTIONNELS ET DES CONVERSIONS	106
I.5.1. Composition des bruts réactionnels	106
I.5.2. Calcul des conversions	108
II. SYNTHÈSE DES ACIDES 3-METHOXYBENZOÏQUES 2-SUBSTITUES (2E-3)	109
II.1. DESCRIPTION DES ACIDES 3-METHOXY-BENZOÏQUES 2-SUBSTITUES	109
II.1.1. Acide 2-deutéro-3-méthoxybenzoïque (2D-3)	109
II.1.2. Acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-3)	110
II.1.3. Acide 2-éthyl-3-méthoxybenzoïque (2Et-3)	110
II.1.4. Acide 2-chloro-3-méthoxybenzoïque (2Cl-3)	111
II.1.5. Acide 2-bromo-3-méthoxybenzoïque (2Br-3)	112
II.1.6. Acide 2-iodo-3-méthoxybenzoïque (2I-3)	112
II.1.7. Acide 3-méthoxy-2-thiométhylbenzoïque (2SMe-3)	113
II.1.8. 4-méthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3H)-one (2CHPh-3)	114
II.1.9. 3-hydroxy-4-méthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (2CHOH-3)	114
II.1.10. Acide 2-hydroxy-3-méthoxybenzoïque (2OH-3)	115
II.2. SOUS-PRODUIT ISOLE	116
II.2.1. 4-méthoxy-isobenzofuran-1(3H)-one (46)	116
III. SYNTHÈSE DES DERIVES 4-SUBSTITUES DE L'ACIDE 3-METHOXYBENZOÏQUE (4E-3)	117
III.1. Acide 3-méthoxy-4-méthylbenzoïque (4Me-3)	117
III.2. Acide 3-méthoxy-4-triméthylsilylbenzoïque (4Si-3)	118
III.3. Acide 4-chloro-3-méthoxybenzoïque (4Cl-3)	118
III.4. Acide 4-bromo-3-méthoxybenzoïque (4Br-3)	119
III.5. Acide 4-iodo-3-méthoxybenzoïque (4I-3)	119
III.6. Acide 3-méthoxy-4-thiométhylbenzoïque (4SMe-3)	120
III.6. Acide 4-(hydroxy(phényl)méthyl)-3-méthoxybenzoïque (4CHPh-3)	120
IV. SYNTHÈSE DES ACIDES 3-METHOXY-2-TRIMETHYLSILYL-BENZOÏQUES SUBSTITUES EN C₆ ET 3-METHOXYBENZOÏQUES SUBSTITUES EN C₆	121
IV.1. MISE AU POINT DE LA METALLATION DE L'ACIDE 3-METHOXY-2-TRIMETHYLSILYLBENZOÏQUE - MODE OPERATOIRE GENERAL (TABLEAU 2).	121
IV.2. SYNTHÈSE DES ACIDES 3-METHOXY-2-TRIMETHYLSILYLBENZOÏQUE 6- SUBSTITUES (6E-28)	122
IV.2.1. Acide 6-deutéro-3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (6D-28)	122
IV.2.2. Acide 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylsilylbenzoïque (6Me-28)	123
IV.2.3. Acide 3-méthoxy-2,6-di(triméthylsilyl)benzoïque (29)	123
IV.2.4. Acide 6-chloro-3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (6Cl-28)	124
IV.2.5. Acide 6-bromo-3-méthoxy-2-(triméthylsilyl)-benzoïque (6Br-28)	124
IV.2.6. Acide 6-iodo-3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (6I-28)	125
IV.2.7. Acide 3-méthoxy-2-triméthylsilyl-6-thiométhylbenzoïque (6SMe-28)	126
IV.2.8 3-hydroxy-6-méthoxy-7-(triméthylsilyl) isobenzofuran-1(3H)-one (6CHOH-28)	126
IV.3. SYNTHÈSE DES ACIDES 3-METHOXYBENZOÏQUES 6-SUBSTITUES (6E-3)	127
MODE OPERATOIRE (TABLEAU 6) :	127
IV.3.1. Acide 6-deutéro-3-méthoxy-benzoïque (6D-3)	127
IV.3.2 Acide 3-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-3)	127
IV.3.3. Acide 6-chloro-3-méthoxybenzoïque (6Cl-3)	128
IV.3.4. Acide 6-bromo-3-méthoxy-benzoïque (6Br-3)	129
IV.3.5. Acide 6-iodo-3-méthoxybenzoïque (6I-3)	129
IV.3.6. Acide 3-méthoxy-6-thiométhylbenzoïque (6SMe-3)	130

CHAPITRE III : Métallation régiosélective des acides 2 et 4-méthoxybenzoïques. Méthodologie et applications

I. INTRODUCTION	132
-----------------	-----

II. SYNTHÈSES D'ACIDES 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES SUBSTITUÉS EN C₃ ET C₆ — LITTÉRATURE ET APPLICATIONS	133
II.1. SYNTHÈSES D'ACIDES 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES SUBSTITUÉS EN C ₃ ET C ₆ — LITTÉRATURE	133
II.2. EXEMPLES D'APPLICATION	135
III. SYNTHÈSES D'ACIDES 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES SUBSTITUÉS EN C₂ — LITTÉRATURE ET APPLICATIONS	137
III.1. SYNTHÈSES D'ACIDES 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES SUBSTITUÉS EN C ₂ — LITTÉRATURE	137
III.2. APPLICATIONS	138
IV. PRÉPARATION DES ACIDES 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES SUBSTITUÉS EN 3 ET 6 PAR MÉTALLATION — HYDROLYSE DES AMIDES <i>ORTHO</i>-SUBSTITUÉS — LITTÉRATURE	140
V. RÉACTIONS DES ACIDES 2- ET 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES AVEC LES BASES FORTES — RESULTATS ET DISCUSSIONS	142
V.1. MISE AU POINT DE LA MÉTALLATION DES ACIDES 2- ET 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES	142
V.2. MÉTALLATION DES ACIDES 2- ET 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES PAR <i>s</i> -BuLi/TMEDA ET PAR LTMP	144
V.2.1. Déprotonation régiosélective en <i>ortho</i> du carboxylate par <i>s</i> -BuLi/TMEDA	145
V.2.2. Déprotonation-silylation en C ₆ par LTMP	146
1.1.1.1 V.2.2.1. Technique de piégeage in situ par TMSCl	146
V.2.2.2. Technique de piégeage externe - stabilité du dianion 6-lithio-2-méthoxybenzoïque (6Li-2)	147
V.2.3. Métallation par la superbasse <i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (LiCKOR)	148
V.2.3.1. Acide 2-méthoxybenzoïque en présence de base LICKOR	148
V.2.3.2. Métallation par <i>n</i> -BuLi complexé par PMDTA et par LiDMAE	148
V.3. APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'ACIDES 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES DIVERSEMENT SUBSTITUÉS EN C ₃ ET C ₆ .	149
V.3.1. Préparation rapide d'acides 2-méthoxybenzoïques substitués en position C ₆	150
V.3.2. Synthèse des acides 2-méthoxybenzoïques 3-substitués	151
V.3.3. Synthèse de l'acide lunularique	153
V.3.3.1. Littérature.	153
V.3.3.2. Nouvelle préparation de l'acide lunularique	156
V.3.4. Synthèse des acides 4-méthoxybenzoïques 2-substitués par <i>ortho</i> -lithiation	156
VI. CONCLUSION	158

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE III

I. MISE AU POINT DE LA MÉTALLATION DES ACIDES 2- ET 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES PAR LES BASES FORTES.	160
I.1. PROTOCOLES GÉNÉRAUX (TABLEAU 1)	160
I.1.1. Métallation par des <i>akyllithiens</i> ou par LTMP et piégeage par MeI	160
I.1.2. Métallation par LTMP et piégeage in situ par TMSCl	160
I.1.3. Métallation par la superbasse <i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	161
I.1.4. Métallation par <i>n</i> -BuLi/LiDMAE	161
I.1.5. Métallation par <i>n</i> -BuLi/PMDTA	161
I.2. DESCRIPTION DES DÉRIVÉS MÉTHYLES ET SILYLES DES ACIDES 2- ET 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES	162
I.2.1. Acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-2)	162
I.2.2. Acide 2-méthoxy-3-méthylbenzoïque (3Me-2)	162
I.2.3. Acide 4-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-4)	163
I.2.4. Acide 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque (6Si-2)	164
I.2.5. Acide 4-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (2Si-4)	164
I.3. PREUVES SPECTROSCOPIQUES COMPLÉMENTAIRES DE LA STRUCTURE DES DÉRIVÉS MÉTHYLES ET SILYLES DES ACIDES 2- ET 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES	165
I.4. AUTRES PRODUITS ISOLÉS DANS LES DIFFÉRENTES RÉACTIONS	169
I.4.1. 2-méthyl-1-(2-méthoxyphényl)-butanone (93)	169
I.4.2. 1-(2-Méthoxyphényl)pentan-1-one (94)	169
I.4.3. Acide 2-secbutylbenzoïque (95)	170
I.4.4. 2-méthyl-1-(2-méthoxyphényl)-butanone (96)	170
I.4.5. 1-(2-méthoxyphényl)pentan-1-one (97)	170

III. SYNTHÈSE DES ACIDES 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES 6-SUBSTITUÉS (6E-2) PAR <i>s</i>-BULI/TMEDA (TABLEAU 2)	171
II.1. DESCRIPTION DES ACIDES 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES SUBSTITUÉS EN C ₆	172
II.1.1. Acide 2-chloro-6-méthoxybenzoïque (6Cl-2)	172
II.1.2. Acide 2-bromo-6-méthoxybenzoïque (6Br-2)	172
II.1.3. Acide 2-iodo-6-méthoxybenzoïque (6I-2)	173
II.1.4. Acide 2-méthoxy-6-thiométhylbenzoïque (6SMe-2)	173
II.1.5. 3-Hydroxy-7-méthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (6CHOH-2)	174
II.1.6. 7-Méthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3H)-one (6CHPh-2)	175
II.1.7. Acide 6-allyl-2-méthoxybenzoïque (6allyl-2)	175
II.1.8. Acide 6-benzyl-2-méthoxybenzoïque (6Bn-2)	176
II.2. DESCRIPTION DES PRODUITS SECONDAIRES	176
II.2.1. Acide benzoïque	176
II.2.2. Benzoate de benzyle	177
II.2.3. Phénylméthanol	177
III. SYNTHÈSE DES ACIDES 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES 3-SUBSTITUÉS (3E-2) PAR <i>n</i> -BULI/ <i>t</i> -BUOK	177
III.1. Acide 2-méthoxy-3-triméthylsilylbenzoïque (3Si-2)	178
III.2. Acide 3-chloro-2-méthoxybenzoïque (3Cl-2)	178
III.3. Acide 3-bromo-2-méthoxybenzoïque (3Br-2)	179
III.4. Acide 3-iodo-2-méthoxybenzoïque (3I-2)	180
III.5. Acide 2-méthoxy-3-thiométhylbenzoïque (3SMe-2)	180
III.6. Acide 3-(hydroxy(phényl)méthyl)-2-méthoxybenzoïque (3CHPh-2)	181
IV. SYNTHÈSE DE L'ACIDE LUNULAIRE	181
IV.1. Acide 2-(4-méthoxyphénéthyl)-6-méthoxybenzoïque (100)	181
IV.2. Acide 2-(4-hydroxyphénéthyl)-6-hydroxybenzoïque (101)	182
V. SYNTHÈSE DES ACIDES 4-MÉTHOXYBENZOÏQUES 2-SUBSTITUÉS (2E-4) PAR <i>s</i> -BULI/TMEDA	183
V.1. Acide 4-méthoxy 2-thiométhylbenzoïque (2SMe-4)	183
V.2. Acide 2-chloro-4-méthoxybenzoïque (2Cl-4)	184
V.3. Acide 2-bromo-4-méthoxybenzoïque (2Br-4)	185
V.4. Acide 3-bromo-4-méthoxybenzoïque (3Br-4)	185
V.5. Acide 2-iodo-4-méthoxybenzoïque (2I-4)	185
V.6. 7-méthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3H)-one (2CHPh-4)	186
V.7. 3-hydroxy-7-méthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (2CH(OH)-4)	187

CHAPITRE IV : Réaction nucléophile aromatique des acides 2-méthoxy- et 2-fluorobenzoïques. Premiers exemples de réactions d'échange Br-Li en présence d'eau lourde dans le milieu.

I. INTRODUCTION	188
II. SUBSTITUTION NUCLEOPHILE AROMATIQUE — BIBLIOGRAPHIE	189
III. REACTIONS S_NAR DES ACIDES 2-FLUORO ET 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES PAR LES ORGANOLITHIENS — RESULTATS	194
III.1. SUBSTITUTION DU FLUOR PAR DES NUCLEOPHILES ALKYLES OU PHENYLES	195
III.2. SUBSTITUTION DU GROUPE METHOXY	195
IV. REACTIONS S_NAR DES ACIDES 2-FLUORO ET 2-MÉTHOXY-6-TRIMÉTHYLSILYLBENZOÏQUES AVEC LES ORGANOLITHIENS. PREMIERS EXEMPLES DE REACTIONS D'ÉCHANGE BR-LI EN PRÉSENCE D'EAU LOURDE DANS LE MILIEU !	197
IV.1. SYNTHÈSE DES ACIDES 2-MÉTHOXY ET 2-FLUORO-6-TRIMÉTHYLSILYLBENZOÏQUES	198
IV.2. REACTIONS S _N AR DES ACIDES 2-FLUORO- ET 2-MÉTHOXYBENZOÏQUES SILYLES EN POSITION C ₆	205
V. CONCLUSION	208

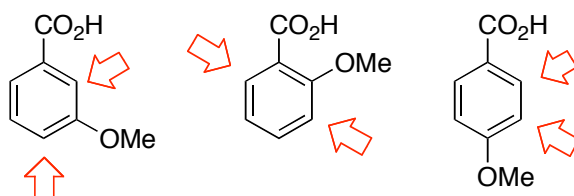
PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE IV

I. REACTION D'IPSO-SUBSTITUTION DES ACIDES 2-FLUORO ET 2-METHOXYBENZOÏQUES	209
<i>I.1. Protocoles généraux</i>	209
I.1.1. Substitution par <i>s</i> -BuLi, <i>s</i> -BuLi/TMEDA, <i>t</i> -BuLi et PhLi commercial	209
I.1.2. Substitution par PhLi préparé « <i>in situ</i> »	209
<i>I.2. Description des acides benzoïques 2-substitués</i>	210
II.1. Acide 2- <i>sec</i> -butylbenzoïque (95)	210
II.2. Acide 2- <i>tert</i> -butylbenzoïque (119b)	210
II.3. Acide 2-phénylbenzoïque (119c)	211
<i>I.3. Sous produits isolés dans les différentes réactions de substitution</i>	211
I.3.1. 1-(2-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one (121a)	211
I.3.2. (2-fluorophényl)(phényl)méthanone (121c)	212
I.3.3. 1-(2-méthoxyphényl)-2-méthylbutan-1-one (93)	212
I.3.4. Acide 2-méthoxy-3-méthylbenzoïque	213
II. SYNTHÈSE DE L'ACIDE 2-FLUORO-6-TRIMETHYLSILYL-BENZOÏQUE	213
II.1. Préparation de l'acide 6-bromo-2-fluorobenzoïque (124)	213
II.2. Préparation de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (125)	214
II.2.1. Technique de piégeage externe	214
II.2.1. Technique de piégeage <i>in situ</i>	215
III. ÉTUDE DE L'ÉCHANGE BR-LI POUR L'ACIDE 2-FLUORO-6-BROMOBENZOÏQUE, PIÉGEAGE <i>IN SITU</i> PAR D₂O. MODE OPÉRATOIRE GÉNÉRAL	215
I.3.1. Acide 6-deutéro-2-fluorobenzoïque (126)	216
I.3.1. 1-(6-Bromo-2-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one (127)	216
IV. IPISO-SUBSTITUTION DES ACIDES 2-FLUORO-6-TRIMETHYLSILYL-BENZOÏQUE ET 2-METHOXY-6-TRIMETHYLSILYL-BENZOÏQUE	216
IV. 1. Protocoles généraux	216
IV.1.1. <i>Ips</i> o-substitution par <i>s</i> -BuLi ou par <i>t</i> -BuLi	216
IV.1.2. <i>Ips</i> o-substitution par des aryllithiens	217
IV.2. Description des acides 6-triméthylsilylbenzoïques 2-substitués	217
IV.2.1. Acide 2- <i>sec</i> -butyl-6-triméthylsilylbenzoïque (143a)	217
IV.2.2. Acide 2- <i>tert</i> -butyl-6-triméthylsilylbenzoïque (143b)	218
IV.2.3. Acide 2-phényl-6-triméthylsilylbenzoïque (143c)	219
IV.2.4. Acide 2-(4-méthoxyphényl)-6-triméthylsilylbenzoïque (143d)	219
V.5. Acide Acide 2-(4-diméthylaminophényl)-6-triméthylsilylbenzoïque	220
IV.3. Sous produits isolés dans les réactions de substitution	221
IV.3.1. 1-(2-fluoro-6-(triméthylsilyl)phényl)-2-méthylbutan-1-one	221
 CHAPITRE V : La phénothiazine donne-t-elle un dianion par addition de deux équivalents de <i>n</i>-butyllithium ? Rôle de l'électrophile	
I. INTRODUCTION	222
II. INFLUENCE DE LA NATURE DES ÉLECTROPHILES SUR LA FORMATION DES PRODUITS DE SUBSTITUTION	222
III. MÉTALLATION DE LA PHÉNOTHIAZINE — REINTERPRÉTATION MÉCANISTIQUE	223
IV. CONCLUSION	229
CONCLUSION GÉNÉRALE	230

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La métallation dirigée est une réaction importante en synthèse organique. Elle permet potentiellement d'introduire régiosélectivement des substituants en position choisie dans le cycle aromatique. Cette méthode est à la base de la préparation de nombreux composés aromatiques précurseurs de matériaux et de composés d'intérêt biologique. Les métallations dirigées ont fait l'objet de revues récentes. Actuellement, de nombreux groupements *ortho*-directeurs sont connus.

Dans notre équipe, nous nous intéressons plus particulièrement à la métallation des acides carboxyliques non protégés en série benzénique. L'utilisation de la fonction carboxylique « nue » comme groupement *ortho*-directeur permet d'économiser les étapes de protection et de déprotection de la fonction acide carboxylique. La fonction acide carboxylique présente à la métallation un comportement très spécifique : comme son pouvoir activant est modéré, il est possible de choisir en principe le site de métallation en faisant varier la base et les conditions réactionnelles (sélectivité optionnelle de site). Des travaux récents ont été réalisés dans ce sens au laboratoire par F. Gohier et D. Tilly avec les acides halobenzoïques, biphenylcarboxyliques et leurs dérivés. Le présent travail a pour but d'étudier la métallation des acides benzoïques mono-méthoxylés en *ortho*, *mé*ta et para.

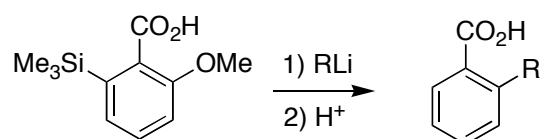


Nous souhaitons d'une façon générale améliorer notre compréhension sur le comportement chimique de la fonction carboxylate de lithium. Un but essentiel est de proposer des nouvelles synthèses d'acides 2-, 3- et 4-méthoxybenzoïques diversement substitués qui sont des précurseurs clés de nombreux produits d'intérêt biologique. Nous nous fixons comme objectif de trouver les conditions optimales permettant de métaller régiosélectivement les différentes positions du noyau aromatique par variation des conditions opératoires, notamment en étudiant l'influence de la base. Les bases étudiées sont les alkylolithiens, les amidures de lithium encombrés stériquement, les bases mixtes lithium-potassium (*n*-BuLi/*t*-BuOK), *n*-BuLi/LiDMEA et *n*-BuLi/PMDTA.

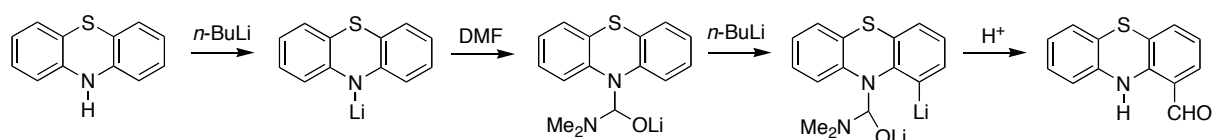
Cette thèse comporte cinq chapitres. Le premier est une étude bibliographique qui présente les aspects généraux liés à la réaction de métallation aromatique. Les résultats importants obtenus avec les acides benzoïques sont

décrits. La réactivité des dérivés de l'anisole substitués par différents groupes *ortho*-directeurs est présentée. Dans les chapitres suivants, nous décrivons les résultats de l'étude détaillée de la métallation de ces trois acides. L'analyse fine des résultats permet d'améliorer notre compréhension des réactions d'*ortho*-lithiation au niveau mécanistique. Les différentes réactions mises au point ont permis de proposer une synthèse éclair de l'acide lunularique, un acide dihydro-stylbène carboxylique inhibiteur de l'angiogénèse.

Nous montrons également que les acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïques donnent des réactions de substitution nucléophile aromatique (*ipso*-substitution) avec les organolithiens. L'introduction d'un atome de silicium dans la position 6 du cycle permet de diminuer l'électrophilie du carboxylate vis-à-vis de la base. Le premier exemple de réaction d'échange brome-lithium *en présence d'eau lourde est présenté*. Une interprétation au phénomène est donnée.



Enfin, les réactions de métallation de la phénothiazine sont réanalysées. Contrairement à ce qui est indiqué dans la littérature, il est montré que ces transformations ne font probablement pas intervenir un dianion. Le mécanisme suivi dépend de l'électrophile et nous montrons que l'électrophile est susceptible d'intervenir dans le processus de métallation.



Chapitre I

Réactions de métallation des acides benzoïques monométhoxylés et de leurs équivalents — bibliographie

Les composés décrits dans cette partie bibliographique sont numérotés de façon indépendante.

Les références bibliographiques sont citées chapitre par chapitre

I. Introduction

La métallation dirigée de cycles aromatiques est un outil très utile en synthèse organique¹ car elle permet l'introduction régiosélective de substituants sur le cycle et offre l'accès le plus large aux composés aromatiques polysubstitués. Les métallations dirigées font l'objet de nombreuses études présentées dans divers ouvrages² et revues.³ Le but principal de cette chimie est de parvenir à mettre au point des méthodes régiocontrôlées d'introduction de substituants sur les cycles aromatiques.

Dans cette partie bibliographique sont présentés d'abord des aspects généraux de la réaction d'*ortho*-lithiation. Les principaux groupes *ortho*-directeurs sont décrits, ainsi que les principales bases fortes. L'importance des agents complexants et du solvant est ensuite soulignée. La théorie électronique CIPE (*Complex Induced Proximity Effect*) qui revêt une importance particulière dans nos travaux est résumée. Sont décrits ensuite la théorie de la « *métallation cinétiquement accélérée* » et le principe de « *sélectivité optionnelle de site* ».

II. Réaction d'*ortho*-lithiation, sélectivité optionnelle de sites et paramètres importants pour la métallation – généralités

Nous rappelons les notions fondamentales concernant la réaction d'*ortho*-métallation et la sélectivité optionnelle de site. Alors que la réaction d'*ortho*-lithiation permet d'introduire régiosélectivement un substituant en *ortho* d'un groupement

¹ Plusieurs synthèses totales récentes utilisent des *ortholithiations* comme étapes clés : voir entre autres a) Cochenne, C. ; Rocca, P. ; Marsais, F. ; Godard, A. ; Quéguiner, G. *Synthesis* **1995**, 321. b) Park, T. K. ; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 195. c) Hudlicky, T. ; Tian, X. R. ; Königsberger, K. ; Maurya, R. ; Rouden, J. ; Fan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10752. d) Brimble, M. A. ; Chan, S. A. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 235. e) Moro-oka, Y. ; Fukuda, T. ; Iwao, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1713. f) Boger, D. L. ; Dong, J. Y. ; Hikota, M. ; Ishida, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2471. g) Keck, G. E. ; McHardy, S. F. ; Murry, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5176.

² Références générales: a) Brandsma, L. *Preparative Polar Organometallic Chemistry 2*, 1^{re} éd., Springer, Berlin, **1990**. b) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Synthesis*, 1^{re} éd., Pergamon, Oxford, **1991**. c) Hanack, M. éd. *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, 4^e éd., Thieme, Stuttgart, **1993**, vol. E19d. d) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Wiley, Chichester, **1994**. e) 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. f) Sapse, A.-M. ; von Ragué Schleyer, P. *Lithium Chemistry*, Wiley, New York, **1995**.

³ 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) Narasimhan, N. S. ; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 957. d) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. e) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 879. f) Snieckus, V. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1994**, *7*, 95. g) Beak, P. ; Basu, A. ; Gallagher, D.J. ; Park, Y.S. ; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552. h) Salteris, C.S. ; Kostas, I.D. ; Micha-Screttas, M. ; Heropoulos, G.A. ; Screttas, C.G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5589. i) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. j) Turck, A. ; Plé, N. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. k) Whisler, M.C. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. ; Beak, P. *Angew. Chem. Int Ed.* **2004**, *43*, 2206.

ortho-directeur, la sélectivité optionnelle de site permet en principe de « choisir » le site *ortho* métallé de molécules aromatiques comportant plusieurs groupes *ortho*-directeurs par changement des conditions de réaction. L'accent est mis ici sur le rôle des bases fortes, des groupements *ortho*-directeurs, des agents complexants et des solvants, paramètres exerçant un rôle sur la régiosélectivité, la cinétique et le rendement de la réaction d'*ortho*-métallation.

II.1. Réaction d'*ortho*-métallation

La métallation *ortho* dirigée se traduit par l'échange d'un atome d'hydrogène par un atome métallique d'une base forte, souvent une base lithiée. Cette déprotonation a lieu en position *ortho* d'un groupement, dit groupement *ortho*-directeur (GoD), qui possède en général un hétéroatome. L'addition ultérieure d'un réactif électrophile à l'anion métallé permet une fonctionnalisation régiosélective du cycle aromatique (schéma 1).

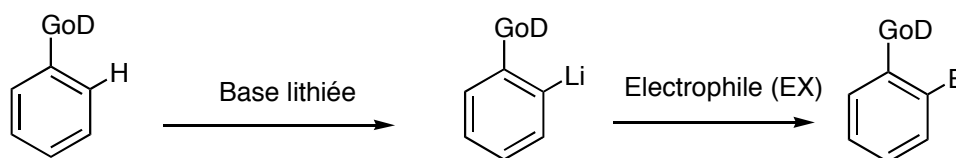


Schéma 1 : Réaction type d'*ortho*-lithiation

Les groupements *ortho*-directeurs dirigent la métallation grâce à leur effet inductifs et/ou leur capacité à coordonner les métaux. En fonction des interactions entre les substrats et les bases utilisées, les mécanismes proposés pour la réaction d'*ortho*-métallation peuvent être classés en deux grandes catégories : la métallation résultant d'un échange acido-basique et la métallation due aux interactions entre le GoD et la base (la coordination).

Dans le mécanisme acide-base,⁴ le GoD exerce des effets inductif et mésomère sur les protons environnants en les rendant plus acides. L'arrachement du proton en *ortho* est facilité. La métallation se produit ainsi sous contrôle thermodynamique : les interactions électrostatiques *intermoléculaires* entre la base et le substrat sont faibles ; les effets inductifs et mésomères (*intramoléculaires*) prédominent et permettent d'expliquer le cours de la réaction. En général, ce mécanisme est valable

⁴ Importance des effets inductifs pour expliquer les métallations dirigées : a) Maggi, R. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8797. b) Schlosser, M. ; Mongin, F. ; Porwisiak, J. ; Dmowski, W. ; Büker, H. H. ; Nibbering, N. M. M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1279. c) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1497. d) Büker, H. H. ; Nibbering, N. M. M. ; Espinosa, D. ; Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8519.

pour les GoD et les bases peu complexants. Il l'est également pour les réactions ayant une entropie relativement élevée quelle que soit la nature des GoD et de la base impliqués.

Le mécanisme de coordination est, par contre, valable pour les GoD qui possèdent une forte affinité avec la base par complexation à basse température.⁵ Dans ce cas, l'atome de lithium de la base lithiée joue un rôle d'acide de Lewis et le GoD se comporte comme une base de Lewis.⁶ D'abord, la base lithiée s'approche se coordine au substrat *via* le GoD, ce qui permet de positionner la base à proximité du proton en *ortho* qui est ensuite arraché. Selon ce mécanisme, les effets électroniques classiques (inductif et mésomère) *ne déterminent plus nécessairement* l'orientation de la métallation : les effets électroniques *intermoléculaires* résultant de la complexation sont prédominants et modifient radicalement la distribution des électrons au niveau du cycle aromatique.

Lors d'études antérieures sur la métallation des acides benzoïques effectuées au laboratoire, ces deux mécanismes ont été proposés pour expliquer la régiosélectivité observée en fonction des réactifs mis en jeu. Par exemple, lorsque *s*-BuLi/TMEDA est utilisé comme base, on considère que l'échange hydrogène/lithium en *ortho* du carboxylate s'effectue selon un mécanisme de coordination car le carboxylate de lithium est une bonne base de Lewis et un GoD faible attracteur par effet inductif. La base LTMP (2,2,6,6-tetraméthylpiperidure de lithium) est beaucoup moins complexante que *s*-BuLi/TMEDA ; elle métalle de préférence la position adjacente au fluor qui exerce un effet inductif attracteur fort, qui rend les hydrogènes voisins plus acides et accessibles par les bases peu complexantes telles que LTMP (schéma 2).

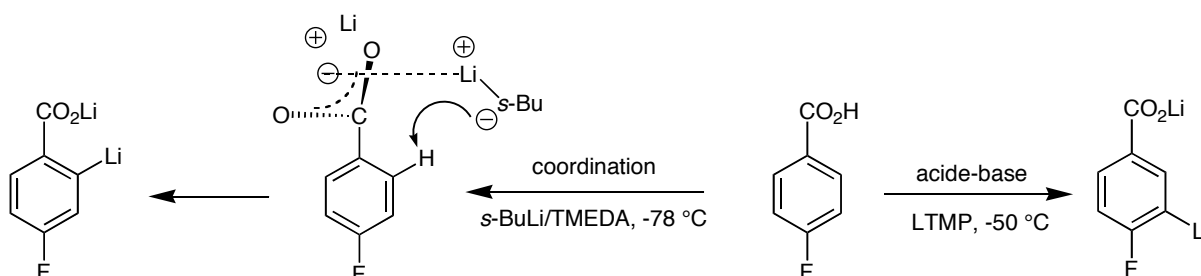


Schéma 2 : Mécanismes acide-base et coordination.

⁵ Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1.

⁶ Screttas, C. G. ; Eastham, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3276.

L'effet CIPE (Complex-Induced proximity Effect)^{3d,7} et la Métallation cinétiquement accélérée (kinetically enhanced metalation) sont décrites dans les parties II.6 et II.7.

II.2. Groupes directeurs de métallation

Le groupement *ortho*-directeur (GoD) est un groupement chimique hétéroatomique orientant la métallation dans sa position adjacente grâce à son effet inductif attracteur ou/et à sa capacité de coordination avec les agents métallants.

II.2.1. Groupes carbonylés et équivalents synthétiques

Les groupements carbonyles et leurs équivalents forment une classe très importante de groupements *ortho*-directeurs. Ils peuvent, pour la plupart, présenter une forte affinité avec les bases lithiées par complexation en jouant le rôle de bases de Lewis⁸ (ligands électrodonneurs) et acidifier les protons voisins par effets inductifs et mésomères. Les groupements « neutres » les plus importants de cette classe comprennent l'oxazoline **1a**,⁹ les amides tertiaires **1b**¹⁰ et **1c**,¹¹ l'acétal **1d**,¹² le nitrile **1e**,¹³ le trifluorométhyle **1f**,⁵ l'imidazolidine **1g** et la cyclohexylimine **1h** (schéma 3).¹⁴ Parmi ces groupements, le *N,N*-diéthylamide découvert par Beak^{7b,15} et l'oxazoline découverte simultanément par Gschwend¹⁶ et Meyers¹⁷ sont sans doute les plus étudiés méthodologiquement et aussi les plus utilisés en synthèse organique.

⁷ a) Klumpp, G. W. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1986**, *105*, 1. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. d) Whisler, M. C. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. ; Beak, P. *Angew. Chem. Int Ed.* **2004**, *43*, 2206.

⁸ Screttas, C. G. ; Eastham, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3276.

⁹ a) Gschwend, H. W. ; Hamdan, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2008. b) Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158.

¹⁰ a) Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823. b) Beak, P. Brubaker, G. R. ; Farney, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3621.

¹¹ Chauder, B. ; Green, L. ; Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *8*, 71.

¹² Plaumann, H. P. ; Keay, B. A. ; Rodrigo, R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4921.

¹³ Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2681.

¹⁴ Cushman, M. ; Choong, T.-C. ; Valko, J. T. ; Koleck, M. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5067.

¹⁵ Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823.

¹⁶ Gschwend, H. W. ; Hamdan, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2008.

¹⁷ a) Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158. b) Reuman, M. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.

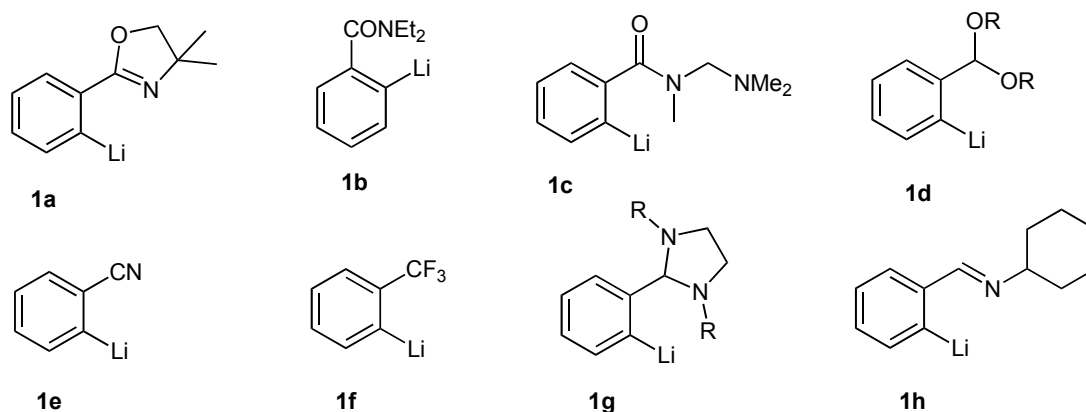


Schéma 3 : Groupes *ortho*-directeurs protecteurs de la fonction carbonyle.

Les groupements chargés équivalents de carbonyle comprennent les dérivés lithiés des benzamides secondaires **2a**,¹⁸ des benzamides secondaires complexés par un atome de chrome **2b**,¹⁹ des thioamides secondaires **2c**,²⁰ des carbinolamines **2d** résultant de l'addition de dialkylamidures aux aldéhydes aromatiques,²¹ les alcools benzyliques **2e**²² et les imidazolines **2f**²³ (schéma 4). Ces GoD sont préparés *in situ* par une métallation préalable de la chaîne latérale des composés parents par une base lithiée, souvent *n*-BuLi.

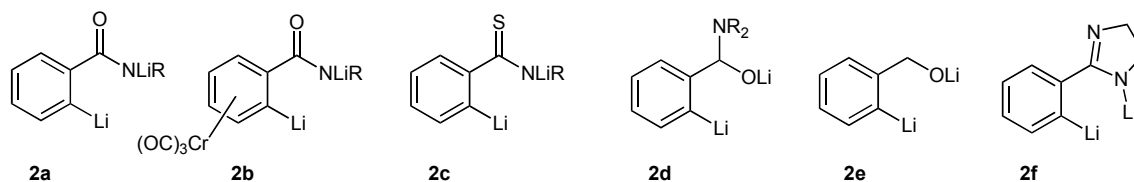


Schéma 4 : Groupes *ortho* directeurs chargés protecteurs de la fonction carbonyle.

II.2.2. Autres groupes *ortho*-directeurs

Cette classe comporte notamment les halogènes (F, Cl, Br) qui dirigent les déprotonations essentiellement grâce à leur effet inductif.⁴ La déprotonation en *ortho* de ces atomes s'explique par un mécanisme acide-base.

¹⁸ Puterbaugh, W. H. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853.

¹⁹ 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.

²⁰ Fitt, J. J. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4029.

²¹ Comins, D. L. ; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078.

²² 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.

²³ 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.

Les *O*-carbamates tels que OCONEt_2 , découverts par Snieckus,²⁴ sont des GoD très importants en synthèse organique. Ils permettent la métallation du substrat par un mécanisme de coordination. Les autres groupements de protection des alcools comme OMe , OCH_2OMe ,^{22c} $\text{OPO}(\text{NMe})_2$ ²⁵ ainsi que les groupements protecteurs des amines comme NHt-Boc ,²⁶ $\text{N}^+\text{COt-Bu}$,²⁷ $\text{N}^+\text{CO}_2\text{R}$ ²⁷ sont également très utilisés.

Les groupements hétérocycles, parmi lesquels les sulfonamides secondaires ou tertiaires,⁵ SO_3R ,²⁸ etc, sont également utilisés pour diriger la métallation.

II.3. Bases fortes

La sélectivité de site s'effectue essentiellement grâce aux choix convenables de la base forte utilisée. Le caractère acide de Lewis, le degré d'agrégation (ou l'encombrement stérique) et la valeur du pK_a sont les 3 paramètres les plus importants qui interviennent directement dans le mécanisme de réaction.

II.3.1. Bases alkyllithiées

À basse température, les alkyllithiens se comportent comme des acides de Lewis²⁹ et se complexent aux espèces riches en électrons : les solvants, les agents complexants et le (ou les) GoD du substrat. La déprotonation par les alkyllithiens s'effectue essentiellement sous contrôle cinétique (les interactions intermoléculaires entre le substrat et la base « supplantent » les effets inductifs et mésomères classiques et permettent de rendre compte de la régiosélectivité de la métallation). L'état d'agrégation est un paramètre important qui conditionne la réactivité et la sélectivité de la base.³⁰ Plus la taille des agrégats de la base est petite, plus la base

²⁴ Sibi, M. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935.

²⁵ Watanabe, M. ; Date, M. Kawanishi, K. ; Tsukazaki, M. ; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1989**, *37*, 2564.

²⁶ Fuhrer, W. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133. b) Maggi, R. ; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.

²⁷ Muchowski, J. M. ; Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758.

²⁸ Narasimhan, N. S. ; Chandrachud, P. S. *Synthesis*, **1979**, 589.

²⁹ Longuet-Higgins, H. C. *Quart. Rev.* **1957**, *11*, 121.

³⁰ a) Williard, P. G. ; Hintze, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8602. b) Bach, R. D. ; Andres, J. L. ; Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 613. c) Juaristi, E. ; Beck, A. K. ; Hansen, J. ; Matt, T. ; Mukhopadhyay, T. ; Simson, M. ; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271. d) Wei, Y. ; Bakthavachalan, R. ; Jin, X. M. ; Murphy, C. K. ; Davis, F. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3715. e) Reich, H. J. ; Green, D. P. ; Medina, M. A. ; Goldenberg, W. S. ; Gudmundsson, B. Ö. ; Dykstra, R. K. ; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7201. f) Jackman, L. M. ; Petrei, M. M. ; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3451. g) Schlosser, M. Guest Ed. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5845. h) Remenar, J. F. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5573. i) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624. j)

est réactive. Dans les solvants organiques, les alkyllithiens existent sous forme dimère, trimère, tétramère ou hexamère.³¹ La désagrégation de la base³² est réalisée généralement grâce à l'utilisation de solvants chélatants comme l'éther, le THF, le HMPA, ou par addition d'agents complexants comme les amines³³ ou les alcoolates. Il arrive souvent que les organolithiens coexistent sous plusieurs formes agrégats en solution lors des réactions, et il est difficile d'identifier l'espèce réactive. Chaque agrégat présente une réactivité différente, ce qui donne des cinétiques de réactions compliquées.^{30i, 34} Les alkyllithiens apparaissent généralement sous forme d'agrégats hexamères dans les solvants hydrocarbonés et sous forme tétramère-dimère dans l'éther ou THF. Parmi les bases habituellement utilisées (*n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi), *n*-BuLi est le plus nucléophile et *s*-BuLi est le plus réactif cinétiquement.

II.3.2. Bases amidures de lithium

Parmi les amidures de lithium,³⁵ ceux qui sont les plus utilisés sont le LDA, le LTMP ou encore le LHMDs (schéma 5).

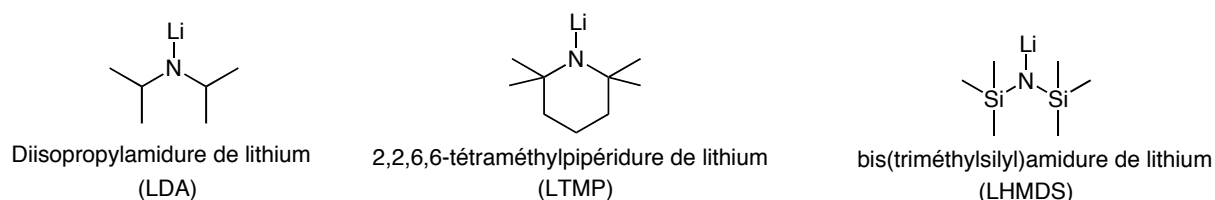


Schéma 5 : Les amidures de lithium les plus fréquents

Possédant un caractère acide de Lewis beaucoup plus faible que les alkyllithiens, les amidures de lithium métallent le substrat selon un mécanisme acide-base. Le pK_a et l'encombrement stérique intrinsèque de la base deviennent les paramètres importants dans la réactivité et la sélectivité de la métallation. Leur pK_a mesuré autour de 30 et 40 dépendent de l'encombrement de l'amine (LTMP = 37.3 ; LDA = 35.7 ; LHMDs = 29.5).³⁶ Ces bases existent également sous forme

O'Brien, P. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1998**, 1439. k) Bunn, B. J. ; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1993**, 3113. l) Bunn, B. J. ; Simpkins, N. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533. m) Majewski, M. ; Lazny, R. ; Novak, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5465. n) Sugawara, K. ; Shindo, M. ; Noguchi, H. ; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377. o) Toriyama, M. ; Sugawara, K. ; Shindo, M. ; Tokutake, N. ; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 567.

³¹ Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis : A Manual* E. M. Schlosser, Wiley, Chichester, **1994**, Vol. 7.

³² Morrison, R. C. ; Rathman, T. L. United States Patent number 4,976,886.

³³ Seebach, D. ; Hassig, R. ; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 108.

³⁴ Charbonneau, L. ; Smith, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 808.

³⁵ Olofson, R. A. ; Dougherty, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 582.

³⁶ Fraser, R. R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3443.

d'agrégats en solution.³⁷ Des études RMN à basse température effectuées montrent que le LDA et LTMP existent majoritairement sous forme dimère ou trimère dans le THF, l'éther ou dans l'HMPA, mais les autres degrés d'agrégation sont également présents.^{37a,38}

Le doublet d'électrons non liant de l'atome d'azote de ces amidures stabilise l'état de transition et favorise ainsi la métallation (schéma 6).

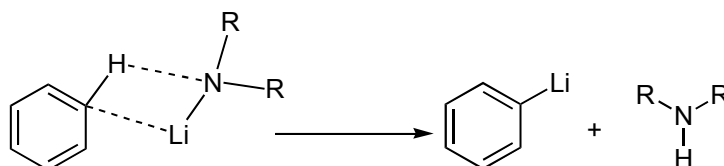


Schéma 6 : Stabilisation de l'état de transition par les amidures de lithium

II.3.3. Bases Schlosser-Lochmann

Les bases Schlosser-Lochmann³⁹ sont des agrégats mixtes constitués de mélange de bases lithiées (alkyllithiens, amidures de lithium, énolates de lithium de cétones ou d'ester) et d'alcoolates de métaux alcalins lourds (Na, K, Rb, Cs). Ces bases sont peu complexantes et combinent une basicité élevée à une faible nucléophilie.^{40,41} Ces bases sont très réactives et peuvent arracher les protons non activés comme ceux des alcènes, des cyclopropanes, des composés benzyliques et aromatiques ainsi que des composés hydrocarbonés saturés.^{39b-c-d} Elles sont généralement beaucoup plus réactives que *n*-BuLi et PhLi mais elles présentent une chimiosélectivité beaucoup moins bonne.^{39a}

La superbase LiCKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK) est la plus utilisée. Il existe une controverse sur la structure des bases LiCKOR en solution, et sur la nature des

³⁷ 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.

³⁸ a) Rutherford, J. L. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199. Regarder aussi les études de rayon X des agrégats LiTMP/TMEDA : b) Williard, P. G. ; Salvino, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1. c) Wolliard, P. G. ; Liu, Q. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3380.

³⁹ Revues sur les réactions des organolithiens avec des alcoolates de métaux alcalins, et les réactions des superbases : a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. b) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975. c) Schlosser, M. *Mod Synth. Methods* **1992**, *6*, 227. d) Kremer, T. ; Harder, S. ; Junge, M. ; von Ragué Schleyer, P. *Organometallics* **1996**, *15*, 585.

⁴⁰ a) Cominetti, F. ; Deagostino, A. ; Prandi, C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14603 et références citées. b) Mongin, F. ; Maggi, R. ; Schlosser, M. *Chimia* **1996**, *50* (12), 650.

⁴¹ Les superbases sont peu nucléophiles : a) Venturello, P. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1992**, 1032. b) Prandi, C. ; Venturello, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5458. c) Deagostino, A. ; Prandi, C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1996**, *52* (4), 1433. d) Bailey, W. F. ; Zartun, D. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 34. e) Mioskowski, C. ; Manna, S. ; J. R. Falck. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 519.

espèces réactives.^{39a-b,42} À cause de la complexité des agrégats de la base LiCKOR, le mécanisme de métallation par cette base est toujours mal compris. Toutefois, en règle générale, la base LiCKOR attaque préférentiellement la position aromatique activée inductivement, adjacente à l'hétéroatome le plus électronégatif.⁴³

II.4. Agents complexants

Les bases organolithiées, par des fortes interactions entre leur atome métallique et des groupements électrodonneurs, existent sous formes d'agrégats relativement inertes. Pour restaurer la réactivité intrinsèque de ces bases, il faut les transformer en des unités plus petites et sous forme de monomères si possible. Cet objectif est réalisable partiellement en employant des solvants chélatants ou des agents complexants. À part les alcoolates utilisés pour les bases de Schlosser-Lochman, les agents complexants⁴⁴ habituels sont les amines, les amides, les alcoolates, l'hexaméthylphosphotriamide (HMPA), le 1,2-diméthoxyéthane (DME), les éthers couronnes, la *N,N,N,N*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA),⁴⁵ la pentaméthyl-diéthylènetriamine (PMDTA), l'hexaméthyltriéthylène-tétraamine (HMTTA) et la *N,N*-diméthylpropylèneurée (DMPU) (schéma 7).^{30e} Ces agents servent d'une part à désagréger la base et d'autre part, à stabiliser l'état de transition en coordonnant l'atome de lithium.

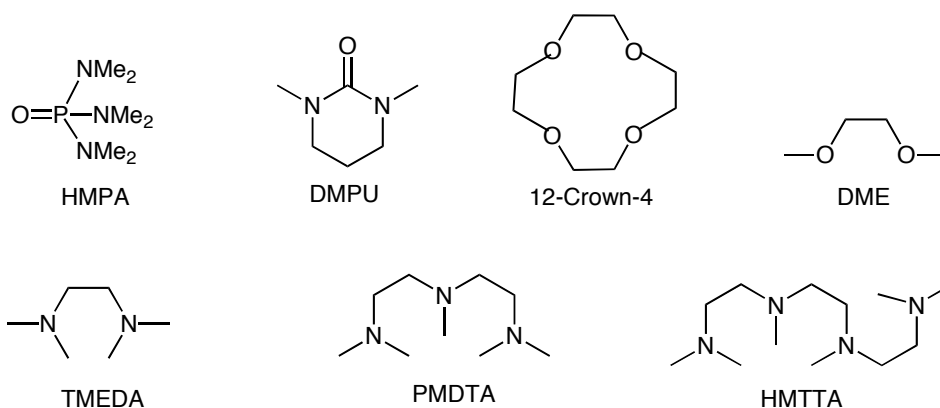


Schéma 7 : Quelques agents complexants de la métallation

L'addition d'agents complexants peut modifier radicalement la régiosélectivité et l'efficacité de la métallation, les complexes bases/agents complexants forment ainsi une nouvelle classe de bases, dont chacune a des caractères spécifiques. On

⁴² Bauer, W. ; Lochmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7482.

⁴³ a) Bauer, W. ; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191. b) Katsoulos, G. ; Takagishi, S. ; Schlosser, M. *Synlett* **1991**, 731.

⁴⁴ Les agents complexants peuvent être utilisés comme solvants ou co-solvants pour la métallation : Bernstein, M. P. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008.

⁴⁵ Rôle du TMEDA dans la métallation : Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.

peut en citer quelques unes : *s*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi/PMDTA, *n*-BuLi/LiDMAE (*n*-BuLi complexé avec le 2-(diméthylamino)éthanolate de lithium), etc.

n-BuLi/LiDMAE et les bases *n*-BuLi/aminoalcoolate⁴⁶ ont une régiosélectivité particulière lors de la métallation de dérivés pipéridiniques. Les aminoalcoolates sont conçus comme une combinaison d'agents complexants classiques (amines et alcoolates) car ils comportent à la fois une partie amine chélatante et une fonction alcoolate riche en électrons. Ils pourraient ainsi se complexer avec *n*-BuLi de façon à augmenter la force de la base et inhiber l'attaque nucléophile sur le substrat grâce à son encombrement stérique assez important (schéma 8).

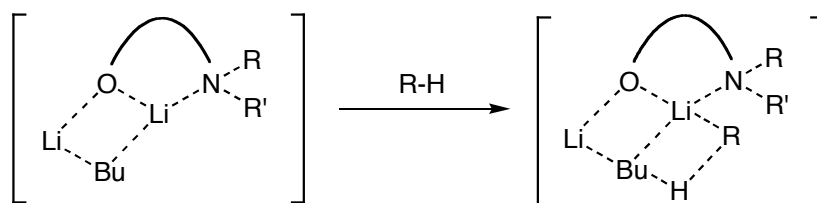


Schéma 8 : La base *n*-BuLi/aminoalcoolate

Alors que les alkyllithiens complexés par la TMEDA ou par les alcoolates, réagissent avec la 2-méthoxypyridine ou la 2-chloropyridine en métallant la position C₃ ou effectuant une réaction *ipso*-substitution en C₂ ; *n*-BuLi/LiDMAE métalle principalement la position C₆ adjacente à l'azote (schéma 9).^{46,47}

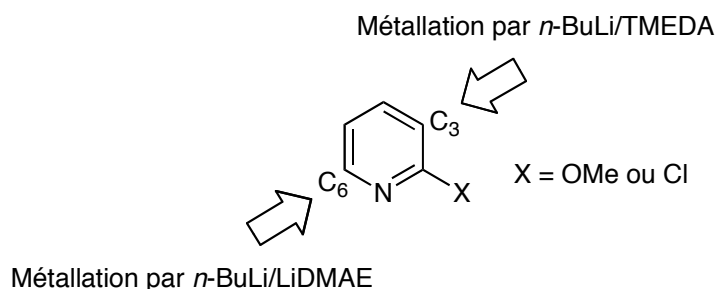


Schéma 9 : Régiosélectivité observée avec *n*-BuLi/LiDMAE et *n*-BuLi/TMEDA.

L'addition à la base de PMDTA augmente considérablement la réactivité de la base alkyllithiée. Dans la plupart des cas, *n*-BuLi/PMDTA possède pratiquement la même régiosélectivité que LiCKOR et arrache le proton occupant la position adjacente de l'hétéroatome le plus électro-négatif (atome d'halogène).^{43b} De même, une différence de régiosélectivité provoquée par les complexations *n*-BuLi/TMEDA et

⁴⁶ Régiosélectivité des bases *n*-BuLi/aminoalkoxides et notamment *n*-BuLi/LiDMAE : Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375.

⁴⁷ Les mêmes régiosélectivités sont observées dans la métallations des dérivés 2-chloro, 2-thiométhyl, 2-*N,N*-diméthylamino et 2-phénylpyridines : Gros, P. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2028.

n-BuLi/PMDTA a été remarquée dans d'autres études.⁴⁸ Par exemple, la métallation du 1-(méthoxyphényl)pyrrole avec *n*-BuLi/ PMDTA a lieu en α de l'atome d'azote tandis que le cycle benzénique est métallé en *ortho* du groupement méthoxy par la base *n*-BuLi/TMEDA. La différence de régiosélectivité s'explique spécialement par la différence de caractère complexant et de l'encombrement stérique des deux amines TMEDA et PMDTA.⁴⁹

II.5. Solvants de la métallation

Le solvant intervient dans la stabilisation de l'état de transition ou la déstabilisation de l'état fondamental (désagrégation) des bases et peut influencer la vitesse, le rendement et la sélectivité de la métallation. L'effet du solvant peut être important. Par exemple, dans un solvant apolaire comme l'hexane ou le toluène, la déprotonation par *n*-BuLi/LiDMAE de la 2-méthoxypyridine s'effectue principalement en position *ortho* du méthoxy alors que dans les solvants polaires comme le THF, l'éther ou le dioxane,⁴⁶ la métallation s'effectue en *ortho* de l'atome d'azote.

L'éther diéthylique et le THF sont considérés comme les solvants idéaux pour la réaction d'*ortho*-lithiation en raison de leur fort caractère solvatant. Toutefois, le THF peut être décomposé par l'attaque des bases fortes (les alkyllithiens et surtout *t*-BuLi) lorsqu'on élève la température et ceci conduit à des produits secondaires non désirés.⁵⁰ La déprotonation par les alkyllithiens dans ces éthers s'opère souvent à basse température. Dans ces conditions, la base métalle plus rapidement le substrat que le THF. En général, le méthyllithium, le *n*-butyllithium et le phényllithium sont moins stables dans le THF que dans l'éther, cependant la solubilisation des espèces lithiées intermédiaires est généralement meilleure dans le THF que dans l'éther.⁵¹

Les amidures de lithium sont plus résistants dans les solvants étherés bien qu'à température ambiante, la décomposition de ces bases ait été observée.⁵²

II.6. Effet CIPE

⁴⁸ Faigl, F. ; Fogassy, K. ; Thurner, A. ; Toke, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4883.

⁴⁹ Bauer, W. ; Winchester, W. R. ; Schleyer, P. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371.

⁵⁰ a) Kottke, T. ; Lagow, R. J. *Organometallic* **1997**, *16*, 789. b) Bates, R. B. ; Kroposki, L. M. ; Potter, D. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (4), 560. Le diméthoxyéthane (DME) est beaucoup moins stable que le THF vis-à-vis de *n*-, *sec*- et *tert*-butyllithium car une forte α -déprotonation de ce substrat a lieu même à basse température : Fitt, J. J. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 209.

⁵¹ Gilman, H. ; Gaj, B. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1165.

⁵² a) Kopka, I. E. ; Fataftah, Z. A. ; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 448. b) Amonoo-Neizer, E. H. ; Shaw, E. H. ; Skovlin, D. O. ; Smith, B. C. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2997.

L'effet CIPE^{3d,7d} résume l'échange hydrogène-lithium en deux étapes : dans un premier temps, un complexe de préliithiation se forme entre l'organolithien (acide de Lewis) et le groupe directeur de métallation (base de Lewis). Cette complexation entraîne des perturbations d'ordre stéréoélectronique, stérique, inductif, de résonance, etc. au niveau de la molécule qui permet le rapprochement de la base et de l'atome d'hydrogène situé à proximité du groupement directeur, favorisant la déprotonation. L'interaction électrostatique entre le substrat et la base modifie radicalement la distribution électronique du substrat. Les effets électroniques, inductifs, mésomères classiques et stéréoélectroniques ne permettent plus à eux-seuls d'expliquer le cours de la métallation. La métallation s'effectue sous contrôle cinétique.

L'effet CIPE pourrait être illustré sommairement dans le schéma 10, où G présente un groupement directeur.

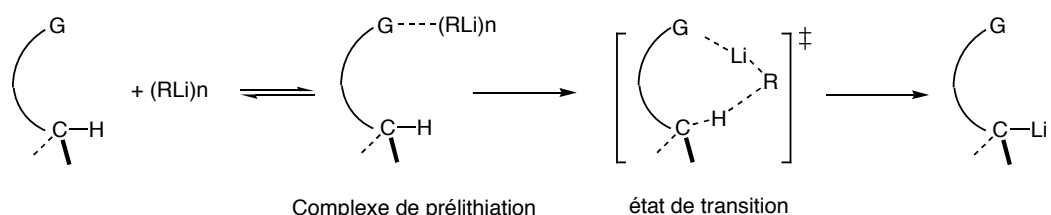


Schéma 10 : Le concept CIPE

Les bases organolithiennes se montrent de « bons coordinateurs » car leur atome de lithium, qui est coordinativement insaturé, possède de fortes affinités avec l'oxygène et l'azote ; c'est pourquoi, les bases lithiées se présentent, à l'état solide ou en solution, sous forme d'agrégats hautement associés avec des ligands donateurs d'électron.^{2e,53} Il existe de nombreuses preuves démontrant la coordination de l'atome de lithium des alkylolithiens par les hétéroatomes des groupes directeurs de métallation,^{54,55} notamment par RMN⁵⁶ et par l'analyse cristallographique aux rayons X.⁵⁷ À titre d'exemple, la métallation de la diméthylbenzylamine (**3**) par la base *n*-BuLi en présence de TMEDA conduit à l'anion (2-lithiophényl)-*N,N*-diméthylméthanamine, qui a été étudié à l'état solide par cristallographie RX. Ce produit se présente sous forme tétramère et chaque atome de lithium s'associe à trois carbones carbanioniques et à un atome d'azote du groupement

⁵³ Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organometallic compounds*, Pergaman, Oxford, 1974.

⁵⁴ Études cinétiques : a) Warmus, J. S. ; Rodkin, M. A. ; Barkley, M. A. R. ; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1357. b) Gallagher, D. J. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7092.

⁵⁵ Meyers, A. I. ; Riecker, W. F. ; Fuentes, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2082.

⁵⁶ Gallagher, D. J. ; Du, H. ; Long, S. A. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11391.

⁵⁷ Braga, D. ; Grepioni, F. ; Biradha, K. ; Desiraju, G. R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 3925.

diméthylamine.⁵⁸ Dans l'éther diéthylique, cet anion **4** existe par contre sous forme dimère, comme l'a montré l'analyse RMN (schéma 11).⁵⁹

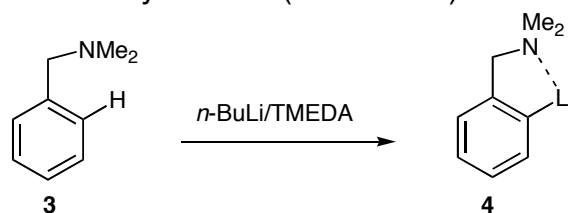


Schéma 11

Des études isotopiques appuient le concept de l'effet CIPE en montrant que les réactions d'*ortho*-lithiation de la *N*-benzyl-*N,N'*-diméthylurée s'effectuent en plusieurs étapes.⁶⁰ Récemment, des études *ab initio* apportent des preuves théoriques à la formation d'un complexe de pré-lithiation précédant l'étape d'*ortho*-lithiation de composés aromatiques.⁶¹

En conclusion, le principe proposé par Snieckus et Beak montre qu'il existe très vraisemblablement un complexe de pré-lithiation et sa stabilisation oriente le site de la métallation. Les questions qui se posent sont : est-ce que toutes les métallations respectent ce mécanisme de deux étapes ? Est-ce que le complexe de pré-lithiation est l'espèce réactive qui précède la formation d'un complexe de transition ? Le complexe formé entre l'anisole et *n*-BuLi a été détecté par spectroscopie RMN HOESY dans le toluène-*d*₈ : l'espèce est parfaitement stable même à température ambiante.^{43a} Par contre, en présence du TMEDA, la métallation de l'anisole par *n*-BuLi a lieu même à basse température, mais aucune complexation n'est observée dans ce cas par spectroscopie HOESY. Pour résoudre ce problème, le mécanisme de la métallation cinétiquement accélérée a été proposé.

II.7. Métallation cinétiquement accélérée

Dans la théorie de la « métallation cinétiquement accélérée » la formation d'un complexe de pré-lithiation n'est pas considérée nécessairement essentielle. Elle met plutôt en avance l'importance de la stabilisation du complexe de transition : « *L'effet directeur et accélérant du substituant n'est pas dû à la stabilisation du complexe initial, mais plutôt à la stabilisation de la structure de l'état de transition* ». ⁶² En outre, la métallation devrait avoir lieu en une seule étape : le transfert du proton *via* la

⁵⁸ Jastrzebski, J. T. B. H. ; van Koten, G. ; Konijn, M. ; Stam, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490.

⁵⁹ Reich, H. J. ; Gudmundsson, B. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074.

⁶⁰ a) Resek, J. E. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405. b) Anderson, D. R. ; Faibish, N. C. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7553.

⁶¹ Saà, J. M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 814.

⁶² Van Eikema Hommes, N. J. R. ; Schleyer, P. v. R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903.

formation du complexe de transition. Ce dernier serait stabilisé grâce aux interactions métal-hydrogène en position *ortho* du groupe directeur de métallation.^{43a,63,64} Plus le complexe de transition est stabilisé et plus la déprotonation du substrat est facile.

Le principe de la métallation cinétiquement accélérée se base essentiellement sur deux arguments :

— premièrement, l'effet directeur et accélérant des groupes directeurs de métallation ne peut pas s'expliquer *via* la stabilité du complexe de préolithiation^{43a} : la formation d'un complexe de prééquilibre plus stable devrait *augmenter* l'énergie d'activation de la transformation, ce qui n'est pas favorable. La métallation dirigée devrait se dérouler selon une cinétique lente, contrairement à ce qui est observé expérimentalement. Et dans ce cas, la métallation devrait s'effectuer plus facilement lorsque le complexe de préolithiation n'existe pas et que l'échange hydrogène-métal s'effectue en une seule étape *via* la formation du complexe de transition. De plus, la distribution alternée de charges négatives et positives dans le complexe de transition, consistant en une interaction entre l'atome lithium (positif), l'*ipso* carbone (négatif), l'*ortho* carbone (positif) et le substituant (négatif), est également plus favorable électrostatiquement et contribue ainsi à une meilleure stabilisation de l'état de transition (schéma 12).⁶⁴

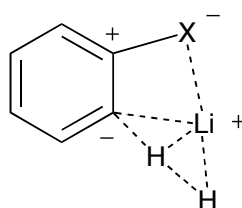


Schéma 12 : Distribution des charges électriques dans l'état de transition

— Deuxièmement, la métallation cinétiquement accélérée est soutenue par des calculs semiempiriques MNDO et *ab initio*. Les calculs *ab initio* permettent de déterminer la géométrie ainsi que l'énergie du complexe, et conduisent à la conclusion que le complexe de transition est bien plus stabilisé que celui de préolithiation et c'est bien la stabilisation du complexe de transition qui détermine la cinétique et la régiosélectivité de la métallation. D'autre part, entre les complexes de transition des composés porteurs de différents groupes *ortho*-directeurs, plus le complexe de transition est stabilisé et plus la formation de l'anion issu de cet état de transition est favorisée. Un des paramètres qui déterminent la stabilisation du

⁶³ a) Kremer, T. ; Junge, M. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 3345. b) Suner, G. A. ; Deya, P. M. ; Saà, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1467.

⁶⁴ c) Van Eikema Homes, N. J. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 755.

complexe est la longueur de la liaison lithium-hétéroatome. Ainsi, la stabilité du complexe de transition par rapport à celui de pré lithiation est révélée par la plus courte distance entre l'atome de lithium et l'hétéroatome dans le complexe de transition. Par exemple, la liaison Li-O dans le complexe de transition entre l'anisole et le méthyllithium ($C_6H_5OCH_3-LiCH_3$) fait 1,92 Å, ce qui est 0,02 Å plus court que la liaison Li-O dans le complexe de pré lithiation.

Dans cette théorie, la géométrie⁶⁵ et l'énergie d'activation permettant d'accéder à l'état de transition sont également des paramètres importants pour expliquer les métallations dirigées par la formation de complexes.

Toutefois, ces observations ne sont pas nécessairement fiables, car les calculs *ab initio* se font généralement pour des systèmes à 0 °K et les effets de solvants ne sont pas pris en compte, bien que la coordination de la base soit souvent beaucoup plus forte avec le solvant qu'avec le substrat.^{39a}

II.8. Sélectivité optionnelle de site

Il s'agit plus d'un nouveau formalisme d'écriture dans la description des réactions d'*ortho*-lithiation qu'une nouvelle théorie. Chaque groupement *ortho*-directeur, par nature, peut favoriser l'un des mécanismes acide-base ou de coordination lorsque la métallation a lieu.⁵ Quand le cycle aromatique possède plusieurs GoD de différentes natures, il est parfois possible de trouver des conditions opératoires convenables pour métaller préférentiellement l'un des sites *ortho* du substrat. Cette possibilité de choisir le site de métallation a été « baptisé » *sélectivité optionnelle de site* par Schlosser.

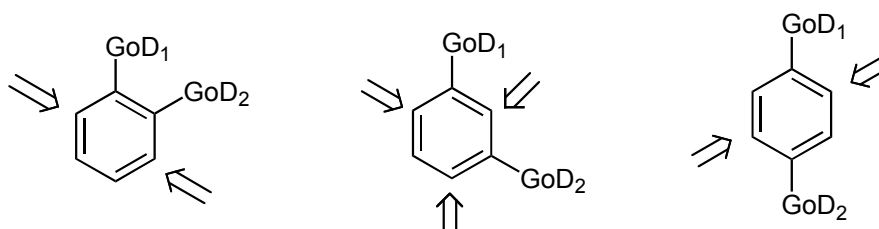


Schéma 13 : Les sites métallables des aryles disubstitués

Le choix de la base utilisée en tenant compte de la nature des GoD du cycle aromatique permet de modifier le site de métallation. En effet, chaque base métalle un substrat selon un mécanisme spécifique. Les bases alkylolithiées complexées ou non avec le TMEDA sont sensibles aux phénomènes de coordination avec les

⁶⁵ Bertini, K. M. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315.

groupes directeurs hétéroatomiques qui jouent le rôle de ligands électrodonneurs. Les superbases LiCKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK) et LiC-PMDTA (*n*-BuLi/pentaméthyl-diéthylène-triamine) sont connues pour attaquer préférentiellement le site inductivement le plus activé⁶⁶ alors que les amidures *déprotonent* la position qui conduit à l'anion le plus stable thermodynamiquement (le moins basique).

Par exemple, les isomères *ortho* et *para* de la *N*-Boc-anisidine sont métallés régiosélectivement dans la position adjacente de l'azote par *t*-BuLi. Cette régiosélectivité s'explique par une forte coordination entre le carbamate et la base.^{26b} En revanche, le groupement méthoxy qui a un effet inductif plus fort oriente régiosélectivement la métallation dans sa position vicinale lorsque la base LiCKOR est utilisée (schéma 14a).^{26b} De même, la déprotonation des isomères 2- et 4-fluoroanisoles par *n*-BuLi a lieu en *ortho* du méthoxy grâce à la coordination entre le méthoxyle et *n*-BuLi, alors que la base LiC-PMDTA métalle en *ortho* du fluor. Le méthoxy est meilleur coordinant et le fluor plus électro-négatif (schéma 14b).^{43b}

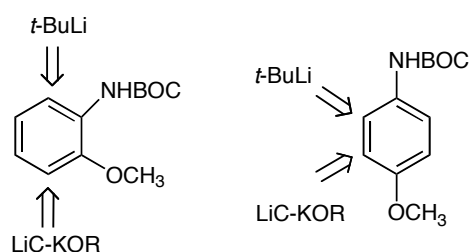


Schéma 14a

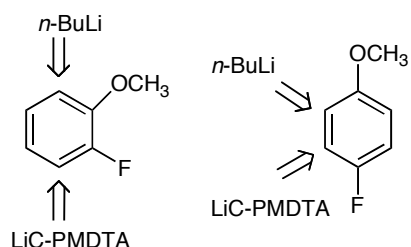


Schéma 14b

Cependant, la sélectivité optionnelle de site n'est pas toujours facile à réaliser. C'est le cas des aryles qui contiennent deux GoD en *mé*ta ; les deux substituants exercent l'effet le plus fort dans la position *ortho* commune et la métallation s'effectue principalement en position C₂.⁶⁷ Certains groupes *ortho*-directeurs sont trop forts et la métallation ne s'effectue qu'en *ortho* de leur position, quelle que soit la base utilisée.^{26b,39b,40b,68}

En outre, lorsque la métallation peut s'effectuer sur plusieurs sites, le produit principal obtenu après la métallation et le piégeage par un électrophile, n'est pas nécessairement celui issu de la métallation du site le plus activé. Cette situation est observée dans le cas où l'arrachement du proton d'un site moins activé conduit à une

⁶⁶ Scheffold, R. , Ed. Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G.-f. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423.

⁶⁷ La partie bibliographique IV.2 peut servir d'exemple.

⁶⁸ Autres publications de Schlosser et ses collaborateurs concernant la sélectivité optionnelle de site : a) Maggi, R. ; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 1496. b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. f. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *66* (7), 1439.

espèce métallée susceptible de se réarranger pour donner un anion final plus stable avant addition de l'électrophile. Par exemple, la métallation du *N,N*-diéthyl-2-phénoxybenzamide par le LDA⁶⁹ n'a pas lieu en position *ortho* du groupement amide mais sur l'autre cycle aromatique, en position *ortho* du pont oxygène. La perte de LiNEt₂ conduit au produit cyclisé avec un bon rendement (schéma 15). Dans ces conditions, l'anion formé initialement de façon majoritaire en *ortho* du groupe amide est en équilibre avec la forme anionique métallée à distance. La cyclisation de cette dernière entité est irréversible et il y a déplacement de l'équilibre précédent entre les deux anions. C'est du moins l'interprétation que nous en donnons et qui ne figure pas dans la publication originale. Ce phénomène a aussi été observé au laboratoire lors l'étude de la métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique par D. Tilly.⁷⁰

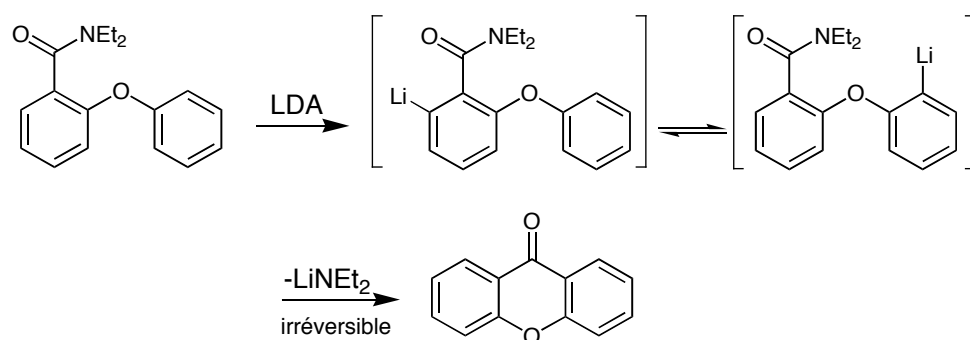


Schéma 15 : Exemple de métallation à distance

III. Métallation *ortho*-dirigée par la fonction carboxylate de lithium

La fonction acide carboxylique qui présente une forte électrophilie, a pendant longtemps été considérée comme incompatible avec l'utilisation de bases organolithiées. En effet, l'addition 1,2 d'un équivalent de base lithiée sur le carboxylate de lithium conduit à la formation de la cétone **7** avec une élimination de Li₂O.⁷¹ La cétone **7** peut réagir avec un équivalent supplémentaire de la base pour conduire à l'alcool tertiaire **8** (schéma 16).⁷² L'attaque nucléophile devient compétitive avec la déprotonation de la fonction acide carboxylique.⁷³

⁶⁹ a) Familoni, O. B. ; Ionica, I. ; Bower, J. F. ; Snieckus, V. *Synlett* **1997**, 1081. b) Storm, J. P. ; Ionescu, R. D. ; Martinsson, D. ; Andersson, C. -M. *Synlett* **2000**, 975.

⁷⁰ Thèse de doctorat, David Tilly, Université du Maine, **2004**.

⁷¹ Jorgenson, M. J. *Org. React.* **1970**, *18*, 1.

⁷² Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 203.

⁷³ Einhorn, C. ; Einhorn, J. ; Luche, J. -L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2771.

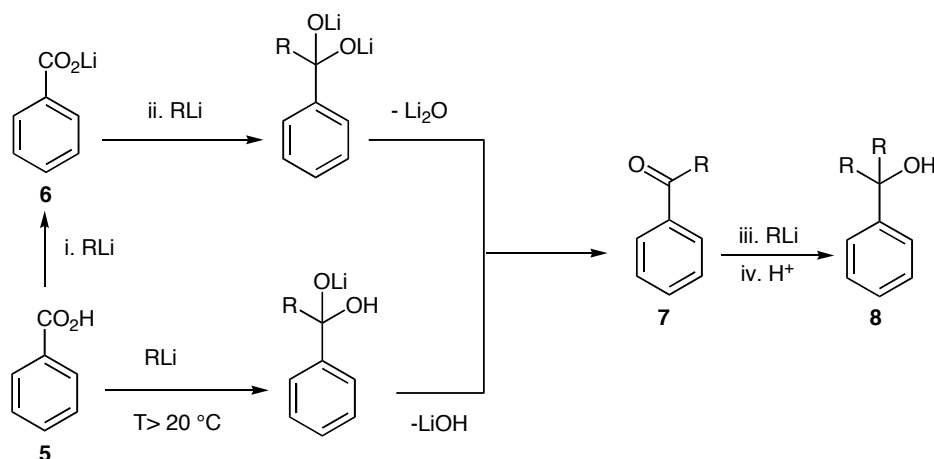


Schéma 16

Pour cette raison, de nombreux groupes équivalents de carbonyle ont été proposés comme groupes directeurs dans la littérature (voir partie précédente II.2.1). Cependant, comme cela sera montré plus loin, ceux qui sont généralement de bons groupements directeurs qui doivent être déprotégés souvent dans des conditions drastiques (HCl 12 N au reflux dans le cas de CONEt_2). Ces conditions ne sont pas toujours compatibles avec les substituants portés par la molécule. Des conditions opératoires permettant d'*ortho* métaller les acides benzoïques sans protection préalable de la fonction acide carboxylique⁷⁴ ont été mises au point dans notre équipe. La métallation des acides carboxyliques nécessite deux équivalents de base, le premier équivalent servant à former le carboxylate de lithium. La régiosélectivité de la métallation des acides benzoïques polysubstitués dépend des pouvoirs *ortho*-directeurs relatifs des groupements présents. Le pouvoir *ortho*-orienteur de la fonction carboxylate de lithium, dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA, -90 °C} est moyen. Les résultats obtenus pour les réactions compétitives intermoléculaires⁷⁵ et intramoléculaires⁷⁶ montrent que la fonction carboxylate de lithium est plus fortement *ortho* directrice que les GoD suivants : NMe_2 , CH_2NMe_2 et OMe , alors que les groupements CONEt_2 , OCONEt_2 , CONHMe , SO_2NHMe , SO_2NEt_2 , et oxazolinyle présentent un pouvoir *ortho*-directeur supérieur. Comme nous allons le montrer dans la suite de cette présentation, ce caractère *ortho*-directeur « moyen » constitue un

⁷⁴ Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042.

⁷⁵ La métallation des mélanges équimoléculaires de benzènes monosubstitués par des groupes *ortho* directeurs connus et d'acide benzoïque, a été réalisée dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA}, suivie d'un piégeage par l'iodométhane à -78 °C et d'une hydrolyse acide du mélange réactionnel à température ambiante. Le pouvoir *ortho*-directeur des GoD est déterminé grâce à la comparaison des proportions des produits méthylés obtenus (Ameline, G. ; Vaultier, M. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8175).

⁷⁶ La régiosélectivité observée lors de la métallation des acides benzoïques comportant en outre un substituant directeur en position *ortho*, meta ou para, dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA}, permet de comparer le pouvoir *ortho*-directeur relatif des GoD (a) Ref. 74. b) Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34. c) Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4463)

avantage car il permet une discrimination plus facile des hydrogènes acides du noyau aromatique.

III.1. Métallation régiosélective des acides carboxyliques aromatiques

III.1.1. *Ortho*-lithiation de l'acide benzoïque parent

s-BuLi/TMEDA est un réactif de choix pour *ortho*-lithier l'acide benzoïque parent. Le traitement de l'acide benzoïque **5** par 2,2 équivalents molaires du complexe 1 : 1 *s*-BuLi/TMEDA dans le THF à -90 °C en mode inverse (l'acide est ajouté à la base préalablement préparé), sous atmosphère inerte conduit au dianion *ortho* lithio-benzoate de lithium **9**. Le piégeage de **9** par une série de réactifs électrophiles (4 équivalents molaires) à -78 °C donne les acides benzoïques **10a-d** *ortho* substitués avec des rendements corrects (schéma 17).⁷⁷

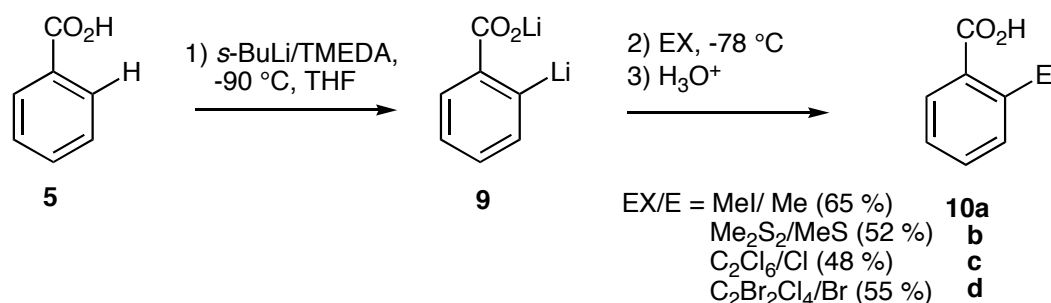


Schéma 17 : Déprotonation de l'acide benzoïque par *s*-BuLi/TMEDA.

Cette réaction s'effectue vraisemblablement selon un mécanisme en deux étapes (schéma 18)⁷⁸ : 1) coordination de l'organolithien au substrat pour former le complexe de pré-lithiation CPL stable ; 2) déprotonation donnant l'espèce *ortho* lithiée **9**. La réaction de l'espèce *ortho* lithiée **9** avec un électrophile conduit ultérieurement au produit de réaction **10**. L'interaction entre le carboxylate de lithium et *s*-BuLi lors de la première étape est de type CIPE, L'effet CIPE serait un facteur plus important dans le contrôle de la réaction que les facteurs électroniques, inductifs et mésomères classiques. La complexation entre le carboxylate et l'agent de lithiation contribue également à amener la base dans l'environnement proche du proton acide.

⁷⁷ Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J. -L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1265.

⁷⁸ a) Williard, P. G. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M. I. Fleming éd., Pergamon, Oxford, **1991**, vol. 1 p. 1. b) Bauer, W. ; von Ragué Schleyer, P. *Advances in Carbanion Chemistry*, V. Snieckus éd., Jai Press, Greenwich CT, **1992**, vol. 1 p. 89. c) Schlosser, M. éd., *Mechanistic Aspects of Polar Organometallic Chemistry*, Tetrahedron Symposia-in-Print Number 55, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5845.

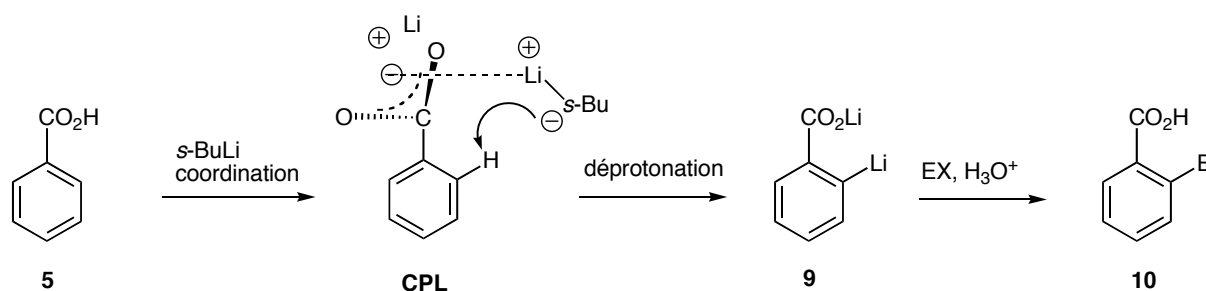


Schéma 18

La métallation des acides benzoïques diversement substitués par différentes bases, notamment les amidures de lithium (LDA, LTMP), les bases alkylolithiées et la base LiCKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK, ratio 1 : 1) a fait l'objet de travaux. Ces études visent à mettre au point des conditions expérimentales convenables pour métaller régiosélectivement les différents sites de la molécule et de proposer ultérieurement des méthodes de synthèses sélectives de composés aromatiques diversement substitués.

III.1.2. Déprotonation régiosélective d'acides benzoïques monohalogénés par les amidures de lithium

La déprotonation des acides benzoïques mono-halogénés a été effectuée avec les amidures de lithium tels que LTMP et LDA.⁷⁹ Les alkylolithiens, susceptibles de conduire à des échanges halogène-métal⁸⁰ n'ont été utilisés que dans quelques réactions, lorsque les atomes de brome et d'iode ne sont pas présents dans la molécule.

III.1.2.1. Métallation des acides 2-halobenzoïques

Les acides 2-halobenzoïques (X = F (**11**), Cl (**12**), Br (**13**)), sous l'action de bases amidures de lithium encombrés (LTMP et LDA) ou alkylolithiées classiques sont métallés régiosélectivement soit en *ortho* du carboxylate, soit en *ortho* de l'atome d'halogène.⁸¹ Lorsque la déprotonation a lieu en *ortho* de l'halogène, le dianion formé 3-lithio-2-halobenzoate de lithium peut subir l'élimination d'une molécule LiX conduisant à des benzynes (schéma 19) ; néanmoins cette transformation n'a lieu qu'à une température supérieure à -50 °C. La métallation de l'acide 2-

⁷⁹ Frédéric Gohier, Thèse de doctorat de l'Université du Maine, **2003**.

⁸⁰ Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.

⁸¹ Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, *5* (11), 1919.

fluorobenzoïque **11** par 2,2 équivalents de LTMP à -90 °C est régiosélective en *ortho* du fluor et donne le 3-lithio-2-fluorobenzoate de lithium 3Li-**11** qui est stable. Le piégeage du milieu réactionnel par D₂O donne l'acide 3-deutéro-2-fluorobenzoïque 3D-**11** avec 38 % de conversion. L'*ortho* lithiation des acides 2-chloro et 2-bromobenzoïques par LTMP à basse température (-30 → -78 °C) a lieu en *ortho* de la fonction carboxylate. Le piégeage externe des dianions 2-chloro- et 2-bromo-6-lithiobenzate par D₂O n'a pas permis de transformer tous les dianions en produits deutériés car une partie des dianions intermédiaires a été dégradée (le rendement des produits deutériés est inférieur à 5 %). Afin d'éviter l'élimination de LiX et la dégradation des dianions, la technique de piégeage *in situ* par TMSCl des dianions a été utilisée. Cette méthode permet d'améliorer considérablement le rendement en produit substitué. Ainsi, dans les conditions {LTMP/TMSCl, THF, -78 °C}, les acides 2-fluoro-3-triméthylsilylbenzoïque, 2-chloro-6-triméthylsilylbenzoïque, 2-bromo-6-triméthylsilylbenzoïque sont obtenus avec 74 %, 84 % et 53 % de conversion respectivement. La déprotonation régiosélective en *ortho* du fluor est expliquée par le fort effet inductif attracteur de l'atome de fluor.

La base *s*-BuLi/TMEDA *déprotone* l'acide 2-chlorobenzoïque en *ortho* de la fonction acide carboxylique. La métallation dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA, -90 °C, THF}, suivie du piégeage par MeI conduit à 68 % de l'acide 2-chloro-6-méthylbenzoïque. La régiosélectivité observée s'explique par une interaction entre le carboxylate de lithium et le système basique (effet CIPE). Dans les mêmes conditions opératoires, l'acide 2-fluorobenzoïque subit une réaction d'*ipso* substitution conduisant à l'acide 2-*s*-butylbenzoïque (schéma 19).

Le schéma général de la transformation des acides 2-halobenzoïques par les bases lithiées est le suivant :

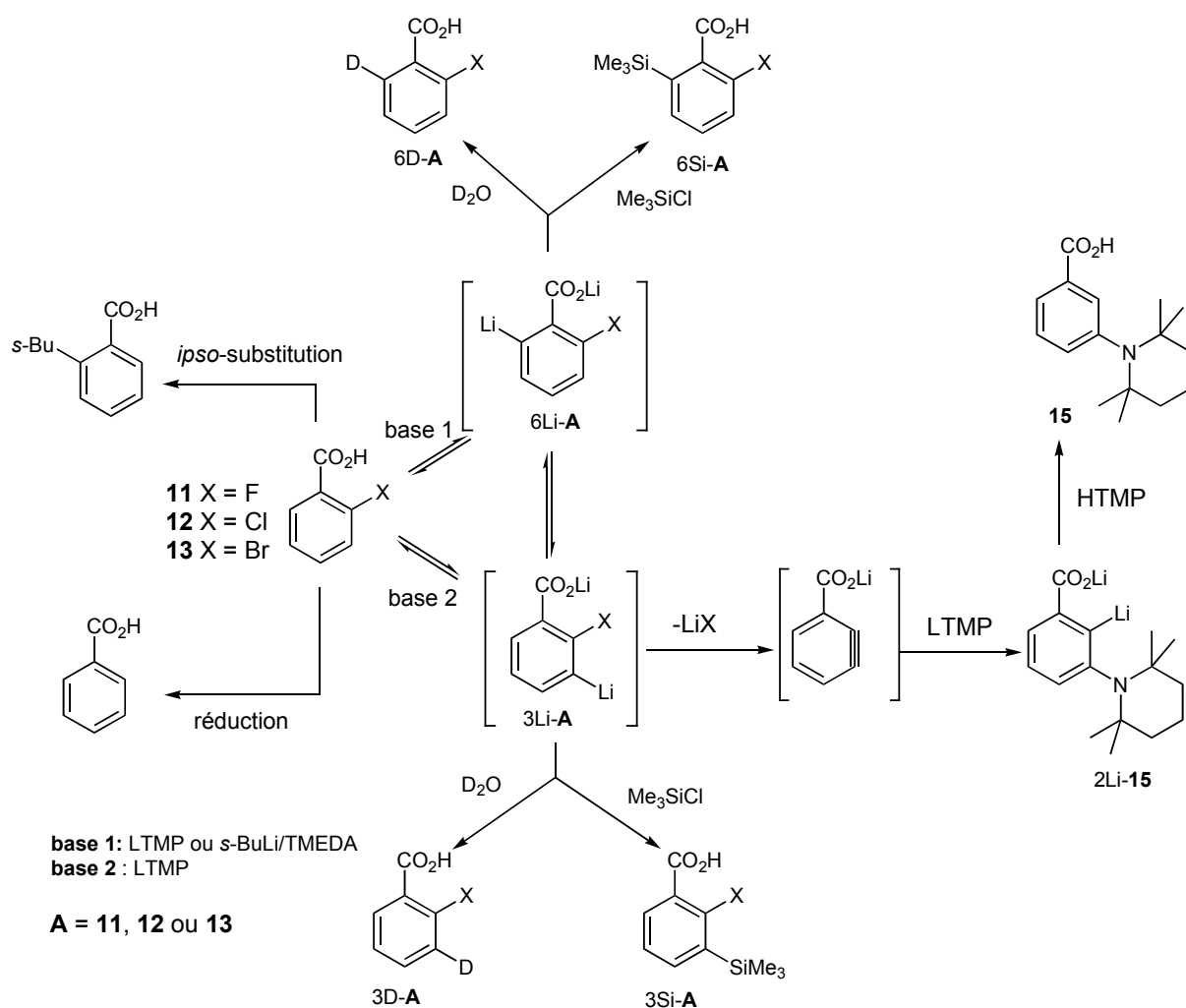


Schéma 19 : Transformations des acides 2-halobenzoïques par traitement avec les bases fortes

III.1.2.2. Métallation des acides 3-halobenzoïques

Le traitement de l'acide 3-chlorobenzoïque (**17**) par 2,2 équivalents de LTMP, à -50 °C, dans le THF, suivi du piégeage du mélange réactionnel par D₂O conduit régiosélectivement à l'acide 2-deutéro-3-chlorobenzoïque avec une conversion de 79 %. Dans les mêmes conditions, les acides 3-fluorobenzoïque (**16**) et 3-bromobenzoïque (**18**) sont deutériés régiosélectivement en position C₂ (89 % et 53 % respectivement, schéma 20). Par contre, le dianion 3-iodo-2-lithiobenzoate de lithium préparé à partir de l'acide 3-iodobenzoïque (**19**) par la base LTMP, à -50 °C, dans le THF, a une durée de vie extrêmement courte. Les deux dianions 3-bromo et

3-iodo-2-lithiobenzoate de lithium éliminent une molécule de LiBr (LiI) conduisant aux 2,3- et 3,4-déhydrobenzoates de lithium (benzynes).⁸²

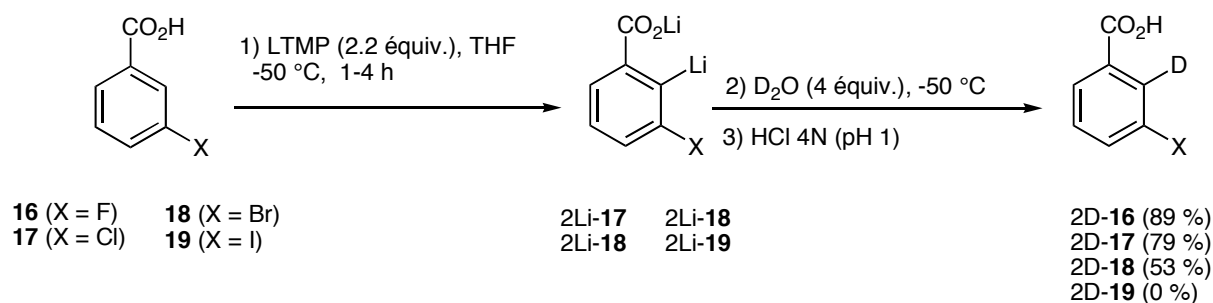


Schéma 20 : Méallation régiosélective des acides 3-halobenzoïques par LTMP

III.1.2.3. Méallation des acides 4-halobenzoïques

L'acide 4-chlorobenzoïque (**21**) est métallé régiosélectivement par *s*-BuLi/TMEDA en position *ortho* de la fonction carboxylate. Dans ces conditions, le piégeage du milieu réactionnel par MeI conduit à l'acide 4-chloro-2-méthylbenzoïque (2Me-**21**) avec un rendement de 73 %.⁸³ La méthylation de l'acide 4-fluorobenzoïque (**20**) dans les mêmes conditions opératoires n'est pas sélective et conduit à un mélange des deux acides 4-fluoro-2-méthylbenzoïque (2Me-**20**) et 4-fluoro-3-méthylbenzoïque (3Me-**20**) dans un rapport 15 : 65 (schéma 21).

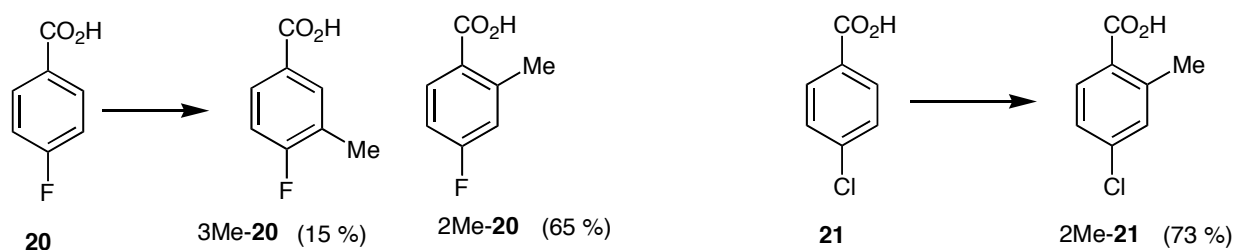


Schéma 21 : Méallation des dérivés 4-halobenzoïques par les alkylolithiens.

La méallation des acides 4-halobenzoïques (X = F, Cl, Br) par LTMP est sous contrôle thermodynamique et a lieu en *ortho* du carboxylate ou en *ortho* de l'atome d'halogène. La déprotonation est régiosélective pour les acides 4-fluorobenzoïque et 4-bromobenzoïque. L'électronégativité de l'atome de fluor oriente la méallation de l'acide 4-fluorobenzoïque (**20**) en position C₃ contrairement à l'acide 4-bromobenzoïque (**22**), pour lequel la déprotonation a lieu en *ortho* de l'acide carboxylique. La formation des isomères 4-chloro-2-méthylbenzoïque 2Me-**21** et 4-chloro-3-méthylbenzoïque 3Me-**21** dans un rapport quasi-équivalent montre que les

⁸² Gohier, F. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030.

⁸³ Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1501.

protons en *ortho* de l'acide carboxylique possèdent une acidité comparable aux protons en *ortho* de l'atome de chlore (schéma 22).

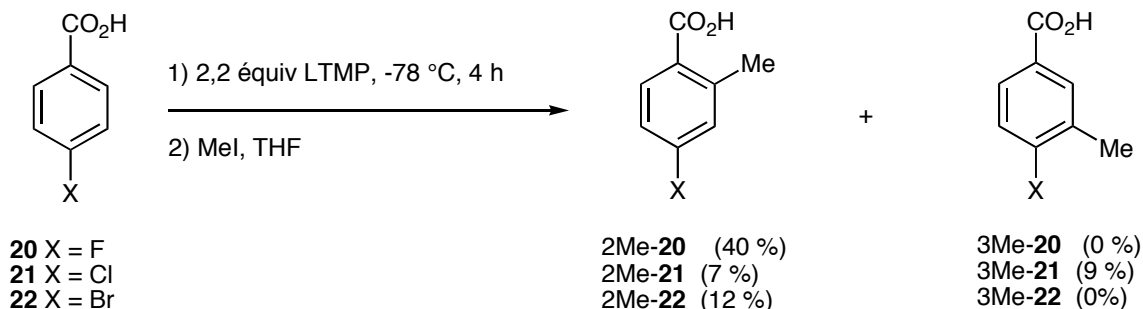


Schéma 22 : Déprotonation des acides 4-halobenzoïques par le LTMP

Le rendement du produit 4-fluoro-2-méthylbenzoïque (2Me-20) est amélioré (80 %) grâce à l'utilisation d'un nombre d'équivalents de base plus important (5 équiv.) pour une température plus élevée (-50 °C). L'existence de sous-produits est la cause principale des faibles rendements obtenus pour les dérivés chloré et bromé. En effet, le produit méthylé peut être métallé une seconde fois pour conduire aux produits éthylés. Le dianion 3-lithio-4-halobenzoïque peut perdre une molécule LiX et conduire à des benzyènes (schéma 23).

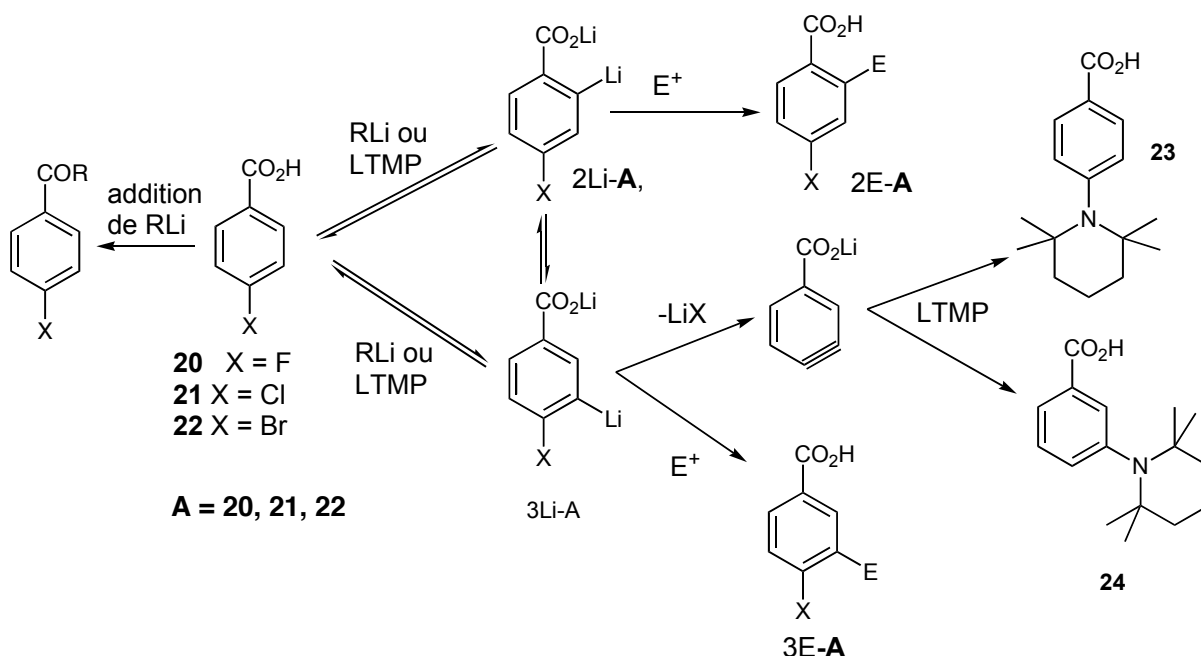


Schéma 23 : Traitement des acides 4-halobenzoïques par les bases fortes

III.1.2.4. Métallation des acides benzoïques polyhalogénés

Des études de métallation des acides benzoïques polyhalogénés en présence d'amidures de lithium ont également été réalisées au laboratoire. La métallation des acides 3-chloro-4-fluorobenzoïque (**25**), 3,4-difluorobenzoïque (**26**) et 3-bromo-4-fluorobenzoïque (**27**) par 2,2 équivalents de LTMP à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, a lieu régiosélectivement en C_2 grâce à l'effet *ortho*-directeur des deux groupements qui se trouvent en *méta*. Le piégeage du dianion intermédiaire par MeI ainsi que par d'autres électrophiles conduit aux produits substitués avec de très bons rendements. (schéma 24).^{77,79}

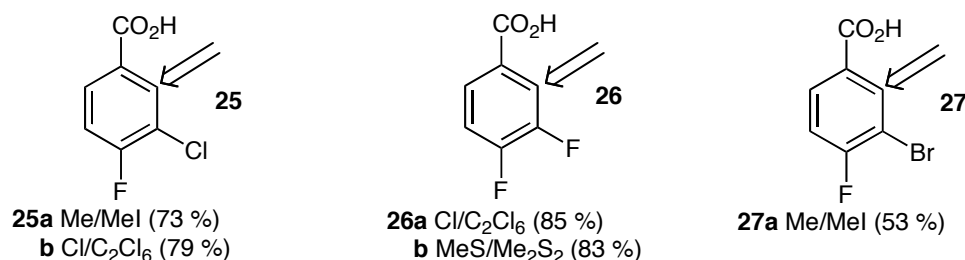


Schéma 24 : Métallation des acides polyhalobenzoïques par le LTMP.

III.1.2.5. Synthèse d'acides halobenzoïques diversement substitués

La métallation des acides benzoïques halogénés, effectuée par F. Gohier durant sa Thèse de doctorat, offre une méthode efficace de préparation de nombreux composés halobenzoïques diversement substitués, la plupart étant inconnus dans la littérature (EX/E = MeI/Me, EtI/Et, CO₂/CO₂H, C₂Cl₆/Cl, C₂Br₂Cl₄/Br, I₂/I, Me₂S₂/SMe, PhCHO/PhCH(OH), DMF/CHO, allylBr/allyle) (schéma 25).



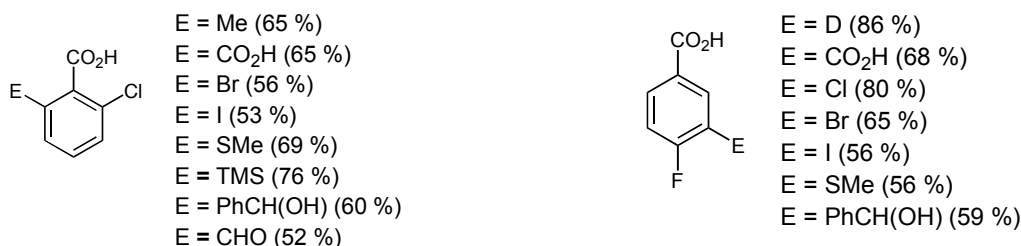


Schéma 25 : Synthèse d'acides halobenzoïques diversement substitués.

III.1.3. Métallation des acides biphénylcarboxyliques

III.1.3.1. *Ortho*-lithiation des acides 2-, 3- et 4-biphénylcarboxyliques

Les sites *ortho*-métallables des acides 2-, 3- et 4-biphénylcarboxyliques sont présentés dans le schéma 26.⁸⁴ La métallation régiosélective par différentes bases a été mise au point.⁸⁵

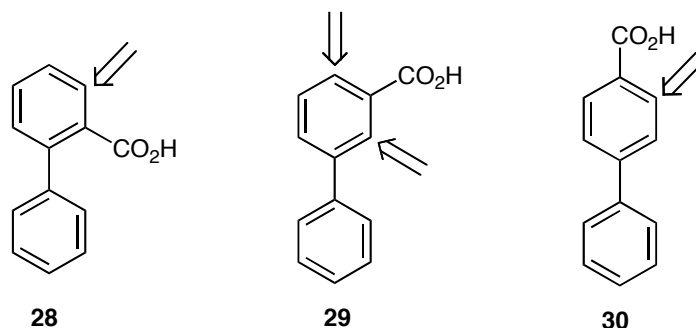


Schéma 26

L'acide 2-biphénylcarboxylique (**28**) est métallé régiosélectivement en *ortho* de la fonction acide carboxylique par les bases *n*-BuLi et *s*-BuLi. La réaction entre l'acide **28** et 2,2 équivalents de *n*-BuLi, dans le THF à -78 °C, suivie du piégeage par MeI conduit à 70 % de conversion en produit méthylé en C₃ (**31**). Dans les mêmes conditions, la base *s*-BuLi donne une meilleure conversion en produit méthylé (80 %) (schéma 27). La régiosélectivité observée s'explique par la coordination entre la base et le groupement carboxylate de lithium (effet CIPE).

⁸⁴ Tilly David, Thèse de doctorat de l'Université du Maine, **2004**.

⁸⁵ a) Tilly, D. ; Castanet, A. -S. ; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 446. b) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; De, A. ; Castanet, A. -S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7* (5), 827. c) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; Faigl, F. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8347. d) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; Castanet, A. -S. ; De, A. ; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1*, 174.

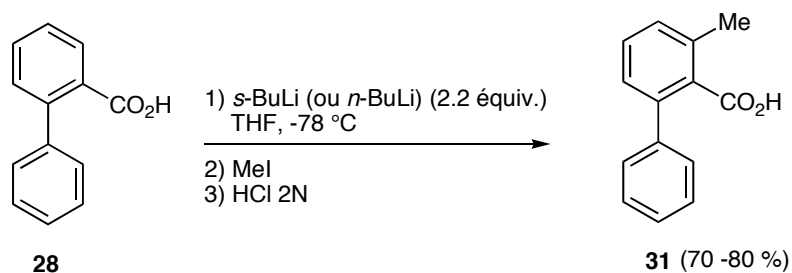


Schéma 27 : Traitement de l'acide 2-biphénylcarboxylique par *s*-BuLi

Aucune déprotonation n'est observée lorsque l'acide 3-biphénylcarboxylique **29** est traité par *s*-BuLi, *n*-BuLi et *t*-BuLi en présence ou non d'agents complexants (TMEDA ou HMPA). Bien qu'il existe deux sites potentiellement métallables sur l'acide 3-biphénylcarboxylique, l'attaque de la base sur la position C₂ est fortement défavorisée par l'encombrement stérique provoqué par le cycle en C₁ et la position C₄ n'est probablement pas assez activée pour permettre une déprotonation suivant un mécanisme de coordination. Le manque de réactivité vis-à-vis des alkyllithiens est attribué également à l'existence d'une réaction compétitive, celle de l'addition nucléophile de la base sur la fonction carboxylate qui conduit à la cétone. En revanche, *n*-BuLi/*t*-BuOK très basique et sensible à l'encombrement stérique, est approprié pour métaller régiosélectivement la position C₄. Les conditions optimales font intervenir 3,5 équivalents de *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le benzène. Après piégeage du dianion intermédiaire par D₂O, le produit deutérié en C₄ (**32**) est obtenu avec un rendement de 52 % (schéma 28).

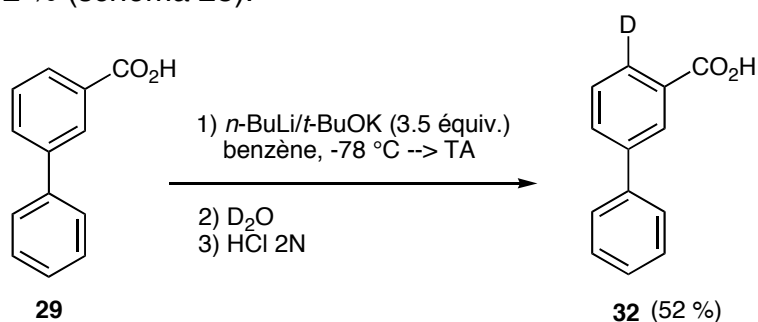


Schéma 28 : Méallation de l'acide 3-biphénylcarboxylique par le LiCKOR

L'*ortho* lithiation de l'acide 4-biphénylcarboxylique (**30**) est très difficile à réaliser par les alkyllithiens ou par la base LiCKOR. Les meilleures conditions pour métaller régiosélectivement la position C₃ de l'acide **30** sont 2,2 équivalents de *s*-BuLi/TMEDA à -78 °C dans le THF. Le piégeage du mélange réactionnel par D₂O conduit à une conversion de 34 % en produit deutérié **33**.

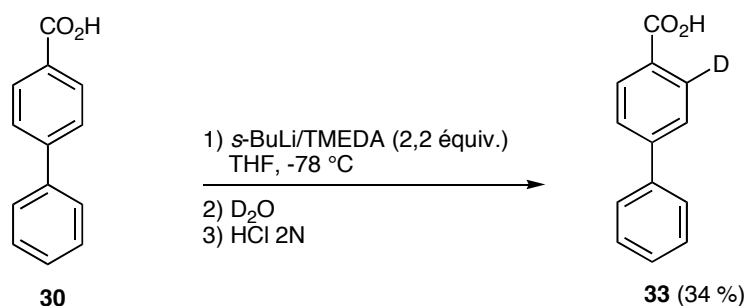


Schéma 29 : Méallation de l'acide 4-biphénylcarboxylique par *s*-BuLi/TMEDA

III.1.3.2. Méallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique par la base *n*-BuLi/*t*-BuOK

Les résultats obtenus par D. Tilly ont montré que l'acide 2-biphénylcarboxylique peut être métallé dans deux positions : *ortho*-métallé en C₃ et métallé à distance en C₂'. L'*ortho*-lithiation est réalisée par les bases alkylolithiées, alors que la méallation à distance est effectuée efficacement par la base LiCKOR. Dans les conditions optimales {*n*-BuLi/*t*-BuOK 3,5 équiv., benzène, 60 °C, 5h}, la réaction donne le dianion 2'M-**28**, qui subit ensuite une cyclisation intramoléculaire pour conduire à la fluorén-9-one après hydrolyse du milieu réactionnel (schéma 30).

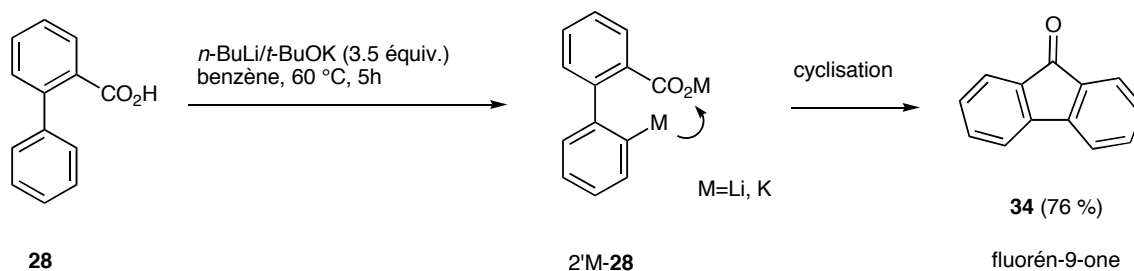


Schéma 30 : Méallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique.

Les études mécanistiques réalisées au laboratoire ont permis de proposer un mécanisme de formation de la fluorén-9-one (**34**). Des expériences de deutériolyse ont permis de mettre en évidence des espèces intermédiaires présentes sur le chemin réactionnel. Ainsi, la méallation n'est pas très régiosélective et a lieu à la fois en *ortho* (C₃) et à distance (C₂'). Le groupement CO₂M (M = Li ou K) joue alors le rôle d'électrophile interne et piège au fur et à mesure de sa formation le dianion 2'-métallo (2'M-**28**, issu de la méallation à distance) pour conduire de façon irréversible à un *gem*-alcoolate dimétallique (**35**). La méallation en C₃ (3M-**28**) est, par contre, réversible et permet ainsi le déplacement des équilibres vers la formation du

composé **35**, qui conduit ensuite à la fluorén-9-one après l'hydrolyse (principe de Le Châtelier). Le *gem*-dialcoolate dimétallique formé dans cette réaction est un nouveau groupement *ortho*-directeur, qui oriente la métallation du substrat pour former le trianion intermédiaire **36**. Ce dernier conduit au fluorén-9-one 3-deutéié **37** après piégeage par D₂O puis hydrolyse acide (schéma 31).

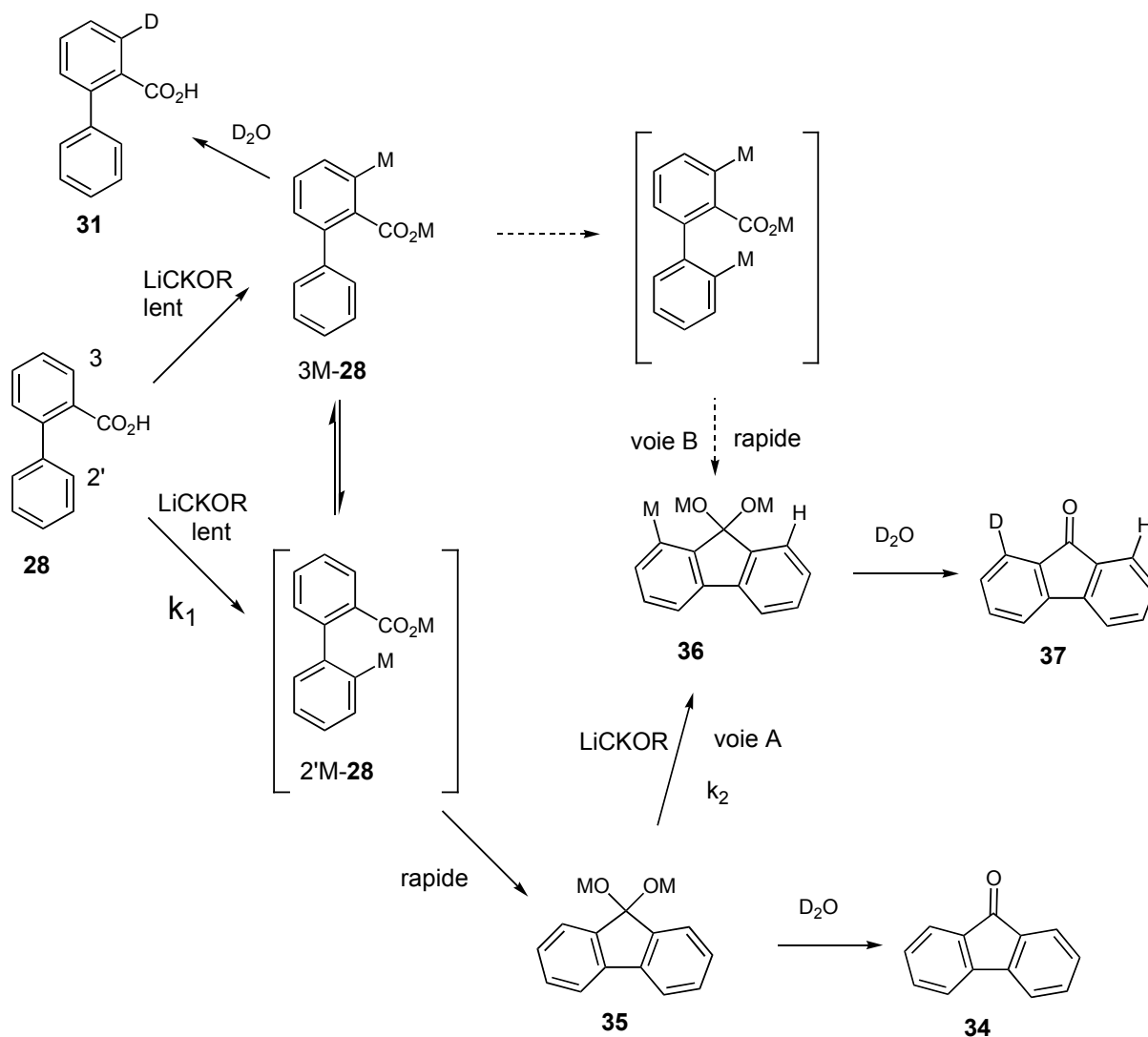


Schéma 31 : Mécanisme de la métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique

III.1.3.3. Synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués et de fluorén-9-ones 1-substitués.

À partir des conditions optimales trouvées pour métaller régiosélectivement l'acide 2-biphénylcarboxylique, de nombreuses structures ont été préparées en piégeant l'espèce 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium par différents électrophiles (MeI/Me, EtI/Et, C₂Cl₆/Cl, C₂Br₂Cl₄/Br, I₂/I, Me₂S₂/SMe, PhCHO/PhCH(OH), *n*-

$\text{Bu}_3\text{SnCl}/n\text{-Bu}_3\text{Sn}$, DMF/CHO). Les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués sont obtenus avec de très bons rendements (schéma 32).^{85c}

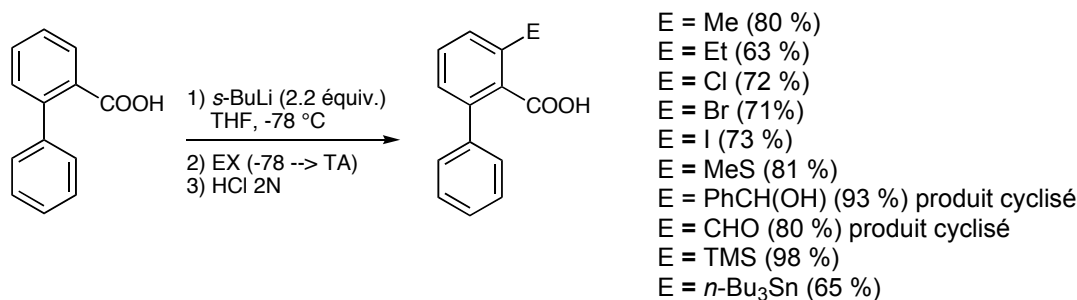


Schéma 32: Préparation des dérivés 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués

Le traitement des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués par l'acide méthanesulfonique à 50-60 °C offre en outre une nouvelle voie de synthèse des fluorén-9-ones 1-substituées, ces composés ayant plusieurs applications aussi bien dans le domaine pharmaceutique,⁸⁶ biologique que chimique, comme photoinitiateurs de réactions chimiques variées (schéma 33).

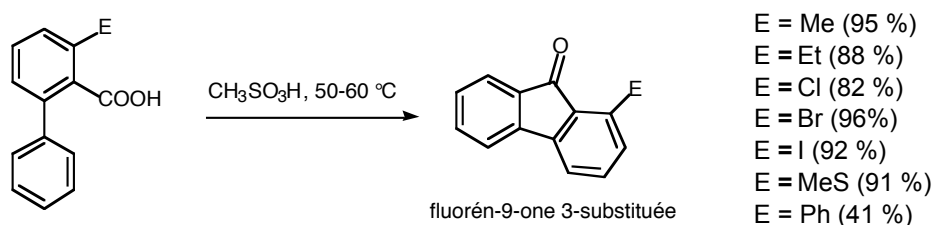


Schéma 33 : Préparation des fluorén-9-ones 1-substituées

III.2. Métallation des acides carboxyliques hétéroaromatiques

Dans la littérature, les acides carboxyliques hétérocycliques- π -excédentaires sont généralement protégés préalablement à la réaction de lithiation du cycle aromatique.^{5,87} Néanmoins, la lithiation directe de composés hétérocycliques- π -excédentaires comportant une fonction acide carboxylique libre est réalisable dans un certain nombre de cas présentés ci-après.⁸⁸

III.2.1. Hétérocycles oxygénés

III.2.1.1. Acides 2- et 3-furoïques

⁸⁶ a) Aki, S. ; Haragushi, Y. ; Sakikawa, H. ; Ishigami, M. ; Fujioka, T. ; Furuta, T. ; Minamikawa, I.-I. *Org. Process Res. Develop.* **2001**, *5*, 535. b) Wu, Z. ; Ruoho, A. E. *Biochemistry* **2000**, *39*, 13044.

⁸⁷ Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epszajn, J. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1991**, *52*, 187.

⁸⁸ Revue : Mortier, J. ; Vaultier, M. *C. R. Acad. Sci. Série IIC* **1998**, *1*, p 465.

L'acide 2-furoïque comporte deux sites métallables : le proton en α de l'oxygène est acide en raison de l'effet inductif attracteur de l'hétéroatome ; le proton adjacent de la fonction carboxylate est activé cinétiquement, grâce à une forte coordination entre le carboxylate et la base complexante. Le site de métallation dépend ainsi de l'interaction entre la base et le substrat lors des étapes intermédiaires. Basique et moins complexant, le LDA *déprotone* l'acide 2-furoïque régiosélectivement en α de l'oxygène.⁸⁹ La métallation dans les conditions {LDA (2 équiv.), THF, -78 °C}, suivie d'une addition de D₂O, conduit à une deutérioration quantitative en position C₅ du cycle. Le piégeage du dianion intermédiaire par différents électrophiles a permis de synthétiser des acides 2-furoïques diversement substitués en C₅ avec de bons rendements (**38a-d**). Dans des conditions de déprotonation cinétique {*n*-BuLi, THF, -78 °C}, la position C₃ du furane est métallée régiosélectivement.⁹⁰ Le dianion résultant conduit, après piégeage par le dioxyde de carbone, au diacide **39e** avec 78 % de rendement (schéma 34).

L'acide 3-furoïque est facilement métallé en position C₂, le site étant doublement activé par l'atome d'oxygène et le carboxylate. Le traitement de cet acide par le LDA (2 équiv.) à -78 °C, dans le THF conduit à l'espèce intermédiaire 2-lithio-3-furoïque, qui donne les acides 3-furoïques 2-substitués avec de très bons rendements, après piégeage avec différents électrophiles (**40a-d**). L'utilisation de *n*-BuLi⁹¹ suivi du piégeage par l'iodométhane donne **40b** avec 81 % de rendement.

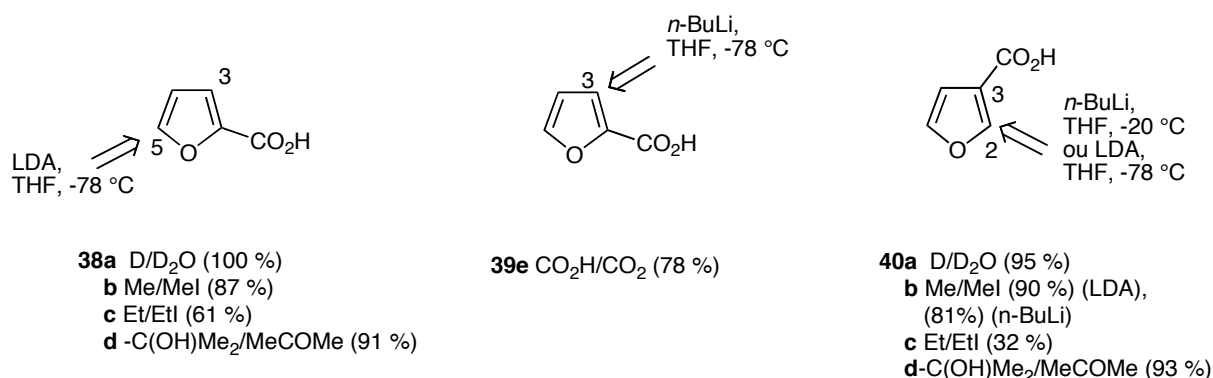


Schéma 34 : Métallation régiosélective des acides furoïques

II.2.1.1. Acides 2- et 3-benzofuroïques

⁸⁹ a) Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 469. b) Knight, D. W. ; Nott, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1125.

⁹⁰ Carpenter, A. J. ; Chadwick, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1777.

⁹¹ Yu, S. ; Keay, B. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2600.

Le site de métallation de ces acides dépend d'une part de l'activation de l'oxygène et du carboxylate, d'autre part de la nature du substituant existant sur le cycle benzénique. L'acide 2-benzofuroïque **41** est lithié en *ortho* du carboxylate par le LDA (2,1 équiv.) dans le THF à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ce dianion donne, après piégeage par le dioxyde de carbone, l'acide benzofurane-2,3-dicarboxylique **42** (schéma 35).⁹² Dans les mêmes conditions opératoires, le piégeage du mélange réactionnel par le chlorotriméthylsilane, l'iodométhane et les aldéhydes ne conduisent pas aux produits substitués en C_3 ⁹³ et l'acétylénique **49** résultant de l'ouverture du dianion intermédiaire est formé.⁹⁴

Le LDA *déprotone* les acides 5-, 6- et 7-méthoxybenzofuroïques également en C_3 . La métallation du 5-méthoxybenzofuroïque **43**, suivie du piégeage par l'iodométhane, le benzaldéhyde et l'heptanal conduit aux dérivés **44a-c** substitués avec de bons rendements. La présence d'un groupement méthoxy en position C_5 empêche probablement l'ouverture du cycle furanique en diminuant la nucléophilie en para. Le dérivé *ortho* méthoxy (C_7) **45** réagit avec la même série d'électrophiles et conduit aux dérivés C_3 substitués **46a-c** avec de moins bons rendements. Un "effet de pince" entre le méthoxy en C_7 , 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 exclusivement au produit acétylénique d'ouverture **50**.

L'acide 3-benzofuroïque **47**, dans les mêmes conditions réactionnelles, donne un dianion orangé lithié en C_2 qui réagit avec le chlorotriméthylsilane, le benzaldéhyde et l'heptanal pour conduire aux dérivés **48a,b,d,e** avec de bons rendements. L'iodoéthane ne réagit pas.

⁹² Costa, A. M. B. S. R. C. S. ; Dean, F. M. ; Jones, F.-M. A. ; Smith, D. A. ; Varma, R. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1224.

⁹³ Buttery, C. D. ; Knight, D. W. ; Nott, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4127.

⁹⁴ Cugnon de Sévricourt, M. ; Robba, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 142.

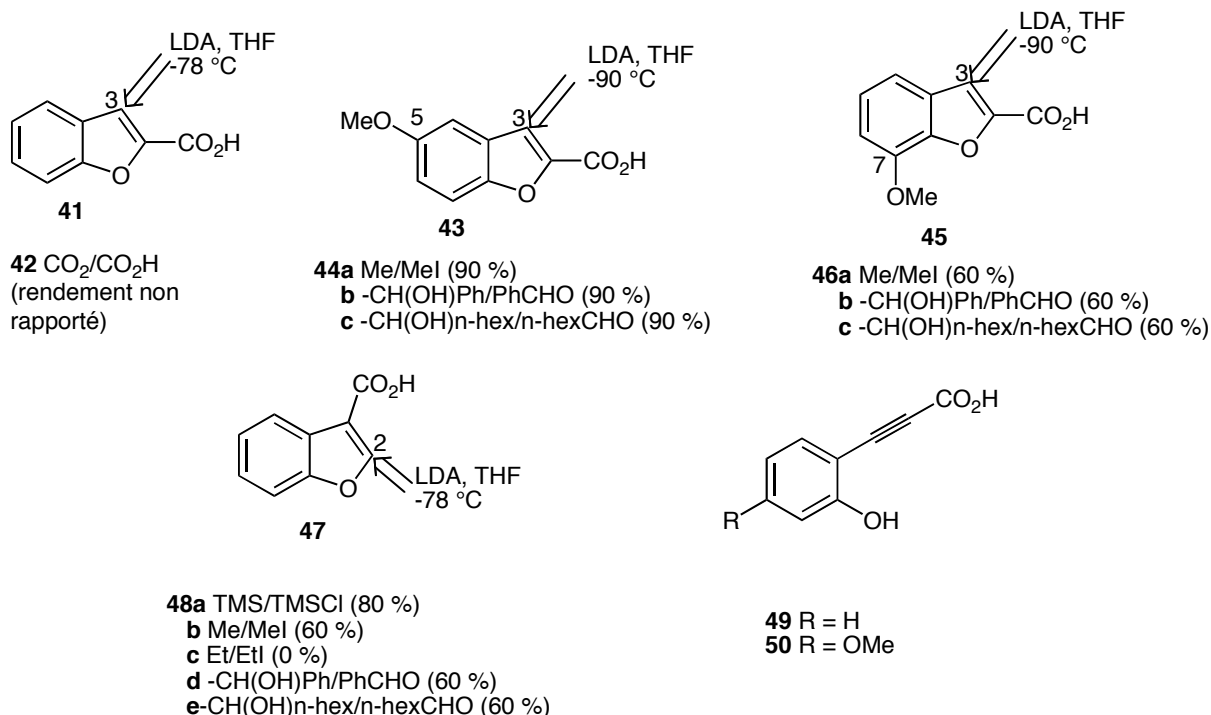


Schéma 35 : Déprotonation des acides benzofuroïques par le LDA.

III.2.2. Hétérocycles soufrés : acides 2- et 3-thiophénoïques

Les acides 2- et 3-thiophénoïques présentent la même régiosélectivité que les acides 2- et 3-furoïques par traitement avec le LDA et *n*-BuLi.

L'acide 2-thiophénoïque **51** est métallé par le LDA en position C₅^{95,96} et le piégeage de l'espèce lithiée par l'eau lourde conduit à 80 % d'acide 5-deutéro-2-thiophénoïque (**52a**). L'utilisation d'autres électrophiles conduit aux acides 2-thiophénoïques 5-substitués **52b-h** avec des rendements de moyens à bons (30 à 85 %). À -78 °C dans le THF, *n*-BuLi *déprotone* l'acide **51** en *ortho* du carboxylate (déprotonation cinétique), et la deutériation par MeOD conduit très majoritairement à l'acide 3-deutéro-2-thiophénoïque **53a**.⁹⁰ Le piégeage par l'iodométhane, le chlorotriméthylsilane, le diméthyldisulfure, et l'iode fournissent les produits **53b-e** avec d'excellents rendements (schéma 36).

L'acide 3-thiophénoïque **54** est déprotoné par le LDA à -78 °C en C₂, le site le plus activé de la molécule.⁹⁵ Le piégeage du dianion intermédiaire par différents

⁹⁵ a) Davies, G. M. ; Davies P. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3507. b) Knight D. W. ; Nott, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5051.

⁹⁶ Knight D. W. ; Nott, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 791.

électrophiles conduit aux acides 3-thiophénoïques 2-substitués avec de bons rendements (**55a-g**).

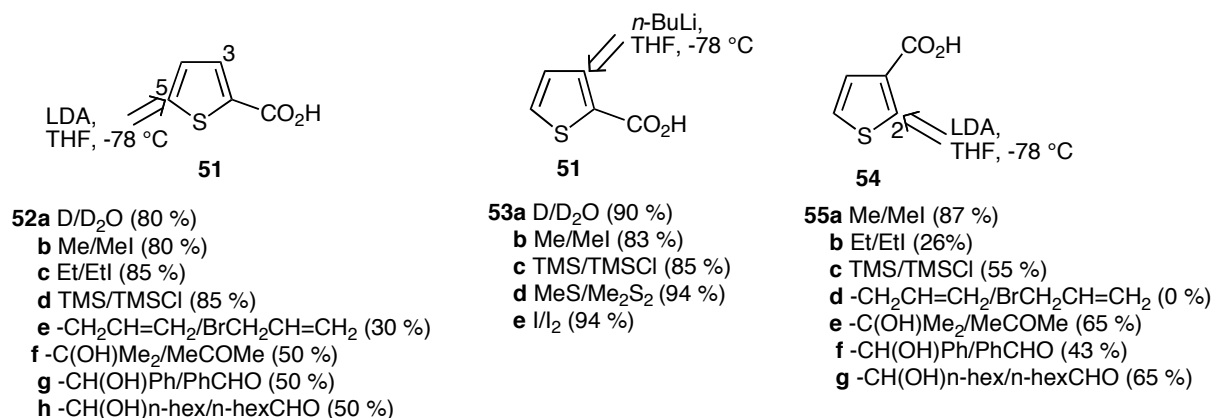


Schéma 36 : Métallation des acides thiophénoïques par LDA et *n*-BuLi.

III.2.3. Hétérocycles azotés : Acides pyridiniques et quinoléiques

III.2.3.1. Acides pyridiniques

Les études de la métallation des acides 2-, 3- et 4-pyridiniques réalisées par Quéguiner montrent que les bases *s*-BuLi/TMEDA et LiCKOR ne métallent pas les acides pyridinecarboxyliques. En revanche, le LTMP déprotone efficacement et régiosélectivement en *ortho* de la fonction carboxylate de lithium, qui est préparée *in situ* par traitement préalable de l'acide avec un équivalent de *n*-BuLi à -50 °C.⁹⁷ La métallation par LTMP est réalisée avec 3 équivalents de base, dans le THF pendant 30 minutes. Le piégeage des dianions intermédiaires par D₂O et par d'autres électrophiles comme CO₂, PhCHO, C₂Cl₆, I₂⁹⁸ conduit aux produits substitués en *ortho* de la fonction carboxylate **57a-e**, **59a-b,d-e** et **61a-e** avec de bons rendements (schéma 37).

⁹⁷ Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5483.

⁹⁸ L'acidification des acides chlorés et iodés est effectuée à l'aide d'une résine d'échange d'ions : Lazaar, J. ; Rebstock, A. -S. ; Mongin, F. ; Godard, A. ; Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6723.

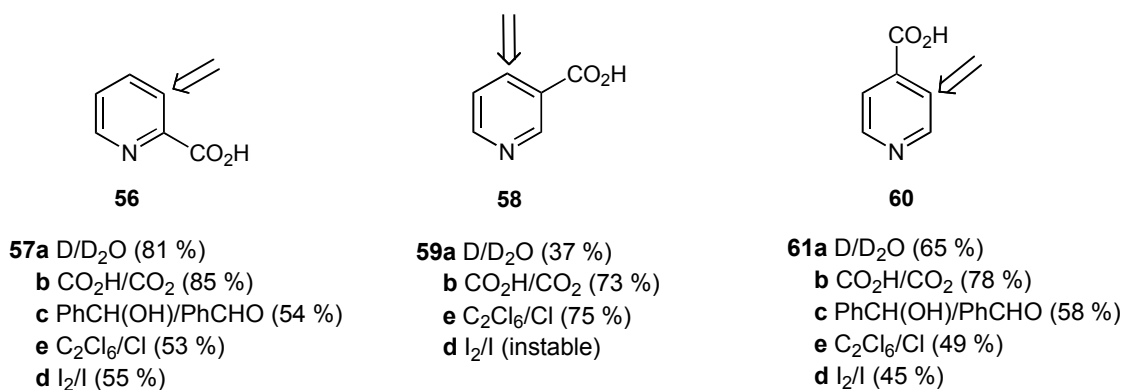


Schéma 37 : Déprotonation des acides pyridiniques par LTMP

Les acides 3-pyridinecarboxyliques chlorés ont également été étudiés.⁹⁸ La base LTMP déprotone l'acide 2-chloro-3-pyridinoïque (**62**) et l'acide 2-chloro-5-pyridinoïque (**64**) sélectivement en C₄ dans la position adjacente de la fonction acide carboxylique (schéma 38).

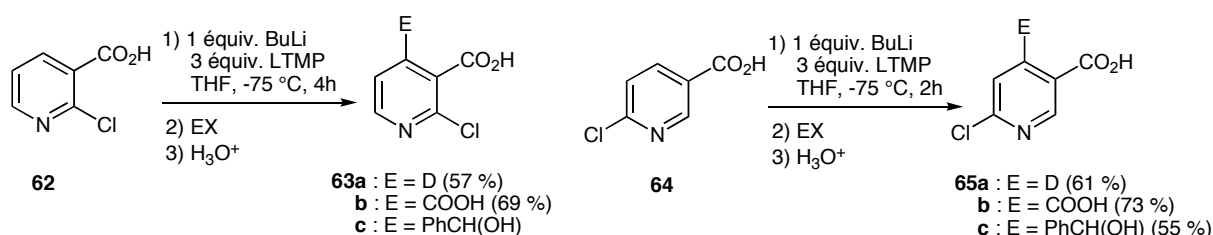


Schéma 38

IV. Métallation des dérivés carbonylés aromatiques méthoxylés – bibliographie

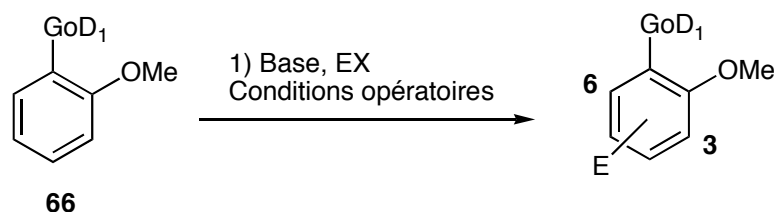
Pour permettre un choix judicieux des conditions réactionnelles, l'étude bibliographique de la métallation des dérivés d'anisole a été réalisée. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux systèmes *ortho*, *mé*ta et *para*-substitués porteurs d'un groupement *ortho*-directeur carbonylé.

IV.1. Sélectivité de la métallation des anisoles *ortho*-substitués par des bases fortes.

Les réactions de métallation régiosélective des dérivés d'anisoles *ortho*-carbonylés sont résumées dans le tableau 1. En principe, ces composés présentent deux sites métallables (C₃ et C₆). Dans la littérature, les conditions de réactions mises au point ont permis de métaller le site C₃, essentiellement avec les bases alkylolithiées. Seule la molécule fluorée peut être métallée dans la position C₃ ou dans la position C₆. Avec les dérivés de carbonyle de type amide secondaire et tertiaire, la

métallation s'effectue systématiquement dans la position C₆ qui est cinétiquement et thermodynamiquement la plus acide.

Tableau 1 : Régiosélectivité de la métallation des anisoles *ortho*-substitués



Entrée [Ref.] ^a	GoD ₁ ^b	Base	Conditions, EX	Ratio ^c		Conv. total (%) ^d	Autres produits
				C-3	C-6		
1 [99]	CONEt ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C, THF, MeI ¹⁰⁰	0	100	88	0
2 [99]	CONMe ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C, THF, MeI ¹⁰¹	0	100	78	0
3 [102]	CON(<i>i</i> Pr) ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C, THF, DMF	0	100	-	0
4 [103]	CON(Me)C H ₂ TMS	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C, THF, DMF	0	100	65	0
5 [104]	CONHPh	<i>n</i> -BuLi	-78 °C → 0 °C, THF, Ac ₂ O ¹⁰⁵	0	100	-	0
6 [106]	Oxazoline ^e	Amidures : LiNH ₂ LiNEt ₂ LiN(<i>i</i> -Pr) ₂ LiNH(<i>t</i> -Bu)	TA, THF	0	0	0	# ^f 58 98 78 41

⁹⁹ Watanabe, M. ; Sahara, M. ; Kubo, M. ; Furukawa, S. ; Billedeau, R. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 742.

¹⁰⁰ Regarder également : Piégeage par DMF conduit à 75% sélectivement du produit substitué en *ortho* de l'amide : De Silva, S. O. ; Reed, J. N. ; Billedeau, R. J. ; Wang, X. ; Norris, D. J. ; Snieckus, V. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4863.

¹⁰¹ Le piégeage par d'autres électrophiles est aussi décrit : Et₅N(CN)CuLi/O₂, PhNMe(Cl)CuLi/O₂, 3-OMeC₆H₄NH(CN)CuLi/O₂ : Iwao, M. ; Reed, J. N. ; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5531.

¹⁰² Chen, C.-W. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3325.

¹⁰³ Cuevas, J.-C. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5837.

¹⁰⁴ Epsztajn, J. ; Malinowski, Z. ; Brzezinski, J. Z. ; Karzatka, M. *Synthesis* **2001**, *14*, 2085.

¹⁰⁵ Piégeage par d'autres électrophiles : a) 2-PyCONMe₂ et 4-PyCONMe₂ : Epsztajn, J. ; Jo'z'wiak, A. ; Krysiak, J. A. *Tetrahedron* **1994**, *50* (9), 2907. b) ArCHO : Epsztajn, J. ; Bieniek, A. ; Kowalska, J. A. ; Kulikiewicz, K. K. *Synthesis* **2000**, *11*, 1603. c) Bieniek, A. ; Epsztajn, J. ; Kowalska, J. A. ; Malinowski, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9293.

¹⁰⁶ Les amidures utilisés : Meyers, A. I. ; Gabel, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2653.

7 [107]	Oxazoline	<i>n</i> -BuLi	-35 °C, THF	0	0	0	22 ^g
8 [107]	Oxazoline	PhLi	0 °C, THF	0	0	0	45 ^h
9 [108]	CH ₃	LiC ₄ H ₉ /NaOC(CH ₃) ₃	-75 °C, THF, CO ₂	100	0	52	0
10 [108]	CH ₃	LDA /KOC(CH ₃) ₃	25 °C, hexane, CO ₂	0	0	0	67 ⁱ
11 [12]	CH(OMe) ₂	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	0 °C (ou -23 °C, -78 °C), Et ₂ O, MeI	0	0	0	0
12 [12]	CH(OMe) ₂	<i>n</i> -BuLi	0 °C (ou -23 °C, -78 °C), Et ₂ O, MeI	Mélange de produits		-	- ^j
13 [12]	CH(OMe) ₂	<i>t</i> -BuLi	0 °C (ou -23 °C, -78 °C), Et ₂ O, MeI	Mélange de produits		- ^k	-
14 [26b]	NHBoc	LiCKOR	-25 °C, THF, CO ₂	100	0	65	0
15 [26b]	NHBoc	<i>t</i> -BuLi	-25 °C, Et ₂ O, CO ₂	0	100	78	0
16 [43b]	F	<i>n</i> -BuLi	-75 °C, THF, CO ₂	100	0	50	0
17 [43b]	F	<i>n</i> -BuLi/PMDTA	-75 °C, THF, CO ₂	0	100	87	0
18 [43b]	F	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	-75 °C, THF, CO ₂	0	100	77	0

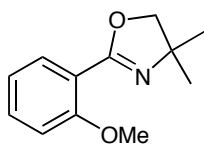
a) Référence de la littérature pour l'exemple décrit dans chaque ligne.

b) GoD1 : Groupement *ortho*-directeur.

c) Ratio des dérivés substitués en C₃ et en C₆.

d) Conversion totale en produits substitués.

e) Structure de l'oxazoline (**67**) est la suivante :



67

f) Produits substitués du groupement OMe par les amidures de lithium.

g) Produit d'*ipso*-substitué : 2-(2-butylphényl)-4-4-diméthyl-2-oxazoline.

h) Produit d'*ipso*-substitué : 2-(2-phénylphényl)-4-4-diméthyl-2-oxazoline.

i) Il se forme 67 % du produit substitué sur la chaîne latérale.

j) Il se forme des traces du produit substitué le 1-méthoxy-2-(1-méthoxypentyl)benzène.

k) Le ratio des isomères et le rendement total ne sont pas communiqués.

¹⁰⁷ Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 7383.

¹⁰⁸ Schlosser, M. ; Maccaroni, P. ; Marzi, E. *Tetrahedron* **1998**, 2763.

IV.1.1. Régiosélectivité de la métallation des amides *ortho*-méthoxylés.

La métallation du *N,N*-diéthyl-2-méthoxybenzamide n'est décrite qu'avec la base *s*-BuLi/TMEDA (entrée 1, tableau 1). Lors du traitement par la base, les deux groupements CONEt₂ et OMe sont en compétition pour diriger la métallation. Dans les conditions { THF, -78 °C}, l'échange hydrogène-lithium a lieu en position *ortho* de la fonction amide. Cette régiosélectivité s'explique dans la mesure où, dans ces conditions purement cinétiques (-78 °C), le groupement amide possède un pouvoir acidifiant et complexant meilleur que celui du groupement méthoxy.¹⁰⁹ Le piégeage du milieu réactionnel avec MeI conduit avec un rendement de 88 % au produit méthylé en C₆. Cette réaction permet l'utilisation d'une large gamme d'électrophiles¹¹⁰ et les rendements des produits substitués sont bons à excellents. Ces composés sont souvent utilisés comme précurseurs pour la préparation de produits naturels. Les synthons les plus préparés sont les suivants : les hydroxyphthalides, des acides, les anthranilamides, les salicylamides issus du piégeage de l'anion lithié intermédiaire par les électrophiles DMF (une cyclisation a lieu lors de l'hydrolyse dans un milieu acide), CO₂, TsN₃/NaBH₄ et B(OMe)₃.

La métallation par *s*-BuLi/TMEDA d'autres amides tertiaires comme le *N,N*-diméthyl-2-méthoxybenzamide,⁹⁹ le *N,N*-diisopropyl-2-méthoxybenzamide¹¹¹ et le *N*-méthyl-*N*-(triméthylsilylméthyl)-2-méthoxybenzamide¹¹² offre la même régiosélectivité que celle observée avec le *N,N*-diéthyl-2-méthoxybenzamide (entrées 2, 3 et 4, tableau 1). Dans le THF à -78 °C, le traitement de ces amides par la base *s*-BuLi/TMEDA, suivi d'un piégeage par différents électrophiles conduit à différents produits substitués en *ortho* de la fonction amide. Compte tenu du pouvoir *ortho*

¹⁰⁹ Hiérarchie des groupements *ortho*-directeurs : Slocum et Jennings (a) Slocum, D. W. ; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653), par Beak et Brown (b) Beak, P. ; Brown, R. A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1983. c) Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4463. d) Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34), par Miah et Snieckus (e) Thèse 1985 de Miah, M. A. de l'université Waterloo), par Iwao et coll. (f) Iwao, M. ; Iihama, T. ; Mahalanabis, K. K. ; Perrier, H. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 24) et par Meyers et Lutomski (g) Meyers, A. I. ; Lutomski, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4464). Dans les conditions *s*-BuLi/TMEDA/THF/-78 °C, Beak et Brown ont classé les GoD en fonction de leur pouvoir d'*ortho* directeur comme suivant : CON'R ≥ CONR₂ > oxazoline > SO₂NR₂ > SO₂N'R CH₂NR₂ > OMe > Cl.

¹¹⁰ Autres exemples du piégeage par différents électrophiles : a) Me₂S₂ (72%) : Mukherjee, C. ; Kamila, S. ; De, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4767 et b) Mukherjee, C. ; De, A. *Synlett* **2002**, *2*, 325. c) Br-CH₂CH=CH₂ (74%) : Casas, R. ; Cavé, C. ; D'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (7), 1039. d) B(OMe)₃ : Fu, J.-M. ; Zhao, B.-P. ; Sharp, M. J. ; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 227. e) O₂ (46%) : Parker, K. A. ; Koziski, K. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 674. f) 2,5-diméthoxy-*p*-tolualdéhyde : De Silva, S. O. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *51*, 5103. g) (TMS)₂N(CN)CuLi/O₂ (18%), PhNH(CN)CuLi/O₂ (63%) : Iwao, M. ; Reed, J. N. ; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5531. h) S₈ (74%), Se (32%) : Watanabe, M. ; Date, M. ; Tsukazaki, M. ; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1989**, *37*, 36.

¹¹¹ Chen, C. -W. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3325.

¹¹² Cuevas, J.-C. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5837.

directeur très fort du groupement amide tertiaire, il paraît difficile d'effectuer la métallation sélective de la position C₃ du cycle en changeant de base. La position C₆ de ces molécules est à la fois cinétiquement et thermodynamiquement activée. Cependant, aucune étude n'a été réalisée dans ce sens dans la littérature.

Epszajn a beaucoup étudié la métallation de l'amide secondaire 2-méthoxy-*N*-phénylbenzamide par *n*-BuLi. La métallation se produit en *ortho* de la fonction amide (entrée 5, tableau 1) pour les mêmes raisons que celles provoquées ci-dessus. Cette réaction a été utilisée comme étape clé dans la synthèse de produits naturels. Il est intéressant de noter que *s*-BuLi est cinétiquement beaucoup plus basique que *n*-BuLi (1000 fois environ)¹¹³ alors que leurs basicités thermodynamiques sont voisines.

IV.1.2. Oxazolines *ortho*-méthoxylées

Les aryloxazolines sont des précurseurs importants dans la synthèse d'acides benzoïques substitués.^{107,114} Lorsque les aryloxazolines **67a**¹¹⁵ et **67b**¹¹⁶ réagissent avec les alkylolithiens, il y a formation des anions lithiés **68a** et **68b**. Ces derniers, en réagissant avec les électrophiles conduisent à des aryloxazolines substituées, puis aux acides benzoïques substitués correspondants après hydrolyse dans différentes conditions¹¹⁷ (schéma 39). Le 2-(2-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole (**67c**) ne présente pas le même comportement que **67a** et **67b** vis-à-vis des bases fortes. Lors de la réaction avec PhLi¹⁰⁷ ou avec les amidures de lithium¹⁰⁶ (LiNH₂, LiNEt₂, LiN(*i*-Pr)₂, LiNH(*t*-Bu)), il n'y a pas métallation ; en revanche, une réaction d'*ipso*-substitution est observée (entrées 6 et 7, tableau 1). Cette méthode constitue une voie intéressante pour synthétiser des acides 2-biphénylcarboxyliques diversement substitués. La substitution du groupement méthoxy peut être réalisée avec les Grignards, les *o*-méthoxyaryl lithiés, *n*-BuLi, EtLi et *t*-BuLi (voir chapitre IV).^{107,118}

¹¹³ Langer, A. W. *Adv. Chem. Ser.* **1974**, No. 130.

¹¹⁴ Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3185.

¹¹⁵ Meyers, A. I. ; Temple, D. L. ; Haidukewych, D. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.

¹¹⁶ Meyers, A. I. ; Avila, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3335.

¹¹⁷ Les conditions d'hydrolyse peuvent être : a) H₂SO₄ 1,5 ou 6N reflux ; b) HCl 3N reflux ; c) NaOH/MeOH au reflux. (a) ref.116 b) Pansegrau, P. D. ; Rieker, W. F. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178).

¹¹⁸ Astley, D. ; Saygi, H. ; Gezer, S. ; Astley, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7315.

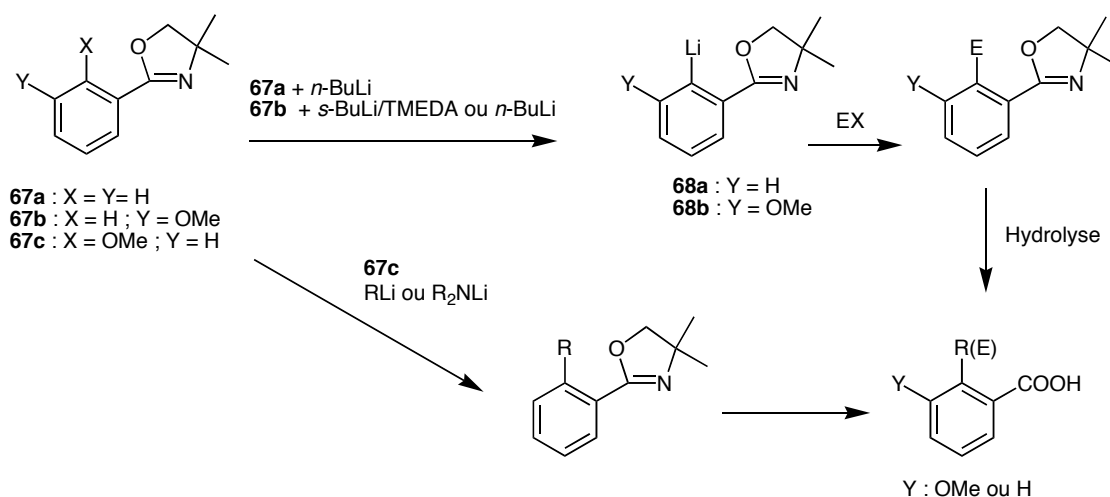


Schéma 39 : Action des bases lithiées sur les dérivés 2-méthoxyoxazolines

IV.1.3. Autres aryles 1,2-disubstitués

Le 2-méthoxytoluène dont la chaîne latérale peut être oxydée pour conduire à l'acide 2-méthoxybenzoïque, est métallable de façon très spécifique (entrées 9 et 10, tableau 1). La base *n*-BuLi en présence de *t*-BuONa arrache le proton du cycle aromatique en *ortho* du méthoxy. La base LDA/*t*-BuOK métalle la position cinétiquement et thermodynamiquement la plus acide, c'est-à-dire la chaîne latérale.¹¹⁹ Schlosser n'interprète pas la différence de régiosélectivités observées entre les bases *n*-BuLi/*t*-BuONa et LDA/*t*-BuOK. Clairement avec *n*-BuLi/*t*-BuONa, la complexation du lithien est l'effet prédominant.¹⁰⁸

Le diméthylacétal du 2-méthoxybenzaldéhyde ne donne pas une régiosélectivité bien définie par réaction avec les bases alkylithiées (entrées 11, 12, 13, tableau 1). La réaction de cet acétal avec les bases *n*-BuLi ou *n*-BuLi/TMEDA, suivie d'un piégeage par MeI donne un mélange des produits méthylés ; cependant, leur ratio n'est pas communiqué.

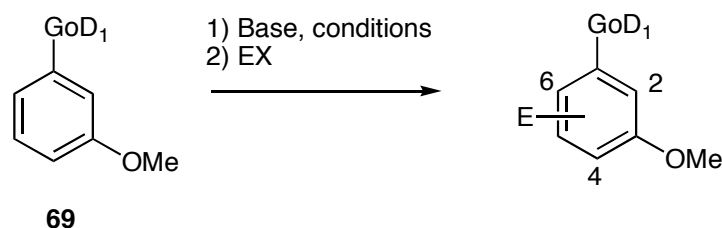
IV.2. Régiosélectivité de la métallation d'aryles 1,3-disubstitués

La métallation des systèmes aromatiques comportant deux groupements *ortho* directeurs en *méta* (**69**) peut théoriquement être effectuée dans trois positions différentes C₂, C₄ et C₆ en ajustant les conditions opératoires notamment en changeant la nature de la base forte utilisée. Néanmoins, l'analyse bibliographique que nous avons effectuée montre que, dans la plupart des cas, l'échange hydrogène-

¹¹⁹ Schlosser, M. *Organometallic in Synthesis: A Manual* (ed. : Schlosser, M.), Wiley, Chichester, **1994**, pp. 1-166, spec. 98-104.

métal des aryles 1,3-disubstitués ne s'effectue qu'en position C₂. La métallation en C₄ n'est décrite que dans quelques rares exemples (tableau 2).

Tableau 2 : Régiosélectivité de la métallation des aryles *méta*-disubstitués



Entrée / [Ref.] ^a	GoD ₁ ^b	Base	Condition	Régiosélec- tivité	Conv. total ^c
				C ₂ : C ₄ : C ₆	
1 [120] [110a] [121]	CONEt ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	THF, -78 °C, D ₂ O	95 : 0 : 5	90
			THF, -78 °C, Me ₂ S ₂	100 ^e : 0 : 0	85
			THF, -78 °C, DMF	100 ^e : 0 : 0	49-52
2 [122]	CONEt ₂	<i>t</i> -BuLi/TMEDA	THF, -78 °C, DMF	100 ^e : 0 : 0	67
3 [15]	CONEt ₂	<i>n</i> -BuLi	THF, -45 °C, D ₂ O	100 : 0 : 0	- ^f
4 [123]	CONHPh	<i>n</i> -BuLi	THF, -78 → 0 °C,	100 : 0 : 0	72
5 [15]	Oxazoline ^d	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	THF, -78 °C, D ₂ O	100 : 0 : 0	- ^f
6 [15]	Oxazoline ^d	<i>n</i> -BuLi	THF, -45 °C, D ₂ O	100 : 0 : 0	- ^f
7 [116]	Oxazoline ^d	<i>t</i> -BuLi	THF, -45 °C, MeI ¹²⁴	63 : 37 : 0	- ^f
8 [125]	Oxazoline ^d	EVL-HMPA	THF, -83 °C	0 : 100 : 0	96
			MeI, -83 °C		
9 [125]	Oxazoline ^d	EVL-HMPA	THF, -83 °C	100 : 0 : 0	98
			MeOD, 0 °C		
10 [109a]	CH ₂ NMe ₂	<i>n</i> -BuLi	Et ₂ O, 27 °C, Ph ₂ CO	95 : 0 : 5	79
11 [19b]	CH ₂ OLi	<i>n</i> -BuLi /TMEDA	Hexane, 60 °C, CO ₂ /CH ₂ N ₂	90 : 0 : 10	59

¹²⁰ Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 34.

¹²¹ a) Freskos, J. N. ; Morrow, G. W. ; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 805. b) Khanapure, S. P. ; Reddy, R. T. ; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5685. c) ref. 100 (le rendement indiqué dans cette publication est de 49 %).

¹²² Brimble, M. A. ; Caprio, V. ; Johnston, A. D. ; Sidford, M. *Synthesis*, **2001**, 855.

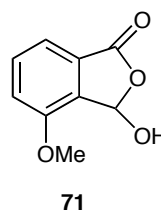
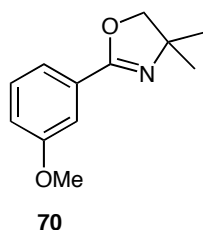
¹²³ Epszajn, J. ; Jozwiak, A. ; Krysiak, J. K. ; Lucka, D. *Tetrahedron*, **1996**, 52 (33), 11052.

¹²⁴ Pour les autres électrophiles comme ArCHO, ArCO₂R regarder : a) Newman, M. S. ; Kanakarajan, J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2301. b) Newman, M. S. ; Khanna, V. K. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, 88, 871. c) Edgar, K. J. Bradsher, C. K. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1585.

¹²⁵ Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10815.

12 [¹²⁶]	N ^o CO <i>t</i> -Bu	<i>n</i> -BuLi	THF, 0 °C, Me ₂ S ₂	95 : 0 : 5	82
13 [[^{109a}]	NMe ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	Et ₂ O, 35 °C, Ph ₂ CO	95 : 0 : 5	80
14 [¹²⁷]	N(CH ₂) ₅	<i>n</i> -BuLi	THF, reflux, DMF	100 : 0 : 0	60
15 [¹²⁷]	N(CH ₂ CH ₂ O) ₂	<i>n</i> -BuLi	THF, reflux, DMF	100 : 0 : 0	67
16 [¹²⁸]	F	<i>n</i> -BuLi	THF, B(OMe) ₃ H ₂ O ₂ /HOAc	95 : 0 : 5	53
17 [¹²⁹]	OCONEt ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	THF, -78 °C, CO ₂	67 : 0 : 33	83

- a) Référence de la littérature pour l'exemple décrit dans chaque ligne.
 b) GoD1 : Groupement *ortho*-directeur.
 c) Conversion totale en produits substitués.
 d) L'oxazoline utilisée est le composé **70**.
 e) Obtention de l'hydroxyphthalide **71**.



- f) La conversion totale n'est pas communiquée.

Parmi les différents aryles *mé*ta-disubstitués décrits dans la littérature, les benzamides méthoxylés et les phényloxazolines méthoxylées sont les systèmes les plus proches de l'acide 3-méthoxybenzoïque dont la métallation est étudiée plus loin. Les amides et oxazolines sont également les groupements *ortho* directeurs les plus étudiés et utilisés tant sur le plan méthodologie que pour des applications dans la synthèse totale. Néanmoins, la sélectivité optionnelle de site pour ces composés n'est pas réalisée malgré la variété des bases utilisées.

IV.2.1. *Ortho*-lithiation des benzamides *mé*ta-méthoxylés

¹²⁶ Reed, J. N. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5505. Regarder aussi la ref. 26a.

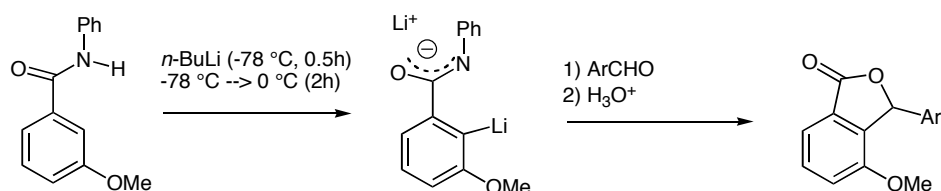
¹²⁷ Skowronska-Ptasinska, M. ; Verboom, W. ; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2690.

¹²⁸ Ladd, D. L. ; Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 203.

¹²⁹ Sibi, M. P. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935.

La fonction carboxylate est systématiquement protégée sous forme d'amide secondaire ou tertiaire dans les réactions faisant intervenir les bases fortes nucléophiles. Le traitement du *N,N*-diéthyl-3-méthoxybenzamide avec *s*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi ou *t*-BuLi/TMEDA oriente la métallation sélectivement en C₂. Le piégeage de l'anion lithié intermédiaire avec différents électrophiles conduit aux produits 2-substitués avec de bons rendements (entrées 1-3, tableau 2). Le piégeage par le DMF suivi de l'hydrolyse en milieu acide conduit après cyclisation à un hydroxyphthalide.^{122a} La régiosélectivité de la métallation en C₂ est due à l'effet synergique des deux groupements OMe et CONEt₂ dans la position *ortho* commune. La présence de traces du produit 6-deutérié montre toutefois que le pouvoir *ortho*-directeur du CONEt₂ est plus fort que celui de OMe (entrée 1, tableau 2).^{120,130} Grâce à une très bonne régiosélectivité de la métallation, la déprotonation du *N,N*-diéthyl-3-méthoxybenzamide par *s*-BuLi/TMEDA est utilisée dans de nombreuses synthèses.^{100,121b} À titre d'exemple, la réaction de *N,N*-diéthyl-3-méthoxybenzamide avec 1,1 équivalent de *s*-BuLi/TMEDA à -78 °C, suivie de l'addition de borate de triméthyle conduit à l'adduit acide boronique après hydrolyse acide avec un excellent rendement.¹³¹ Ce composé est utile pour le couplage de Suzuki-Miyaura et permet l'accès à de nombreuses structures comme les fluorénones et les phénanthrènes.^{131,132}

Après les groupements *N,N*-diéthylamide et *N,N*-diméthylamide, CONHPh est également souvent utilisé comme groupe *ortho*-directeur, notamment par Epsztajn.^{105b,123,133} Le traitement du 3-méthoxy-*N*-phénylbenzamide par *n*-BuLi conduit à une déprotonation sélective en position C₂ avec un très bon rendement (72 %, entrée 4, tableau 2, schéma 40).



¹³⁰ Comparaison des pouvoirs *ortho*-directeur des groupements *N,N*-diéthylamide et méthoxy : c) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 779 ; Ref. 100 et 121b.

¹³¹ Fu, J. M. ; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905.

¹³² Le phénanthrène est connu comme une substance cancérigène mais certains dérivés possèdent des propriétés anti-cancéreuses intéressantes : a) De'la Cruz, A. A. ; Miles, D. H. ; Chapatwala, K. D. *Life Sci.* **1982**, *30*, 1805. b) Luis et Gabriel *The Alkaloids* **1990**, *39*, 99.

Concernant les fluorénones, voir: a) Han, Y. ; Bisello, A. ; Nakamoto, C. ; Rosenblatt, M. ; Chorev, M. *J. Pept. Res.* **2000**, *55*, 230. b) Greenlee, M. L. ; Laub, J. B. ; Rouen, G. P. ; DiNinno, F. ; Hammond, M. L. ; Huber, J. L. ; Sundelof, J. G. ; Hammond, G. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3225. c) Perry, P. J. ; Read, M. A. ; Davies, R. T. ; Gowan, S. M. ; Reszka, A. P. ; Wood, A. A. ; Kelland, L. R. ; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2679.

¹³³ Epsztajn, J. ; Jozwiak, A. ; Koluda, P. ; Sadokierska, I. ; Wilkowska, I. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4837.

IV.2.2. *Ortho*-lithiation des phényloxazolines méthoxylées

Le groupe oxazoline est très utilisé en raison de sa faible électrophilie et son efficacité à orienter la métallation. Il est important de noter qu'un groupement *ortho*-directeur résistant aux attaques de nucléophiles sera ensuite fatalement difficilement hydrolysé pour restituer la fonction CO₂H.

De nombreuses études sur la métallation des aryloxazolines ont été effectuées, principalement par Meyers. La métallation de la 2-(3-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline **70** par *n*-BuLi à -45 °C dans le THF ou par *s*-BuLi/TMEDA à -78 °C dans le THF, suivi du piégeage par D₂O, conduit exclusivement au produit deutérié en C₂, site doublement activé (entrées 5 et 6, tableau 2).¹¹⁶ En revanche, Meyers a montré que la base α -éthoxyvinylolithium (EVL), générée *in situ* par réaction entre l'éthyle vinyle éther et le *t*-butyllithium dans le THF, présente une réactivité différente. À -83 °C, la base EVL-HMPA métalle l'oxazoline dans la position C₄, adjacente au groupe méthoxy (entrée 8, tableau 2). Le piégeage de l'anion lithié en position 4 par MeOD à la même température conduit au produit deutérié en C₄. Cette régiosélectivité est probablement le résultat d'un contrôle cinétique, mais le mécanisme de cette transformation n'est pas clair. Par contre, en chauffant la base aryllithiée à 0 °C avant l'addition de MeOD, le produit majoritaire est deutérié en *ortho* de l'oxazoline (2D-**70**) avec un excellent rendement (> 98 %) (entrée 9, tableau 2) (schéma 41).¹²⁵

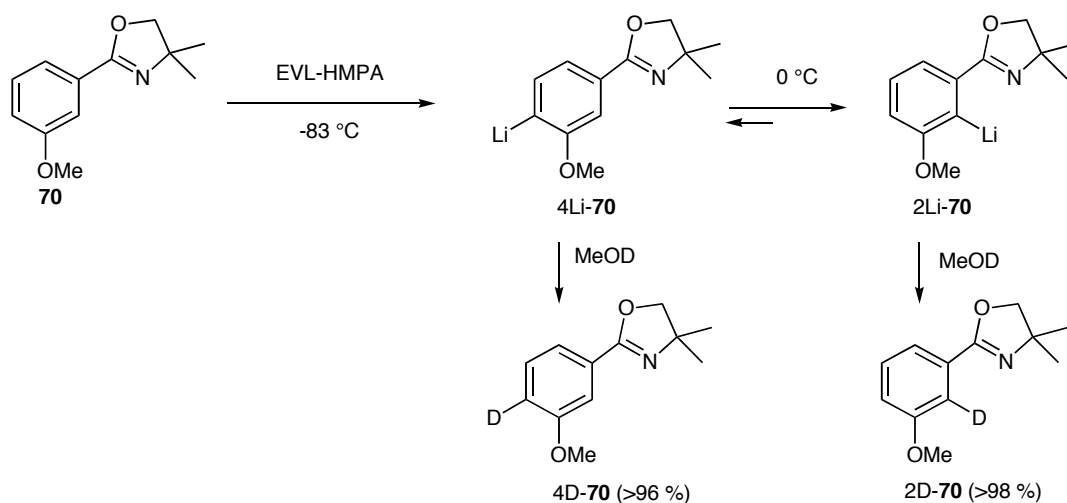


Schéma 41 : Régiométallation offerte par la base EVL-HMPA des phényloxazolines méta-méthoxylées.

La métallation de l'oxazoline **70** par *t*-BuLi à -45 °C dans le THF pendant 1,5 h, suivie de l'addition du MeI, donne un mélange de deux isomères méthylés en C₂ et

C₄ (63:37) (entrée 7, tableau 2, schéma 42). L'encombrement stérique de la base *t*-BuLi permet de modifier le site de métallation quoique la sélectivité obtenue soit médiocre. Ce résultat renforce l'intérêt de l'utilisation du groupement oxazoline par rapport à CONEt₂ pour métaller de façon sélective le site choisi.

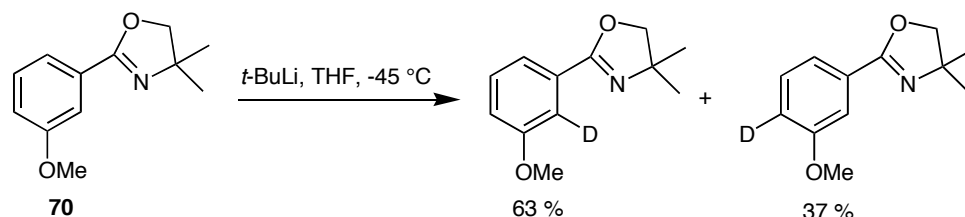


Schéma 42 : Métallation non régiosélective par *t*-BuLi

En règle générale, le choix de la base dans la sélection du site de métallation est un paramètre plus important que le choix du solvant et de la température. À titre d'exemple, la métallation de la 3,5-diméthoxyphényloxazoline **72** par différentes bases (*n*-BuLi, *s*-BuLi et *t*-BuLi) a lieu sur les différents sites et dépend de la nature propre de chaque base (schéma 43).

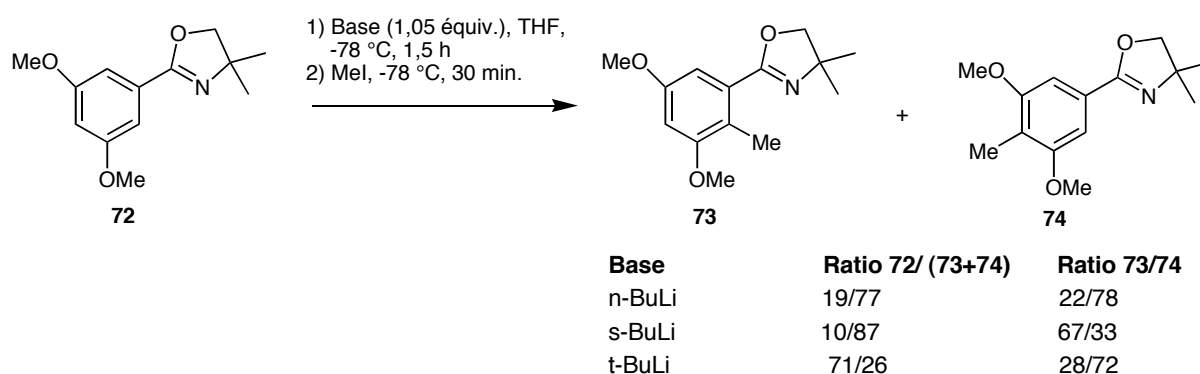


Schéma 43 : Influence du choix de la base sur la régiosélectivité de la métallation

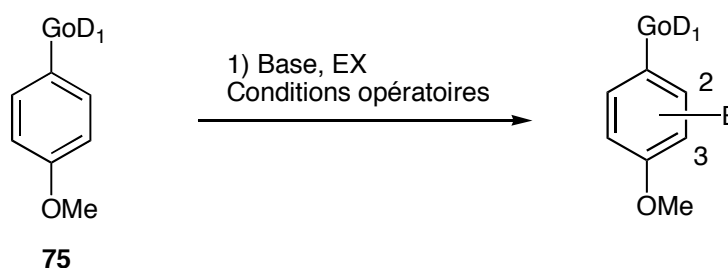
IV.2.3. *Ortho*-lithiation d'autres composés aryles *méta*-méthoxylés

La métallation des aryles *méta*-méthoxylés comportant comme groupement *ortho*-directeur, des alcoolates (entrée 11, tableau 2), des amines protégées (entrées 12-14, tableau 2), des alcools protégés (entrée 17, tableau 2), du fluor (entrée 16, tableau 2), par les alkylolithiens classiques comme *n*-BuLi et *s*-BuLi en présence ou non de TMEDA, a lieu exclusivement ou principalement en position *ortho* commune aux deux groupements *ortho*-directeurs.

IV.3. Métallation des anisoles *para*-substitués — littérature

Les anisoles *para*-substitués **75** (tableau 3) présentent deux positions C₂ et C₃ sensibles à la métallation. Toutefois, les réactions décrites dans la littérature sont très limitées au niveau de la diversité de la base forte et des groupements *ortho*-directeurs utilisés. Le métallation des amides *para*-méthoxylés par les alkylolithiens s'effectue en *ortho* de l'amide. La sélectivité optionnelle de site ne peut être réalisée qu'avec un GoD d'un pouvoir *ortho*-directeur moyen comme l'oxazoline. Cependant, le choix du site de métallation ne s'effectue pas par le changement de la base mais plutôt par modification de la température du milieu réactionnel.

Tableau 3 : Régiosélectivité de la métallation des anisoles *para*-substitués



Entrée [Ref.] ^a	GoD ₁ ^b	Base	Conditions, EX	Régiosélecti- -vité		Conv. totale ^c (%)
				C-2	C-3	
1 [^{110a} , ¹³⁴]	CONEt ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C, THF, Me ₂ S ₂ ¹³⁵	100	0	62
2 [¹³⁶]	CONEt ₂	<i>t</i> -BuLi/TMEDA	-78 °C, THF, Ph ₂ Se ₂	100	0	70
3 [¹²⁵]	CON <i>i</i> Pr ₂	EVL-HMPA	-83 °C, 20 h, THF, MeI	2	98	93
4 [^{105b}]	CONHPh	<i>n</i> -BuLi	-78 → 20 °C, 4-OMe-C ₆ H ₄ CHO	100	0	23
5 [^{9a}]	Oxazoline ^e	<i>n</i> -BuLi	-70 °C, Et ₂ O, 4h, DMF ¹³⁷	100 ^f	0	70
6 [¹²⁵]	Oxazoline ^e	EVL-HMPA	-78 °C, 10 h, THF, MeI ¹³⁸	1	99	96
7 [¹³⁹]	CH(OMe) ₂	<i>n</i> -BuLi	-78 °C, THF, 30 min., I ₂	100	0	53
8 [^{26a}]	NHCH ₂ <i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -BuLi	THF, 25 °C, 20h, Me ₂ S ₂	100	0	38
9 [^{26b}]	NHBoc	<i>t</i> -BuLi	-25 °C, THF, CO ₂ puis CH ₂ N ₂	88	12	86

¹³⁴ Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34.

¹³⁵ Voir aussi : Iwao, M. ; Kuraishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (50), 6213 : l'électrophile utilisé est le CHO-CH=CH-SPh, rendement non communiqué.

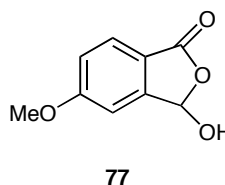
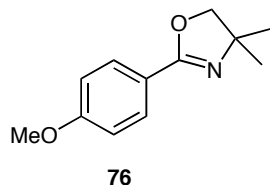
¹³⁶ Detty, M. R. ; Brennan, N. K. ; Donnelly, D. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3344.

¹³⁷ Piégeage par (C₆H₅S)₂ permet d'obtenir régiosélectivement 89 % en produit substitué en C₂. La réaction est faite donc dans l'éther diéthylique.

¹³⁸ Le piégeage par DMF conduit au 89 % en produit substitué en C₃.

¹³⁹ Liang, P.-H. ; Hsin, L.-W. ; Pong, S.-L. ; Hsu, C.-H. ; Cheng, C.-Y. *J. Chinese Chem. Soc.* **2003**, *50*, 449.

- a) Référence de la littérature pour l'exemple décrit dans chaque ligne.
 b) GoD1 : Groupement *ortho*-directeur.
 c) Conversion totale en produits substitués.
 d) L'oxazoline utilisée est le composé **76**.
 e) Obtention de l'hydroxyphthalide **77**.



f) Il forme également 21 % du produit disubstitué *N*-(4-méthoxy-2,5-di(thiométhyl)phényl)pivalamide.

IV.3.1. Métallation des benzamides *para*-méthoxylés

Comme observé préalablement avec les dérivés *ortho*- et *mé*ta-méthoxylés, la fonction *N,N*-diéthylamide oriente fortement la métallation dans sa position adjacente lorsque le dérivé *para*-benzamide tertiaire (le 4-méthoxy-*N,N*-diéthylbenzamide) est exposé aux bases complexantes telles que *s*-BuLi/TMEDA ou *t*-BuLi/TMEDA (entrées 1 et 2, tableau 3). La métallation est quasi quantitative au bout d'une heure, à 78 °C, dans le THF.

La métallation en *ortho* du méthoxy du 4-méthoxy-*N,N*-diisopropylbenzamide a été réalisée par la base EVL-HMPA à -83 °C. Le piégeage du milieu réactionnel par MeI conduit au produit méthylé en C₃ avec un excellent rendement (entrée 3, tableau 3).

Le groupement amide secondaire possède un pouvoir *ortho* directeur plus fort que le méthoxy. Par traitement avec *n*-BuLi, la métallation du 4-méthoxy-*N*-phénylbenzamide a lieu en *ortho* de l'amide. Cette déprotonation est régiosélective et favorisée par un mécanisme de coordination.

IV.3.2. Métallation d'autres systèmes aryles 1,4-disubstitués

Quelques exemples concernant la métallation d'autres systèmes 1,4-disubstitués sont également décrits dans la littérature.

Avec le cycle oxazoline, l'échange hydrogène-lithium du 2-(4-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole par *n*-BuLi s'effectue en *ortho* de l'oxazoline tandis

que la base EVL-HMPA métalle dans la position adjacente au méthoxy à basse température (entrées 5-6, tableau 3).

Le 1-(diméthoxyméthyl)-4-méthoxybenzène par traitement avec *n*-BuLi est métallé régiosélectivement en *ortho* de la fonction acétale. L'addition d'iode au mélange réactionnel permet d'obtenir 53 % du produit iodé (entrée 7, tableau 3).¹³⁹

Les bases *n*-BuLi et *t*-BuLi métallent les anisoles contenant en *para* une amine secondaire comme NHCH*t*-C₄H₉ ou NHBoc dans la position *ortho* de l'amine. Par contre, le complexe *t*-BuOK/*n*-BuLi arrache préférentiellement l'hydrogène H₃ de la 4-méthoxy-*N*-Boc-benzamine (entrées 8-10, tableau 3).

V. Conclusion

La réaction d'*ortho*-lithiation est une réaction clé en synthèse organique car elle permet d'introduire régiosélectivement un substituant en *ortho* du groupement directeur (GoD). Lorsque le cycle contient plusieurs GoD, la possibilité de métaller différents sites *ortho* du substrat est offerte. La régiosélectivité de la métallation d'un substrat dépend de la base et de l'agent complexant utilisés lors de la métallation.

La métallation des anisoles *ortho*-carbonylés s'effectue généralement en *ortho* de la fonction carbonyle lorsque une base complexante est utilisée. Cette régiosélectivité s'interprète facilement grâce à l'effet CIPE. La déprotonation de l'oxazoline *ortho*-méthoxylée (le 2-(2-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole) est en compétition avec la réaction d'*ipso*-substitution du méthoxy par les bases nucléophiles et cette dernière se montre généralement plus rapide. Par traitement avec les bases fortes, les anisoles *méta*-carbonylés subissent une déprotonation en position *ortho* communes aux deux groupements *ortho* directeurs. L'arrachement des protons H₄ et H₆ de ces composés est très difficile. Les anisoles *para*-substitués n'offrent en général qu'un seul site métallable, celui en *ortho* de la fonction carbonyle, lorsque les bases alkylolithiennes sont utilisées.

Chapitre II

Vers une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction d'*ortho*-lithiation. Étude de la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque. Portée et limitation.

I. Introduction

Depuis la découverte de la métallation de l'anisole simultanément par Gilman¹⁴⁰ et par Wittig,¹⁴¹ notamment depuis le développement de la réaction durant les trente-cinq dernières années entre autres par Beak, Meyers, Snieckus et Quéguiner, la réaction d'*ortho*-lithiation est devenue une méthode importante pour la construction régiosélective de composés aromatiques et hétéroaromatiques diversement substitués. Notre équipe s'est intéressée particulièrement à la métallation des acides carboxyliques aromatiques et deux thèses,¹⁴² diverses publications¹⁴³ et revues¹⁴⁴ ont été réalisées au Mans sur ce thème. Les études effectuées sur les acides benzoïques monohalogénés et sur les acides biphenylcarboxyliques ont fourni des renseignements précieux sur le comportement de ces acides vis-à-vis des bases fortes. Par exemple, la métallation des acides 3-halobenzoïques par la base LTMP dans le THF à -50 °C s'effectue régiosélectivement en position *ortho* commune aux deux groupements présents sur le cycle aromatique^{143d} tandis que les bases alkylolithiées sont susceptibles de donner un échange halogène-métal.¹⁴⁵

¹⁴⁰ Gilman, H. ; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.

¹⁴¹ Wittig, G. ; Fuhrman, G. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197.

¹⁴² a) Frédéric Gohier, Thèse de doctorat, Université du Maine, **2003**. b) David Tilly, Thèse de doctorat, Université du Maine, **2004**.

¹⁴³ Publications récentes : a) Tilly, D. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 446. b) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; De, A. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7* (5), 827. c) Gohier, F. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1501. d) Gohier, F. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030. e) Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1919. f) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; Faigl, F. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8347.

¹⁴⁴ a) Mortier, J. ; Vaultier, M. *Recent Research Developments in Organique Chemistry*, Transworld Research Network : Trivandrum, **1998**, *2*, 269. b) Mortier, J. ; Vaultier, M. *C. R. Acad. Sci. Série IIC* **1998**, *1*, 465.

¹⁴⁵ Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.

Des travaux préliminaires réalisés au laboratoire concernant la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) avaient donné des résultats assez singuliers. Dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA (2,2 équiv.), -90 °C, THF}, puis piégeage par l'iodométhane à -78 °C, la réaction conduit au mélange réactionnel des deux isomères méthylés en C₂ (2Me-**3**) (composé majoritaire) et en C₄ (4Me-**3**) (2Me-**3**/4Me-**3** = 2/1) et le rendement total de la réaction est seulement de 36 %.¹⁴⁶ Depuis la publication de nos travaux en 1994,¹⁴⁶ Chandrasekaran¹⁴⁷ a décrit la métallation de ce même acide dans les conditions {*n*-BuLi/*t*-BuOK (4 équiv.), -78 °C, 1,5 h, THF}. Il est indiqué que la métallation a lieu exclusivement en position C₄, c'est à dire en *ortho* du groupement méthoxy et en *para* de la fonction CO₂H. Le piégeage du milieu réactionnel par l'iodométhane à -78 °C conduit à l'acide 3-méthoxy-4-méthyl benzoïque (4Me-**3**) avec un rendement de 60 %.

La présente étude a pour objectif d'étudier de façon détaillée le comportement de l'acide 3-méthoxybenzoïque en présence des bases fortes alkyllithiées, d'amidures de lithium et de la superbase *n*-BuLi/*t*-BuOK. L'objectif est de mettre au point des conditions permettant de métaller sélectivement (en position choisie) cet acide (sélectivité optionnelle de site).

Dans ce deuxième chapitre, nous décrivons également les méthodes de la littérature permettant de synthétiser des acides 3-méthoxybenzoïques substitués en position C₂, C₄ et C₆, précurseurs clés dans la préparation de nombreux produits pharmaceutiques ou biologiquement actifs. Notre étude concernant la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque est ensuite décrite. La première synthèse générale d'acides 3-méthoxybenzoïques substitués en position C₂, C₄ et C₆ est présentée. Enfin, les résultats obtenus nous ont amené à revisiter le mécanisme de la réaction d'*ortho*-lithiation.

II. Synthèses d'acides 3-méthoxybenzoïques diversement substitués en C₂, en C₄ et en C₆ – littérature

II.1. Synthèse d'acides 3-méthoxybenzoïques diversement substitués

Les synthèses d'acides 3-méthoxybenzoïques substitués en C₂, C₄ et C₆ décrites dans la littérature font souvent intervenir des réactions classiques (substitutions électrophiles aromatiques, réactions de Friedel-Craft, réactions de substitution nucléophiles aromatiques de sels de diazoniums, etc.) qui sont rarement

¹⁴⁶ Mortier, J. ; Moyroud, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042.

¹⁴⁷ Sinha, S. ; Mandal, B. ; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3157.

régiosélectives. Ces méthodes sont toujours multi-étapes. Il n'existe pas de méthode générale régiosélective permettant de préparer les acides 3-méthoxybenzoïques substitués.

Les trois exemples qui suivent sont représentatifs. La préparation de l'acide 2-iodo-3-méthoxybenzoïque (2I-3)¹⁴⁸ fait intervenir trois étapes pour un rendement global de 27 %. Elle consiste dans un premier temps à faire réagir la 2-méthoxyaniline (**1**) avec un équivalent de chlorure de pivaloyle, en présence de la triéthylamine pour donner **5** qui est métallé, piégé par CO₂ et hydrolysé pour conduire à l'acide **6** (63 %). Le produit iodé est obtenu selon la séquence : déprotection d'amine/nitrosation puis addition de KI avec un rendement de 46 % (schéma 1).

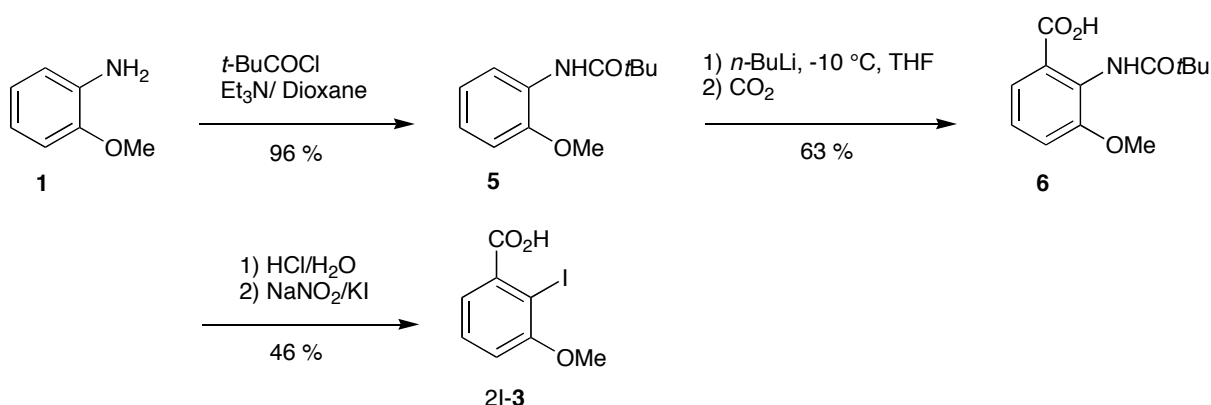


Schéma 1 : Synthèse de l'acide 2-iodo-3-méthoxybenzoïque

L'acide 4-chloro-3-méthoxybenzoïque (4Cl-3) est obtenu en deux étapes à partir du 4-chloro-3-hydroxytoluène (**7**).¹⁴⁹ Le composé **7** est méthylyé par le sulfate de diméthyle, en présence du K₂CO₃, pour donner le 4-chloro-3-méthoxytoluène (**8**). L'oxydation de la chaîne méthylyée s'effectue par KMnO₄. Le rendement global est de 78 %.

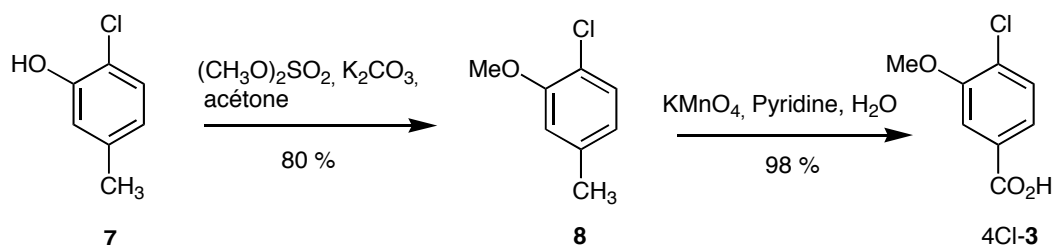


Schéma 2 : Préparation de l'acide 4-chloro-3-méthoxybenzoïque

¹⁴⁸ Martin, N. M. B. ; Smith, G. C. M. ; White, C. R. ; Newton, R. F. ; Douglas, D. G. *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 02/36576 A1.

¹⁴⁹ Claudi, F. ; Giorgioni, G. ; Stefano, A. D. ; Abbracchio, M. P. ; Paoletti, A. M. ; Balduini, W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4408.

La synthèse de l'acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-3) à partir du 2,6-dichlorotoluène (**9**) a été réalisée en deux étapes avec un rendement global de 66 %.¹⁵⁰ Le composé **9** est monométhoxylé par KOMe (1,32 équiv.) en formant le dérivé **10** avec un rendement de 82 %. La transformation de **10** en 2Me-3 s'effectue *via* la formation du Grignard et piégeage par CO₂ avec un rendement de 81 % (schéma 3).

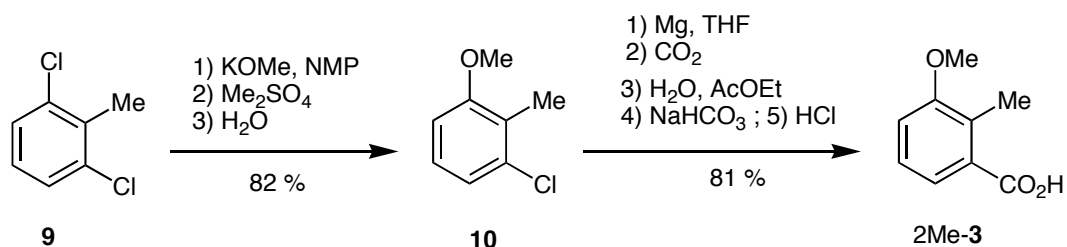


Schéma 3 : Synthèse de l'acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque

II.2. Applications en synthèse

Les acides 3-méthoxybenzoïques diversement substitués en C₂, C₄ ou C₆ sont des intermédiaires utiles de synthèse, décrite par de nombreux brevets et articles.¹⁵¹ Sont décrits dans cette partie quelques exemples représentatifs.

L'acide 2-iodo-3-méthoxybenzoïque (2I-3) a été utilisé pour préparer la phthalazinone **11** qui est un inhibiteur de l'enzyme poly(ADP-ribose)polymérase (PARP) (agent biologique responsable de maladies de vasculaires, de chocs septiques, de problèmes ischémiques, etc.; le PARP est également toxique au niveau neuronal).¹⁴⁸ La préparation de **11** est la suivante : 1) estérification de 2I-3 ; 2) couplage de Sonogashira ; 3) cyclisation nucléophile intramoléculaire et 4) réaction avec l'hydrazine. Le groupement R peut être un alkyle, phényle ou des chaînes complexes (schéma 4).

¹⁵⁰ Chong, J. A. ; Abdesaken, F. ; Spangler, L. A. ; Joshi, S. A. ; Wu, C. C. *Eur. Pat. Appl.* **1999**, EP 0941982 A2.

¹⁵¹ Outre les exemples cités dans cette partie, on peut trouver d'autres exemples dans les références récentes suivantes : a) 4Me-3 : Eickhoff, J. E. ; Hafenbradl, D. ; Schwab, W. ; Cotton, M. ; Klebl, B. M. ; Zech, B. ; Müller, S. ; Harris, J. ; Savic, V. ; Macritchie, J. ; Sherborne, B. ; Le, J. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006 010637. b) Majectich, G. ; Hicks, R. ; Zhang, Y. ; Tian, X. ; Feltman, T. L. ; Fang, J. ; Duncan, Jr. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8169. c) Raju, B. G. ; Odowd, H. ; Gao, H. ; Patel, D. V. ; Trias, J. *PCT Int. Appl.* **2004**, WO 2004 007444. d) Gauuan, P. J. F. ; Trova, M. P. ; Gregor-Boros, L. ; Boockino, S. B. ; Crapo, J. D. ; Day, B. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3013. 6Br-3 : e) Bamford, M. J. ; Heightman, T. D. ; Wilson, D. M. ; Witherington, J. *PCT Int. Appl.* **2005**, WO 2005 087746. f) Croisy-Delcey, M. ; Croisy, A. ; Carrez, D. ; Huel, C. ; Chiaroni, A. ; Ducrot, P. ; Bisagni, E. ; Jin, L. ; Leclercq, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629. g) 6Cl-3 : Pellon Comdom, R. F. ; Docampo Palacios, M. L. *Synthetic Com.* **2003**, *33* (6), 921.

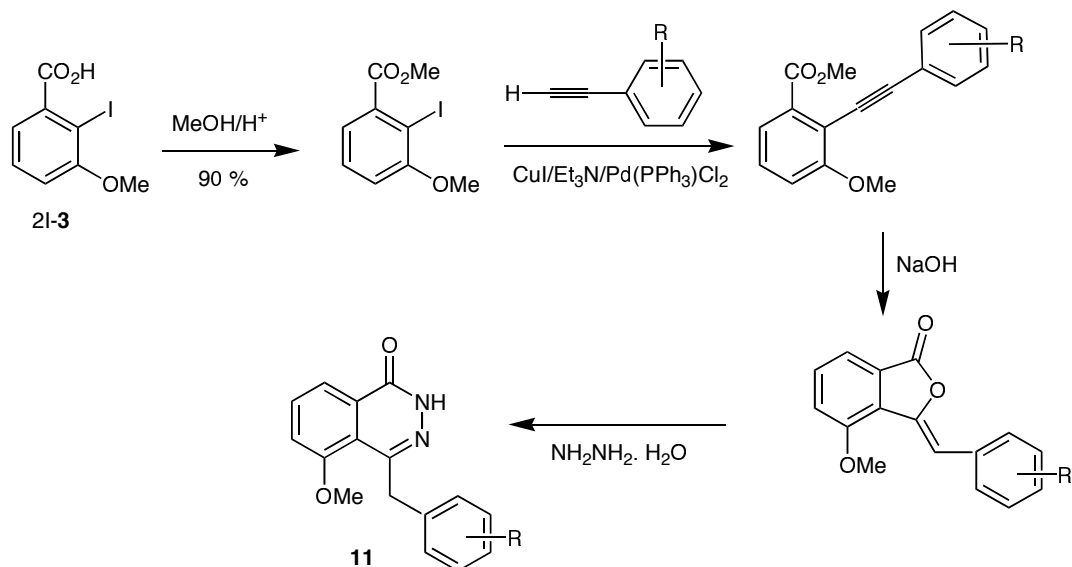


Schéma 4 : Exemple de l'application du 2I-3

L'acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-3)¹⁵² a été utilisé comme produit de départ pour préparer les composés **14a-b**, des analogues de la 3-(4-chlorophenyl)-3-(2-diméthyl-aminoéthyl)-isochroman-1-one **15**, qui est un agent biologiquement actif contre des problèmes cardio-vasculaires (schéma 5).¹⁵³ 2Me-3 réagit avec le chlorure de thionyle en présence de triéthylamine, pour former, après l'addition de méthylamine dans le THF, le benzamide secondaire **12**. Ce dernier est dilithié par *n*-BuLi, puis piégé par la β -cétamine **13**, pour conduire aux molécules cibles **14a-b** isolés sous forme de sels.

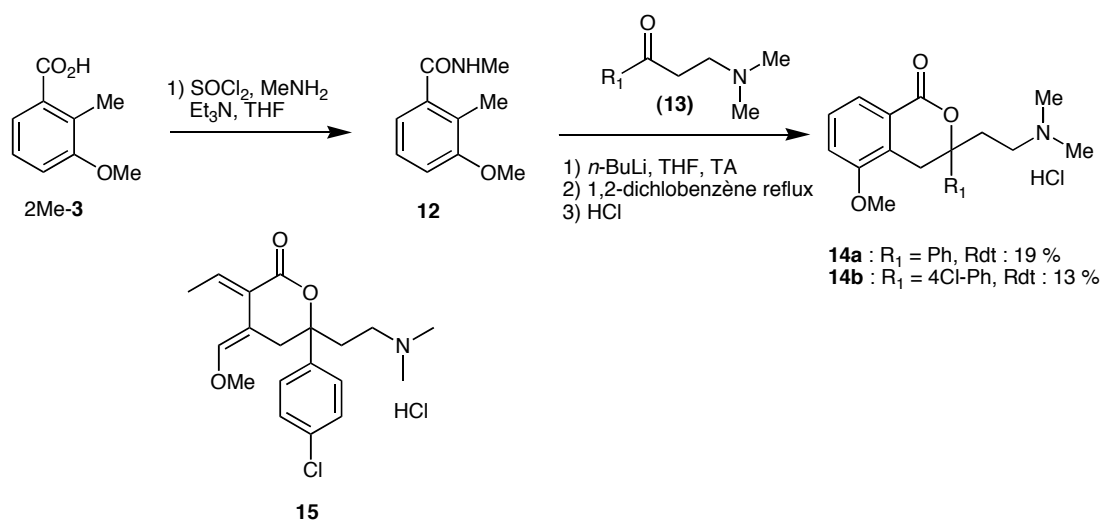


Schéma 5 : Exemple d'utilisation en synthèse de 2Me-3

¹⁵² Ce produit est commercial.

¹⁵³ Lehmann, F. ; Currier, E. A. ; Olsson, R. ; Hacksell, U.; Luthman, K. *Booorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3057.

La synthèse de l'arylbenzoxazole **19**,¹⁵⁴ composé biologiquement actif contre les douleurs en général et notamment les maux d'origine inflammatoire ou neuropathique, utilise l'acide 4-méthyl-3-méthoxybenzoïque (4Me-3) comme produit de départ.¹⁵⁵ Cette synthèse présente quatre étapes. L'acide 4Me-3 est converti en chlorure d'acide qui réagit avec le 2-aminophénol pour conduire à l'amide **16**. Ce dernier subit une cyclisation intramoléculaire en présence d'acide para-toluènesulfonique pour donner le benzoxazole **17**. La bromation par NBS, puis la substitution du brome par un nitrile permet l'obtention de **19** (schéma 6).

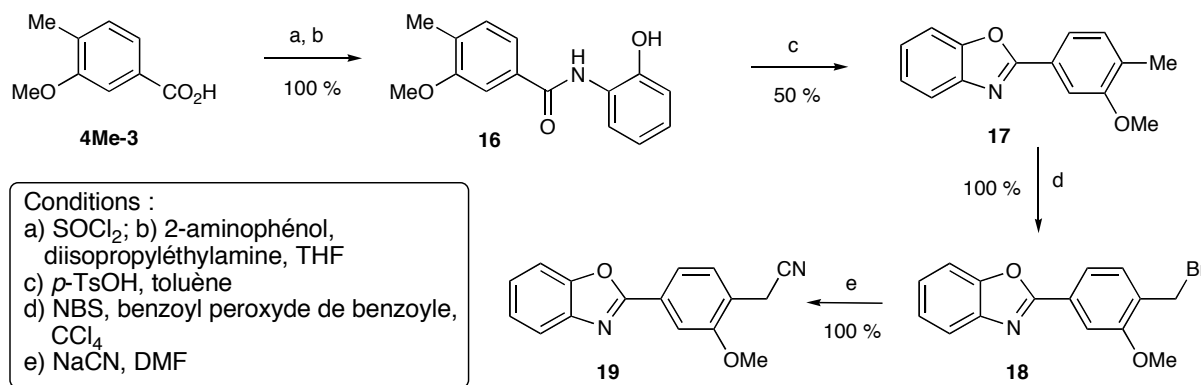


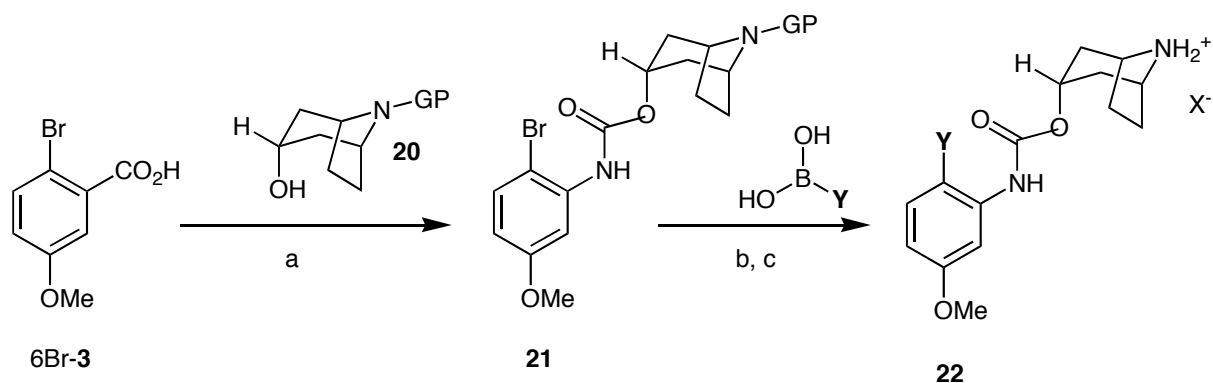
Schéma 6 : Application du 4Me-3

L'acide 2-bromo-5-méthoxybenzoïque (6Br-3) peut être utilisé pour synthétiser des composés de structure biaryl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane utile contre les maladies respiratoires et les problèmes pulmonaires. L'alcool bicyclique **20** réagit avec 6Br-3 en présence d'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) selon la réaction de Curtius pour donner **21**. Un couplage de Suzuki à partir de **21** permet d'introduire un groupement Y au cycle aromatique (schéma 7).¹⁵⁶

¹⁵⁴ Wang, B. ; Vernier, J.-M. Rao, S. ; Chung, J. ; Anderson, J. J. ; Brodtkin, J. D. ; Jiang, X. ; Gardner, M. F. ; Yang, X. ; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 17.

¹⁵⁵ Dans cette étude, il est indiqué que 4Me-3 provient d'une source commerciale.

¹⁵⁶ Cooper, A. W. J. ; Laine, D. I. ; Palovich, M. R. ; Thomas, S. M. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO, 2006/005057 A2.



a) Azoture de diphénylphosphoryle, Et₃N ; b) Pd(Ph)₄, base, DMF/H₂O ; c) déprotection de l'amine

Schéma 7 : Application du 6Br-3

L'acide 6-bromo-3-méthoxybenzoïque (6Br-3) peut donner des réactions radicalaires utiles pour la préparation de spirodilactones précurseurs de spiro hétérocycles biologiquement actifs (schéma 8).¹⁵⁷ La synthèse présentée fait intervenir deux étapes : 1) l'acide 6Br-3 réagit avec le 4-hydroxyfuran-2(5H)-one **23** en présence d'iodure de N-méthyl-2-chloropyridinium pour conduire à l'éther d'énol **24**, composé possédant des applications pharmaceutiques et phytosanitaires ; 2) l'adduit **24** en présence d'AIBN et de (Me₃Si)₃SiH au reflux du benzène conduit à la spirodilactone **25**. En modifiant la nature de la dione **23**, plusieurs spirodilactones, spirodilactone-lactames et spirodilactone-thiolactones ont été synthétisés.¹⁵⁸

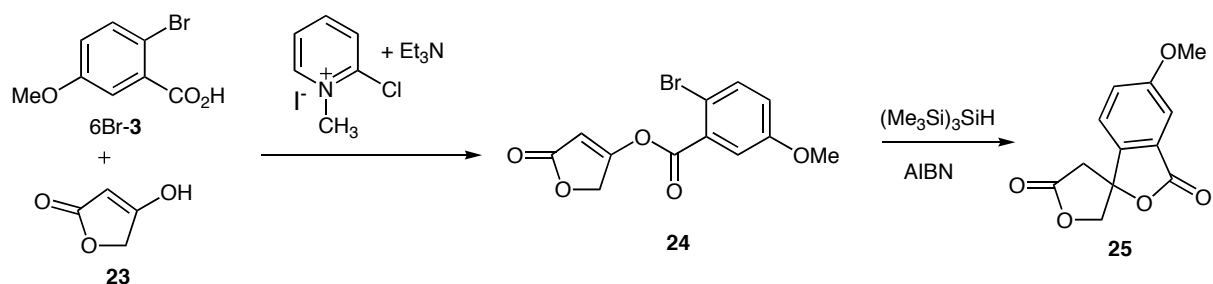


Schéma 8 : Exemple d'application de 6Br-3 - synthèse de spirodilactones

III. Métallation régiosélective de l'acide 3-méthoxybenzoïque. Mise au point

Compte tenu de l'importance synthétique des acides 3-méthoxybenzoïques diversement substitués, un premier objectif de ce travail consiste à trouver des conditions permettant la métallation régiosélective des positions C₂, C₄ et C₆ de

¹⁵⁷ Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2523.

¹⁵⁸ Zhang, W. ; Pugh, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4237.

l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) afin de proposer la première méthode générale de préparation de ces molécules.

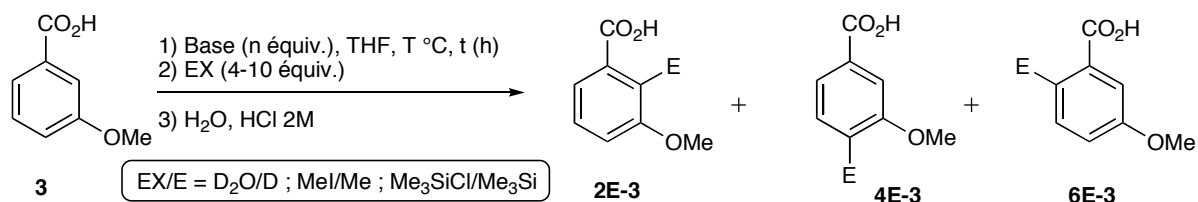
III.1. Échange hydrogène/métal régiosélectif en C₂ ou en C₄

L'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) a été traité par différentes bases telles que les alkyllithiens classiques (*n*-BuLi, *s*-BuLi seuls ou complexés avec la TMEDA), les amidures de lithium (LTMP et LDA), la superbase *n*-BuLi/*t*-BuOK. De plus, le nombre d'équivalents de base, la température, le temps de réaction ainsi que le mode d'addition d'électrophile ont été étudiés pour optimiser le rendement de la métallation. Le solvant utilisé dans ces expériences est le THF, choisi pour son fort caractère solvatant des espèces lithiées.

Selon la technique de piégeage externe (EQ), l'acide **3** est mis en contact avec la base à une température T (°C) pendant t (h), puis l'électrophile (D₂O ou MeI) est additionné à la même température. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé et la phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique. Le séchage sur MgSO₄ et l'évaporation des phases organiques réunies permet d'isoler la cétone **26** ou **27**. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'HCl 2N et extraite par l'éther diéthylique. Le séchage sur MgSO₄ et l'évaporation de cette phase organique donnent un brut réactionnel contenant les produits 4E-**3**, 2E-**3**, 6E-**3** (E = D, Me) et l'acide **3** n'ayant pas réagi. Pour la technique de piégeage *in situ* (ISQ), le chlorotriméthylsilane (TMSCl) est ajouté immédiatement après la base.

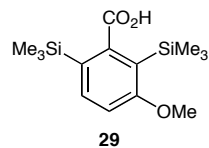
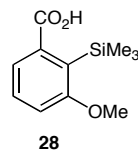
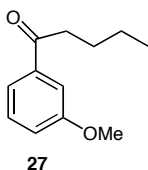
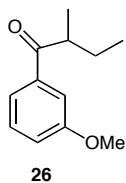
La structure des isomères 4Me-**3**, 2Me-**3** et 6Me-**3** est déterminée par des expériences de RMN ¹H, ¹³C et par effet NOE du produit isolé (voir partie expérimentale I.4, p. 90) et/ou par comparaison avec les données analytiques lorsque celles-ci sont connues dans la littérature. La régiosélectivité représente le rapport des produits substitués en C₂, en C₄ et en C₆, qui est obtenu à partir du spectre ¹H du mélange brut réactionnel. Les conversions totales en produits finaux indiqués dans le tableau **1** sont évaluées à partir du spectre RMN ¹H et de la masse de brut réactionnel (voir partie expérimentale I.5, p. 93). Le rendement isolé de chaque produit est indiqué entre parenthèses.

Tableau 1^a : Mise au point de la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque



Entrée	Base (n équiv) T °C, t (h)	EX	Conversion / rdt % ^b	régiosélectivité %			Autres (%)
				2E-3	4E-3	6E-3	
1	LTMP (4), -78 °C, 2h (*) ^c	D ₂ O	0	-	-	-	-
2	LTMP (4), -30 °C, 2h (*)	D ₂ O	46	100	0	0	-
3	LTMP (4), 0 °C, 2h	D ₂ O	83	100	0	0	-
4	LTMP (5), 0 °C, 2h	D ₂ O	90	100	0	0	-
5	LDA (5), 0 °C, 2h	D ₂ O	0	-	-	-	-
6	LTMP (3), -78 °C, 2h (*)	Me ₃ SiCl	0	-	-	-	-
7	LTMP (3), -30 °C, 2h (*)	Me ₃ SiCl	70	100	0	0	-
8	LTMP (3), 0 °C, 2h	Me ₃ SiCl	40	100	0	0	-
9	LTMP (3), -78 °C → TA, 2h	Me ₃ SiCl	90 (75 [28])	100	0	0	7 [29]
10 ^d	LTMP (5), 0 °C, 2h	Me ₃ SiCl	29	100	0	0	63 (51[29])
11	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (4), -78 °C, 1.5h	MeI	58 (33 [4Me-3])	11	74	15	-
12	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (4), -78 °C, 5h	MeI	57	14	72	14	-
13	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (6), -78 °C, 1.5h	MeI	60	11	77	12	-
14	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (4), -78 → -50 °C, 2h	MeI ^e	84 (59 [4Me-3])	9	80	11	-
15	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2), -78 °C, 2h	MeI	70 (31 [2Me-3])	60	24	17	22 [26]
16	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2), -90 °C, 2h	MeI	37	81	8	11	16 [26]
17	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2), -90 °C, 5h	MeI	55	75	12	13	20 [26]
18	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2), - 78 → 0 °C, 2h	MeI ^f	34	79	15	14	-
19	<i>s</i> -BuLi (2,2), -78 °C, 1h	MeI	10	70	15	15	39 (34[26])
20	<i>n</i> -BuLi (2,2), -78 °C, 1h	MeI	0	-	-	-	40 (35[27])
21	<i>n</i> -BuLi/TMEDA (2,2), -78 °C, 1h	MeI	< 3	100	0	0	39 [27]

a) Structure des produits numérotés :



- b) rdt = rendement isolé par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.
c) Lorsque qu'une ligne est accompagnée par le caractère (*), l'hydrolyse de cette réaction se fait à la température T °C. Les autres réactions sont hydrolysées à température ambiante.
d) Pour éviter la consommation de la base par TMSCl, l'addition des réactifs est faite selon l'ordre suivant : acide-base-TMSCl (l'électrophile est ajouté juste après la base).
e) L'addition de MeI s'effectue à -50 °C ; f) l'ajout de MeI s'effectue à 0 °C.

Les résultats obtenus dans le tableau 1 montrent que la régiosélectivité de la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) dépend fortement des conditions opératoires, notamment de la base utilisée. Tandis que les bases *s*-BuLi seule, *n*-BuLi, seule ou complexée avec la TMEDA et le LDA ne métallent pas ou très faiblement le cycle aromatique, les bases LTMP, *n*-BuLi/*t*-BuOK et *s*-BuLi/TMEDA sont efficaces.

III.1.1. Métallation régiospécifique en C₂ par LTMP

Par traitement avec LTMP entre -78 °C et 0 °C, l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) est métallé régiospécifiquement en position C₂ (entrées 2-4 et 7-10, tableau 1). En piégeant l'espèce métallée intermédiaire par D₂O suivant la technique de *piégeage externe*, l'acide 2-deutéro-3-méthoxybenzoïque (2D-**3**) est obtenu exempt de traces des deux autres isomères 4D-**3** et 6D-**3** (entrées 1-4, tableau 1). Clairement, les différentes espèces métallées potentiellement présentes dans le milieu s'isomérisent en l'espèce la plus stable thermodynamique, c'est-à-dire la moins basique qui est lithiée en C₂.

Les conditions {1) LTMP (4 équiv.), -78 °C, 2h ; 2) D₂O, -78 °C} laisse le produit de départ inchangé, ce qui implique que la métallation n'a pas lieu à cette température mais lors du réchauffement (entrée 1, tableau 1). L'échange hydrogène-lithium est également favorisé par l'augmentation du nombre d'équivalents de base. En utilisant le même nombre d'équivalents de base que dans l'essai précédent (4 équivalents) et à -30 °C, 2D-**3** est obtenu avec une conversion de 46 % (entrée 2, tableau 1). Cette conversion atteint 83 % lorsque le mélange réactionnel est réchauffé à 0 °C (entrée 3, tableau 1). La meilleure conversion de 90 % est obtenue

avec 5 équivalents de LTMP à 0 °C (entrée 4, tableau 1). En outre, la réaction de l'acide 3-méthoxybenzoïque avec LTMP ne conduit pas à la formation de cétone, résultant de l'attaque nucléophile de la base sur le groupement carbonyle.¹⁵⁹

Quand le TMSCl est utilisé comme électrophile, la technique de piégeage *in situ* a été utilisée (entrées 6-10, tableau 1). L'acide 3-méthoxybenzoïque est ajouté à un mélange contenant la base et TMSCl dans le THF à la température T °C. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel est hydrolysé à la même température ou à température ambiante. Cette réaction conduit à la formation du produit 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (**28**) avec un bon rendement. Le chlorotriméthylsilane réagit très lentement avec les bases lithiées encombrées telles que le LTMP et le LDA. À basse température, le chlorotriméthylsilane est stable en présence de ces bases pendant plusieurs heures.^{143e,160} En revanche, le dianion intermédiaire 2Li-**3** réagit plus rapidement avec le TMSCl que la base LTMP, ce qui explique le bon rendement en **28** obtenu pour cette réaction (schéma 9).¹⁶¹

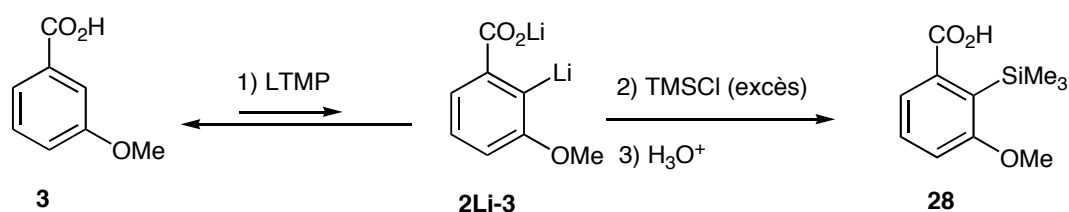


Schéma 9 : Formation de **28** lors du piégeage *in situ* par TMSCl.

La formation de **28** dépend également de la quantité de dianion 2Li-**3** formée et de la température du milieu réactionnel. À -78 °C, la métallation est quasi nulle et la formation de **28** n'a pas été observée (entrée 6, tableau 1). À -30 °C, **28** est obtenu avec une conversion de 70 % (entrée 7, tableau 1), qui est meilleure que celle obtenue par piégeage externe de D₂O dans les mêmes conditions (entrée 2, tableau 1). Néanmoins, l'augmentation de la température à 0 °C entraîne une chute du rendement du produit **28** à 40 % (entrée 8, tableau 1). Il est probable qu'à 0 °C, la réaction entre TMSCl et LTMP est compétitive, ce qui entraîne la destruction partielle de la base. *Toutefois, ce résultat est intéressant car il montre que la technique de*

¹⁵⁹ Fraser, R. R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3443.

¹⁶⁰ Le TMSCl réagit lentement avec LTMP ou le LDA à basse température : 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. d) Schlosser, M. ; Guio, L. ; Leroux, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3822.

¹⁶¹ Voir également également les exemples du même type décrits dans : Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 1919.

piégeage in situ, connue seulement pour être effective à basse température, est également réalisable à 0 °C.¹⁶²

La métallation/silylation de l'acide **3** par technique de piégeage *in situ* LTMP/TMScI a été optimisée avec 3 équivalents de base pour une température variant entre -78 °C et température ambiante pendant 2 h. Dans ces conditions, **28** est obtenu avec un rendement de 90 % (75 % de rendement purifié par chromatographie sur gel de silice, entrée 9, tableau 1). L'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque (**29**) est également formé minoritairement dans ces conditions. Lorsque la base LTMP est utilisée en large excès (5 équiv.), la formation de **29** devient prépondérante (63 % de conversion, 51 % de rendement après purification, entrée 10, tableau 1). Il est probable que **29** n'est pas formé *via* le dianion 2,6-dilithio-3-méthoxybenzoïque mais plutôt *via* une espèce quasi-dianionique (QUADAC, QUAsi DiAnion Complex). Cet aspect est traité en partie III.3, p. 65.

La réaction de l'acide **3** avec 5 équivalents de LDA à 0 °C laisse l'acide de départ inchangé (entrée 5, tableau 1). Malgré leur faible différence de pK_a (pK_a de LTMP = 37,3 et pK_a de LDA = 35,7), ces deux bases ont des réactivités très différentes.¹⁶³

III.1.2. L'échange hydrogène-métal en C₄ par la base LiCKOR

Lorsque l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) est traité par la superbasse *n*-BuLi/*t*-BuOK¹⁶⁴ (ratio 1:1 ; 4-6 équiv.) à une température comprise entre -78 °C et -50 °C, le piégeage du milieu réactionnel par MeI donne préférentiellement le produit méthylé en C₄ accompagné d'une petite quantité des deux isomères 2Me-**3** et 6Me-**3** (entrées 11-14, tableau 1). Toutefois, Chandrasekaran a indiqué que la superbasse Schlosser-Lochmann (*n*-BuLi/*t*-BuOK, ratio 1:1) métalle *exclusivement* la position C₄ de l'acide 3-méthoxybenzoïque : le piégeage du mélange réactionnel par MeI à -78 °C, après 1,5 h de métallation, conduit à 4Me-**3** avec un rendement de 70 %.¹⁴⁷ Entre nos mains, la réaction entre l'acide **3** et la base LiCKOR dans les mêmes conditions

¹⁶² Pour éviter la consommation de la base par TMScI à 0 °C, une autre technique de piégeage *in situ* peut être appliquée, qui consiste à changer l'ordre d'addition : LTMP-acide-TMScI. Voir : a) Rebstock, A.-S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3064. b) Rebstock, A.-S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4973.

¹⁶³ Kristensen, J. ; Lysen, M. ; Vedso, P. ; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435.

¹⁶⁴ a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. b) Schlosser, M. *Mod. Synth. Methods* **1992**, *6*, 227.

{LiCKOR (4 équiv.), -78 °C, 1,5 h, THF}, suivie du piégeage par Mel donne un mélange des trois isomères 2Me-**3** : 4Me-**3** : 6Me-**3** (11 : 74 : 15). La conversion totale en produits méthylés est de 58 %. Comme seul l'isomère majoritaire 4Me-**3** est isolé par recristallisation (acétate d'éthyle, 33 % de rendement, entrée 11, tableau 1), nous pensons que l'auteur indien n'a pas analysé le mélange brut de la réaction avant recristallisation. Nous avons cherché à améliorer le rendement du produit méthylé en C₄ en allongeant le temps de réaction à 5 h (entrée 12, tableau 1) et en augmentant le nombre d'équivalents de base à 6 équivalents (entrée 13, tableau 1) mais nous n'avons pas pu obtenir un meilleur résultat. La métallation par la base LiCKOR est lente à -78°C : lorsque la réaction est effectuée entre -78 °C et -50 °C (entrée 14, tableau 1), la conversion est améliorée jusqu'à 84 %, et l'isomère 4Me-**3** est isolé avec un rendement de 59 % par recristallisation (acétate d'éthyle).

III.1.3. Métallation par d'autres bases lithiées

La base *s*-BuLi complexée par la TMEDA (2,2 équivalents) est plus réactive que LTMP et LiCKOR puisque l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) est métallé dans ces conditions à basse température. Néanmoins, la métallation n'est pas sélective et a lieu simultanément sur les trois sites C₂, C₄ et C₆, le site C₂ ayant majoritairement réagi (entrées 15-18, tableau 1). À -78 °C, le piégeage par Mel après 2 h de réaction conduit à un mélange des trois isomères 2Me-**3** : 4Me-**3** : 6Me-**3** dans le rapport 60 : 24 : 17. La conversion dans les trois isomères est satisfaisante (70 %) et le produit majoritaire 2Me-**3** est isolé par recristallisation avec un rendement de 31 % (entrée 15, tableau 1). Afin de minimiser la formation des deux isomères secondaires 4Me-**3** et 6Me-**3** ainsi que la formation non désirée de la cétone **26** résultant de l'attaque nucléophile de la base sur le groupement carbonyle, il semble utile de refroidir le mélange réactionnel. Toutefois, en refroidissant à -90 °C, la formation de la cétone devient effectivement plus faible (16 %) mais la métallation est également ralentie. La conversion totale en produits méthylés ne représente que 37 % (entrée 16, tableau 1). Dans les mêmes conditions opératoires {*s*-BuLi/TMEDA (2,2 équiv.), -90 °C}, pour une durée de métallation de 5 h, la conversion reste faible (55 %, entrée 17, tableau 1). Les conditions optimales qui ont été trouvées pour métaller l'acide **3** par *s*-BuLi/TMEDA sont donc 2,2 équivalents de base, pendant 2 h à -78 °C.

Les bases *s*-BuLi, *n*-BuLi et *n*-BuLi/TMEDA ne conviennent pas pour métaller l'acide 3-méthoxybenzoïque : seuls la cétone et le produit de départ sont récupérés en fin de réaction (entrées 19-21, tableau 1). Il est intéressant de noter que **3** et *n*-BuLi ne réagissent pas à -78 °C, alors que dans les mêmes conditions, *s*-BuLi

conduit aux produits méthylés avec une conversion d'environ 10 %. *s*-BuLi est un meilleur agent de métallation que *n*-BuLi qui est plus nucléophile. Associées à la TMEDA, les bases *n*-BuLi et *s*-BuLi deviennent plus réactives que lorsqu'elles sont utilisées seules (entrées 15, 19-21, tableau 1). Meilleur ligand de l'alkyllithien que le THF, la TMEDA désagrège fortement la base,¹⁶⁵ ce qui conduit à une augmentation de réactivité des alkyllithiens. De plus, la présence de TMEDA contribue probablement à stabiliser l'état de transition ainsi que l'anion lithié formé.

En conclusion, nous avons trouvé des conditions opératoires convenables permettant de métaller régiosélectivement les positions C₂ et C₄ de l'acide 3-méthoxybenzoïque. Toutefois, la métallation directe en position C₆ de ce substrat ne semble pas possible et exige une voie indirecte décrite dans la partie suivante.

III.2. Métallation régiospécifique en C₆ de l'acide 3-méthoxybenzoïque 2-protégé.

Le proton H₆ de l'acide 3-méthoxybenzoïque est le proton du cycle le moins activé cinétiquement et thermodynamiquement. Pour préparer les isomères substitués en C₆, la position C₂ doit dans un premier temps être protégée et la molécule formée doit être métallée. Les positions C₄ et C₆ sont potentiellement compétitives. Cette stratégie a été utilisée par Snieckus¹⁶⁶ et récemment par Lemieux¹⁶⁷ pour protéger le site C₂ du 3-méthoxybenzamide afin d'effectuer une déprotonation en C₆ de ce substrat.

Le groupement triméthylsilyle peut être introduit quantitativement par réaction entre l'acide 3-méthoxybenzoïque et la base LTMP en présence de chlorotriméthylsilane, selon la technique de piégeage *in situ* présentée précédemment (entrée 9, tableau 1). La déprotection peut être réalisée soit par HCl¹⁶⁸ soit par les ions fluorures.^{166,167}

L'acide 3-méthoxy-2-(triméthylsilyl)benzoïque (**28**) a ensuite été mis en réaction avec différentes bases. L'influence du nombre d'équivalents de la base, de la température et de la durée de la métallation a été évaluée. La technique utilisée dans ces réactions correspond à un piégeage externe. Le dianion est préparé

¹⁶⁵ Morrison, R. C. ; Rathman, T. L. United States Patent, U.S. 4,976,886.

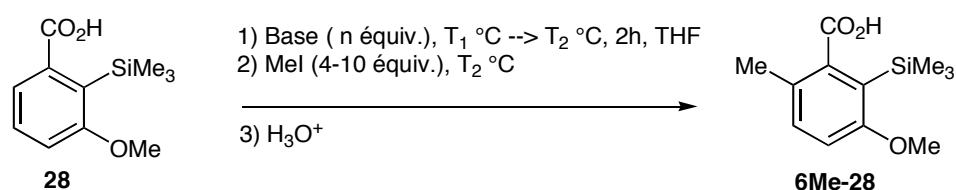
¹⁶⁶ Mills, R. J. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372.

¹⁶⁷ McCubbin, J. A. ; Tong, X. ; Wang ; Zhao, Y. ; Snieckus, V. ; R. P. Lemieux *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1161.

¹⁶⁸ Bennetau, B. ; Rajarison, F. ; Dunoguès, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10843.

pendant 2h de T_1 °C à T_2 °C, puis piégé par l'iodométhane à T_2 °C. À l'issue de la réaction, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel montre la présence d'un seul isomère (6Me-28) et du produit de départ. Le taux de conversion est évalué à partir du spectre RMN ^1H et de la masse du brut réactionnel (selon une méthode similaire à celle qui est décrite dans la partie expérimentale I.5). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Métallation régiosélective de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque



Entrée	Base (n équiv.)	T_1 (°C)	T_2 (°C)	Conversion (%) ^a
				6Me-28
1	LTMP (5)	0	0	0
2	LTMP (5)	0	40	0
3	<i>s</i> -BuLi (2,2)	-78	-78	7
4	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2)	-78	-78	10
5	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2)	-78	-50	37
6	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2)	-78	-30	40
7	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (4)	-78	-30	73
8	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (5)	-78	-30	72

Tandis que les bases LTMP (entrées 1 et 2, tableau 2) et *s*-BuLi (entrée 3, tableau 2) sont peu réactives, *s*-BuLi/TMEDA métalle efficacement et régiosélectivement l'acide **28** en position C_6 . Aucune trace de l'isomère substitué en position C_4 , c'est à dire en *ortho* du méthoxy n'est détectée dans le brut réactionnel (entrées 4-8, tableau 2).

Le taux de conversion en produit 6Me-**28** s'accroît lorsqu'on augmente la température et le nombre d'équivalents de base. La réaction entre 2,2 équivalents de *s*-BuLi/TMEDA et l'acide **28** pendant 2 h, à -78 °C, suivie du piégeage par MeI, ne conduit au produit méthylé qu'avec un conversion de 10 % (entrée 4, tableau 2). À température plus élevée (-50 ou -30 °C), la conversion est de 37-40 % (entrées 5 et

6, tableau 2). Avec 4-5 équivalents de base, le rendement atteint 72-73 % (entrées 7 et 8, tableau 2).

L'addition du lithien au carboxylate (addition 1,2) augmente normalement avec la température. Or la cétone, issue de l'attaque de la base sur le carbonyle, n'est formée qu'à l'état de traces. La présence du groupement triméthylsilyle en position C_2 rend donc le carboxylate moins électrophile. Ce dernier résultat a été exploité dans le chapitre IV de cette thèse.

La liaison C-Si de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque est polarisée $C^{\delta-}-Si^{\delta+}$; le groupement triméthylsilyle exerce ainsi un effet inductif donneur +I sur le cycle aromatique, ce qui entraîne une diminution du caractère électrophile de la fonction CO_2Li . Bien que $SiMe_3$ soit le moins encombré des groupes silylés protecteurs,¹⁶⁹ la gêne stérique qu'il induit pourrait être suffisante pour empêcher l'approche de la fonction carboxylate par la base. Le groupement $SiMe_3$ n'est pas seulement utile pour protéger la position C_2 . Il permet également d'éviter la formation compétitive de la cétone en rendant le carboxylate moins électrophile. C'est grâce à cette propriété que la métallation a pu être étudiée sur un large intervalle de température compris entre $-78\text{ }^{\circ}C$ et $-30\text{ }^{\circ}C$ pour un nombre d'équivalents de base variant de 2,2 à 5. Les conditions optimales de métallation qui ont été trouvées sont 4 équivalents de base, 2 h, pour une température variant de $-78\text{ }^{\circ}C$ à $-30\text{ }^{\circ}C$. Le piégeage du milieu réactionnel par MeI conduit à 6Me-**28** avec un taux de conversion de 73 % (entrée 7, tableau 2). La conversion est de 85 % en 6D-**28** lorsque le D_2O est utilisé comme électrophile.

Il est vraisemblable que la métallation par *s*-BuLi/TMEDA à basse température s'effectue sous contrôle cinétique : la complexation du carboxylate avec la base précède l'*ortho* lithiation et la métallation a lieu exclusivement en C_6 .

L'acide 3-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-**3**) est obtenu facilement par protodésilylation de l'acide 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylsilylbenzoïque (6Me-**28**) par une solution d'HCl 6 M.

*Des conditions convenables permettant de déprotonner régiosélectivement et directement les deux sites C_2 et C_4 de l'acide de 3-méthoxybenzoïque (**3**) par un choix approprié de la base utilisée ont été trouvées. Bien que l'introduction d'un*

¹⁶⁹ a) Lin, Y.-L. ; Turos, E. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 57. b) Hwu, J. R. ; King, K. Y. ; Wu, I.-F. ; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3721. c) Kashimura, S. ; Ishifune, M. ; Murai, Y. ; Moriyoshi, N. ; Shono, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(28), 5041.

substituant en C_6 ne soit pas possible directement, la protection préalable du carbone C_2 puis la métallation de l'acide formé par $s\text{-BuLi/TMEDA}$ permet de préparer le produit recherché. Le groupement protecteur triméthylsilyle présente plusieurs avantages : il est aussi facile à introduire qu'à enlever, et sa présence contribue à diminuer l'attaque nucléophile de la base sur le groupement carboxylate.

III.3. Formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque *via* un QUADAC (QUAsi-DiAnion Complex)

La métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) par 5 équivalents de la base LTMP en présence d'un excès de TMSCl (5,5 équiv.) à $0\text{ }^\circ\text{C}$ conduit à la formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque (**29**) (63 %, entrée 10, tableau 1). Pour expliquer la formation de ce produit, une séquence déprotonation-addition de l'électrophile réalisée deux fois peut être proposée (voie 1, schéma 10). Le dianion 2,6-dilithio-3-méthoxybenzoate de lithium (**30**) est également susceptible d'être formé (voie 2). Toutefois, nous proposons une nouvelle interprétation pour la formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque (voie 3).

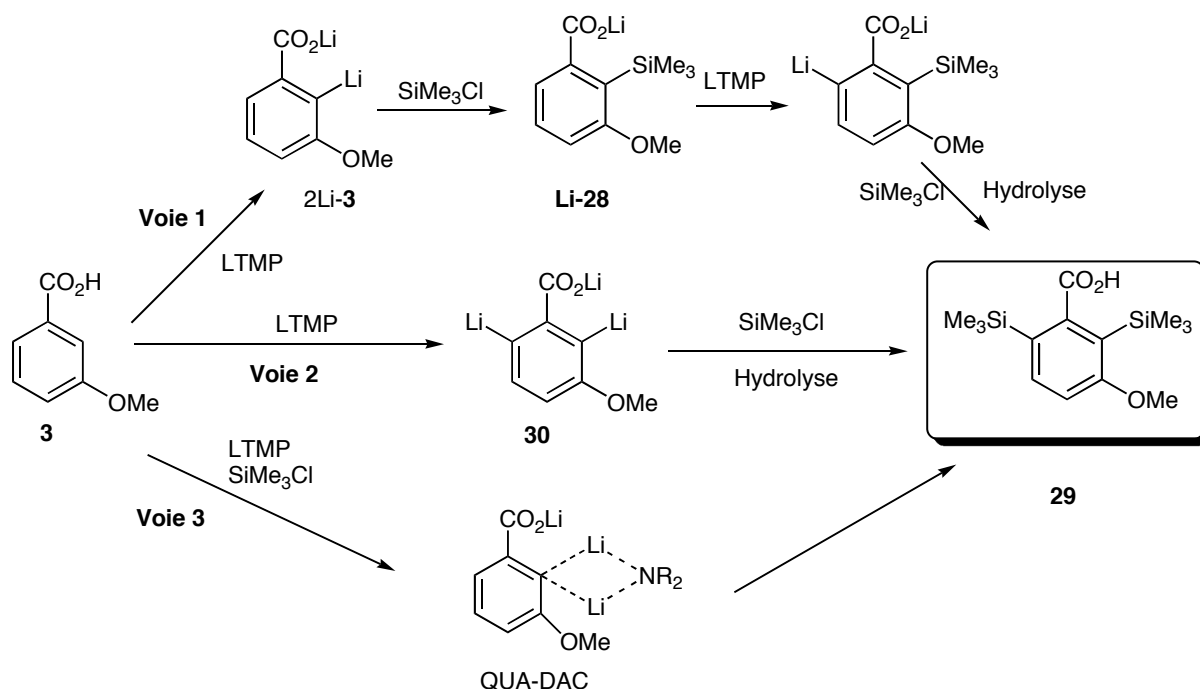


Schéma 10 : Les hypothèses de la formation de **29**

La voie 1 semble peu probable car l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque *isolé* mis en réaction avec LTMP (5 équiv.) à une température entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ et $40\text{ }^\circ\text{C}$ (entrées 1-2, tableau 2) (schéma 11) ne conduit pas au produit attendu **6Me-28**.

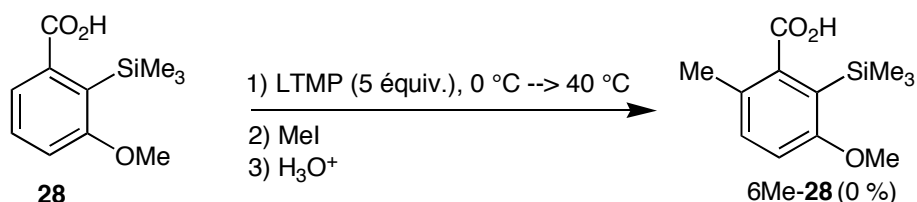


Schéma 11

Concernant la voie 2, comme les produits de disubstitution ne sont pas isolés avec les autres électrophiles, le dianion **30** n'est pas présent dans le milieu. Dans ce travail, l'intervention d'un QUADAC (QUAsi-DiAnion Complex) intermédiaire est proposée pour expliquer la formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque (voie 3).

III.3.1. Le complexe quasi-dianion (QUAsi DiAnion Complex, QUADAC) - bibliographie

Pour rendre compte de la réaction de PhCH₂CN (**31**) en présence d'un excès de *n*-butyllithium qui conduit à des produits disubstitués **36** après traitement par les halogénures d'alkyle ou D₂O, un dianion intermédiaire **35** a été proposé (schéma 12).¹⁷⁰ Cependant, le dianion **35** n'est pas formé d'après une étude ultérieure de Crowley¹⁷¹ : en suivant par RMN ¹³C la réaction de PhCH₂CN **31** avec 2 équivalents d'hexaméthylidisilazide de lithium (LHMDS), le triplet du méthylène de PhCH₂CN (**31**) n'est pas transformé en singulet comme on pourrait s'y attendre dans le cas de la formation du dianion **35**. Un mécanisme séquentiel faisant intervenir une lithiation intra-agrégat rapide et passant par un complexe quasi dianionique "QUADAC" **32** a été proposée. Une structure de type "QUADAC" **32**, dans lequel LDA est la base, a été isolée par Boche et caractérisée par analyse RX.^{171,172} Plus récemment, une structure type QUADAC dans laquelle LHMDS est la base, a été identifiée par analyse RMN ⁶Li-¹⁵N dans le toluène.¹⁷³

Dans le mécanisme proposé par Crowley,¹⁷¹ la déprotonation/alkylation (deutériation) *séquentielle* de **31** conduit au complexe RCN·MR' **33** via le QUADAC **32**. L'intermédiaire **33** est ensuite converti en mono "anion" dimérique **34** grâce à une

¹⁷⁰ Kaiser, E. M. ; Solter, L. E. ; Schwartz, R. A. ; Beard, R. A. ; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4237.

¹⁷¹ Crowley, P. J. ; Leach, M. R. ; Meth-Cohn, O. ; Wakefield, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2909.

¹⁷² a) Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277. b) Davies, R. P. ; Raithby, P. R. ; Snaith, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1215. c) Zarges, W. ; Marsch, M. ; Harms, K. ; Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1392. d) Maercker, A. ; Bös, B. *Main Group Metal Chem.* **1991**, *14*, 67.

¹⁷³ Carlier, P. R. ; Lucht, B. L. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11602.

déprotonation intramoléculaire. L'alkylation ultérieure de **34** donne **36**. Même si les valeurs de pKa de **31** (21,9 dans DMSO)¹⁷⁴ et du LDA (35,7 dans le THF)¹⁷⁵ ne sont pas directement comparables, il existe une grande différence de basicité entre les deux bases correspondantes, ce qui rend la deutériation sélective étonnante. Le QUADAC **32**,^{172c} le complexe RCN·MR' **33**¹⁷⁶ et l'anion dimérique "anion" **34**¹⁷⁷ ont été caractérisés par analyse RX. Des calculs *ab initio* au niveau MP2/6-31 + G*//HF/6-31G* confirment à la fois la stabilité du complexe RCN·MR' **33** et la déprotonation intramoléculaire qui est énergétiquement favorisée.¹⁷⁶

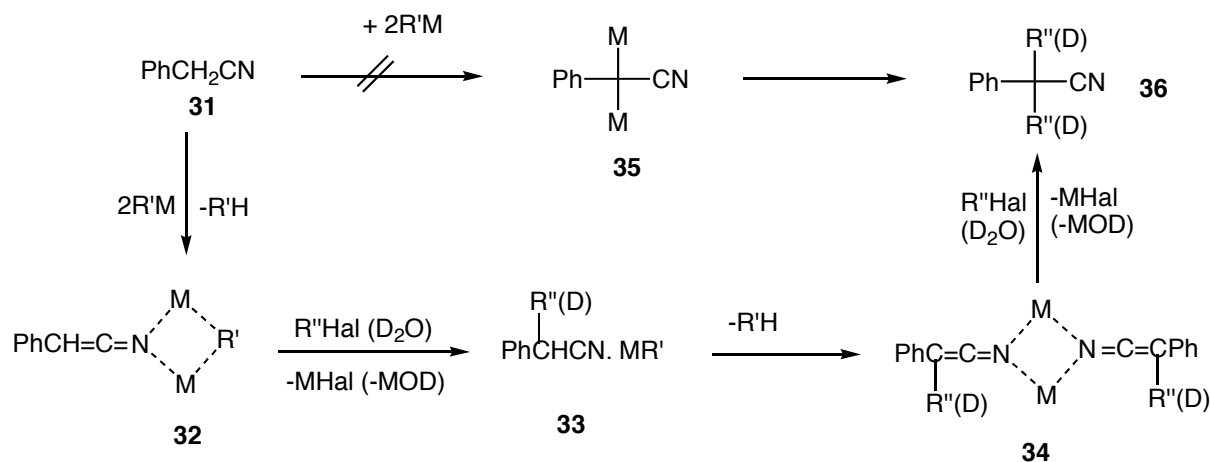


Schéma 12 : Formation du dialkylphénylacétonitrile *via* le QUADAC **32**

Dans l'équipe, un QUADAC **38** a été proposé pour expliquer la formation des acides 3,5-dithiométhyl- et 3,5-diiodo-4-fluorobenzoïques (schéma 13).^{143c} La métallation de l'acide 4-fluorobenzoïque **37** par 6 équivalents de LTMP, à -50 °C, suivie d'un piégeage par l'iode conduit à l'acide monosubstitué 3-iodo-4-fluorobenzoïque (37 %) et à l'acide disubstitué 3,5-diiodo-4-fluorobenzoïque **41a** (47 %). Lorsque le disulfure de diméthyle est utilisé comme électrophile, la conversion en produit monosubstitué est de 41 % et celle en produit disubstitué **41b** est de 42 %. Avec MeI ou D₂O, seuls les produits de monosubstitution sont obtenus. Dans le cas de Me₂S₂ et I₂, la formation d'un QUADAC **38** a été proposée.

¹⁷⁴ Bordwell, F. G. ; Drucker, G. E. ; McCullum, G. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2505.

¹⁷⁵ Fraser, R. R. ; Mansour, T. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 331.

¹⁷⁶ Boche, G. ; Langlotz, I. ; Marsch, M. ; Harms, K. ; Frenking, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1171.

¹⁷⁷ Pour la structure du [*tert*-butylcyanide-lithium di(triméthylsilyl)amide]₂, voir : [Boche, G. ; Marsch, M. ; Harms, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 373].

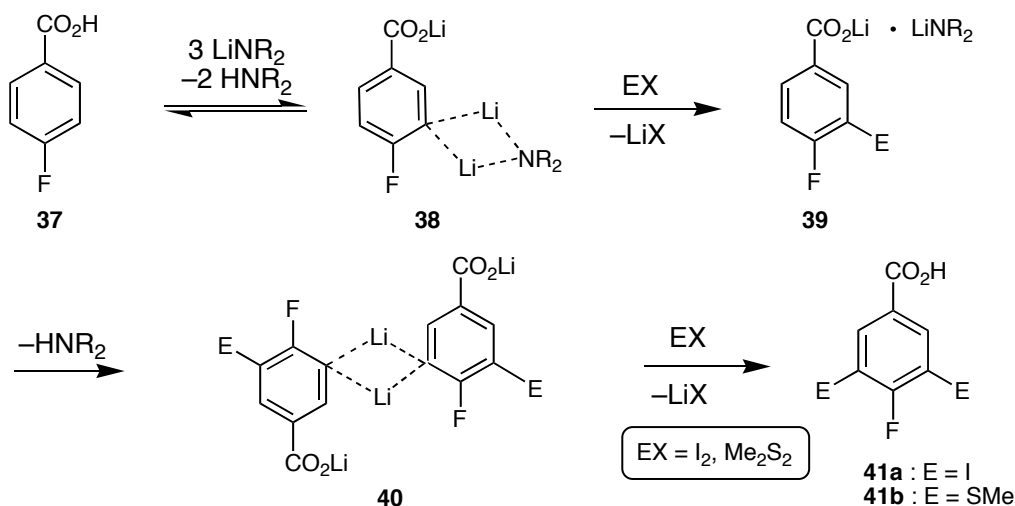


Schéma 13 : Formation de 41a-b via le QUADAC 38

III.3.2. Formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque via un QUADAC

La formation d'un complexe QUADAC **42** pourrait permettre d'expliquer la formation de l'acide 3-méthoxy-2,6-ditriméthylsilylbenzoïque (schéma 14). L'acide **3** forme avec le LTMP le complexe lithié **42**. L'équilibre entre **3** et **42** est déplacé vers la droite lorsque le complexe **42** réagit avec une molécule de chlorotriméthylsilane pour conduire au complexe **43**. L'élimination de HNR₂ conduit au complexe dimérique **44**, qui réagit avec le chlorure de triméthylsilyle pour donner **29**. Alors que l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque n'est pas directement métallable par LTMP (voir plus haut), la réaction **43** → **44** est possible, probablement parce que la déprotonation s'effectue selon un mécanisme intra-agrégat.

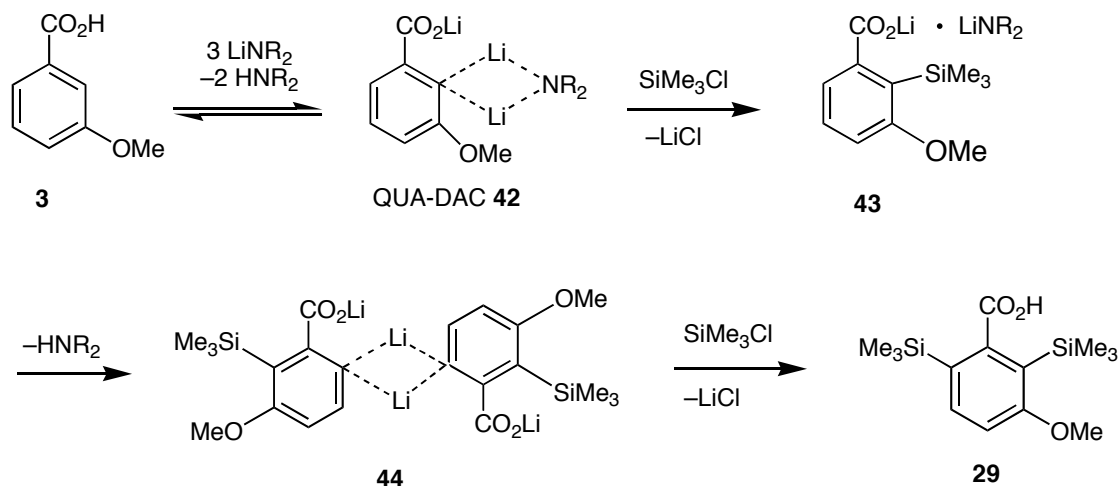


Schéma 14

III.4. Stabilité du dianion 2-lithio-3-méthoxybenzoate de lithium – Essais de cristallisation pour une analyse cristallographique aux rayons X

Généralement, les dianions carboxylate de lithium sont piégés à basse température pour éviter les réactions d'autocondensation. Ainsi le dianion carboxylate $\text{LiC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Li}$ se dégrade à une température supérieure à $-40\text{ }^\circ\text{C}$.^{178,179} De façon remarquable, nous avons vérifié que le dianion 2-lithio-3-méthoxybenzoate de lithium (2Li-3) formé par réaction de **3** avec *s*-BuLi/TMEDA est encore stable à $0\text{ }^\circ\text{C}$! Piégé le dianion obtenu par MeI, le produit de substitution est formé avec un rendement de 34 %, le rendement étant de 70 % lorsque le piégeage est effectué à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 18, tableau 1). Lorsque LTMP est utilisé comme base, la formation de produits de dégradation est négligeable, même lorsque le dianion est maintenu pendant 2 h à $0\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 4, tableau 1). Pour expliquer la stabilité remarquable du dianion, les structures suivantes peuvent être proposées.

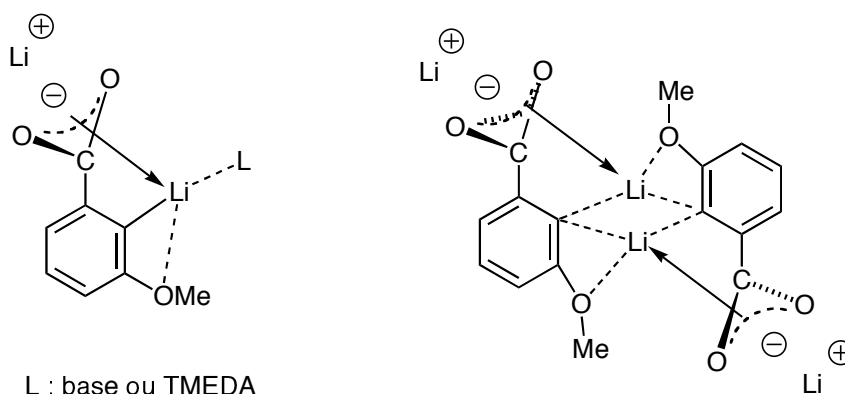


Schéma 15 : Structures possibles du dianion 2Li-3

La charge négative en C_2 est stabilisée par les substituants en *ortho*. Comme proposé, le dianion peut se présenter en solution sous forme monomère et/ou dimère.

Cette grande stabilité de 2Li-3 diminue la réactivité de ce dianion vis-à-vis des électrophiles. Avec $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$, la réaction dans les conditions optimales {LTMP (5 équiv.), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2h} ne conduit à 2Br-3 qu'avec une conversion de 45 %, contre 92 % avec D_2O . Pour améliorer ce rendement, le milieu réactionnel est chauffé à $65\text{ }^\circ\text{C}$

¹⁷⁸ Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J. -L. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

¹⁷⁹ a) Epsztajn, J. ; Jozwiak, A. ; Krysiak, J. K. ; Lucka, D. *Tetrahedron* **1996**, 52 (33), 11052.

b) Epsztajn, J. ; Jozwiak, A. ; Koluda, P. ; Sadokierska, I. ; Wilkowska, I. D. *Tetrahedron* **2000**, 56,

4837. c) Epsztajn, J. ; Bieniek, A. ; Kowalska, J. A. ; Kulikiewicz, K. K. *Synthesis* **2000**, 11, 1603.

pendant 1 h après addition de l'électrophile¹⁸⁰ ; la conversion en 2Br-3 passe à 65 %. Le produit est isolé avec un rendement de 60 % après chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20).

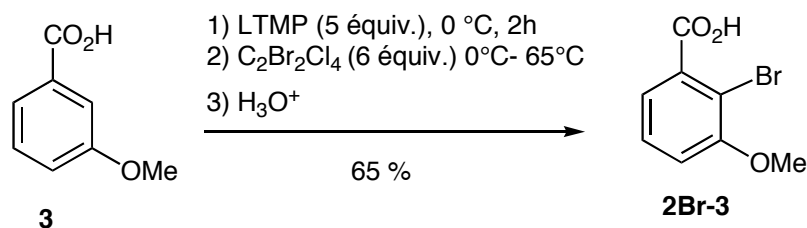


Schéma 16

Nous avons fait des essais de cristallisation de 2Li-3 afin d'effectuer une analyse cristallographique RX. Dans la littérature, quelques rares études RX d'espèces *ortho*-lithiées ont été réalisées avec succès.^{181,182} La plupart des dérivés lithiés étudiés par analyse cristallographique aux rayons X sont préparés par échange brome-lithium. Toutefois, quelques structures ont été établies après *ortho*-lithiation du substrat.¹⁸³ Ainsi, Whetley et Clayden ont pu cristalliser et déterminer avec succès les structures des anions *N,N*-diisopropyl-2-lithiobenzamide et *N,N*-diisopropyl-2-lithionaphthamide, dimères à l'état solide. Hormis les liaisons existant entre les atomes d'azote et de carbone, l'atome de lithium est également coordonné avec l'atome d'oxygène du THF ou de l'éther du milieu réactionnel pour satisfaire sa géométrie tétraédrique (schéma 17).¹⁸⁴

¹⁸⁰ Mode opératoire : À une solution de LTMP (25 mmol, (5 équiv., dans 40 mL de THF), à 0°C, est ajouté de l'acide 3-méthoxybenzoïque (5 mmol, 1 équiv. dans 5 mL de THF). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à 0 °C, 6 h à température ambiante, puis 1 h à 65 °C avant d'être hydrolysé à température ambiante. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique. L'acidification par HCl 2N, l'extraction par Et₂O, le séchage sur MgSO₄ et l'évaporation donnent le brut réactionnel contenant 65 % de 2Br-3.

¹⁸¹ Parmi lesquels on peut citer : 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. ; Frank, W. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 91. e) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.

¹⁸² a) Jastrzebski, J. T. B. H. ; Van Koten, G. ; Konijn, M. ; Stam, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490. b) Butler, I. R. ; Cullen, W. R. ; Reglinski, J. ; Rettig, S. J. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *249*, 183.

¹⁸³ Exemples : a) Jones, F. N. ; Zinn, M. F. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 663. b) van der Zeijden, A. A. H. ; van Koten, G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 431.

¹⁸⁴ Clayden, J. ; Davies, R. P. ; Hendy, M. A. ; Snaith, R. ; Wheatley, A. E. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1238.

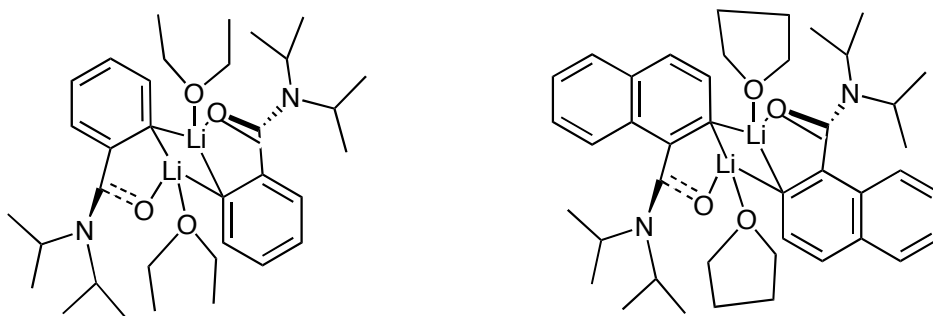


Schéma 17 : Structure RX d'un arylbenzamide lithié

Les aryllithiocarboxylates de lithium n'ont jamais été caractérisés par RX, étant donné l'instabilité habituelle de ces dianions.¹⁸⁵

Nous avons tenté de préparer des monocristaux de 2Li-3 . Le dianion 2Li-3 a été préparé dans les conditions optimales {LTMP (5 équiv.), THF, 0 °C} à la concentration 0,1 mol/L ou dix fois supérieure. Après retour à -30 °C, le mélange réactionnel brut est mis au congélateur pendant plusieurs jours.¹⁸⁶ Malheureusement, aucun cristal ne se forme. Le THF est donc un trop bon solvant de 2Li-3 . Remplacé par de l'éther diéthylique, les divers essais réalisés n'ont pas non plus permis d'isoler des cristaux de 2Li-3 .

IV. Synthèse régiosélective d'acides 3-méthoxybenzoïques 2-, 4- ou 6-substitués.

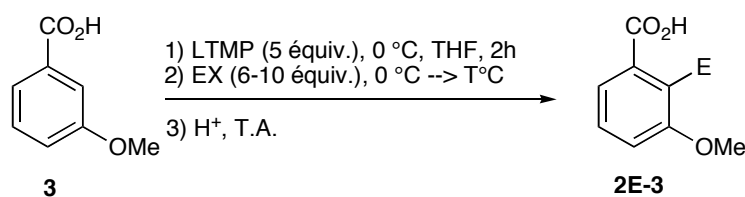
Bien que les réactions de substitution électrophile aromatique soient nombreuses et diversifiées, l'introduction d'un substituant sur un cycle aromatique par métallation présente généralement une régiosélectivité bien meilleure. Les structures synthétisées ici résultent de la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque et du piégeage du mélange réactionnel avec différents électrophiles (D_2O , MeI, EtI, C_2Cl_6 , $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$, I_2 , Me_2S_2 , TMSCl, DMF, PhCHO, O_2). La préparation des acides, substitués en C_2 , C_4 et C_6 à partir de l'acide parent 3-méthoxybenzoïque a été effectuée dans les conditions optimales établies précédemment.

¹⁸⁵ Structures RX de dimères de carboxylates : a) Smith, G. ; O'Reilly, E. J. ; Kennard, C. H. L. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1986**, 44, 2093. b) Chen, X.-M. ; Mak, T. C. W. *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1993**, 23, 291. c) Kottke, T. ; Stalke, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 580.

¹⁸⁶ Ce mode opératoire est similaire à celui décrit dans les articles suivants : a) Clayden, J. ; Wheatley, A. E. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1238. b) Koten, G. V. *Organometallic*, **1994**, 13, 3782. c) Wilson, S. R. *Organometallic*, **1992**, 3907.

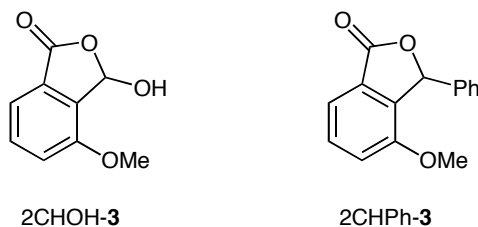
IV.1. Synthèse des acides 3-méthoxybenzoïques 2-substitués

Tableau 3 : Préparation des acides 3-méthoxybenzoïques substitués en C₂ (2E-3)



Entrée	Composé	EX/E	T °C	Rendement isolé (%)	P _f (°C) ^a
1	2D-3	D ₂ O/D	T.A	92 ^b	-
2	2Me-3	MeI/Me	40	50	146-147 ¹⁸⁷
3	2Et-3	EtI/Et	T.A	7	118-119
4	2Cl-3	C ₂ Cl ₆ /Cl	65	47	160-161
5	2Br-3	C ₂ Br ₂ Cl ₄ /Br	65	60	154-155 ¹⁸⁸
6	2I-3	I ₂ /I	65	53	145-146 ¹⁸⁹
7	2MeS-3	Me ₂ S ₂ /MeS	65	46	132-134
8	28	TMSCl/TMS ^c	T.A	70	91-92
9	2CHOH-3^d	DMF/CHO	T.A	27	154-155 ¹⁹⁰
10	2CHPh-3^d	PhCHO/PhCHOH	65	65	147-148
11	2OH-3	O ₂ /O	TA	56	150-151 ¹⁹¹

a) Point de fusion ; b) conversion ; c) technique piégeage in situ ; d) ces produits sont obtenus sous forme cyclique :



La position C₂ de l'acide 3-méthoxybenzoïque est métallée efficacement en utilisant 5 équivalents de LTMP à 0 °C pendant 2h. Le dianion lithié 2Li-3 est très

¹⁸⁷ Lit. 146,5-149 °C : Kruse, L. I. ; Ladd, D. L. ; Hansch, P. B. ; MacCabe, F. L. ; Mong, S. M. ; faucette, L. ; johnson, R. *J. Med. Chem.* **1989**, 32 (2), 409.

¹⁸⁸ Lit. 155-156 °C : Huszthy, P. ; Kontos, Z. ; Vermes, B. ; Pinter, A. *Tetrahedron* **2001**, 57 (23), 4967.

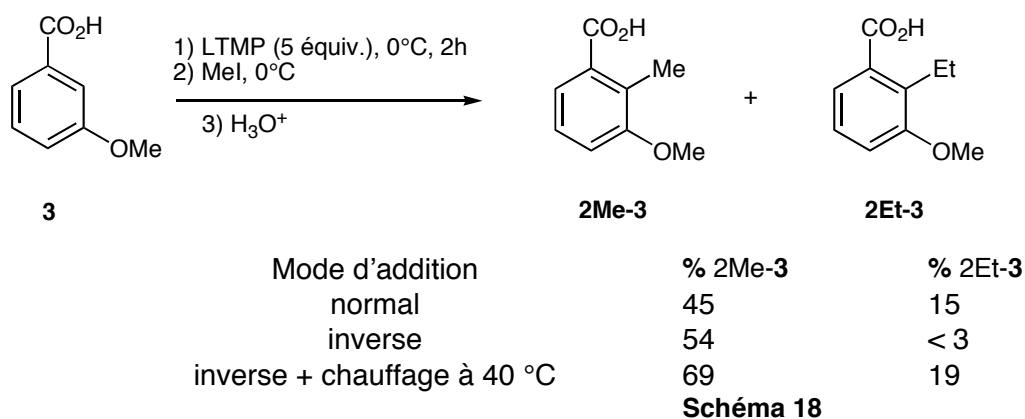
¹⁸⁹ Lit. 148-149 °C : Stanley, W. M. ; McMahon, E. ; Roger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 706.

¹⁹⁰ Lit. 156-157 °C : Brimble, M. A. ; Caprio, V. ; Johnston, A. D. ; Sidford, M. *Synthesis*, **2001**, 6, 855.

¹⁹¹ Lit. 151 °C : Nishioka, H. ; Nagasawa, M. ; Yoshida, K. *Synthesis*, **2000**, 2, 243.

stable et le chauffage du milieu réactionnel a pour but d'augmenter la réactivité du dianion avec les électrophiles. Pour les électrophiles ayant un point d'ébullition supérieur à celui du THF, on chauffe pendant 2 h à 65 °C après avoir ajouté l'électrophile. Lorsque MeI est utilisé comme électrophile, le caractère volatil de ce composé ne permet pas de chauffer le mélange réactionnel au dessus de 40 °C. Cependant, pour certains électrophiles tels que D₂O, DMF, PhCHO ou O₂, l'échange Li/ électrophile est très rapide entre 0 °C et température ambiante.

Lors du piégeage par MeI, le sens d'addition joue également un rôle important. Lorsque le MeI est ajouté au mélange réactionnel (mode d'addition normal), il forme dans un premier temps le produit méthylé 2Me-3. Ce dernier subit ensuite partiellement la séquence 1) déprotonation de la chaîne latérale par la base LTMP en excès, et 2) méthylation par MeI pour conduire au produit éthylé (15 %). Dans ces conditions, l'adduit primaire est facilement métallé en position benzylique et donne le produit éthylé 2Et-3 par réaction de l'anion benzylique avec MeI présent en excès (schéma 18).¹⁹² Pour éviter la formation de 2Et-3, il est préférable d'ajouter le dianion à l'électrophile (mode d'addition inverse). Par cette méthode, MeI se trouve à tout instant en excès par rapport à la base et au dianion et 2Et-3 est formé seulement à l'état de traces (3 %). Dans les conditions optimales, 2Me-3 est obtenu avec un taux de conversion de 69 % (50 % de rendement isolé). La conversion en 2Et-3 est de 19 %.



L'iodoéthane est beaucoup moins réactif que l'iodométhane (entrée 2, tableau 3). Le réchauffement du milieu réactionnel pendant 2 h à 65 °C occasionne un réarrangement du dianion intermédiaire selon un mécanisme que nous n'avons pas déterminé pour conduire, après l'hydrolyse, à l'acide 2-hydroxy-3-méthoxybenzoïque 2OH-3 (31 % de conversion), accompagné du produit principal 2Et-3 (17 % de conversion). Quelques traces de ce produit secondaire sont également observées

¹⁹² a) Clark, R. D. J. A. *Org. React.* **1995**, 47, 1. b) MacNeil, S. L. ; FAMILONI, O. B. ; Snieckus, V. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 3662.

lors de la bromation. En l'absence d'électrophile, l'acide 2OH-**3** se forme avec un rendement isolé de 37 % après le réchauffement du dianion et l'hydrolyse. En raison de l'oxophilie élevée du dianion 2Li-**3**, nous supposons que le produit 2OH-**3** se forme plutôt lors de l'étape d'hydrolyse en présence de sources d'oxygène telles que O₂ et/ou H₂O.¹⁹³ La détermination du mécanisme de formation du 2OH-**3** nécessiterait une analyse plus approfondie.

La réaction entre le dianion 2Li-**3** et les électrophiles C₂Cl₆, C₂Br₂Cl₄, I₂, Me₂S₂, PhCHO se produit rapidement et conduit à l'isomère unique 2E-**3** avec des bons rendements (entrées 4-7 et 10, tableau 3). La réaction du dianion 2Li-**3** avec le DMF forme, dans un premier temps, le 2-formyl-3-méthoxybenzoate de lithium **45**, qui donne lors de l'hydrolyse acide le produit 2CHOH-**3** (38 %). Par ailleurs, on observe également la présence de la lactone **46** (33 %). Ce composé est probablement formé par la réaction de Cannizzaro du composé **45** (schéma 19).

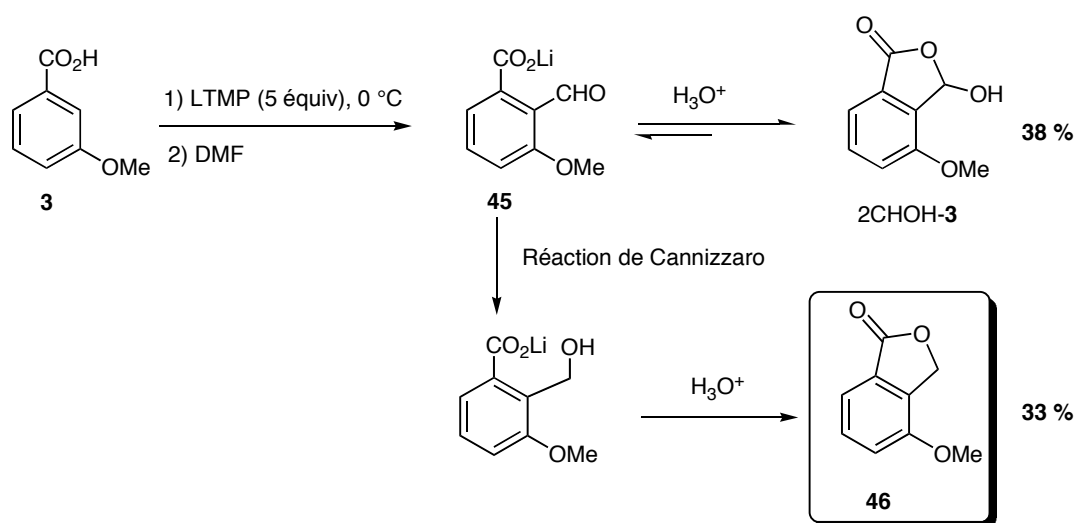


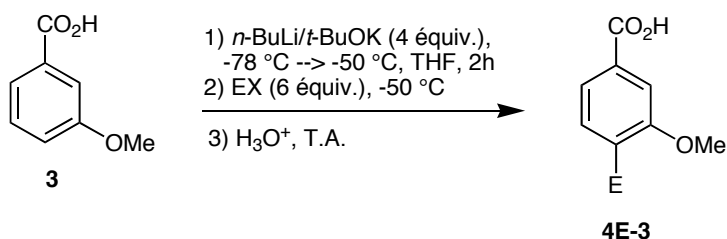
Schéma 19 : Formation du produit 4-méthoxyisobenzofuran-1(3H)-one.

IV.2. Synthèse des acides 3-méthoxybenzoïques 4-substitués

Les acides 3-méthoxybenzoïques substitués en C₄ sont synthétisés dans les conditions optimisées (4 équivalents de *n*-BuLi/*t*-BuOK, 2h, -78 → -50 °C).

¹⁹³ a) Wheatley, A. E. H. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 265. b) Sosnovsky, G. ; Brown, J. H. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 529. c) Parker, K. A. ; Koziski, K. A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 674.

Tableau 4 : Synthèse des acides 3-méthoxybenzoïques substitués en C₄



Entrée	Composé	EX/E	Rendement isolé (%)	P _f (°C) ^a
1	4Me-3	MeI/Me	48	212-214 ¹⁹⁴
2	4Cl-3	C ₂ Cl ₆ /Cl	39	210-212
3	4Br-3	C ₂ Br ₂ Cl ₄ /Br	45	212-213
4	4I-3	I ₂ /I	20	210-212
5	4MeS-3	Me ₂ S ₂ /MeS	51	186-187
6	4Si-3	TMSCl/TMS	40	166-168
7	4CHPh	PhCHO/PhCHOH	54	122-124

a) Point de fusion

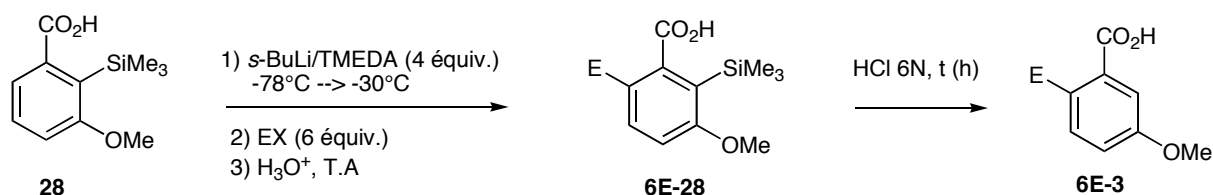
L'isomère majoritaire 4E-3 est dans chaque cas isolé par recristallisation ou par chromatographie sur gel de silice avec un rendement qui varie de 20 à 54%. En dehors des acides 3-méthoxy-4-méthylbenzoïque et 3-méthoxy-4-chlorobenzoïque, les produits synthétisés dans cette partie, bien que très simples, sont nouveaux.

IV.3. Synthèse des acides 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïques C₆-substitués et des acides 3-méthoxybenzoïques C₆-substitués

L'acide 3-méthoxybenzoïque, après protection de la position C₂, est mis en contact avec 4 équivalents de *s*-BuLi/TMEDA, pendant 2 h de -78 °C à -30 °C. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

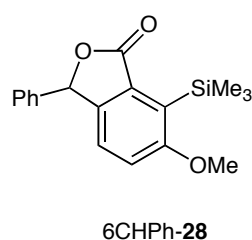
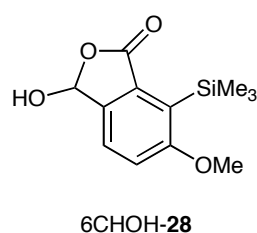
¹⁹⁴ Lit. 212-214 °C : Box, V. G. S. ; Yiannikouros, G.P. *Heterocycles* **1990**, *31*, 971.

Tableau 5 : Accès aux acides 3-méthoxy-2-(triméthylsilyl)benzoïques diversement substitués en C₆.



Entrées	Composé	EX/E	Rendement isolé (%)	P _f (°C)
1	6D-28	D ₂ O/D	81 ^a	-
2	6Me-28	MeI/Me	57	124.5 - 125.5
3	6Cl-28	C ₂ Cl ₆ /Cl	57	151.5 - 153
4	6Br-28	C ₂ Br ₂ Cl ₄ /Br	66	162 - 164
5	6I-28	I ₂ /I	53	152 - 154
6	6SMe-28	Me ₂ S ₂ /MeS	61	152 - 154
7	29	TMSCl/TMS	34	142 - 144
8	6CHOH-28 ^b	DMF/CHO	20	-
9	6CHPh-28 ^b	PhCHO/PhCHOH	Traces	-

a) conversion ; b) produits cyclisés de structure :



Le piégeage à -30 °C du dianion formé par différents électrophiles conduit aux produits 6E-28 avec une conversion comprise entre 20 et 81 %. Lorsque D₂O est utilisé comme électrophile, l'acide 6-deutéro-3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque est obtenu avec une très bonne conversion (81 %). Ce composé n'a pas été isolé et sa conversion est calculée à partir de la masse et du rapport produit de départ/produit d'arrivée déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. Bien que la base *s*-BuLi/TMEDA soit utilisée en excès (4 équiv.), il n'y a pas, lors du piégeage par MeI, de métallation de la chaîne latérale comme observé avec LTMP. Dans ce cas, *s*-BuLi/TMEDA est détruit par l'excès de MeI. L'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque peut être bromé, chloré ou iodé en C₆ (66 %, 57 % et 53 % de rendement respectivement).

Le piégeage par DMF conduit intermédiairement à l'acide 6-formyl-3-méthoxy-2-(triméthylsilyl)benzoïque. La cyclisation en milieu acide est rapide et conduit à un hydroxyphtalide avec un faible rendement. Le produit de la réaction dans ce cas n'est probablement pas stable.

Tous les acides 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïques substitués en C₆ synthétisés sont des produits nouveaux, potentiellement transformables en substances diverses par réaction d'*ipso*-désilylation.

D'après la littérature, la désilylation est réalisable par les ions fluorures ou par traitement avec un acide minéral. La désilylation des composés 6E-**28** est effectuée quantitativement par agitation de ces acides avec une solution d'HCl 6 N pendant 6 h ou 24 h pour donner 6E-**3**.

Comme les produits 6E-**28** sont facilement désilylés en milieu acide, il est nécessaire, pour pouvoir les isoler, d'utiliser une solution d'HCl de faible concentration molaire (C_M ≈ 2M) (voir partie expérimentale).

Tableau 6 : préparation des acides 3-méthoxybenzoïques substitués en C₆ (6E-3).

Entrée	Composé	EX/E	t (h) ^a	Rendement isolé (%) ^b	P _f (°C) ^c
1	6D- 3	D ₂ O/D	6	80 ^d	-
2	6Me- 3	MeI/Me	6	54	151 - 152 ¹⁹⁵
3	6Cl- 3	C ₂ Cl ₆ /Cl	24	55	168 - 169.5 ¹⁹⁶
4	6Br- 3	C ₂ Br ₂ Cl ₄	24	63	158 - 160 ¹⁹⁷
5	6I- 3	I ₂ /I	6	50	132 - 134
6	6SMe- 3	Me ₂ S ₂ /SMe	6	61	144 - 146
7	6CHPh- 3 ^e	PhCHO/PhCH(OH)	24	Traces	-

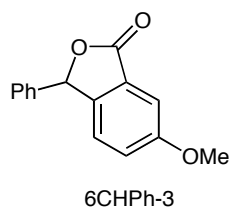
a) temps de désilylation ; b) rendement isolé sur deux étapes, à partir de l'acide **28** ; c) point de fusion ; d) conversion ; e) produit cyclisé de structure :

¹⁹⁵ Lit. 151-151.5 °C : a) Newman, M. S. ; Bayerlein, F. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28 (10), 2804.

b) Roberts, J. D. ; Yancey, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1011.

¹⁹⁶ Lit. 169-171 °C : Rauhut, M. M. ; Bunnet, J. F. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 939.

¹⁹⁷ Lit. 160 °C : Merour, J. Y. ; Coadou, J. Y. ; Tatibouet, F. *Synthesis Com.* **1982**, 1053.



La présence d'un substituant en C₆ rend parfois la désilylation difficile. Tandis que l'adduit iodé (6I-**28**) est assez sensible au milieu acide, ce qui se manifeste par une désilylation complète au bout de 6h de réaction avec une solution d'HCl 6N, les deux autres adduits halogénés (6Br-**28** et 6Cl-**28**) sont beaucoup plus stables et leur déprotection nécessite un temps beaucoup plus important (24h). Il est probable que les effets électroniques exercés par des atomes d'halogène influencent directement sur le processus de la protodésilylation : plus l'atome d'halogène est électronégatif, plus la protodésilylation est difficile.

V. Contribution à l'étude du mécanisme de la réaction d'*ortho*-lithiation de l'acide 3-méthoxybenzoïque

La réaction d'*ortho*-métallation joue un rôle primordial dans la construction régio- et stéréosélective des nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Le mécanisme de cette réaction a été et continue d'être très étudié.

La métallation de l'acide **3** par la base LTMP à 0 °C s'effectue sous contrôle *thermodynamique* : les effets inductifs et mésomères sont prédominants et orientent la métallation en position C₂. Les espèces aryllithiées présentes sont en équilibre : seule l'espèce la plus stable (la moins basique), c'est-à-dire 2Li-**3**, est formée.

La superbasse *n*-BuLi/*t*-BuOK métalle de préférence la position la plus activée inductivement, en *ortho* de l'hétéroatome le plus électronégatif du cycle aromatique. La réactivité des organopotassiques est sujette à controverse.^{164a,198}

Concernant les alkyllithiens, deux grandes théories présentées précédemment permettent d'interpréter les réactions cinétiquement contrôlées : l'effet CIPE et la métallation cinétiquement accélérée (voir chapitre I, parties II.6 et II.7). Pour Von Ragué-Schleyer, ce n'est pas la préolithiation qui est importante comme indiqué dans l'effet CIPE mais l'existence d'une interaction entre le substituant donneur et l'atome de lithium *au niveau de l'état de transition*. Nous pensons que ces deux théories

¹⁹⁸ a) Shi, G. ; Takagishi, S. ; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 129. b) Katsoulos, G. ; Takagishi, S. ; Schlosser, M. *Synlett* **1991**, 731. c) Bauer, W. ; Lochmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7482.

peuvent fournir une image complète de ces réactions si on place chacune d'elles dans une perspective correcte.

Les essais suivants ont été réalisés. La réaction de l'acide 3-méthoxybenzoïque avec la base *s*-BuLi/TMEDA à basse température dans le THF, suivie du piégeage de MeI, conduit à un mélange des trois isomères 2Me-3, 4Me-3 et 6Me-3, issus des trois dianions 2Li-3, 4Li-3 et 6Li-3 (entrées 15-18, tableau 1) (schéma 20).

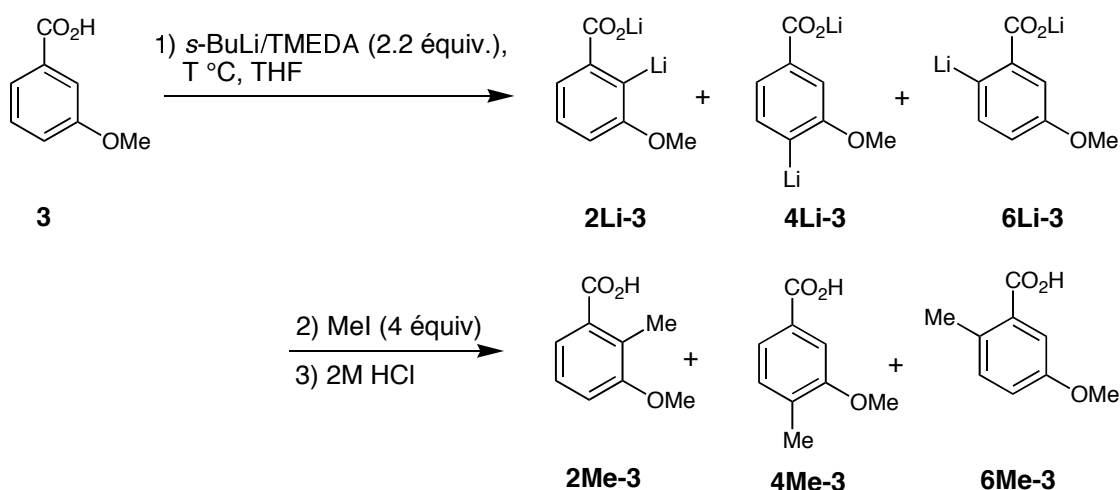


Schéma 20 : Lithiation non régiosélective de l'acide 3 par *s*-BuLi/TMEDA

L'échange Br-Li de l'acide 2-bromo-3-méthoxybenzoïque (2Br-3) (préparation, voir p. 70) par réaction du sec-butyllithium à -78 °C en présence ou en absence de la TMEDA donne le dianion 2-lithio-3-méthoxybenzoïque (2Li-3), qui est piégé après 2 h d'agitation à -78 °C par l'iodométhane. L'acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque est dans ce cas obtenu comme *isomère unique*, ce qui montre qu'il n'y a pas d'équilibration entre les espèces lithiées 2Li-3, 4Li-3 et 6Li-3. Ainsi, nous pensons que la métallation de 3 n'est pas très régiosélective.

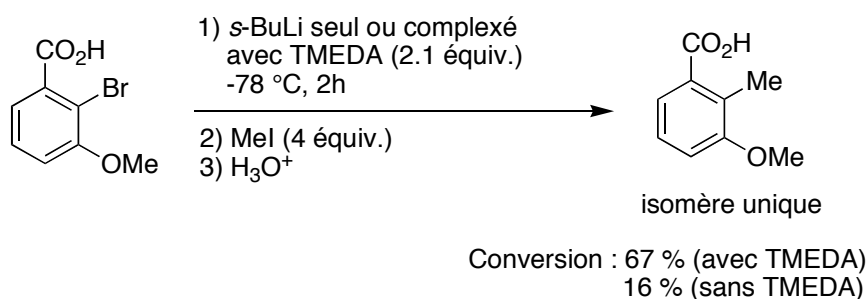


Schéma 21

Nous interprétons la métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par *s*-BuLi/TMEDA par un mécanisme de coordination de deux étapes : dans un premier temps, la base approche le carboxylate et se coordine par son lithium au système π riche en électron de la fonction carboxylate et/ou à la paire d'électrons p de l'oxygène

du méthoxy en formant les complexes de pré-lithiation **CPL1-3**. Dans un second temps, chaque complexe de pré-lithiation possède la bonne géométrie pour conduire aux états de transition **ET1-3** (schéma 21). Les espèces lithiées **2Li-3**, **4Li-3** et **6Li-3** sont directement issues de ce processus et ne proviennent pas de l'équilibration de l'une d'entre elles préalablement formées.

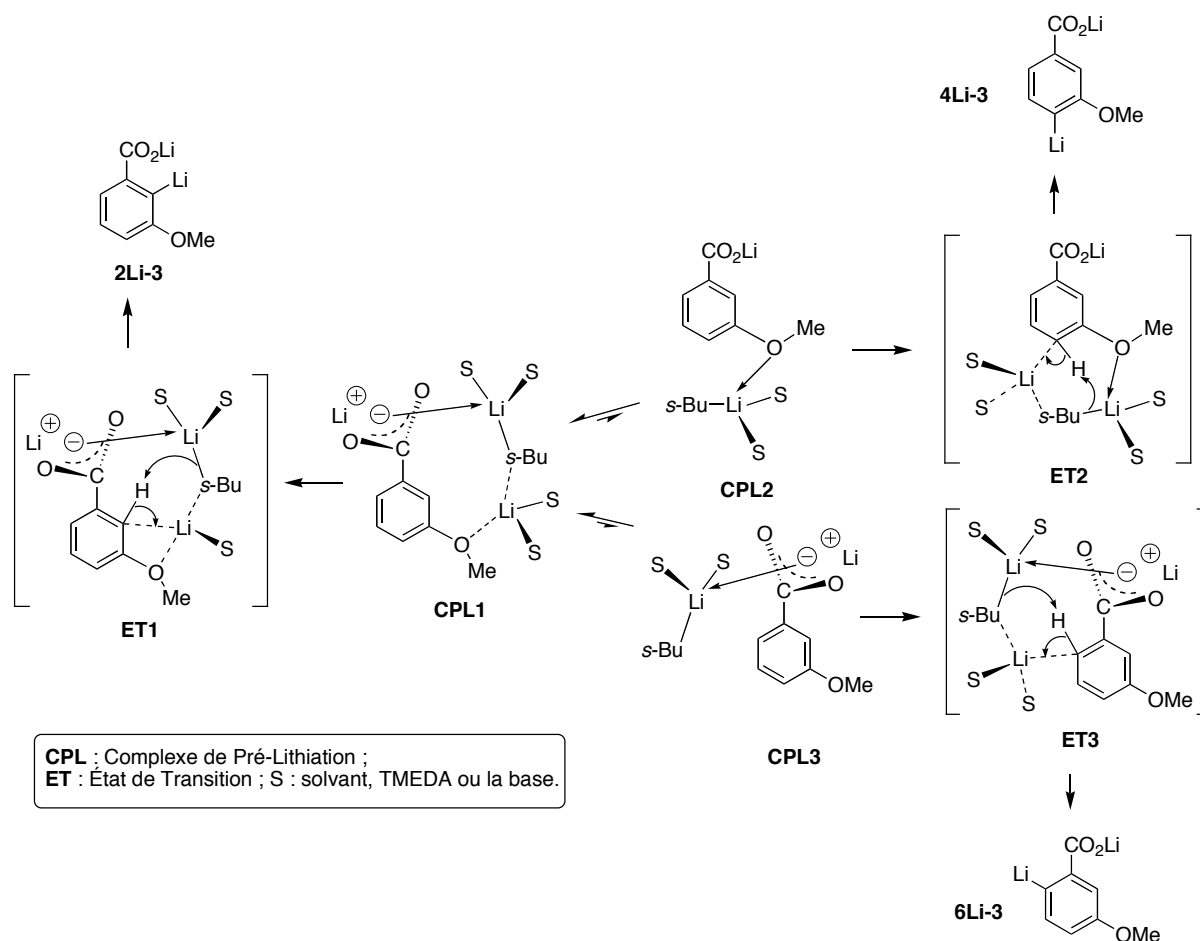


Schéma 22

La conversion de l'acide **3** en trois dianions **2Li-3**, **4Li-3** et **6Li-3** peut être illustrée par le diagramme énergétique ci-après (schéma 22). La métallation directe est proposée par un mécanisme en deux étapes au cours duquel la formation des complexes de pré-lithiation est réversible alors que la deuxième étape est l'étape lente (cinétique). Pour que la déprotonation se produise, il faut non seulement une réunion des réactifs par chélation du *s*-BuLi au substrat (pour former les **CPL1-3**), mais il est également nécessaire que ces réactifs se positionnent exactement dans une bonne orientation relative l'un par rapport à l'autre pour donner les états de transition **TS1-3**. Ces deux facteurs contribuent à augmenter l'énergie libre du système par diminution de l'entropie. Une certaine énergie doit également être

fournie pour produire la rupture de la liaison C-H, pour permettre la formation de la liaison C-Li.

En conséquence, nous suggérons que l'effet directeur et accélérateur du groupement *ortho*-directeur est dû à la stabilisation à la fois du complexe de pré lithiation et de la structure de l'état de transition. Le métal est impliqué dans des liaisons partielles (normalement 4), et la coordination par le substituant est plus forte au niveau de l'état de transition que dans le complexe de pré lithiation. Nous proposons ainsi un nouveau mécanisme où la complexation augmente la vitesse de réaction par diminution de l'énergie d'activation (E_a).

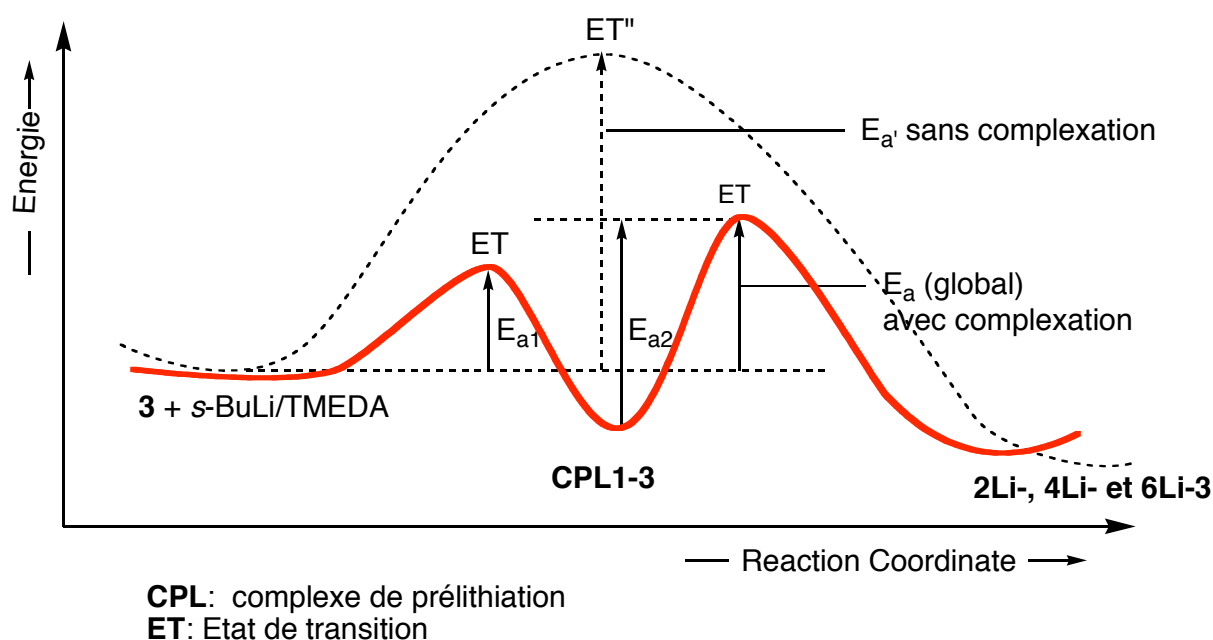
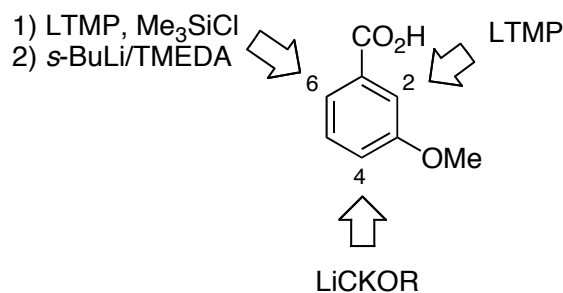


Schéma 23 : Diagramme énergétique du nouveau mécanisme de coordination

VI. Conclusion

Dans ce chapitre, nous montrons qu'il est possible de sélectionner le site de métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) par un simple changement de base. Les trois positions C_2 , C_4 et C_6 de ce substrat sont métallables régiosélectivement dans les conditions suivantes : LTMP (5 équiv.) métalle à $0\text{ }^\circ\text{C}$ la position C_2 doublement activée ; LiCKOR (4 équiv., $-78 \rightarrow -50\text{ }^\circ\text{C}$) permet un échange hydrogène-lithium de préférence en position C_4 ; la déprotonation en C_6 s'effectue selon la séquence 1) LTMP, Me_3SiCl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ / 2) *s*-BuLi/TMEDA (4 équiv.), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -30\text{ }^\circ\text{C}$.



Ces résultats permettent de proposer une méthode générale de préparation des acides 3-méthoxybenzoïques substitués à partir de l'acide 3-méthoxybenzoïque parent. Cette méthode est avantageuse par rapport aux méthodes décrites en raison de sa simplicité et de la bonne régiosélectivité observée. Des acides 3-méthoxybenzoïque substitués en C₂, C₄ et C₆ ont été préparés.

La diversité des sites de métallation accessibles à partir de l'acide **3** confirme l'intérêt du groupement carboxylate comme groupement *ortho*-directeur. Par rapport aux autres GoD connus, le pouvoir *ortho*-directeur de CO₂Li est moyen, ce qui permet de changer relativement facilement le site de métallation. Pour rappel, les GoD forts tels que les amides secondaire ou tertiaire n'offrent en général qu'une seule position métallable, celle en *ortho* de l'amide.

Nous avons montré également que le groupement SiMe₃ présent dans la position C₂ rend le carboxylate beaucoup moins réactif vis-à-vis de la base. De façon intéressante, le dianion résultant de la réaction de l'acide 3-méthoxybenzoïque (**3**) avec LTMP est stable même après 2 h à 0 °C.

Nous proposons un nouveau mécanisme pour ces transformations. L'effet orienteur et accélérateur du substituant serait dû à une forte interaction entre la base et le substrat s'exerçant *à la fois* au niveau du complexe initial et de l'état de transition. La complexation serait plus forte au niveau de l'état de transition, diminuant ainsi l'énergie d'activation.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

(CHAPITRE II)

Généralités

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre de Bruker Avance AC 400 opérant à 400 MHz (^1H), 100,6 MHz (^{13}C). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence interne 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), m (multiplet), H arom. (proton aromatique).

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

Les spectres infra-rouge ont été effectués sur un appareil de Nicolet Avatar 370 DTGS en mode ATR.

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.

Toutes les réactions décrites sont effectuées sous atmosphère inerte avec des solvants anhydres. 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. Les électrophiles sont distillés avant utilisation ; TMSCl est distillé sur Mg , DMF sur CaCl_2 et MeI sur CaH_2 . Le $t\text{-BuOK}$ est sublimé avant utilisation. Les alkylolithiens sont titrés périodiquement avec $s\text{-BuOH}$ en utilisant 1,10-phénanthroline comme indicateur coloré.

I. Optimisation de la métallation régiosélective de l'acide 3-méthoxybenzoïque par les bases fortes

I.1. Protocoles généraux (tableau 1)

I.1. Métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par LTMP et par LDA

I.1.1. Technique de piégeage externe par D₂O

Le *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, *n* équiv.) est ajouté à une solution d'amine (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine ou isopropylamine ; *n* équiv.) dans du THF anhydre (20 mL), à 0 °C et sous argon. Après 30 minutes à 0 °C, le mélange réactionnel est refroidi à T °C et une solution d'acide 3-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Après t (h), l'électrophile (5-6 équiv. dans 3-5 mL de THF anhydre) est additionné à la même température. Après 1 h à T °C, le mélange réactionnel est hydrolysé à T °C ou à température ambiante (30 mL d'eau distillée). La phase aqueuse est séparée et lavée deux fois avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL). La phase aqueuse est ensuite acidifiée jusqu'à pH 1-2 par une solution d'HCl 2N puis, est extraite 3 fois avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. La masse et l'analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel permettent de déterminer la conversion en produit deutéré (cf. partie I.5).

I.1.2. Technique de piégeage *in situ* par TMSCl

À une solution de LTMP préparée comme ci-dessus (*n* équiv.), à -78 °C, sont ajoutés successivement du TMSCl (*n* équiv.) et l'acide 3-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) en solution dans 3 mL de THF anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante pendant 4 h. Il est alors hydrolysé par de l'eau distillée (20 mL) et par une solution de NaOH 1N jusqu'à pH = 9-10. Les deux phases sont séparées. Ensuite, le traitement de la phase aqueuse est identique à celui décrit pour la technique de piégeage externe. L'acide silylé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un rendement isolé décrit entre parenthèses.

I.2. Métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par des alkyllithiens

À une solution de base (*s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi, *n*-BuLi/TMEDA, 2,2 équiv.) dans du THF anhydre (12 mL), à T °C, est ajoutée goutte à goutte une solution d'acide 3-méthoxybenzoïque (0,76 g, 5 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF. Après t (h) à T °C, le mélange réactionnel est piégé par de l'iodométhane (1,25 mL, 20 mmol, 4 équiv.). Après 30 minutes à T °C, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour fournir les cétones 26 et 27. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution d'HCl 2N et extraite trois fois avec l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite pour conduire aux produits alkylés 2Me-3, 4Me-3 et 6Me-3. L'analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel et sa masse permettent de déterminer la conversion en produits finaux.

Le dérivé 2Me-3 synthétisé par cette voie est isolé par recristallisation (*n*-heptane/ acétate d'éthyle).

Les isomères 4Me-3 et 6Me-3 n'ont pas pu être isolés. Il n'a également pas été possible de séparer les esters méthyliques correspondants.¹⁹⁹ L'identification de ces composés a été faite par comparaison du spectre RMN ¹H du brut réactionnel avec ceux des isomères purs 4Me-3 et 6Me-3 obtenus par des voies de synthèse alternatives (métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par LiCKOR puis piégeage par MeI pour fournir le dérivé 4Me-3. La métallation de l'acide 2-triméthylsilyl-3-méthoxybenzoïque par *s*-BuLi/TMEDA, suivie du piégeage par MeI puis désilylation par HCl 6M donne l'isomère 6Me-3).

I.3. Métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par LiCKOR

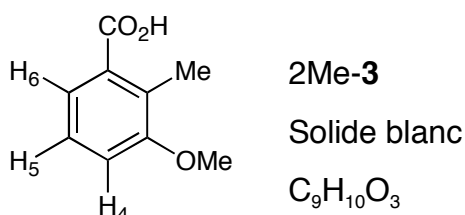
À une solution de *t*-BuOK (n équiv.) dans du THF anhydre (30 mL), à -78°C, est additionnée une solution d'acide 3-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF, puis du *n*-BuLi (1,6 M dans du cyclohexane, n équiv.). Après t h à -78°C, l'iodométhane (6-10 équiv.) est ajouté au mélange réactionnel. Ce dernier est agité à T °C pendant 1 h avant d'être laissé remonter à température ambiante et

¹⁹⁹ Mode opératoire de l'estérification : A une solution du mélange des isomères 2Me-3, 4Me-3 et 6Me-3 (12 mmol), dans 50 mL de méthanol, sont ajoutés de l'acide paratoluènesulfonique (75 mg) et 2 gouttes d'acide sulfurique concentré. Le mélange est porté à reflux pendant 4 h. Après refroidissement à température ambiante, le méthanol est évaporé. Le brut réactionnel est dissous dans l'éther diéthylique et lavé par une solution de NaOH 1N. La phase organique est ensuite séchée puis concentrée sous la pression réduite. Les esters obtenus possèdent des R_f très proches, il n'a pas été possible de les séparer par chromatographie sur une colonne de gel de silice.

hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). La phase aqueuse est lavée deux fois avec de l'éther diéthylique, acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'à pH = 1-2, puis extraite avec de l'éther diéthylique. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu contient majoritairement l'isomère 4Me-3 en mélange avec les isomères 2Me-3 et 6Me-3. La masse du brut réactionnel et l'analyse du spectre RMN ¹H permettent de déterminer la conversion pour différents isomères. Le composé 4Me-3 est isolé par recristallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle).

I.2. Description des dérivés méthylés et silylés de l'acide 3-méthoxybenzoïque

I.2.1. Acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-3)



L'électrophile utilisé est l'iodométhane (MeI).

Rendement isolé : 50 % (purification par chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20, R_f = 0.29).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.52 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.04 (d, J_{H4H5} = 8.4 Hz, 1H, H₄), 7.24 (dd, J_{H5H4} = 8.4 Hz, J_{H5H6} = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.60 (d, J_{H6H5} = 7.8 Hz, 1H, H₆).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13.3 ; 56.3 ; 114.7 ; 123.3 ; 126.5 ; 130.2 ; 130.6 ; 158.5 ; 174.3.

Pf = 145 - 146 °C (Lit.²⁰⁰ 146.5 – 149.0 °C).

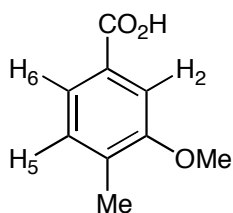
Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2646 ; 1682 ; 1583 ; 1462 ; 1273.

Analyse élémentaire pour C₉H₁₀O₃ :

Calc.	%	:	C	65.05	H	6.07
Trouvé	%	:	C	65.01	H	6.01

²⁰⁰ Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, A. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042.

I.2.2. Acide 3-méthoxy-4-méthylbenzoïque (4Me-3)



4Me-3
Solide blanc
C₉H₁₀O₃

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.22 (d, J_{H₅H₆} = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.54 (s, 1H, H₂), 7.66 (d, J_{H₆H₅} = 7.8 Hz, 1H, H₆).

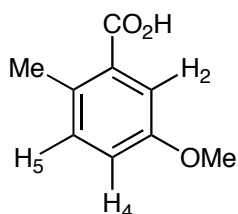
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 16.5 ; 55.6 ; 110.7 ; 121.9 ; 130.0 ; 130.1 ; 130.7 ; 157.4 ; 167.6.

Pf = 210 - 213 °C (Lit.²⁰¹ 212 - 214°C).

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2960 ; 1673 ; 1609 ; 1507 ; 1462 ; 1273.

SMHR : M⁺. (C₉H₁₀O₃), masse théorique : 166.0630 uma, masse trouvée : 166.0631 uma.

I.2.3. Acide 3-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-3)



6Me-3
Solide blanc
C₉H₁₀O₃

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.02 (dd, J_{H₄H₅} = 8.4 Hz, J_{H₄H₂} = 2.9 Hz, 1H, H₄), 7.16 (d, J_{H₅H₄} = 8.4 Hz, 1H, H₅), 7.58 (d, J_{H₂H₄} = 2.9 Hz, 1H, H₂).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 20.6 ; 55,6 ; 115.2 ; 117.9 ; 121.9 ; 131.0 ; 132.7 ; 157.4 ; 168.9.

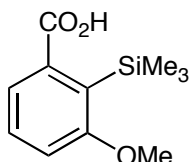
²⁰¹ Box, V. G. S. ; Yiannikouros, G.P. *Heterocycles* **1990**, *31*, 971.

Pf = 151 – 152 °C (lit.²⁰² 151 - 151.5 °C).

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2945 ; 1680 ; 1567 ; 1417 ; 1236.

SMHR : M⁺. (C₉H₁₀O₃), théorique : 166.0630 uma, trouvé : 166.0628 uma.

I.2.4. Acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (28)



2Si-3
Solide blanc
C₁₁H₁₆O₃Si

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl). la réaction de l'acide **3** avec la base LTMP (3 équiv.) et le TMSCl (3,5 équiv.), selon la technique de piégeage *in situ*, conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate éther diéthylique = 90/10, R_f = 0.2), au composé **28** avec 75 % de rendement (entrée 9, tableau 1).

Le produit **28** peut également être préparé suivant la technique de piégeage externe : la métallation de l'acide **3** par *s*-BuLi/TMEDA, suivie du piégeage externe par 4 équivalents de TMSCl, conduit au composé **28** avec 57 % de rendement après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/éther diéthylique = 90/10).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.35 – 7.64 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.6 ; 54.1 ; 112.1 ; 120.1 ; 126.9 ; 129.0 ; 137.9 ; 163.7 ; 175.1.

Pf = 91 – 92 °C

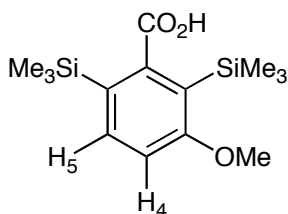
Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2959 ; 2560 ; 1673 ; 1462 ; 1272.

²⁰² a) Newman, M. S. ; Bayerlein, F. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (10), 2804.
b) Roberts, J. D. ; Yancey, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1011.

Analyse élémentaire pour C₁₁H₁₆O₃Si :

Calc.	%	:	C	58.89	H	7.19
Trouvé	%	:	C	58.91	H	7.17

I.3.5. Acide 2,6-di(triméthylsilyl)-3-méthoxybenzoïque (29)



29
Solide jaune clair
C₁₄H₂₄Si₂O₃

L'acide 2,6-di(triméthylsilyl)-3-méthoxybenzoïque (**29**) est le produit secondaire présenté à l'entrée 9, tableau 1. Ce composé est également synthétisé par la réaction suivante :

À une solution de LTMP (15 mmol, 5 équiv.) dans du THF (20 mL) à 0 °C sont additionnés successivement l'acide 3-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans du THF (5 mL) et le chlorotriméthylsilane (2,17 mL, 16,5 mmol, 5,5 équiv.). Après 2 h à 0 °C, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et hydrolysé par de l'eau distillée (20 mL) et par une solution de NaOH 1M (jusqu'à pH = 10). La phase aqueuse est alors lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2M (jusqu'au pH = 1-2) et extraite par de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'acide **29** est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acetate d'éthyle = 90/10, R_f = 0.29) avec 51 % de rendement (entrée 10, tableau 1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.31 (s, 9H, Si (CH₃)₃), 0.33 (s, 9H, Si (CH₃)₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.91 (d, J_{H₄H₅} = 8.4 Hz, 1H, H₄), 7.58 (d, J_{H₅H₄} = 8.4 Hz, 1H, H₅).

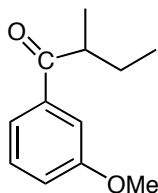
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.5 ; 1.3 ; 55.2 ; 111.0 ; 126.1 ; 128.8 ; 137.7 ; 145.1 ; 165.3 ; 178.0.

Pf = 142 – 144 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2940 ; 1679 ; 1487 ; 1464 ; 1296.

I.3. Autres produits isolés dans les différentes réactions

I.3.1. 2-méthyl-1-(3-méthoxyphényl)-butanone (26)



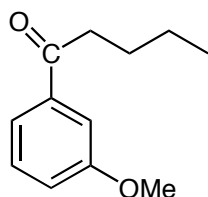
26
Huile orange claire
 $C_{12}H_{16}O_2$

Rendement isolé : 34 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.50 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.84 (m, 1H, CH_2CH_3), 3.38 (m, 1H, $CHCO$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 7.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H arom.), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.51 (s, 1H, H arom.), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 12.1 ; 17.2 ; 31.3 ; 42.7 ; 55.8 ; 113.1 ; 119.5 ; 121.1 ; 129.9 ; 138.6 ; 160.2 ; 204.7.

I.3.2. 1-(3-méthoxyphényl)-2-pentan-1-one (27)



27
Huile incolore
 $C_{12}H_{16}O_2$

Rendement isolé : 35 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.31 - 1.50 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.64 - 1.79 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.95 (m, 2H, CH_2CO), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 7.09 (ddd, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.65$ Hz, $J = 1.01$ Hz, 1H, H arom.), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.48 - 7.56 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 13.9 ; 22.4 ; 26.5 ; 38.4 ; 55.3 ; 112.3 ; 119.2 ; 120.6 ; 129.5 ; 138.4 ; 159.8 ; 200.2.

I.4. Preuves spectroscopiques complémentaires des structures des dérivés méthylés et silylés de l'acide 3-méthoxybenzoïque

Les analyses des spectres RMN ^1H et la mesure des effets NOE nous ont permis de confirmer la structure des produits méthylés 2Me-3, 4Me-3, 6Me-3 ainsi que du dérivé silylé 29.

Ainsi le spectre RMN ^1H du composé 2Me-3 présente des signaux à 2.5 ppm et 3.87 ppm correspondant aux substituants méthyle et méthoxy. Au niveau des protons aromatiques, on observe la présence de deux doublets à 7.04 ppm ($J = 8.4$ Hz) et 7.60 ppm ($J = 7.8$ Hz) ainsi que d'un doublet dédoublé à 7.24 ppm ($J = 8.4$ Hz et $J = 7.8$ Hz). Or pour les systèmes aromatiques, des constantes de couplage de l'ordre de 8 Hz sont caractéristiques d'un couplage entre deux protons aromatiques en positions adjacentes sur le cycle benzénique. Les valeurs des constantes de couplage mesurées pour le composé 2Me-3 révèlent donc pour cette molécule la présence sur trois positions contiguës du noyau aromatique de protons. Ceci prouve la structure de l'acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque (figure 1).

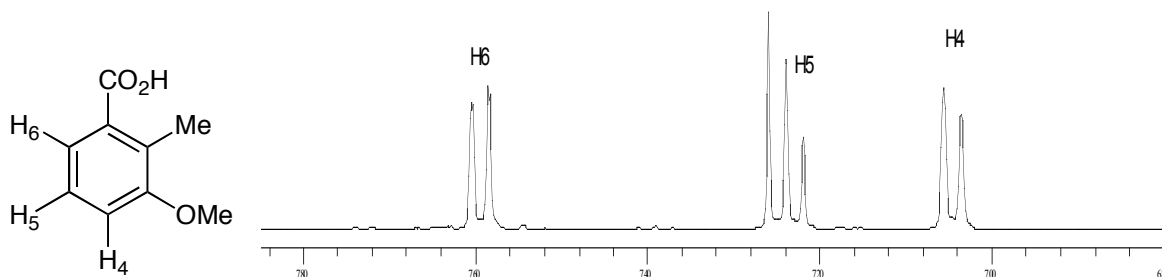


Figure 1

Le spectre RMN ^1H du composé 4Me-3 montre, outre la présence de substituant méthyle et méthoxy, l'existence d'un singulet à 7.58 ppm et de deux doublets à 7.22 ppm ($J = 7.8$ Hz) et 7.66 ppm ($J = 7.8$ Hz). L'existence du singulet à 7.54 ppm peut s'expliquer par la présence en position C_2 , adjacente aux groupements carbonyle et méthoxy, d'un proton alors que le couplage de 7.8 Hz observé correspond à la présence de deux protons en position adjacente sur le noyau benzénique. Les effets NOE observés sont compatibles avec la structure de l'acide 3-méthoxy-4-méthylbenzoïque. En effet, la saturation des protons du méthoxy (3.87 ppm) produit une exaltation de 13.9 % pour le proton H_2 . D'ailleurs, l'irradiation de H_5 produit l'exaltation des signaux du proton H_6 (9,5 %) et du méthyle (4,3 %) (figure 2).

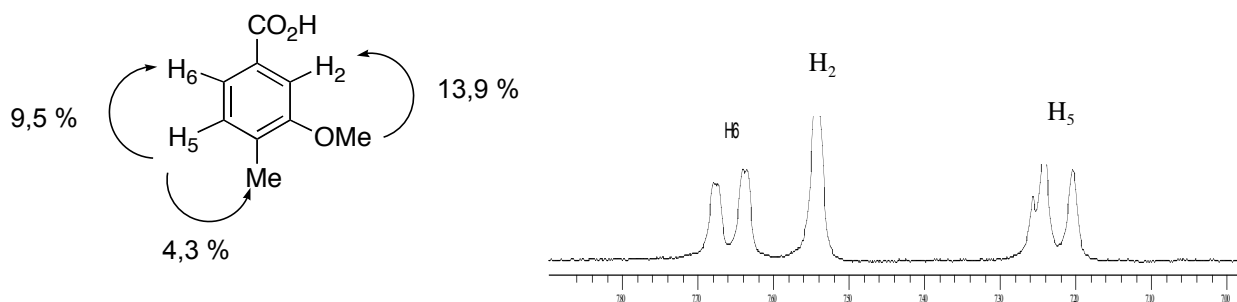


Figure 2

Pour le composé 6Me-3, l'existence d'un doublet à 7.58 ppm ($J = 2.9$ Hz, constante de couplage compatible avec un couplage en 4J sur un noyau aromatique), confirme la présence en position C₂, adjacente aux groupements carbonyle et méthoxy, d'un proton alors que le doublet dédoublé à 7.02 ppm ($J = 8.4$ Hz et $J = 2.9$ Hz) et le doublet à 7.16 ppm ($J = 8.4$ Hz) sont caractéristiques de la présence de deux protons en position adjacente sur le noyau benzénique (figure 3). De plus, la position du groupement méthyle sur le noyau aromatique a été déterminée par mesure d'effets NOE. Ainsi, la saturation des protons du méthoxy produit une exaltation de 3,3 % pour le proton H₂ et de 2,3 % pour le proton à 7.02 ppm. Ceci montre la présence de deux protons en ortho du méthoxy et confirme que 6Me-3 correspond à l'acide 3-méthoxy-6-méthylbenzoïque.

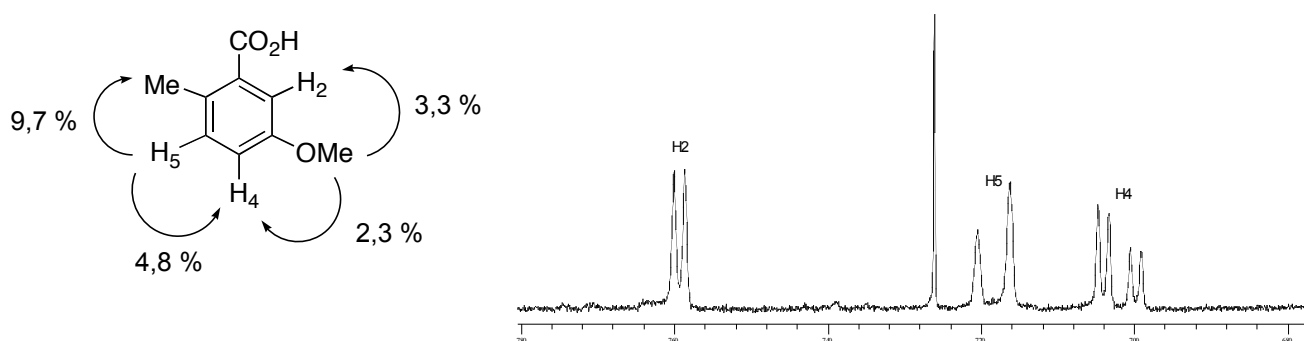


Figure 3

La structure du composé **29** est déterminée grâce à l'analyse de spectre RMN ¹H et l'expérience de NOE. Ainsi, spectre RMN ¹H montre la présence de deux doublets à 6.91 et 7.58 ppm ($J = 8.4$ Hz). Pour ce composé, la mesure des effets

NOE est en accord avec la structure de l'acide 2,6-ditriméthylsilyl-3-méthoxybenzoïque. En effet, la saturation de H₄ produit une exaltation de 10.5% pour OMe et de 11.2% pour H₅ (figure 4)

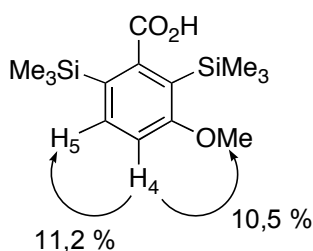


Figure 4

I.5. Détermination de la composition des bruts réactionnels et des conversions

I.5.1. Composition des bruts réactionnels

Détermination de la composition du brut réactionnel lors du piégeage par D₂O.

Lorsque l'électrophile utilisé est D₂O, le brut réactionnel peut contenir l'acide de départ et les acides méthoxybenzoïque deutériés en position C₂, C₄ et C₆.

Le taux de deutérioration est évalué par RMN ¹H. En effet, l'introduction du deutérium est constaté par une diminution de l'intégration des pics représentant H₂, H₄ ou H₆, l'intégration du singulet à 3.87 ppm (signal du méthoxy) sert de référence et correspond à 3 protons. Le pourcentage des différents composés présents dans le brut réactionnel peut être déterminé par mesure des intégrations à partir du spectre RMN ¹H du brut réactionnel à l'aide des équations :

$$\% \text{ 2D-3} = 100 - (\text{H}_2 \text{ résiduel} / (1/3 \text{ OMe})) \times 100$$

$$\% \text{ 4D-3} = 100 - (\text{H}_4 \text{ résiduel} / (1/3 \text{ OMe})) \times 100$$

$$\% \text{ 6D-3} = 100 - (\text{H}_6 \text{ résiduel} / (1/3 \text{ OMe})) \times 100$$

où H₂, H₄ et H₆ résiduel désignent les intégrations des signaux aromatiques H₂, H₄ et H₆ et OMe correspond à la quantité de protons de type méthoxy des composés deutériés et de départ.

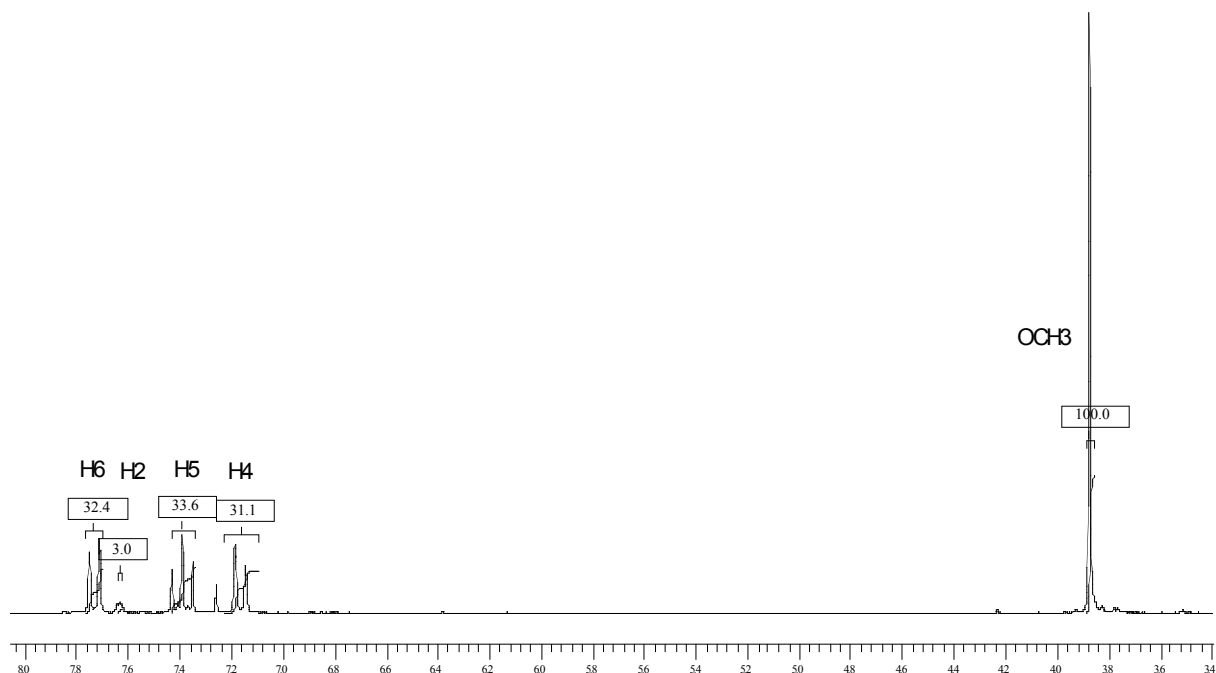


Figure 5

Ainsi le spectre RMN ¹H présenté à la figure 5 conduit à la composition suivante :

$$\% \text{ 2D-3} = 100 - (3/(100/3) \times 100 = 90 \%$$

$$\% \text{ 4D-3} \approx \% \text{ 5D-3} \approx \% \text{ 6D-3} \approx 0 \%$$

Détermination de la composition du brut réactionnel lors du piégeage par Mel

Lorsque le milieu réactionnel est piégé par Mel, le brut réactionnel peut contenir les acides **3**, 2Me-**3**, 4Me-**3** et 6Me-**3**. La détermination de la composition de ce brut est de nouveau réalisée grâce à l'analyse de son spectre RMN ¹H :

$$\% \text{ 2Me-3} = (\text{CH}_3 \text{ de 2Me-3/OMe}) \times 100$$

$$\% \text{ 4Me-3} = (\text{CH}_3 \text{ de 4Me-3/OMe}) \times 100$$

$$\% \text{ 6Me-3} = (\text{CH}_3 \text{ de 6Me-3} / \text{OMe}) \times 100$$

Où CH_3 de 2Me-3, CH_3 de 4Me-3 et CH_3 de 6Me-3 désignent respectivement les intégrations des signaux méthyles pour les composés 2Me-3 (à 2.52 ppm), 4Me-3 (à 2.27 ppm) et 6Me-3 (à 2.59 ppm) alors que OMe représente la quantité des protons du méthoxy des composés méthylés et de départ (figure 6).

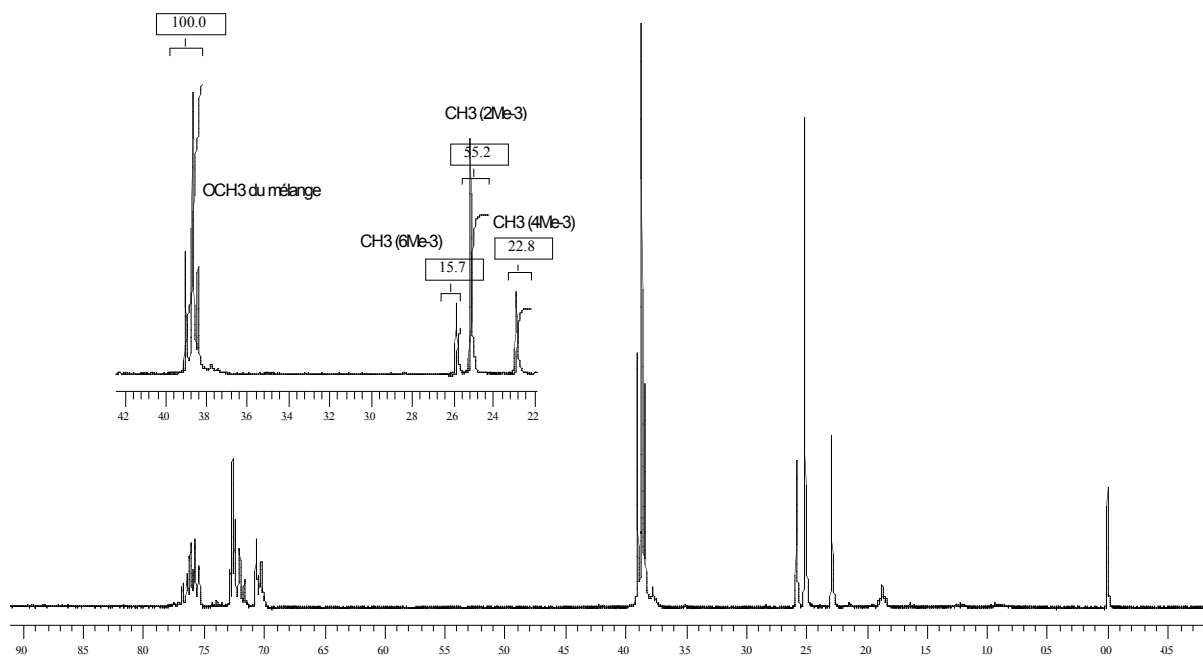


Figure 6

Ainsi le spectre RMN ^1H présenté à la figure 6 conduit à la composition suivante :

$$\% \text{ 2Me-3} = (55/100) \times 100 = 55 \%$$

$$\% \text{ 4Me-3} = (23/100) \times 100 = 23 \%$$

$$\% \text{ 6Me-3} = (16/100) \times 100 = 16 \%$$

$$\% \mathbf{3} = 100 - (55 + 23 + 16) = 6 \%$$

I.5.2. Calcul des conversions

Lors du piégeage par D_2O , la conversion en produit deutérié Y est calculée par la relation suivante :

Conversion en Y (%) = $100 \times (\text{pourcentage de Y dans le brut} \times \text{masse du brut réactionnel}) / \text{masse théorique attendue}$.

Lors du piégeage par MeI, la conversion du produit méthylé Z est calculée par la relation suivante :

$$\text{Conversion en Z (\%)} = 100 \times (\text{pourcentage molaire de Z dans le brut} \times n_1) / n$$

Où n étant le nombre de moles utilisées de l'acide de départ et n_1 le nombre de moles du brut réactionnel. La valeur n_1 est calculée par l'équation : $n_1 = \text{masse du brut} / [(\% \text{ molaire de } \mathbf{3} \text{ dans le brut} \times 152) + (\% \text{ molaire des produits méthylés dans le brut} \times 166)]$

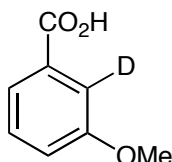
II. Synthèse des acides 3-méthoxybenzoïques 2-substitués (2E-3)

Mode opératoire général (Tableau 3)

À une solution de *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 9,4 mL, 15 mmol, 5 équiv.) dans du THF anhydre (20 mL) à 0 °C est ajoutée sous argon la TMP (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine) (2,5 mL, 15 mmol, 5 équiv.). Après 30 minutes à 0 °C, l'acide 3-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 2h à 0°C puis, l'électrophile (D₂O ou MeI, EtI, C₂Cl₆, C₂Br₂Cl₄, I₂, Me₂S₂, TMSCl, PhCHO, DMF) (16,5 mmol, 6 équiv. (10 équiv. pour MeI)) dans 3-5 mL de THF est ajouté en maintenant la température à 0 °C. Après 30 minutes supplémentaires d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est porté à T °C (40 °C pour MeI et 65 °C pour les autres électrophiles) pendant 2h puis hydrolysé par 30 mL d'eau distillée à température ambiante. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL) avant d'être acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'à pH = 1 et extraite par de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. L'acide brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

II.1. Description des acides 3-méthoxy-benzoïques 2-substitués

II.1.1. Acide 2-deutéro-3-méthoxybenzoïque (2D-3)



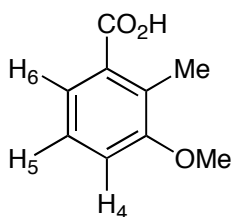
2D-3
Solide blanc
Formule : C₈H₇DO₃

L'électrophile utilisé est l'oxyde de deutérium (D₂O).

Conversion : 92 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H arom.), 7.41 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.).

II.1.2. Acide 3-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-3)



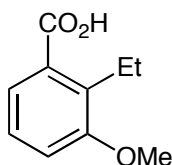
2Me-3
Solide blanc
C₉H₁₀O₃

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rendement isolé : 50 % (purification par chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20, R_f = 0.29).

Ce composé est décrit p. 86 (partie I.2.1)

II.1.3. Acide 2-éthyl-3-méthoxybenzoïque (2Et-3)



2Et-3
Solide blanc
C₁₀H₁₂O₃

L'électrophile utilisé est l'iodoéthane (EtI).

Rendement isolé : 7 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20, $R_f = 0.30$).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ²⁰³ : 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.01 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H arom.), 7.20 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, H arom.), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H arom.).

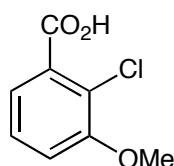
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 15.0 ; 20.6 ; 56.3 ; 114.9 ; 123.4 ; 126.7 ; 130.3 ; 136.0 ; 158.3 ; 174.5.

Principales bandes d'absorption IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2961 ; 1683 ; 1597 ; 1456 ; 1287.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

Calc.	%	:	C	66.65	H	6.71
Trouvé	%	:	C	66.61	H	6.71

II.1.4. Acide 2-chloro-3-méthoxybenzoïque (2Cl-3)



2Cl-3
Solide blanc
 $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_3$

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane (C_2Cl_6).

Rendement isolé : 47 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20, $R_f = 0.13$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.95 (s, 3H, OCH_3), 7.13 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.32 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, H arom.), 7.56 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 56.4 ; 114.6 ; 119.3 ; 121.2 ; 127.7 ; 133.8 ; 150.0 ; 167.1.

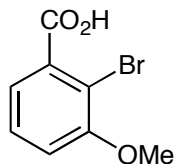
Pf = 160 – 161 °C.

Principales bandes d'absorption IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2938 ; 1679 ; 1574 ; 1448 ; 807.

²⁰³ Meyers, A.I. ; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(25), 7383.

SMHR : M⁺. (C₈H₇O₃ ³⁵Cl), masse théorique : 186.0083 uma, masse trouvée: 186.0076 uma.

II.1.5. Acide 2-bromo-3-méthoxybenzoïque (2Br-3)



2Br-3
Solide brun clair
C₈H₇BrO₃

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane (C₂Br₂Cl₄).

Rendement isolé : 60 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle = 80/20, R_f = 0.15)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.98 (s, 3H, OCH₃), 7.07 (dd, J=7.8 Hz, J= 1.5 Hz, 1H, H arom.), 7.38 (t, J= 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.52 (dd, J= 7.8 Hz, J= 1.5 Hz, 1H, A arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 56.7 ; 109.1 ; 114.4 ; 121.4 ; 129.0 ; 137.0 ; 156.1 ; 168.3.

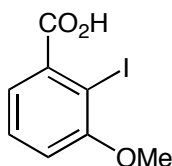
Pf = 154 – 155 °C (lit.²⁰⁴ 155 - 156 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2941 ; 1680 ; 1570 ; 1470 ; 1266.

Analyse élémentaire pour C₈H₇BrO₃ :

Calc.	%	:	C	41.59	H	3.05
Trouvé	%	:	C	41.56	H	3.11

II.1.6. Acide 2-iodo-3-méthoxybenzoïque (2I-3)



2I-3
Solide jaune orangé
C₈H₇IO₃

²⁰⁴ Huszthy, P. ; Kontos, Z. ; Vermes, B. ; Aron Pintes, A. *Tetrahedron*, **2001**, *23*, 4967.

L'électrophile utilisé est l'iode (I_2).

Rendement isolé : 53 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20, $R_f = 0.12$).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.94 (s, 3H, OCH_3), 6.99 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H arom.), 7.49 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.).

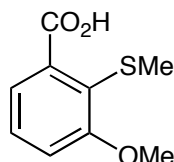
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 56.9 ; 87.5 ; 114.1 ; 123.6 ; 129.3 ; 136.7 ; 158.9 ; 172.5.

Pf = 145 – 146 ° C (Lit. ²⁰⁵ 148 – 149 ° C).

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2927 ; 1738 ; 1609 ; 1493 ; 1263.

SMHR : M^+ . ($C_8H_7IO_3$), masse théorique : 277.9440 uma, masse trouvée: 277.9445 uma.

II.1.7. Acide 3-méthoxy-2-thiométhylbenzoïque (2SMe-3)



2SMe-3
Solide blanc
 $C_9H_{10}O_3S$

L'électrophile utilisé est le diméthyldisulfure (Me_2S_2).

Rendement isolé : 46 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 60/40, $R_f = 0.39$)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.44 (s, 3H, SCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 7.09 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H, H arom.), 7.40 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, H arom.), 7.65 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 19.2 ; 56.7 ; 114.7 ; 122.9 ; 123.9 ; 129.8 ; 136.3 ; 160.5 ; 171.8.

Pf : 132 – 134 °C.

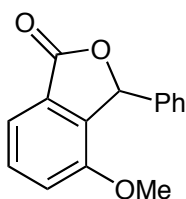
²⁰⁵ Stanley, W. M. ; McMahon, E. ; Roger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 706.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2926 ; 1739 ; 1609 ; 1494 ; 1263 ; 810.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$:

Calc.	%	:	C	54.53	H	5.08
Trouvé	%	:	C	54.28	H	5.13

II.1.8. 4-méthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3*H*)-one (2CHPh-3)



2CHPh-3
Solide blanc
 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde.

Rendement isolé : 65 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle = 60/40, $R_f = 0.59$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.74 (s, 3H, OCH_3), 6.40 (s, 1H, CHPh), 7.07 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.25-7.28 (m, 2H, H arom.), 7.50-7.56 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 55.6 ; 81.7 ; 115.6 ; 117.1 ; 127.1 ; 128.8 ; 129.0 ; 131.4 ; 135.7 ; 137.2 ; 154.6 ; 170.5.

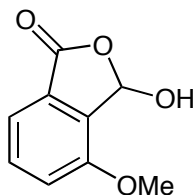
Pf = 147–148 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2926, 1739, 1609.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

Calc.	%	:	C	74.99	H	5.03
Trouvé	%	:	C	74.56	H	5.05

II.1.9. 3-hydroxy-4-méthoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one (2CHOH-3)



2CHOH-3
Solide blanc
C₉H₈O₄

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

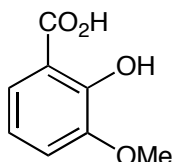
Rendement isolé : 27 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 60/40, R_f = 0.24).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.96 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (s, 1H, CHOH), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H arom.), 7.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H arom.), 7.57 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 56.2 ; 97.5 ; 116.4 ; 117.3 ; 128.7 ; 133.0 ; 134.5 ; 155.5 ; 168.8.

Pf = 154-155 °C (lit.²⁰⁶ 156–157 °C)

II.1.10. Acide 2-hydroxy-3-méthoxybenzoïque (2OH-3)



2OH-3
Solide blanc
C₈H₈O₄

L'électrophile utilisé est O₂ (à l'issue de la métallation, du dioxygène est mis à barboter dans le milieu réactionnel).

Rendement isolé : 54 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20).

Le produit 2OH-3 est également le produit principal lors de l'essai suivant :

À une solution de LTMP (15 mmol, 5 équiv.) dans du THF (20 mL) est ajoutée une solution d'acide 3-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans du THF anhydre (5 mL). Après 2 h à 0 °C, le mélange est porté à reflux pendant 1h, puis refroidi à température ambiante pendant 2h avant d'être hydrolysé par de l'eau

²⁰⁶ Brimble, M. A. ; Caprio, V. ; Johnston, A. D. ; Sidford, M. *Synthesis*, **2001**, 6, 855.

distillée (30 mL) La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2M (pH = 1-2) et extraite par de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'acide 2OH-3 est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acetate d'éthyle) avec un rendement de 37%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.93 (s, 3H, OCH₃), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H arom.), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H arom.), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H arom.).

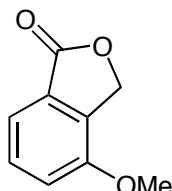
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 56.3 ; 111.8 ; 117.5 ; 118.9 ; 122.0 ; 148.5 ; 152.5 ; 174.5.

Pf = 150 – 152 °C (Lit.²⁰⁷ 150–152 °C).

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 3018 ; 2866 ; 1618 ; 1455 ; 1254.

II.2. Sous-produit isolé

II.2.1. 4-méthoxy-isobenzofuran-1(3*H*)-one (46)



2CH₂-3
Solide blanc
C₉H₈O₃

Rendement isolé : 20 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle = 60/40, R_f = 0.50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.92 (s, 3H, OCH₃), 5.27 (s, 2H, CH₂O), 7.11 (m, 1H, Ar), 7.25-7.28 (m, 2H, H arom.), 7.49-7.50 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 56.0 ; 68.6 ; 115.2 ; 117.6 ; 127.7 ; 131.2 ; 135.3 ; 154.6 ; 171.6.

Pf = 121–122 °C (Lit.²⁰⁸ 122-124 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2948 ; 1758 ; 1494 ; 1277.

²⁰⁷ Produit commercial, numéro de CAS : [877-22-5]

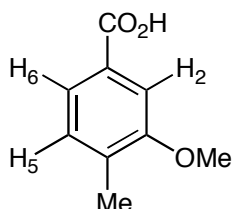
²⁰⁸ Narasimhan, N. S. ; Kusurka, S. S. *Indian J. Chem.* **1983**, *22B*, 349.

III. Synthèse des dérivés 4-substitués de l'acide 3-méthoxybenzoïque (4E-3)

Mode opératoire général (Tableau 4)

À une solution de *t*-BuOK (1,34 g, 12 mmol, 4 équiv.) dans du THF anhydre (30 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté goutte à goutte successivement du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane ; 7,5 mL, 12 mmol, 4 équiv.) puis l'acide 3-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans du THF anhydre (5 mL). La température est laissée remonter pendant 2 heures de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis, l'électrophile (6 équiv.) en solution dans du THF anhydre (5 mL) est ajouté à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 1 h d'agitation supplémentaire à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et hydrolysé (30 mL d'eau distillée). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2 N jusqu'à pH = 1 – 2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis évaporée sous pression réduite. L'acide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

III.1. Acide 3-méthoxy-4-méthylbenzoïque (4Me-3)



4Me-3
Solide blanc
 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rendement isolé : 59 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle)

Les descriptions des RMN ^1H et ^{13}C sont décrites précédemment (cf. partie xx)

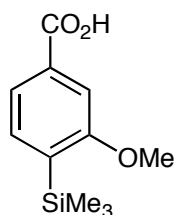
Pf = $210 - 213\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit.²⁰⁹ $212 - 214\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Principales bandes d'absorption IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$) : 2960 ; 1673 ; 1507 ; 1462 ; 1273.

SMHR : M^+ . ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$), masse théorique : 166.0630 uma, masse trouvée : 166.0631 uma.

²⁰⁹ a) Sinha, S. ; Mandal, B. ; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3158. b) Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J. -L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1270. c) Box, V. G. S. ; Yiannikouros, G.P. *Heterocycles* **1990**, 31, 971.

III.2. Acide 3-méthoxy-4-triméthylsilylbenzoïque (4Si-3)



4Si-3
Solide jaune clair
 $C_{11}H_{16}O_3Si$

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle.

Rendement isolé : 40 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle).

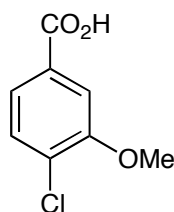
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.29 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H arom.), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.70 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : -1.1 ; 55.3 ; 110.2 ; 122.4 ; 131.5 ; 135.0 ; 135.8 ; 164.4 ; 172.6.

Pf = 166 – 168 °C.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2952 ; 1608 ; 1507 ; 1462 ; 1454 ; 1302.

III.3. Acide 4-chloro-3-méthoxybenzoïque (4Cl-3)



4Cl-3
Solide brun
 $C_8H_7ClO_3$

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane.

Rendement isolé : 39 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.98 (s, 3H, OCH_3), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.62 (s, 1H, H arom.), 7.69 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.).

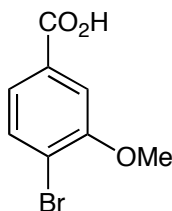
RMN ^{13}C (50 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 56.1 ; 112.7 ; 122.3 ; 125.9 ; 129.9 ; 130.9 ; 154.4 ; 166.5.

Pf = 210–212 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2975 ; 1678 ; 1578 ; 1294 ; 1250.

SMHR : M^+ . ($\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_3$), masse théorique : 186.0083 uma, masse trouvée : 186.0079 uma.

III.4. Acide 4-bromo-3-méthoxybenzoïque (4Br-3)



4Br-3
Solide blanc
 $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3$

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

Rendement isolé : 45 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.99 (s, 3H, OCH_3), 7.64 (s, 1H, H arom.), 7.67-7.68 (m, 2H, H arom.).

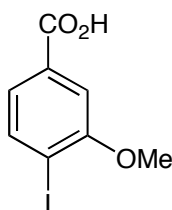
RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 56.1 ; 112.5 ; 116.0 ; 122.3 ; 130.9 ; 132.1 ; 155.4 ; 166.6.

Pf = 212–213°C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2970 ; 1679 ; 1570 ; 1292 ; 1249.

SMHR : M^+ . ($\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3$), masse théorique : 229.9578 uma, masse trouvée : 229.9590 uma.

III.5. Acide 4-iodo-3-méthoxybenzoïque (4I-3)



4I-3
Solide blanc
 $\text{C}_8\text{H}_7\text{IO}_3$

L'électrophile utilisé est l'iode.

Rendement isolé : 20 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle).

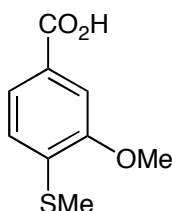
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.04 (s, 3H, OCH₃), 7.45 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.), 7.57 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 56.4 ; 92.6 ; 111.2 ; 123.2 ; 132.5 ; 139.3 ; 157.9 ; 166.8.

Pf = 210 – 212 °C.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2960 ; 1673 ; 1608 ; 1507 ; 1461 ; 1272.

III.6. Acide 3-méthoxy-4-thiométhylbenzoïque (4SMe-3)



4SMe-3
Solide jaune clair
Formule: C₉H₁₀O₃S

L'électrophile utilisé est le diméthyldisulfure.

Rendement isolé : 51 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.48 (s, 3H, SCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H arom.), 7.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.), 7.75 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.).

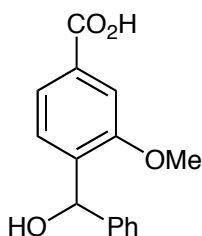
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 19.2 ; 56.7 ; 114.7 ; 122.9 ; 123.9 ; 129.8 ; 136.3 ; 160.5 ; 171.8.

Pf = 186 – 187 °C.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2970 ; 1674 ; 1592 ; 1487 ; 1454 ; 1296.

SMHR : M⁺. (C₉H₁₀O₃S), masse théorique : 198.0351 uma, masse trouvée : 198.0361 uma.

III.6. Acide 4-(hydroxy(phényl)méthyl)-3-méthoxybenzoïque (4CHPh-3)



4CHPh-3
Solide jaune clair
C₁₅H₁₄O₄

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde.

Rendement isolé : 54 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 60/40, R_f = 0.28).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.27-7.42 (m, 5H, H arom.), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H arom.), 7.75 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.6 Hz 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 55.5 ; 67.9 ; 110.9 ; 121.9 ; 126.4 ; 126.7 ; 128.0 ; 130.3 ; 138.6 ; 144.6 ; 155.3 ; 167.1.

Pf = 122-124 °C.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 3342, 2927, 1677.

SMHR : M⁺. (C₁₅H₁₄O₄), masse théorique : 258.0892 uma, masse trouvée : 258.0885 uma.

IV. Synthèse des acides 3-méthoxy-2-triméthylsilyl-benzoïques substitués en C₆ et 3-méthoxybenzoïques substitués en C₆.

IV.1. Mise au point de la métallation de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque - Mode opératoire général (Tableau 2).

À une solution de base (*s*-BuLi/TMEDA, *s*-BuLi ou LTMP, *n* équiv.) dans du THF anhydre (V²¹⁰ mL) à T₁ °C est ajoutée une solution d'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilyl-benzoïque (**28**) (224 mg, 1 mmol, 1 équiv.) dans 3 mL de THF. Après 2 h entre T₁ °C et T₂ °C, l'iodométhane est additionné à T₂ °C. Après 30 minutes à T₂ °C, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées

²¹⁰ V = 12 mL pour les alkylolithiens et V = 20 mL pour LTMP.

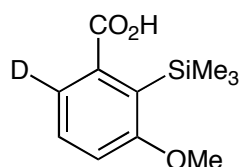
sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour déterminer la quantité de la cétone secondaire. La phase aqueuse est ensuite acidifiée progressivement par une solution d'HCl 2N jusqu'à pH = 2 et extraite trois fois avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La masse du brut réactionnel et l'analyse du spectre RMN ¹H permettent de déterminer la conversion en produit 6E-28.²¹¹

IV.2. Synthèse des acides 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque 6-substitués (6E-28)

Mode opératoire (Tableau 5) :

Dans un ballon de 25 mL contenant 5 mL de THF anhydre sous argon à -78°C sont ajoutés successivement la TMEDA (0,6 mL, 4 mmol, 4 équiv.) et le *s*-BuLi (1,3 M dans du cyclohexane, 3,1 mL, 4 mmol, 4 équiv.). Après 30 minutes de -78 °C à -65 °C, le mélange réactionnel est refroidi de nouveau à -78 °C puis, une solution d'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (**28**) (224 mg, 1 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé remonter pendant 2h de -78 °C à -30 °C puis piégé par l'électrophile (D₂O, MeI, C₂Cl₆, C₂Br₄Cl₆, I₂, Me₂S₂, TMSCl, PhCHO, DMF ; 6 équiv.) dans 5 mL de THF, à -30 °C. Après 30 minutes à -30 °C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2x20 mL) avant d'être acidifiée progressivement par une solution d'HCl 2N jusqu'à pH = 2 et extraite par de l'éther diéthylique (3x20 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'acide (6E-28) obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

IV.2.1. Acide 6-deutéro-3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (6D-28)



6D-28
Solide blanc
C₁₁H₁₅ DO₃Si

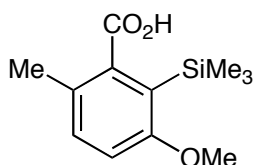
²¹¹ Pour obtenir les dérivés 6E-3, une protodésilylation des dérivés 6E-28 a été effectuée par traitement du brut réactionnel dans 5 mL d'éther diéthylique soit avec une solution de TBAF dans du THF, soit avec une solution d'HCl de différentes concentrations (2N, 4N ou 6N). Les résultats montrent que la désilylation des isomères 6E-28 marche le mieux dans les conditions HCl 6N avec une durée de 6 h à 48 h. Le taux de désilylation dans ces conditions avoisine 98 %.

L'électrophile utilisé est le dioxyde de deutérium.

Conversion : 81 %

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, Si (CH₃)₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.).

IV.2.2. Acide 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylsilylbenzoïque (6Me-28)



6Me-28
Solide blanc
C₁₂H₁₈O₃Si

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rendement isolé : 57 % (recristallisation dans *n*-heptane/acétate d'éthyle)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, Si (CH₃)₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 1H, OCH₃), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H arom.), 7.23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.7 ; 18.2 ; 54.8 ; 110.8 ; 123.9 ; 125.3 ; 131.9 ; 138.8 ; 162.1 ; 176.8.

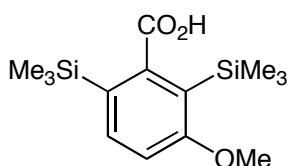
Pf = 124.5 - 125.5 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2939 ; 2571 ; 1695 ; 1423 ; 1229.

Analyse élémentaire pour C₁₂H₁₈O₃Si :

Calc.	%	:	C	60.47	H	7.61
Trouvé	%	:	C	60.74	H	7.77

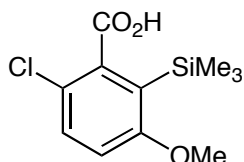
IV.2.3. Acide 3-méthoxy-2,6-di(triméthylsilyl)benzoïque (29)



29
Solide jaune-clair.
C₁₄H₂₄O₃Si₂

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle. Ce produit dont les caractérisations sont décrites dans la partie expérimentale **II.2.1**, est obtenu par cette méthode avec 34 % de rendement après purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10).

IV.2.4. Acide 6-chloro-3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (6Cl-28)



6Cl-28
Solide blanc
 $C_{11}H_{15}ClO_3Si$

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane.

Rendement isolé : 57 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10, $R_f = 0.35$).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.65 ; 55.4 ; 112.0 ; 121.6 ; 126.8 ; 131.0 ; 138.5 ; 162.8 ; 173.8.

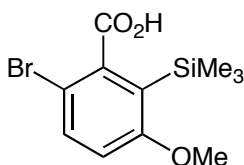
Pf = 151.5 – 153 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2976 ; 2650 ; 1693 ; 1418 ; 1242.

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{15}ClO_3Si$:

Calc.	%	:	C	51.06	H	5.84
Trouvé	%	:	C	50.54	H	5.89

IV.2.5. Acide 6-bromo-3-méthoxy-2-(triméthylsilyl)-benzoïque (6Br-28)



6Br-28
Solide blanc
 $C_{11}H_{15}BrO_3Si$

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

Rendement isolé : 66 % (recristallisation dans *n*-heptane/acétate d'éthyle).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H arom.), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.54 ; 55.3 ; 109.5 ; 112.4 ; 127.1 ; 134.2 ; 140.3 ; 163.2 ; 174.7.

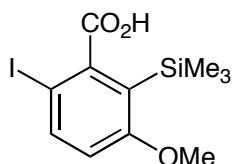
Pf = 162 – 164 °C.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2980 ; 1694 ; 1416 ; 1294.

Analyse élémentaire pour C₁₁H₁₅BrO₃Si:

Calc.	%	:	C	43.57	H	4.99
Trouvé	%	:	C	43.98	H	5.11

IV.2.6. Acide 6-iodo-3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (6I-28)



6I-28
Solide blanc
C₁₁H₁₅IO₃Si

L'électrophile utilisé est l'iode.

Rendement isolé : 53 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10, R_f = 0.25).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.32 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H arom.), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.01 ; 55.1 ; 81.1 ; 112.7 ; 121.2 ; 140.8 ; 144.4 ; 164.0 ; 175.6.

Pf = 152 - 154 °C

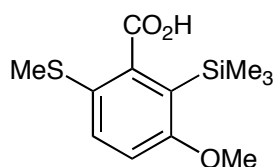
Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2966 ; 2570 ; 1687 ; 1411 ; 1239.

Analyse élémentaire pour C₁₁H₁₅IO₃Si:

Calc.	%	:	C	37.72	H	4.32
-------	---	---	---	-------	---	------

Trouvé % : C 37.91 H 4.24

IV.2.7. Acide 3-méthoxy-2-triméthylsilyl-6-thiométhylbenzoïque (6SMe-28)



6SMe-28
Solide brun clair
 $C_{12}H_{18}O_3SSi$

L'électrophile utilisé est le diméthylsulfure.

Rendement isolé : 61 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, Si (CH_3)₃), 2.41 (s, 1H, SCH_3), 3.81 (s, 1H, OCH_3), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H arom.), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H arom.).

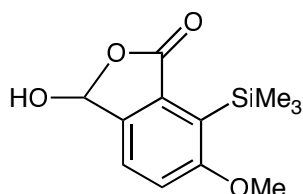
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.87 ; 20.2 ; 54.9 ; 110.7 ; 123.7 ; 124.6 ; 135.2 ; 145.0 ; 163.6 ; 174.2.

Pf = 152 –154 °C

SMHR : M^+ . ($C_{12}H_{18}O_3SSi$), masse théorique: 270.0746 uma, masse trouvée : 270.0741 uma.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2924 ; 2634 ; 1695 ; 1418 ; 1239.

IV.2.8 3-hydroxy-6-méthoxy-7-(triméthylsilyl) isobenzofuran-1(3H)-one (6CHOH-28)



6CHOH-28
Solide blanc
 $C_{12}H_{16}O_4Si$

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

Rendement isolé : 20 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 70/30, $R_f = 0.34$)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.39 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H arom.), 7,58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H arom.).

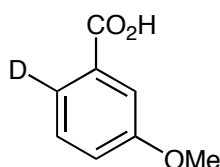
SMHR : M⁺. (C₁₂H₁₆O₄Si), masse théorique : 237.0583 uma, masse trouvée : 237.0591 uma.

IV.3. Synthèse des acides 3-méthoxybenzoïques 6-substitués (6E-3)

Mode opératoire (Tableau 6) :

Les isomères 6E-3 sont obtenus à partir du brut réactionnel contenant les dérivés 6E-28 par traitement de ce dernier avec une solution d'HCl 6N. L'évolution de la désilylation est suivie par CCM. Lorsqu'il ne reste plus de 6E-28, le mélange réactionnel est extrait trois fois par de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). La combinaison des phases organiques est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée pour conduire aux dérivés 6E-3, qui sont isolés par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

IV.3.1. Acide 6-deutéro-3-méthoxy-benzoïque (6D-3)

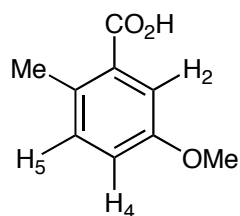


6D-3
C₈H₇DO₃

Conversion : 80 %

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H arom.), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H arom.).

IV.3.2 Acide 3-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-3)



6Me-3
Solide blanc
 $C_9H_{10}O_3$

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Durée de désilylation : 6 h

Rendement isolé (sur deux étapes) : 54 % (recristallisation sur *n*-heptane/acétate d'éthyle).

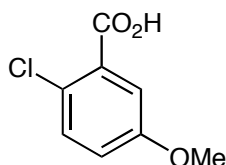
Les descriptions des RMN 1H et ^{13}C sont décrites précédemment (cf. partie I.2.3, p. 87).

Pf = 151 – 152 °C (lit.²¹² 151 - 151.5 °C).

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2945 ; 1680 ; 1567 ; 1417 ; 1236.

SMHR : M^+ . ($C_9H_{10}O_3$), théorique : 166.0630 uma, trouvé : 166.0628 uma.

IV.3.3. Acide 6-chloro-3-méthoxybenzoïque (6Cl-3)



6Cl-3
Solide blanc
 $C_8H_7ClO_3$

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane.

Rendement isolé (sur deux étapes) : 55 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20, R_f = 0.17).

Durée de désilylation : 48 h.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.85 (s, 3H, OCH_3), 7.02 (dd, J = 8.8 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, H arom.), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H arom.), 7.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H arom.).

²¹² a) Newman, M. S. ; Bayerlein, F. *J. Org. Chem.* **1963**, 28 (10), 2804.
b) Roberts, J. D. ; Yancey, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1011.

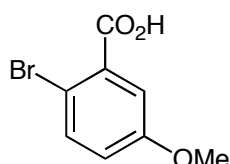
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 55.6 ; 115.5 ; 118.3 ; 122.6 ; 131.4 ; 132.2 ; 157.7 ; 166.5.

Pf = 168 – 169.5 °C (Lit.²¹³ 169 –171 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2945 ; 2939 ; 1672 ; 1446 ; 1231.

SMHR : M⁺. (C₈H₇O₃Cl), masse théorique: 186.0084 uma, masse trouvée : 186.0094 uma.

IV.3.4. Acide 6-bromo-3-méthoxy-benzoïque (6Br-3)



6Br-3
Solide blanc
C₈H₇BrO₃

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

Rendement isolé (sur deux étapes) : 63 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20, R_f = 0.15).

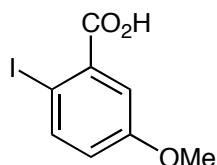
Durée de désilylation : 48 h

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.83 (s, 1H, OCH₃), 6.95 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H arom.), 7.54 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H arom.), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55.7 ; 112.9 ; 117.1 ; 120.6 ; 130.9 ; 135.6 ; 158.6 ; 170.9.

Pf = 158 –160 °C (Lit.²¹⁴ 160 °C)

IV.3.5. Acide 6-iodo-3-méthoxybenzoïque (6I-3)



6I-3
solide blanc
C₈H₇IO₃

²¹³ Rauhut, M. M. ; Bunnet, J. F. ; *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 939.

²¹⁴ Merour, J. Y. ; Coadou, J. Y. ; Tatibouet, F. *Synthesis Com.* **1982**, 1053.

L'électrophile utilisé est l'iode.

Rendement isolé (sur deux étapes) : 50 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20, $R_f = 0.16$)

Durée de désilylation : 6 h

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.81 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, H arom.), 7.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H arom.), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 55.6 ; 83.1 ; 117.2 ; 120.5 ; 133.9 ; 142.5 ; 159.5 ; 171.1.

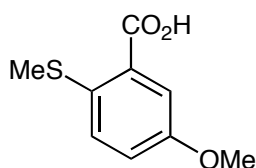
Pf = 132.5 – 134 °C

Principales bandes d'absorption IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2934 ; 2559 ; 1690 ; 1461 ; 1257.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{IO}_3$:

Calc.	%	:	C	34.56	H	2.54
Trouvé	%	:	C	34.37	H	2.71

IV.3.6. Acide 3-méthoxy-6-thiométhylbenzoïque (6SMe-3)



6SMe-3
Solide brun clair
 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

L'électrophile utilisé est le diméthylsulfure.

Durée de désilylation : 6 h

Rendement isolé (sur deux étapes) : 61 % (recristallisation sur *n*-heptane/acétate d'éthyle).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.48 (s, 3H, SCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.09 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.65 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 16.8 ; 56.0 ; 116.9 ; 121.1 ; 127.3 ; 127.5 ; 134.9 ; 156.9 ; 171.1.

Pf = 144 - 146 °C

Principales bandes d'absorption IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2970 ; 2567 ; 1673 ; 1421 ; 1259.

SMHR : M^+ . ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$), masse théorique : 198.0351 uma, masse trouvée : 198.0358 uma.

Chapitre III

Métallation régiosélective des acides 2 et 4-méthoxybenzoïques. Méthodologie et applications

I. Introduction

Dans cette partie sont recherchées des conditions opératoires convenables permettant de métaller régiosélectivement les positions C₃ et C₆ de l'acide 2-méthoxybenzoïque (**2**) ainsi que les positions C₂ et C₃ de l'acide 4-méthoxybenzoïque (**4**). Comme dans le chapitre précédent, une étude préliminaire est effectuée pour déterminer l'influence de la base et des conditions opératoires sur la régiosélectivité de la réaction. Les alkyllithiens classiques, les amidures de lithium, la base de Lochmann-Schlosser et d'autres systèmes basiques sont étudiés. Un travail préliminaire effectué dans l'équipe a montré que l'acide **2** traité avec 2,2 équivalents de *s*-BuLi/TMEDA à -90 °C dans le THF, puis piégé par MeI conduit au produit méthylé en position *ortho* de la fonction acide carboxylique avec un rendement de 45 %.²¹⁵ Dans les mêmes conditions, l'acide 4-méthoxybenzoïque (**4**) conduit au produit méthylé en C₂ (en *ortho* du carboxylate) avec un rendement de 66 %. Cette réaction d'*ortho*-lithiation a déjà trouvé des applications dans la littérature²¹⁶ pour la synthèse de produits naturels.

L'étude bibliographique du chapitre I (partie IV.1, p. 35) a montré que la métallation des anisoles *ortho*-substitués est efficace lorsque le groupement *ortho*-directeur est un amide. La déprotonation s'effectue exclusivement en *ortho* de la fonction carbonyle. L'influence de la base sur la sélectivité de la métallation de ces systèmes n'a jamais été étudiée. De plus, l'hydrolyse des amides pour conduire aux acides correspondants est très difficile voire impossible. Sur ce point, la métallation directe et régiosélective des acides benzoïques *ortho*-substitués constitue un véritable avantage car elle évite les étapes de protection puis d'hydrolyse.

²¹⁵ Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4042.

²¹⁶ George, G. I. ; Ahn, Y. M. ; Blackman, B. ; Farokhi, F. ; Flaherty, P. T. ; Mossman, C. J. ; Roy, S. ; Yang, K. L. *Chem. Com.* **2001**, 255. b) Yang, K. ; Blackman, B. ; Diederich, W. ; Flaherty, P. T. ; Mossman, C. J. ; Roy, S. ; Ahn, Y. M. ; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2003**, 10030. c) Lewis, A. ; Stefanuti, I. ; Swain, S. A. ; Smith, S. A. ; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 104.

Ce chapitre débute par une étude bibliographique concernant la préparation et les applications en synthèse de produits d'intérêt biologique des acides 2-, 4-méthoxybenzoïque diversement substitués. Les limites que présentent les réactions d'*ortho*-lithiation connues dans la littérature sont mises en évidence. Les réactions d'hydrolyse permettant de libérer la fonction carbonyle sont particulièrement délicates. Nous décrivons ensuite nos résultats sur la métallation des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques avec différentes bases. La synthèse de structures 2- et 4-méthoxybenzoïques diversement substituées est présentée. La technique a été appliquée à la synthèse de l'acide lunularique, un inhibiteur de l'angiogénèse, extrait de l'hépatique *Lunularia cruciata*.

II. Synthèses d'acides 2-méthoxybenzoïques substitués en C₃ et C₆ – littérature et applications

Nous nous sommes intéressés dans cette partie aux synthèses d'acides 2- et 4-méthoxybenzoïques diversement substitués, décrites par la littérature ainsi qu'aux applications synthétiques. La synthèse et les utilisations²¹⁷ des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques substitués sont nombreuses. Nous présentons les exemples les plus significatifs.

II.1. Synthèses d'acides 2-méthoxybenzoïques substitués en C₃ et C₆ – littérature

Les acides 2-méthoxybenzoïques 3- ou 6-substitués sont des composés simples mais pas faciles à obtenir par les méthodes de la littérature. Par exemple, l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-2) est difficilement préparé par une synthèse de 5 étapes dont le rendement global est inférieur à 50 % (schéma 1).²¹⁸ La condensation entre le crotonaldéhyde (47) et l'acétoacétate d'éthyle (48) s'effectue en présence d'une quantité catalytique d'éthanolate de sodium et conduit au cétoaldéhyde 49. Ce dernier se cyclise en milieu acide avec un rendement de 47-53 %.

²¹⁷ a) Le 6Me-2 est également utilisé pour synthétiser le balanol, agent actif contre certains cancers, le virus d'HIV, le diabète : Patil, M. L. ; Deshpande, V. H. ; Ramlingam, S. ; Borate, H. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1869. b) 6Br-2 : Swenton, J. S. ; Jackson, D. K. ; Manning, M. J. ; Reynolds, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6182. c) Les hydroxyphthalides substitués sont des intermédiaires importants pour synthétiser des antibiotiques : Haack, T. ; Kurtkaya, S. ; Snyder, J. P. ; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2003**, *5* (26), 5019. d) Swenton, J. S. ; Freskos, J. N. ; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 805. e) Freskos, J. N. ; Morrow, G. W. ; Sercel, A. D. ; Swenton, J. S. *Tetrahedron*, "Symposium in Print" **1984**, *40*, 4625.

²¹⁸ a) Hauser, F. M. ; Pogany, S. A. *Synthesis*, **1980**, 814. On peut citer aussi : b) Carter, S. D. ; Wallace, T. W. *Synthesis*, **1983**, 1000. c) Fisher, L. E. ; Muchowski, J. M. ; Clark, R. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2700. d) Cremer, S. E. ; Tarbell, D. ; S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3653.

La bromation à 0 °C, l'élimination de l'HBr au reflux du CCl₄ et l'aromatisation transforment la cétone **50** en benzoate **51** (82 %). La protection de l'alcool et l'hydrolyse de la fonction ester conduisent à l'acide -2-méthoxy-6-méthyl-benzoïque avec un rendement de 83 %.

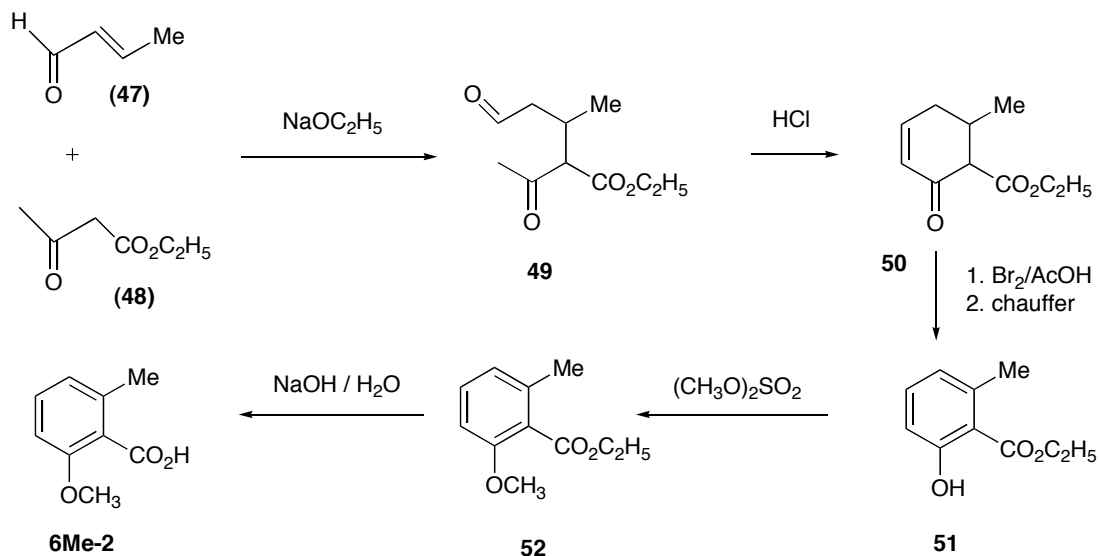


Schéma 1 : Synthèse de 6Me-2 décrite dans la littérature

La préparation de l'acide 2-bromo-6-méthoxybenzoïque (6Br-2) nécessite également 5 étapes avec un rendement total de 39 %, à partir de 3-hydroxyaniline (**53**) (schéma 2).²¹⁹ Après protection de l'alcool et de l'amine, le groupe éthoxycarbonyle est introduit en position C₂ par métallation avec *n*-BuLi puis réaction avec le chloroformate d'éthyle (71 %). La déprotection sélective du tétrahydropyranyle et la méthylation de la fonction alcool permettent de transformer **55** en **56**. L'enlèvement du pivaloyle, de l'éthoxycarbonyle et l'hydrolyse de l'ester s'effectuent par un traitement acide, puis basique pour donner l'acide 6-amino-2-hydroxybenzoïque avec un rendement de 88 %. La transformation de l'amine en dérivé bromé est faite par nitrosation puis réaction de Sandmeyer. Bien que structurellement simple, cette synthèse de 6Br-2 ne l'est pas.

²¹⁹ Sugaya, T. ; Mimura, Y. ; Kato, N. ; Ikuta, M. ; Mimura, T. ; Kasai, M. ; Tomioka, S. *Synthesis*, **1994**, 73.

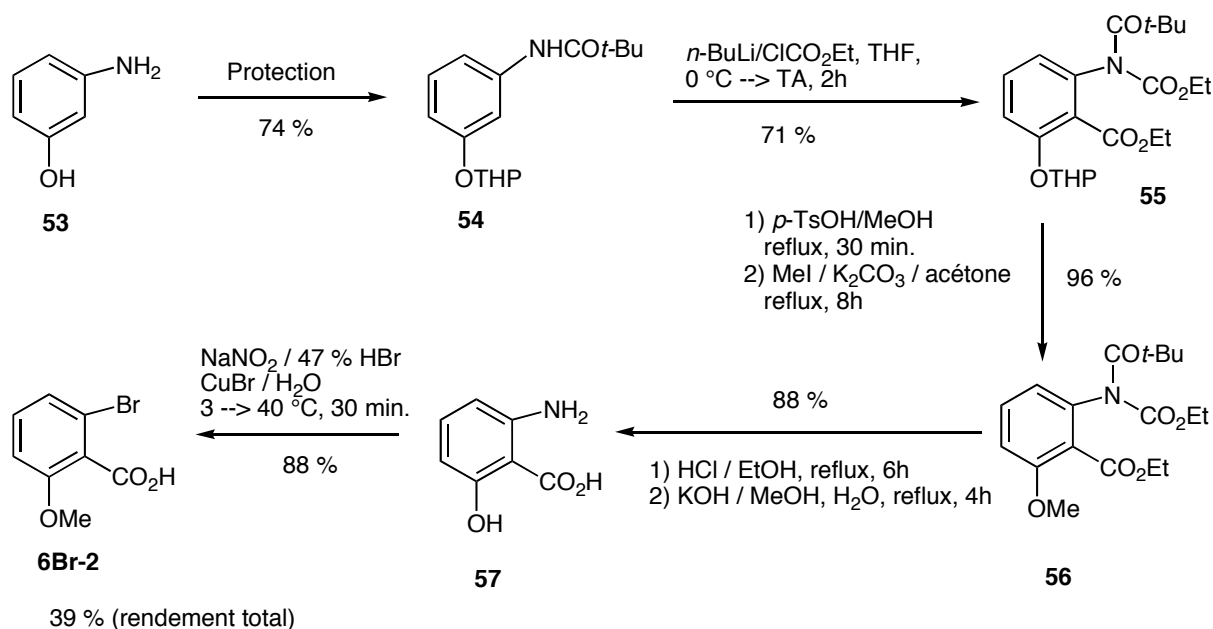


Schéma 2 : Synthèse de l'acide 6Br-2

L'hydroxyphthalide 6CHOH-2 a été préparé par une réaction de Diels-Alder entre l'alcyne **58** et le diène **59**, suivie par une cyclisation dans un milieu acide (rendement global de 49 %, Schéma 3).^{217c}

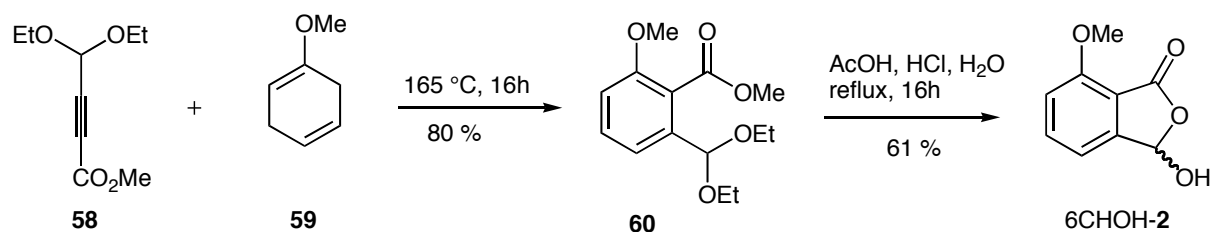


Schéma 3 : Préparation du composé 6CHOH-2

II.2. Exemples d'application

L'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-2) a été utilisé comme produit de départ dans la préparation d'un agent anti-ulcère, le AI-77-B²²⁰ (schéma 4). Cette synthèse fait intervenir quinze étapes. Lors de la préparation de AI-77-B, 6Me-2 est fonctionnalisé sur ses deux sites actifs : la fonction acide carboxylique est transformée en amide par réaction de 6Me-2 avec le chlorure de thionyle, puis avec l'oxazolidin-2-one (**61**) ; la chaîne méthyle est allongée par métallation avec du *t*-BuLi, suivie de l'addition d'un électrophile.

²²⁰

Broady, S. D. ; Rexhausen, J. E. ; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1083.

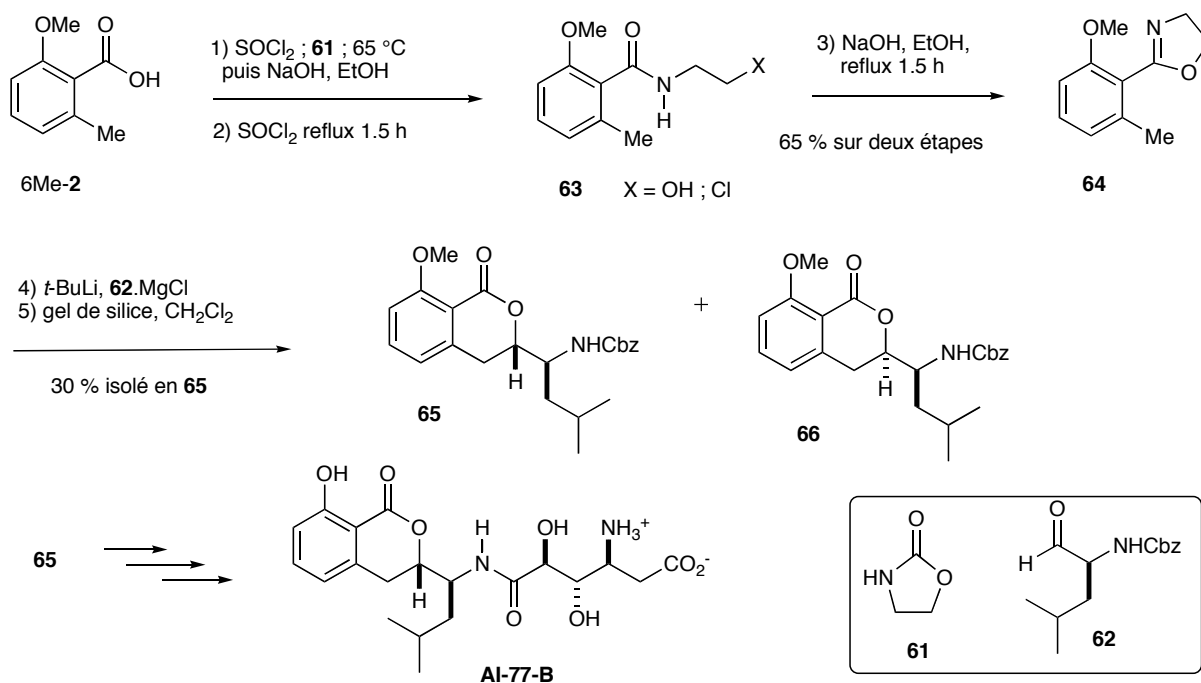


Schéma 4

Il a été montré que l'acide 2-bromo-6-méthoxybenzoïque (**6Br-2**)²²¹ est un intermédiaire synthétique utile pour préparer la 5-bromo-7-méthoxy-2-méthylpyrazoloacridone (**67a**), substance utile dans la préparation d'agents antitumoraux tel que le pyrazoloacridone.²¹⁹ La préparation de **67a** fait intervenir d'une part une réaction de couplage d'Ullmann entre **6Br-2** et l'indazole **66** et, d'autre part, une cyclisation de type Friedel-Crafts (schéma 5).

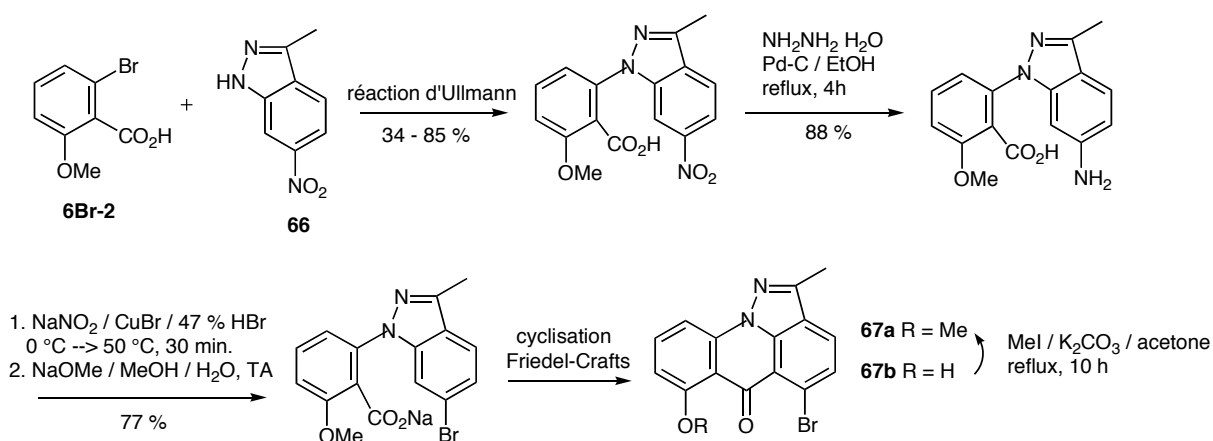
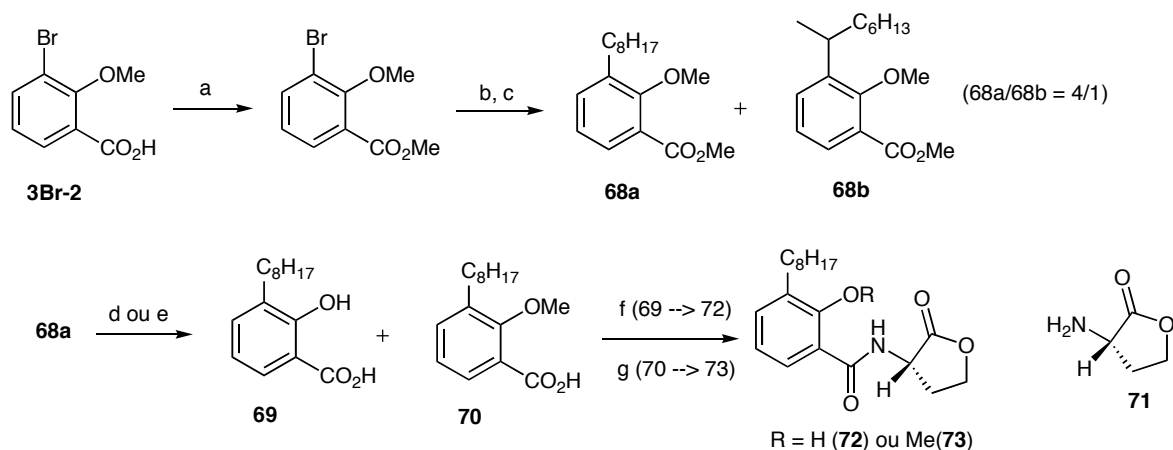


Schéma 5 : Application de l'acide 6Br-2

L'acide 3-bromo-2-méthoxybenzoïque (**3Br-2**) a été utilisé pour préparer des composés biologiquement actifs contre des infections des blessures en général tels

²²¹ Ce produit est préparé à partir de la 3-hydroxylaniline présenté ci-dessus.

que **72** et **73** (schéma 6).²²² Dans cette synthèse, l'acide **3Br-2** est transformé en ester méthylique qui est mis en réaction avec le 1-octène (réaction de Heck) pour donner un mélange *E,Z* de dérivés styréniques substitués. L'hydrogénation de ce mélange conduit à la formation majoritaire du composé **68a**, accompagné par **68b** minoritaire. Le traitement de **68a** par $\text{BBr}_3\text{-SMe}_2$ au reflux du dichloroéthane conduit à une déméthylation partielle (ratio 69/70 = 1,2/1). Le composé **69** peut être obtenu par saponification du **68**. Le couplage du **69** et **70** avec la (*S*)- α -amino- γ -butyrolactone **71** permet d'obtenir les salicylamides substitués **72** et **73**.



(a) HCl (g), MeOH, 98% ; (b) 1-octène, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, Et_3N , DMF, 100 °C, 53% ; (c) H_2 , Pd-C, EtOH, 98% ; (d) $\text{BBr}_3\text{-SMe}_2$ (40 équiv), dichloroéthane, reflux, 72 h, 67% ; (e) KOH, THF-MeOH- H_2O , 97% ; (f) **71**, EDC, HOAt, DIEA, DMF, 81% ; (g) **71**, DCC, HOAt, DIEA, DMF, 64%.

Schéma 6 : Application de 3Br-2

III. Synthèses d'acides 4-méthoxybenzoïques substitués en C_2 – littérature et applications

III.1. Synthèses d'acides 4-méthoxybenzoïques substitués en C_2 – littérature

Les acides 4-méthoxybenzoïques substitués en position 2 sont synthétisés avec des rendements variables. L'acide 2Me-4 peut être préparé à partir du 3-méthoxytoluène (**74**), en deux étapes, avec un rendement global de 27%.²²³

²²² Kline, T. ; Bowman, J. ; Iglewski, B. H. ; de Kievit, T. ; Kakai, Y. ; Passador, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3447.

²²³ a) Wyrichk, S. D. ; Smith, F. T. ; Kemps, W. E. ; Grippo, A. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1798. Toutefois, l'acide 2Me-4 peut être obtenu avec 90 % suivant la séquence : 1) CuSO_4 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; 2) NaClO_2 , $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$, 2:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; b) Hauser, F. M. ; Dorsch, W. M. ; Mal, D. *Org. Lett.* **2002**, *4* (13), 2237.

L'introduction d'un groupe acyle s'effectue dans les conditions classiques de Friedel-Crafts $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AlCl}_3$ (42 %). Le traitement par le bromoforme et l'hydrolyse basique produisent l'acide souhaité (schéma 7).

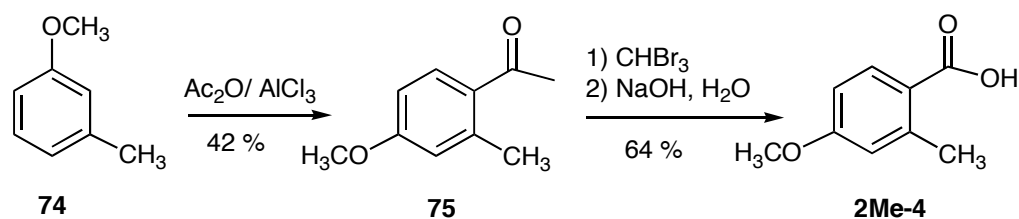


Schéma 7 : Préparation du 2Me-4

L'isomère 2I-4 a été synthétisé à partir du 4-anisaldéhyde en trois étapes : 1) réaction de l'*ortho*formiate de triméthyle en milieu acide ; 2) métallation (*n*-BuLi), puis addition de l'iode ; 2) oxydation de l'aldéhyde en acide (KMnO_4). Le rendement global est de 52 % (schéma 8).²²⁴

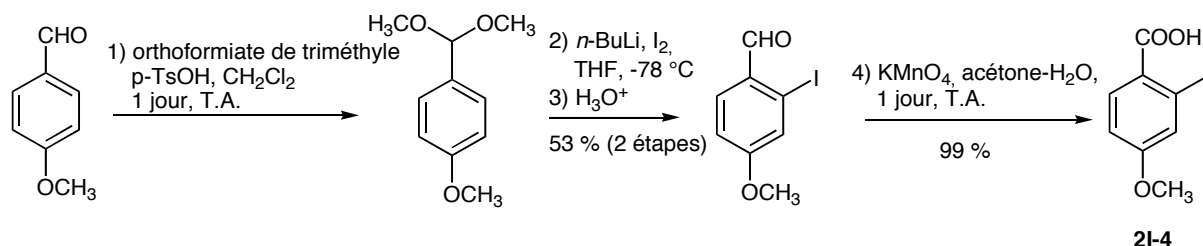
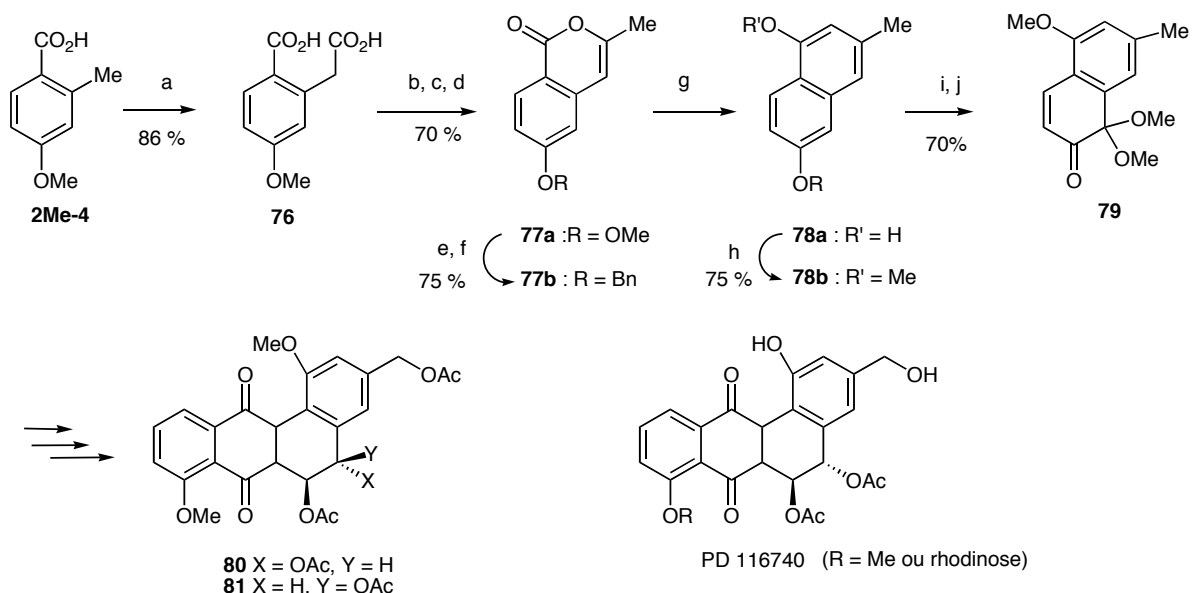


Schéma 8 : Préparation du 2I-4

III.2. Applications

Les acides 4-méthoxybenzoïques substitués en 2 trouvent un certain nombre d'applications dans la littérature. L'acide 2-méthyl-4-méthoxybenzoïque (2Me-4)²²³ est le précurseur dans une synthèse multi-étapes des analogues (80-81) du PD 116740, un agent anticancéreux (schéma 9).^{223b}

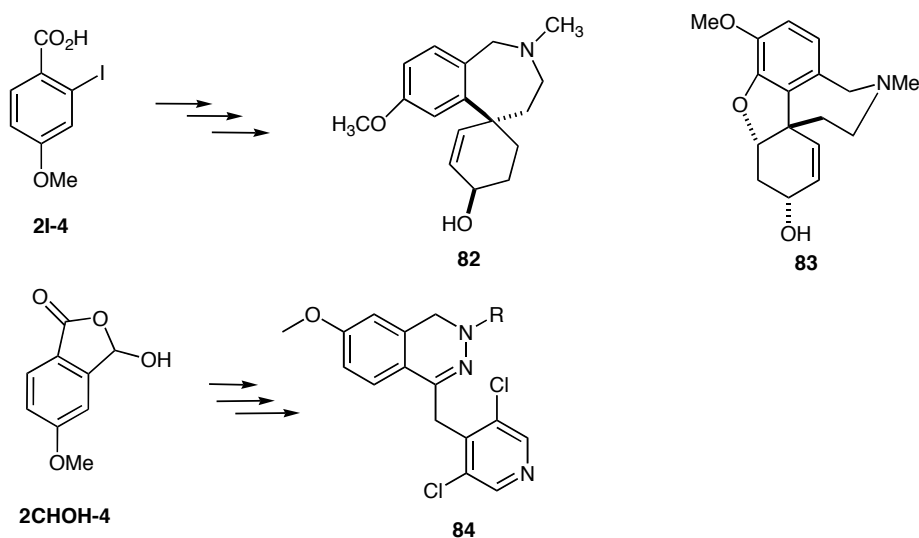
²²⁴ Liang, P.-H. ; Hsin, L.-W. ; Pong, S.-L. ; Hsu, C.-H. ; Cheng, C.-Y. *J. Chinese Chem. Soc.* **2003**, *50*, 449.



(a) LDA, dimethyl carbonate, -78°C \rightarrow TA. (b) py, Ac_2O , éther. (c) NaOH, (d) H^+ , Ac_2O , EtOAc.
 (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C \rightarrow TA, 24h. (f) BnBr, K_2CO_3 , acétone. (g) $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$, *n*-BuLi, THF, -78°C \rightarrow TA.
 (h) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$, K_2CO_3 , acetone. (i) Pd/C, H_2 , MeOH/EtOAc ; 96%. (j) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2.2 equiv), MeOH, -78°C \rightarrow TA.

Schéma 9 : Application de l'acide 2Me-4 à la synthèse d'une molécule anticancéreuse

L'acide 2I-4 a été utilisé pour préparer un analogue de la galanthamine de structure **82**. La galanthamine **83** est utilisée efficacement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (schéma 10).²²⁴ Le dérivé 3-hydroxy-5-méthoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one (2CHO-4)²²⁵, peut être utilisé pour synthétiser le composé **84** qui est un agent anti-inflammatoire.²²⁶



²²⁵ Ce produit est préalablement préparé par métallation de la 2-(4-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole par *n*-BuLi puis piégeage de l'anion intermédiaire par DMF suivie d'une cyclisation acide (76 %).

²²⁶ Napoletano, M. ; Norcini, G. ; Pellacini, F. ; Marchini, F. ; Morazzoni, G. ; Fattori, R. ; ferlenga, P. ; Pradella, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 5.

IV. Préparation des acides 2-méthoxybenzoïques substitués en 3 et 6 par métallation — hydrolyse des amides *ortho*-substitués — littérature

En principe, les acides 2-méthoxybenzoïques substitués en C₃ ou C₆ peuvent être obtenus par métallation des anisoles *ortho*-carbonylés correspondants. Nous avons indiqué dans la partie bibliographique (chapitre I, partie IV. 1, P. 35) que la métallation en *ortho* des amides s'effectue avec un bon rendement. Généralement, des difficultés sont observés lors de la déprotection de la fonction amide. En effet, la fonction amide secondaire ou tertiaire est substituée en *ortho,ortho'*, ce qui rend son hydrolyse difficile. Les *N,N*-dialkyl-2-méthoxybenzamides substitués en position C₆ sont totalement inertes vis-à-vis de l'hydrolyse.

Pour effectuer une hydrolyse des amides **85a-c**, Reitz a transformé l'amide tertiaire en amide secondaire **86**, qui est normalement plus facile à hydrolyser. Cependant, la réaction de **86** au reflux de HCl 6N pendant 7 jours laisse l'amide de départ inchangé. La déprotection est réalisable par nitrosation suivie d'une hydrolyse basique (schéma 11).²²⁷

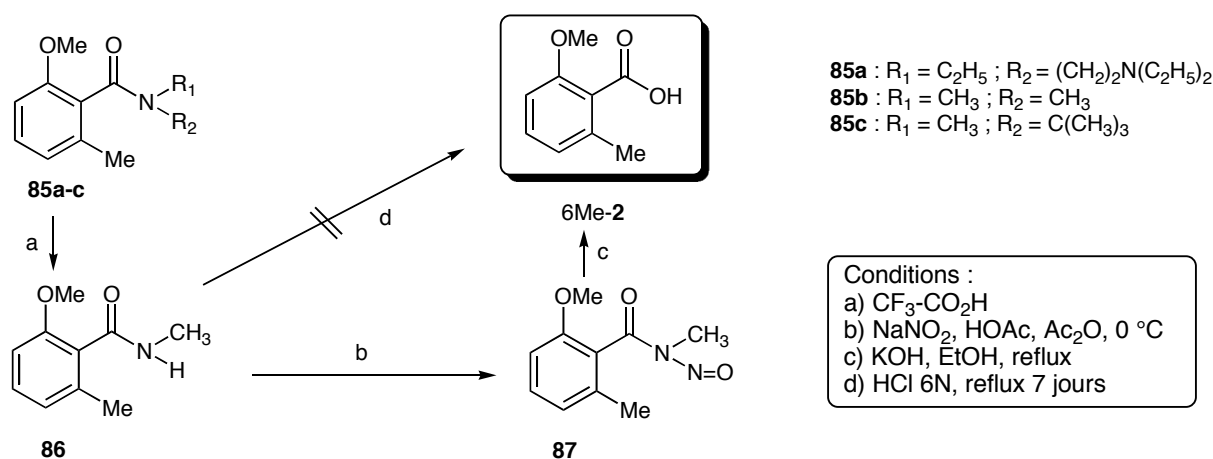


Schéma 11

Les exemples qui suivent concernent les systèmes disubstitués. Comins a montré que la résistance des amides tertiaires à l'hydrolyse peut être diminuée si ces amides contiennent une structure « TMEDA » interne (**88a-c**). La transformation de l'amide *ortho*-méthylé **88a** en acide benzoïque est réalisable au reflux de l'HCl 6N

²²⁷ Reitz, D. B. ; Massey, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (4), 1375.

(schéma 12). Cependant, le rendement est faible.²²⁸ Les amides **88b-c** ne sont pas directement hydrolysables par une solution d'HCl 6N au reflux. Ils sont déprotégés selon la séquence décrite ci-dessous : 1) MeI ; 2) KOH ; 3) HCl 6N reflux, 24 h. Les acides sont obtenus avec des rendements moyens (schéma 12).

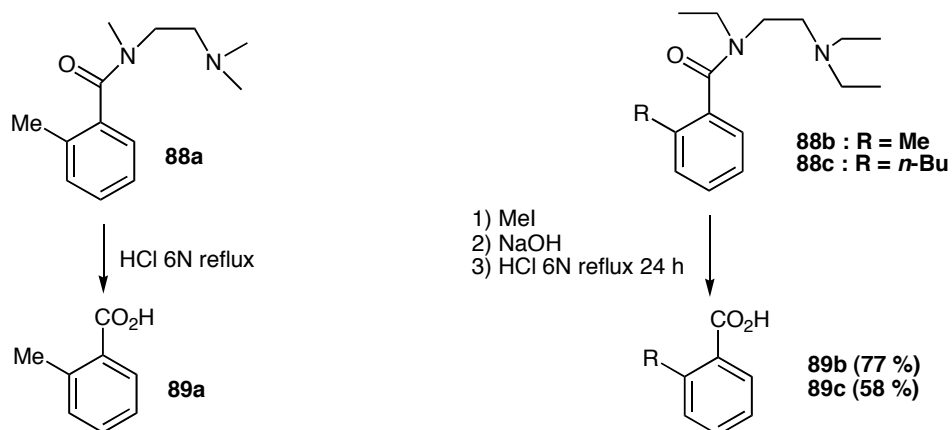


Schéma 12 : hydrolyse des amides de construction « TMEDA » interne

L'hydrolyse des *N,N*-diéthyl-2-méthoxybenzamides *ortho*-substitués n'est possible que lorsque le substituant en *ortho* permet une cyclisation intramoléculaire pour conduire à des composés cycliques à 5 ou 6 chaînons. Dans ce cas, les conditions d'hydrolyse sont relativement douces.²²⁹ Les électrophiles susceptibles de donner ce type de réaction sont souvent des aldéhydes (*assistance anchimérique*). Ainsi, la métallation de la chaîne méthylée de **90** par LDA suivie du piégeage par le 4-méthoxybenzaldéhyde conduit facilement au produit cyclique **92** avec 65 % de rendement (schéma 13).²³⁰

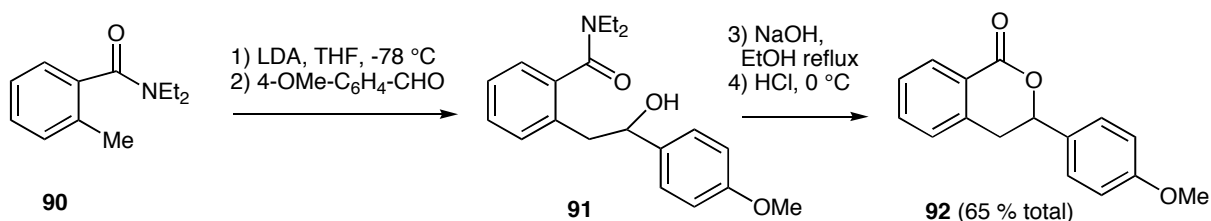


Schéma 13 : Hydrolyse d'amide par cyclisation intramoléculaire conduisant à une structure lactone

²²⁸ Ce rendement n'est pourtant pas communiqué.

²²⁹ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. b) Page, M. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 449.

²³⁰ Watanabe, M. ; Sahara, M. ; Kubo, M. ; Furukawa, S. ; Billedeau, R. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 742.

V. Réactions des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques avec les bases fortes — résultats et discussions

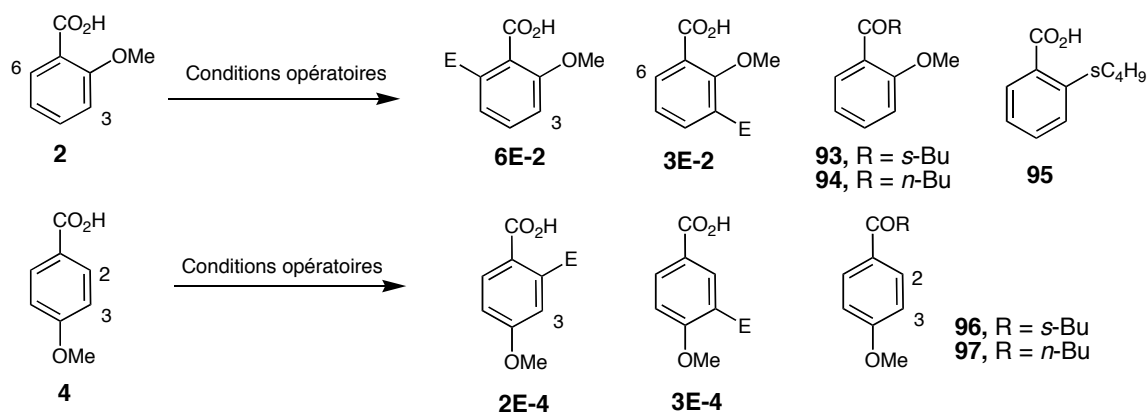
L'étude bibliographique ci-dessus révèle, d'une part, l'importance des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques substitués dans la synthèse de produits naturels et biologiquement actifs, et d'autre part, les limites des méthodes de synthèse classiques pour préparer de tels produits. L'objectif de cette partie est de trouver des conditions pour métaller les acides 2- et 4-méthoxybenzoïques *non protégés* dans différentes positions. L'influence de l'agent métallant a été étudiée en particulier.

V.1. Mise au point de la métallation des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques

L'acide 2-méthoxybenzoïque (**2**) possède deux sites métallables, les positions *ortho* des groupements CO₂Li et méthoxy. Afin de trouver des conditions optimales pour métaller régiosélectivement chacun de ces deux sites, les paramètres suivants ont été étudiés : base et nombre d'équivalents, durée et température de métallation. Toutes les réactions sont dans le THF avec piégeage par MeI (piégeage externe) ou par TMSCl (piégeage *in situ*).

Les conversions (Tableau 1) sont évaluées à partir du spectre de RMN ¹H et de la masse du brut réactionnel obtenue par une méthode similaire à celle décrite dans la partie expérimentale du chapitre II (partie I.5). Les rendements isolés sont entre parenthèses. La structure des isomères 3Me-**2**, 6Me-**2**, 2Me-**4** est déterminée grâce aux spectres RMN ¹H et par des expériences NOESY (voir partie expérimentale, I.3).

Table 1. Métallation des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques par les bases fortes



Conditions opératoires:

1) Base (n équiv.), T (°C), 2(h), THF ; 2) EX (excès), T (°C) ; 3) H₃O⁺, TA avec EX = MeI, TMSCl

Entrée	Acide	Base (n équiv.)	EX	T °C	% 6E-2 % 2E-4	% 3E-2 % 3E-4	Autres (%)
1	2	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2)	MeI	-78	71 (61)	0	20 [93]
2	2	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2)	MeI	-65	60	0	33 [93]
3	2	<i>s</i> -BuLi (2,2) ²³¹	MeI	-78	11	5	32 [93] ; 18 [95]
4	2	LTMP (2,2)	TMSCl	-78→TA	71 (59)	0	0
5	2	LTMP (3)	TMSCl	-78→TA	92 (89)	0	0
6	2	LTMP (4)	MeI	-50	0	0	0
7	2	LTMP (4)	MeI	-30	≤ 10	0	dégradation
8	2	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (4) ²³²	MeI	-78	16	51 (40)	0
9	2	<i>n</i> -BuLi/LiDMAE (3)	MeI	-78→-65	0	0	35 [94]
10	2	<i>n</i> -BuLi/PMTDA (2,2)	MeI	-78	15	0	30 [94]
11	4	<i>s</i> -BuLi (2,2)	MeI	-78	35	0	27 [96]
12	4	<i>n</i> -BuLi (2,2)	MeI	-78	8	0	35 [97]
13	4	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2) ²³³	MeI	-78	82 (73)	0	10 [96]

²³¹ Dans les mêmes conditions opératoires décrites dans cette ligne, la base *n*-BuLi ne conduit qu'à la formation de la cétone **93** avec 48 % de conversion. Par complexation avec TMEDA, la formation de la cétone est de 35 %. Cette base n'est pas intéressante pour la métallation de l'acide **2**.

²³² Un temps de réaction de 6 h ou un excès de base conduisent à des moins bonnes conversions (53 % et 44 % respectivement). Le réchauffement du mélange réactionnel à une température de -50 °C n'améliore pas le rendement. Le rendement total dans ce cas est de 43 %.

²³³ Lorsque le temps de métallation est limité à 1 h, l'acide 4-méthoxy-2-méthylbenzoïque est obtenu avec 73 % et 65 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

a) Conversion accompagné par rendement isolé qui est décrit entre parenthèse.

Mode opératoire général : À une solution de la base (n équiv.) dans le THF (V mL)²³⁴ à T °C, est additionnée une solution d'acide 2-méthoxybenzoïque (0,76 g, 5 mmol, 1 équiv.) dans le THF (5 mL). Après 2 h²³⁵ d'agitation à T °C, le mélange réactionnel est piégé par Mel (ou D₂O, 4-6 équiv., dans 3 mL de THF). Après 30 minutes à cette température, le milieu réactionnel est amené à température ambiante puis hydrolysé. Les phases sont séparées et traitées (voir partie expérimentale). Ainsi, la phase organique conduit à la cétone **93/94** ou **96/97** et la phase aqueuse conduit aux acides substitués (6E-2 et 3E-2) ou (2E-4 et 3E-4) (E = D, Me, TMS), l'acide **2** ou **4** n'ayant pas réagi et **95**. Pour TMSCl, l'électrophile est additionné en même temps que la base.

Le complexe *s*-BuLi/TMEDA métalle régiosélectivement et efficacement en position *ortho* de la fonction CO₂H des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques. Dans les mêmes conditions opératoires {2,2 équiv. de base, -78 °C, 2 h} *s*-BuLi seul, *n*-BuLi/TMEDA ou *n*-BuLi réagissent de préférence avec la fonction carbonyle pour conduire aux cétones correspondantes. Le produit **95** issu de la réaction d'*ipso*-substitution du groupement méthoxy par la base a été également isolé lors du traitement de l'acide **2** par *s*-BuLi à basse température. Cette réaction est étudiée de façon détaillée dans le chapitre IV.

La base LTMP métalle les acides **2** et **4** régiosélectivement dans la position adjacente à l'acide carboxylique. La réaction s'effectue avec un bon rendement dans les conditions de piégeage *in situ* avec TMSCl.

La superbase *n*-BuLi/*t*-BuOK métalle en *ortho* du groupement méthoxy de l'acide 2-méthoxybenzoïque. L'optimisation de la déprotonation par cette base reste délicate. Les tentatives pour métaller l'acide 4-méthoxybenzoïque avec *n*-BuLi/*t*-BuOK ont échoué.

V.2. Métallation des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques par *s*-BuLi/TMEDA et par LTMP

Les positions adjacentes de la fonction carboxylique sont activées par des effets de coordination. *s*-BuLi/TMEDA est la base de choix pour métaller régiosélectivement et efficacement en *ortho* de la fonction CO₂H des acides **2** et **4**.

²³⁴ 12 mL quand les alkyllithiens sont utilisés comme bases, 50 mL lorsque LTMP et *n*-BuLi/*t*-BuOK sont utilisés.

²³⁵ Lorsque le temps de métallation par les alkyllithiens (*s*-BuLi/TMEDA, *s*-BuLi, *n*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi) est limité à 0,5 h, 1 h ou 1 h 30, le taux de conversion en produit final reste faible. Deux heures sont nécessaires pour obtenir de bons rendements. Cette durée est choisie comme temps de référence pour étudier la métallation avec les autres bases.

Schéma 14 : Mécanisme de formation du 6-lithio-2-méthoxybenzoate de lithium (6Li-2)

s-BuLi est désagrégé par le TMEDA et se coordine fortement au carboxylate. Dans le complexe de préolithiation (**CPL**), l'atome de lithium de la base se lie au carboxylate et à la TMEDA ou au THF. Cette complexation met la base et H₆ en vis-à-vis et l'état de transition peut résulter facilement de cette situation.

Les conditions optimales pour métaller l'acide 4-méthoxybenzoïque sont les suivantes. La réaction entre l'acide carboxylique avec 2,2 équivalents de *s*-BuLi/TMEDA à -78 °C pendant 1 h suivie du piégeage par MeI conduit à l'acide 4-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-4) avec un rendement de 71 % (61 % isolé). En amenant le temps de contact entre l'acide et la base à 2 h, la conversion en produit méthylé en C₂ passe à 82 % (73 % isolé par chromatographie sur gel de silice, entrée 13, tableau 1). La régiosélectivité observée peut être expliquée par un mécanisme similaire à celui qui a été proposé pour l'acide 2-méthoxybenzoïque (schéma 14).

V.2.2. Déprotonation-silylation en C₆ par LTMP

Dans le chapitre II, nous avons indiqué que la base LTMP déprotonne efficacement et régiosélectivement en C₂ l'acide 3-méthoxybenzoïque. Le dianion résultant est stable à 0 °C pendant plusieurs heures. Les résultats obtenus avec les acides **2** et **4** par LTMP sont moins bons avec la technique de piégeage externe. Nous essayons d'interpréter ces résultats en examinant la stabilité des espèces intermédiaires.

V.2.2.1. Technique de piégeage *in situ* par TMSCI

La réaction de l'acide **2** avec 2,2 équivalents de LTMP suivant la technique de piégeage *in situ* avec le TMSCI (-78 °C → température ambiante (TA)), permet de préparer le composé 6Si-**2** avec un rendement de 71 % de conversion (59 % isolé par chromatographie sur gel de silice, entrée 4, tableau 1). La métallation-silylation est optimale avec 3 équivalents de base dans les conditions {-78 °C → TA, 2 h, THF} (entrée 5, tableau 1). Aucun produit secondaire n'est formé.

Le mécanisme de formation de l'acide 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque est semblable à celui décrit pour le dérivé 3-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque (Chapitre II, partie III.1.1). La réaction de l'acide **2** avec la base est équilibrée. Le dianion réagit plus rapidement que LTMP et de façon irréversible avec TMSCI (schéma 15). Il en

résulte que le premier équilibre est déplacé vers la droite (principe de Le Châtelier).^{237,238}

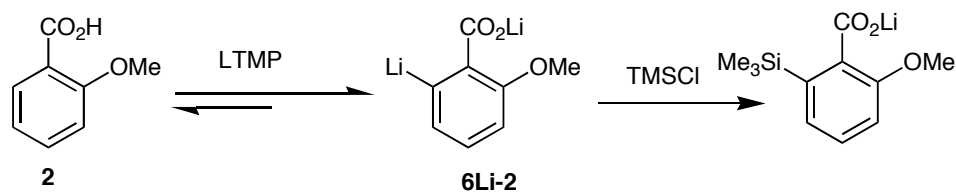
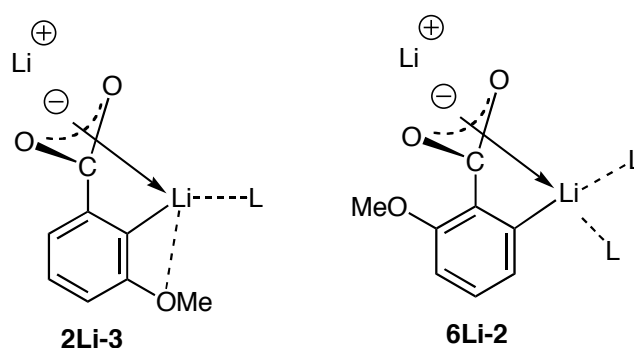


Schéma 15

V.2.2.2. Technique de piégeage externe - stabilité du dianion 6-lithio-2-méthoxybenzoïque (6Li-2)

Lorsque MeI est ajouté au mélange réactionnel contenant l'acide et LTMP (4 équiv.) à -50 °C et -30 °C (piégeage externe), une quantité importante du produit de départ est récupérée. Dans ces conditions, le dianion est formé à faible concentration (entrées 6-7, tableau 1). À -30 °C, le dianion formé 6Li-2 est relativement instable et se dégrade partiellement

Le dianion 6Li-2 est beaucoup moins stable que le 2-lithio-3-méthoxybenzoate de lithium (2Li-3), formé par métallation de l'acide 3-méthoxybenzoïque par LTMP (Chapitre II, partie III.1.1). L'origine de cette différence semble évidente. L'atome de lithium du 2Li-3 se coordine aux deux groupements en *ortho* alors que 6Li-2 n'est complexé qu'une seule fois (schéma 16). L'arylanion 2Li-3 est plus stable (moins basique) que 6Li-2.



L = base ou solvant

²³⁷ Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5 (11), 1919.

²³⁸ a) Marsais, F. ; Laperdrix, B. ; Gungor, T. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Res., Miniprint* **1982**, 2863. b) 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. d) Caron, S. ; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2054.

Schéma 16 : Dianions 2Li-3 et 6Li-2

Pour être formé, le dianion 6Li-2 nécessite une température élevée à laquelle il n'est pas stable. Il est donc logique que la technique de piégeage externe laisse le produit de départ inchangé ou bien conduit à des produits de dégradation.

V.2.3. Métallation par la superbase *n*-BuLi/*t*-BuOK (LiCKOR)

La position adjacente au méthoxy des acides **2** et **4** est potentiellement métallable par la superbase *n*-BuLi/*t*-BuOK. Effectivement, la position C₃ de l'acide 2-méthoxybenzoïque est exclusivement métallée. Néanmoins, la mise au point de cette réaction reste très délicate.

V.2.3.1. Acide 2-méthoxybenzoïque en présence de base LiCKOR

La superbase LiCKOR (*n*-BuLi/*t*-BuLi, ratio 1 :1) métalle l'acide 2-méthoxybenzoïque (**2**) préférentiellement en position *ortho* de la fonction méthoxy. Cependant l'isomère substitué en *ortho* du carboxylate est également formé de façon minoritaire. La réaction de l'acide **2** avec 4 équivalents de LiCKOR suivie du piégeage par MeI après 2 h de métallation à -78 °C conduit à 3Me-**2** avec un taux de conversion de 51 % (40 % isolé après recristallisation) et à 6Me-**2** avec un taux de conversion estimé à 16 % (conditions optimales, entrée 8, tableau 1). Afin d'améliorer le rendement, 6 équivalents de base ont été employés ; un temps de métallation de 6 h ainsi qu'une température du milieu réactionnel de -50 °C ont été utilisés. Cette modification des conditions opératoires n'a pas permis d'améliorer la conversion en 3Me-**2**

La déprotonation de l'acide **2** par LiCKOR n'est pas sélective et donne un mélange de deux isomères métallés en C₃ et en C₆. Néanmoins, le produit substitué en C₃ est obtenu principalement et peut être isolé par une simple recristallisation.

V.2.3.2. Métallation par *n*-BuLi complexé par PMDTA et par LiDMAE

Le ligand tridenté PMDTA (*N,N,N',N',N''*-pentaméthyl-diéthylènetriamine) comme agent complexant des alkyllithiens est susceptible de métaller le cycle de façon sélective.^{236,239,240} Dans le cas de l'*ortho*-fluoroanisole, les régiosélectivités

²³⁹ a) Schlosser, M. ; Katsoulos, G. ; Takagishi, S. *Synlett* **1990**, 747. b) *Tetrahedron* **1997**, 53, 4883.

observées avec les bases LiCKOR et LiCPMTDA sont les mêmes et diffèrent de celles obtenues avec les alkyllithiens seuls. La métallation de l'*ortho*-fluoroanisole par LiCKOR ou par LiC-PMTDA a lieu en *ortho* de l'atome de fluor (effet inductif élevé de l'atome d'halogène) ; la base *n*-BuLi déprotonne la position adjacente du méthoxy par coordination.²³⁶

Le site *ortho* du méthoxy de l'acide 2-méthoxybenzoïque est activé inductivement. En remplaçant la base LiCKOR par la base LiCPMTDA, nous espérons obtenir la même régiosélectivité en C₃ et avec une meilleure stabilité du dianion 3Li-2. Malheureusement, la réaction de l'acide 2-méthoxybenzoïque avec 2,2 équivalents de *n*-BuLi/PMTDA à -78 °C, suivi du piégeage par MeI à la même température ne donne pas le produit méthylé en C₃. Le dérivé 6Me-2 est formé avec un conversion de 15 % (entrée 10, tableau 1).

La base *n*-BuLi complexée par LiDMAE ((2-diméthylamino)éthanolate de lithium) permet de métaller sélectivement certains dérivés de la pyridine²⁴¹ et la régiosélectivité est différente de celle obtenue avec les alkyllithiens (voir partie généralité, partie II.4, p. 9). Cette base n'a, à notre connaissance, jamais été utilisée pour métaller les cycles benzéniques. Traité par la base *n*-BuLi/LiDMAE {2,2 équiv. de base, -78 °C → -65 °C, 2h}, l'acide 2 n'est pas métallé (entrée 9, tableau 1). La cétone est formée en quantité importante (30 %). La réaction d'addition sur le carbonyle est donc compétitive.

En conclusion, la base LiCKOR est le réactif de choix pour métaller 2 en ortho du méthoxy de l'acide 2-méthoxybenzoïque. Ce résultat nous permet de proposer une nouvelle voie d'accès aux acides 2-méthoxybenzoïques 3-substitués qui ne sont pas facilement synthétisés par des méthodes classiques.

V.3. Application à la synthèse d'acides 2-méthoxybenzoïques diversement substitués en C₃ et C₆.

Les résultats précédents permettent de proposer un accès direct et rapide aux acides 2-méthoxybenzoïques diversement substitués en C₃ et C₆. L'utilisation de la base *s*-BuLi/TMEDA permet de métaller exclusivement la position C₆ de l'acide 2-méthoxybenzoïque alors que *n*-BuLi/*t*-BuOK permet de métaller la position C₃. Différents électrophiles ont été utilisés (voir tableau 2).

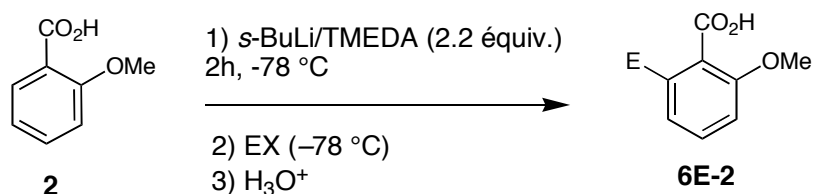
²⁴⁰ Schlosser, M. ; Katsoulos, G. ; Takagishi, S. *Synlett* **1990**, 747.

²⁴¹ a) Choppin, S. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2 (6), 803. b) Choppin, S. ; Gros, P. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2243.

V.3.1. Préparation rapide d'acides 2-méthoxybenzoïques substitués en position C₆

Les dérivés 2-méthoxybenzoïques 6-substitués sont obtenus par métallation de l'acide 2-méthoxybenzoïque dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA (2,2 équiv.), -78 °C, 2 h}, suivie d'un piégeage du mélange réactionnel à -78 °C par différents électrophiles EX (tableau 2). Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice ou par recristallisation.

Tableau 2 : Préparation des acides 2-méthoxybenzoïques 6-substitués



Entrée	Composé	EX/E	Rendement isolé (%)	P _f (°C)
1	6Me-2	MeI/Me	61	138.5-139.2 ²⁴²
2	6Si-2	TMSCl/TMS	43 (89 ²⁴³)	85.5-87.0
3	6Cl-2	C ₂ Cl ₆ /Cl	58	142.5-144 ²⁴⁴
4	6Br-2	C ₂ Br ₂ Cl ₄ /Br	59	127-129 ²⁴⁵
5	6I-2	I ₂ /I	46	129-131 ²⁴⁶
6	6MeS-2	Me ₂ S ₂ /SMe	47	182-184 ²⁴⁷
7	6CHPh-2	PhCHO/PhCH(OH)	10 (52 ²⁴⁸)	136-138 ²⁴⁹
8	6CHOH-2	DMF/CHO	15 ²⁵⁰	155-157 ²⁵¹
9	6Allyl-2	BrCH ₂ CH=CH ₂ / CH ₂ CH=CH ₂	45	89-91 ²⁵²

²⁴² Lit. 137-138 °C : Reitz, D. B. ; Massey, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1375.

²⁴³ Technique de piégeage *in situ*.

²⁴⁴ Lit. 140-141 °C : Postmus, C. Jr. ; Kaye, I. A. ; Craig, C. A. ; Matthews, R. S. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2693.

²⁴⁵ Lit. 124-127 °C : Sugaya, T. ; Mimura, Y. ; Kato, N. ; Ikuta, M. ; Mimura, T. ; Kasai, M. ; Tomioka, S. *Synthesis* **1994**, *1*, 73.

²⁴⁶ Lit. 128-130 °C : Lewis, A. ; Stefanuti, I. ; Swain, S. A. ; Smith, S. A. ; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 104.

²⁴⁷ Lit. 184-185 °C : Cabiddu, S. ; Melis, S. ; Piras, P. P. ; Secci, M. *J. Organometallic Chem.* **1977**, *132* (3), 321.

²⁴⁸ Addition inverse.

²⁴⁹ Lit. 139-141,5 °C : Harland, P. ; Hodge, P. *Synthesis* **1983**, 419.

²⁵⁰ Produit cyclisé.

²⁵¹ Lit. 155-156 °C : Freskos, J. N. ; Morrow, G. W. Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 805.

²⁵² Lit. 91 °C : Yang, K. L. ; Balckman, B. ; Diedrich, W. ; Flaherty, P. T. ; Mossman, C. J. ; Roy, S. ; Ahn, Y. M. ; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10030.

Les produits 6Me-2, 6Cl-2, 6Br-2, 6SMe-2, 6I-2, 6Si-2 sont isolés avec un rendement qui varie entre 43 et 61 % (entrées 1-6, tableau 2). Un seul isomère est obtenu et la métallation est régiosélective. En comparaison avec les synthèses de ces produits décrites dans la littérature, la méthode proposée est générale et donne des rendements supérieurs. La cétone est formée comme sous-produit.

Selon le mode d'addition normale²⁵³ de MeI, C₂Cl₆, C₂Br₂Cl₄, I₂, Me₂S₂ et TMSCl, le dianion 6-lithio-2-méthoxybenzoïque réagit de façon instantanée et conduit aux produits méthylé, chloré, bromé, iodé, thiométhylé et silylé. L'isomère 6Si-2 est obtenu avec un rendement meilleur grâce à la technique de piégeage *in situ* (89 % purifié, entrée 5, tableau 1). Le benzaldéhyde et le DMF ne donnent pas de bons rendements lorsque l'électrophile est ajouté au milieu (entrées 7 et 8, tableau 2).

Avec le benzaldéhyde, le produit souhaité 3-phényl-isobenzofuran-1-one est obtenu avec une conversion de 14 % (10 % isolé). Il y a dans ce cas formation d'acide benzoïque, de phénylméthanol et de benzoate de benzyle.²⁵⁴ La réaction Cannizzaro est compétitive avec la réaction attendue du dianion avec le benzaldéhyde. Afin de minimiser cette réaction secondaire, le sens d'addition de l'électrophile a été modifié: le dianion 6Li-2 a été transféré dans un ballon contenant de l'électrophile (addition inverse) à la même température. La 3-phényl-isobenzofuran-1-one est obtenu avec un rendement meilleur (52 %).

Lorsque le DMF est ajouté au dianion (addition normale), l'hydroxyphthalide est formé seulement avec 15 % de rendement. En utilisant le mode d'addition inverse, le rendement n'est pas amélioré.

Il est possible d'introduire un groupe allyle par réaction avec le bromure d'allyle. Ce résultat est important puisque les lithiens du 2- et du 3-méthoxy-N,N-diéthylbenzamide sont bromés dans les mêmes conditions. Pour introduire un groupe allyle, il est nécessaire avec ces substrats de transmétaller (Li → Mg) par MgBr₂·2Et₂O avant d'ajouter l'électrophile (le bromure d'allyle).²⁵⁵

V.3.2. Synthèse des acides 2-méthoxybenzoïques 3-substitués

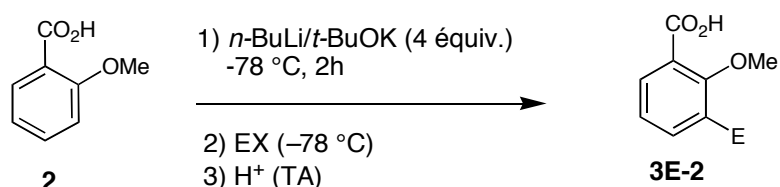
²⁵³ Le dianion est préparé pendant deux heures, puis l'électrophile est ajouté au mélange réactionnel.

²⁵⁴ Roger, A. *Org. React.* **1944**, *2*, 94.

²⁵⁵ Sibi, M. P. ; Miah, M. A. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 273.

Les dérivés des acides 2-méthoxybenzoïques 3-substitués sont synthétisés à partir de l'acide 2-méthoxybenzoïque par réaction avec la base LiCKOR (4 équiv.) dans les conditions {-78 °C, THF, 2 h}. Le milieu réactionnel est piégé à -78 °C par différents électrophiles (tableau 3). La plupart des produits synthétisés dans cette partie sont nouveaux.

Tableau 3 : Préparation des acides 2-méthoxybenzoïques 3-substitués



Entr\u00e9e	Compos\u00e9	EX	Rdt isol\u00e9 (%)	P _f (°C)
1	3Me-2	MeI	40	81-83
2	3Cl-2	C ₂ Cl ₆	39	114-116
3	3Br-2	C ₂ Br ₂ Cl ₄ (mode inverse)	24	119-121 ²⁵⁶
4	3I-2	I ₂ (mode inverse)	27	122-124
5	3MeS-2	Me ₂ S ₂	45	77-79
6	3Si-2	TMSCl	40	96-98
7	3CHPh-2	PhCHO	11 (41 ²⁵⁷)	124-126

La base *n*-BuLi/*t*-BuOK est faiblement nucl\u00e9ophile et la formation de la c\u00e9tone **94** est quasi nulle. Comme cela a \u00e9t\u00e9 indiqu\u00e9 lors de la mise au point de la r\u00e9action, la m\u00e9tallation n'est pas parfaitement s\u00e9lective et l'isom\u00e8re 6E-2 est form\u00e9 en petite quantit\u00e9. N\u00e9anmoins, les produits 2-m\u00e9thoxybenzo\u00efques 3-substitu\u00e9s sont facilement purifi\u00e9s par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation. Les rendements isol\u00e9s en produits 3Me-2, 3Si-2, 3Cl-2 et 3SMe-2 varient de 40 \u00e0 45 % (entr\u00e9es 1-2 et 5-6, tableau 3).

L'acide 3-thiom\u00e9thyl-2-m\u00e9thoxybenzo\u00efque (3SMe-2) est instable \u00e0 l'humidit\u00e9 de l'air et \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Apr\u00e8s quelques jours dans ces conditions, les cristaux jaun\u00e2tres du 3SMe-2 deviennent une p\u00e2te rouge collante. Le spectre ¹H RMN montre que le produit s'est d\u00e9grad\u00e9.

Avec le dibromot\u00e9trachloro\u00e9thane, l'iode et le benzald\u00e9hyde, les rendements sont faibles (11 \u2192 27 %). Les compos\u00e9s 3Br-2 et 3I-2 ne sont probablement pas stables et donnent dans le milieu des r\u00e9actions d'\u00e9change halog\u00e8ne-lithium. Pour

²⁵⁶ Lit. 121 °C : Pudleiner, H. ; Laatsch, H. *Synthesis* **1989**, 4, 286.

²⁵⁷ Addition inverse.

cette raison, des quantités importantes d'acide 2-méthoxybenzoïque sont récupérées en fin de réaction. Avec le benzaldéhyde, la réaction de Cannizzaro est également observée.

La technique d'addition inverse permet d'améliorer le rendement en produit final. 3Br-2, 3I-2 et 3CHPh-2 sont obtenus respectivement avec des rendements de 27 %, 24 % et 40 % (entrées 3, 4 et 7, tableau 3). Le DMF, le bromure d'allyle et le bromure de benzyle conduisent, par addition normale ou inverse, à des produits qui ne sont pas stables dans les conditions réactionnelles.

V.3.3. Synthèse de l'acide lunularique

L'acide lunularique est un composé naturel qui a fait l'objet d'un certain nombre d'études et de recherches. Les synthèses de cet acide dans la littérature apparaissent souvent plus longues par rapport à la méthode que nous avons mise au point.

V.3.3.1. Littérature.

L'acide lunularique est un inhibiteur de l'angiogénèse, extrait de l'hépatique *Lunularia cruciata*.²⁵⁸ C'est également un précurseur biologique du *Marchantin C*, et du *Marchantin A* dans le *Marchantia polymorpha L.* Le composé *Marchantin A* présente des effets cytotoxiques, antibactériens et antifongiques.²⁵⁹ La biosynthèse²⁶⁰ de l'acide lunularique est proposée dans le schéma 17. Le produit de départ est la phénylalanine. Cet aminoacide est converti en acide cinnamique sous l'action de PAL (Phénylalanine aminolysase). L'hydroxylation de l'acide cinnamique conduit à l'acide *p*-coumarique, qui est réduit en déhydro-*p*-coumarique sous l'action de l'enzyme P-450. La formation de l'ester dihydro-*p*-coumaroyl-CoA et de l'acide pré-lunularique précèdent la formation de l'acide lunularique.

²⁵⁸ Valio, I. F. M. ; Burdon, R. S. ; Schwabe, W. W. *Nature* **1969**, *223*, 1176.

²⁵⁹ Friederich, S. ; Rueffer, M. ; Asakawa, Y. ; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1195 et références citées dans cette publication.

²⁶⁰ Voir également : Eckermann, C. ; Schröder, G. ; Eckermann, S. ; Strack, D. ; Schmidt, J. ; Schneider, B. ; Schröder, J. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 271.

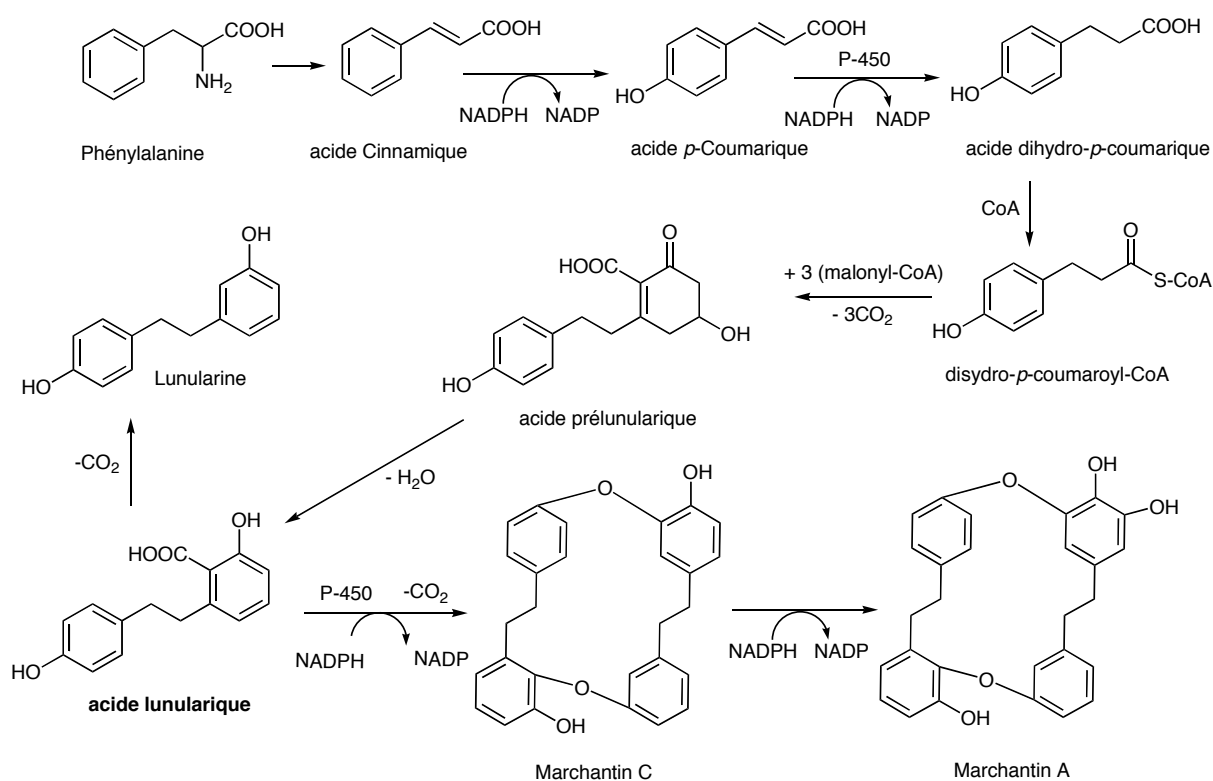


Schéma 17 : Synthèse naturelle de l'acide lunularique

Chimiquement, l'acide lunularique peut être synthétisé *via* les arylisocoumarins. Une synthèse totale en 4 étapes a été décrite.²⁶¹ La condensation entre 1-méthoxycyclohexa-1,3-diene et l'allène-1,3-dicarboxylate de diméthyle à 180 °C conduit au 3-méthoxyhomophthalate de diméthyle (**98a**) avec un rendement de 42 %. L'hydrolyse permet de transformer **98a** en **98b**. La condensation de **98b** avec l'anisole dans le PPA conduit à l'isocoumarine **99** avec un rendement de 81 %. L'hydrogénation catalytique de **99** donne le composé **100**, qui conduit à l'acide lunularique après traitement par BBr_3 . Le rendement global de cette synthèse est faible (21 %, schéma **18**).

²⁶¹ Arai, Y. ; Kamikawa, T. ; Kubota, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1615.

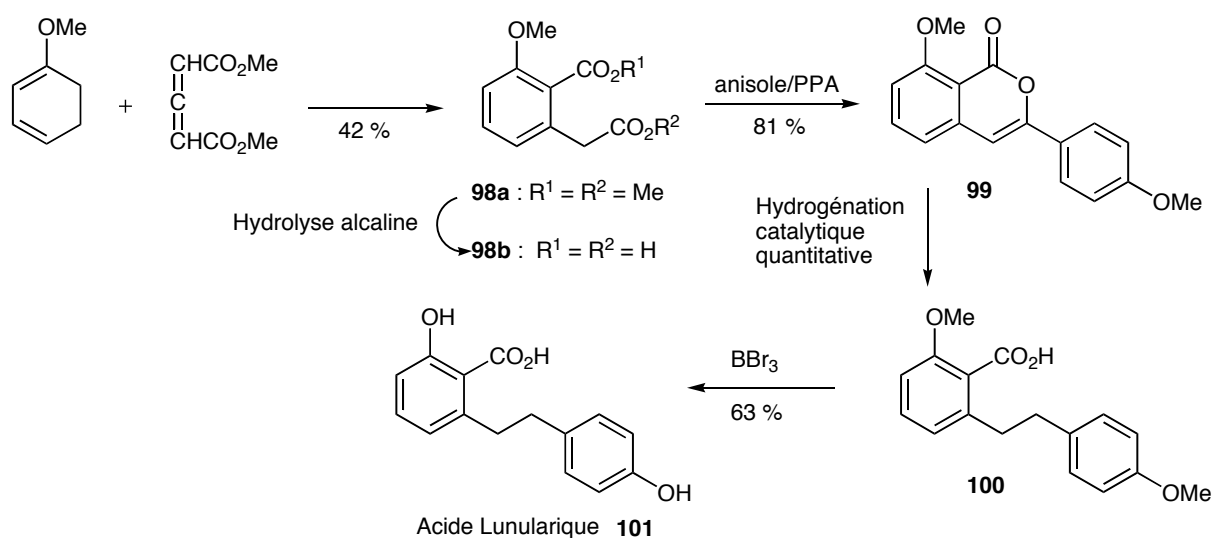
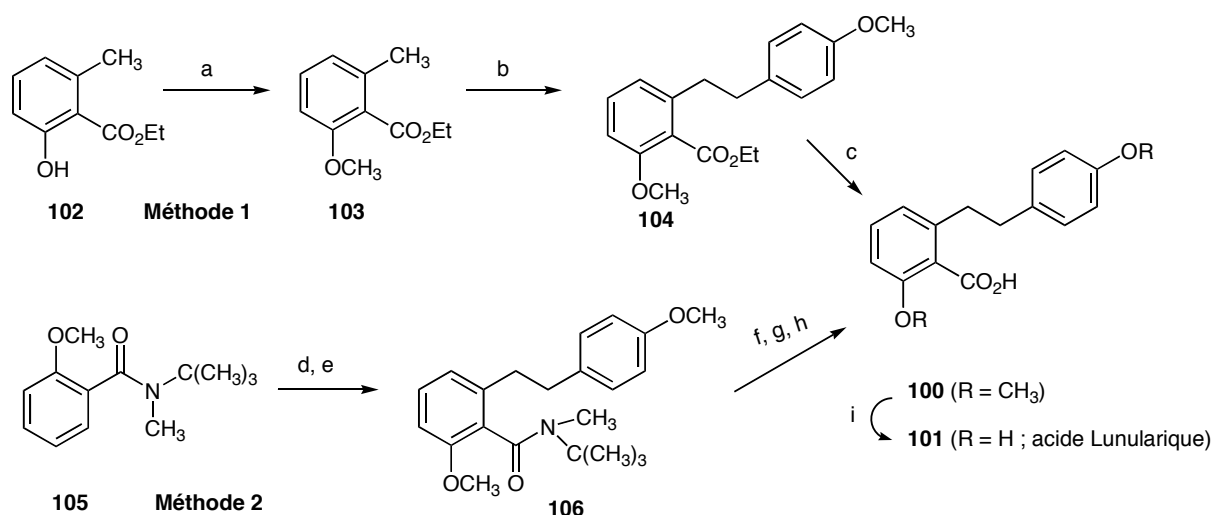


Schéma 18 : synthèse totale de l'acide lunularique

En utilisant la réaction de métallation comme étape clé, la synthèse est bien plus efficace (méthodes 1²⁶² et 2²⁶³, schéma 19). La méthode 2 consiste en une séquence purement organométallique : la métallation *ortho*-dirigée de l'amide tertiaire *N*-méthyl-*N*-*t*-butylamide **105** permet de préparer le produit méthylé avec un rendement de 98 %. La métallation de la chaîne latérale est effectuée par *s*-BuLi. L'addition ultérieure de chlorure de 4-méthoxybenzyle permet l'obtention du composé **100**. Les conditions utilisées dans les étapes e, g, h permettent d'obtenir l'acide diméthoxylé qui est transformé en acide lunularique par traitement avec BBr₃.



b) LDA/THF, -78 °C puis *p*-CH₃O-C₆H₄-CH₂Cl (74 %) ; c) KOH, CH₃OH puis HCl (90 %) ; d) *s*-BuLi/TMEDA, THF, -78 °C puis MeI ; e) *s*-BuLi (1 équiv.), LDA (0.15 équiv.), THF, -78 °C, 1h, *p*-CH₃O-C₆H₄-CH₂Cl (74 %) ; f) CF₃COOH, reflux ; g) NaNO₂, HOAc, (Ac)₂O, 0 °C ; h) KOH, EtOH, reflux ; i) BBr₃/CH₂Cl₂/ -78 °C (75 - 84 %)

²⁶² Eicher, Th. ; Tiefensee, K. ; Pick, R. *Synthesis*, **1988**, 525.

²⁶³ Reitz, D. B.; assey, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1375.

V.3.3.2. Nouvelle préparation de l'acide lunularique

Nous avons mis au point une synthèse de l'acide lunularique, en deux étapes, à partir de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-2). Ce dernier a été obtenu dans le cadre de ce travail avec un rendement de 61 %. La métallation de la chaîne méthylée de l'acide 6Me-2 est réalisée facilement avec le LDA ou LTMP à -78 °C. L'addition du chlorure de 4-méthoxybenzyle au mélange réactionnel à l'anion benzylique donne le composé **100** avec un rendement quantitatif. La déprotection des fonctions méthoxy est effectuée classiquement à l'aide du tribromoborane dans le dichlorométhane. L'acide lunularique est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 87 % sur deux étapes (à partir de 6Me-2) (schéma 20).

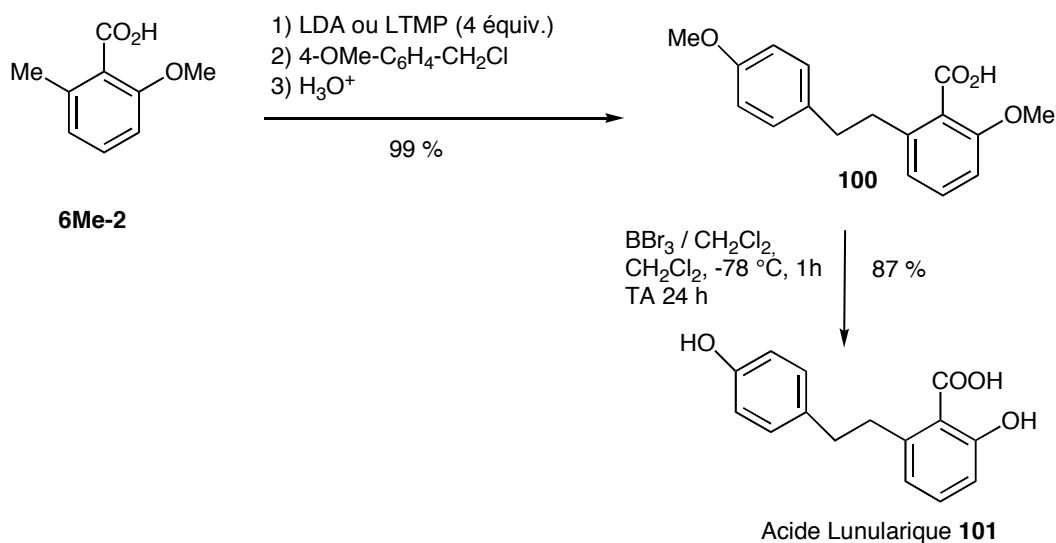
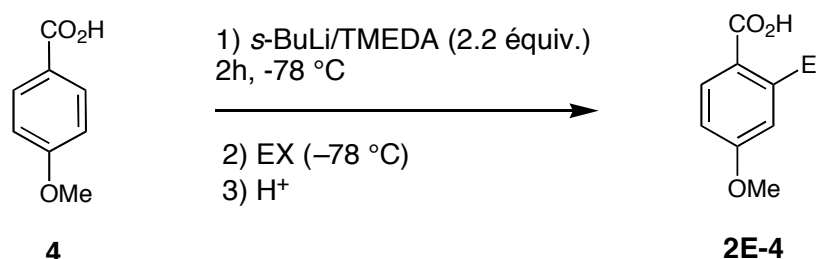


Schéma 20 : Préparation de l'acide lunularique à partir de l'acide 6Me-2.

V.3.4. Synthèse des acides 4-méthoxybenzoïques 2-substitués par *ortho*-lithiation

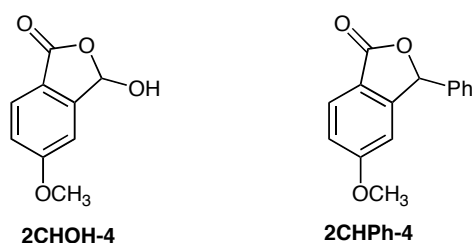
Les acides 4-méthoxybenzoïques substitués en position C₂ sont préparés dans les conditions optimales {*s*-BuLi/TMEDA (2,2 équiv.), THF, -78 °C, 2h}. Le piégeage du mélange réactionnel avec différents électrophiles permet d'obtenir les dérivés souhaités avec de très bons rendements (tableau 4).

Tableau 4 : Préparation des acides 4-méthoxybenzoïques substitués en position C₂



Entrée	Composé	EX/E	Rendement isolé (%)	Point de fusion (°C)
1	2Me-4	MeI/Me	73	177-178.4 ²⁶⁴
2	2Si-4	TMSCl/TMS	62	134-136.4
3	2Cl-4	C ₂ Cl ₆ /Cl	75	111.5-112.7
4	2Br-4	C ₂ Br ₂ Cl ₄ /Br	54 ²⁶⁵	-
5	2I-4	I ₂ /I	71	173-175 ²⁶⁶
6	2MeS-4	Me ₂ S ₂ /SMe	76	118-120
7	2CHOH-4	DMF/CHO	64	134-136
8	2CHPh-4	PhCHO/PhCH(OH)	69	124-126

La cétone n'est formée qu'avec un faible rendement (environ 10 %). La purification des produits s'effectue par chromatographie sur gel de silice ou recristallisation. Lorsque le DMF et le benzaldéhyde sont utilisés comme électrophiles, l'hydrolyse acide donne les produits de cyclisation 2CHOH-4 et 2CHPh-4 avec de très bon rendements. Malgré la réaction de Cannizzaro, observée lors du piégeage avec le benzaldéhyde, 2CHPh-4 est formé très majoritairement.



Alors que la chloration et l'iodation se produisent rapidement et sélectivement en conduisant uniquement aux produits substitués 2E-4 (E = Cl, I), la bromation donne de façon inattendue un mélange de deux isomères 2Br-4 et 3Br-4 qui ne sont pas séparables par chromatographie. En RMN ¹H, les intégrations et les constantes

²⁶⁴ Lit. 176-178 °C : Wyrick, S. D. ; Smith, F. T. ; Kemp, W. E. ; Grippo, A. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1798.

²⁶⁵ Conversion totale en deux isomères 3Br-4 et 2Br-4. Le rapport molaire 3Br-4/2Br-4 est de 52/48.

²⁶⁶ Lit. 170-172 °C : Liang, P.-H. ; Hsin, L.-W. ; Pong, S.-L. ; Hsu, C.-H. ; Cheng, C.-Y. *J. Chinese Chem. Soc.* **2003**, *50*, 449.

de couplage révèlent l'existence de deux produits dans le rapport 52:48. La RMN ^1H et ^{13}C du produit 3Br-4^{264,267} décrite par la littérature correspond au produit minoritaire du mélange obtenu ; l'isomère majoritaire est très vraisemblablement 2Br-4. Ce résultat peut être interprété de la façon suivante. L'acide **4** est métallé par *s*-BuLi/TMEDA pour conduire au dianion 2-lithio-4-méthoxybenzoate de lithium (2Li-4). La bromation ($\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$) de 2Li-4 conduit à **107** dont la position 3 est activée par la présence de 2 groupements attracteurs (Br et OMe). La réaction acide-base de ce dernier avec 2Li-4 conduit à **108** plus stable (moins basique) qui peut réagir à son tour avec $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ pour donner le dérivé dibromé instable **109**. Dans les conditions réactionnelles, **109** est transformé en **110** stabilisé par le carboxylate et le brome qui est ultérieurement transformé en 3Br-4 par hydrolyse. Ce processus bien connu (avec d'autres substrats) est appelé « *danse d'halogènes* ».²⁶⁸

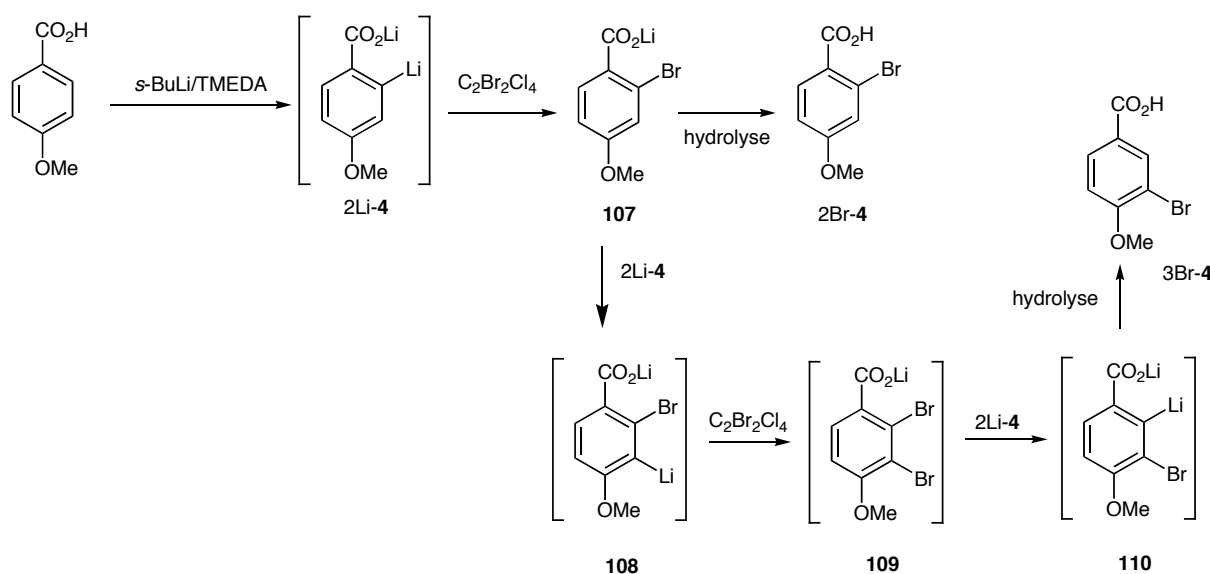


Schéma 21

VI. Conclusion

Des conditions optimales pour métalliser régiosélectivement les différentes positions des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques ont été mises au point. Complexante, la base *s*-BuLi/TMEDA métalle ces deux acides en *ortho* de la fonction carboxylate vraisemblablement selon un mécanisme CIPE. Avec la base *n*-BuLi/*t*-BuOK, le site adjacent au méthoxy est métallé. La métallation en *ortho* du méthoxy de l'acide 4-méthoxybenzoïque n'a pu être réalisée.

²⁶⁷ Koo, B. -S. ; Kim, E. -H. ; Lee, K. -J. *Syn. Com.* **2002**, 32 (15), 2275

²⁶⁸ Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1559 et références citées.

La première méthode générale de préparation d'acides 2- et 4-méthoxybenzoïques diversement substitués est proposée. La synthèse la plus simple de l'acide lunularique jamais réalisée est ensuite décrite.

PARTIE EXPERIMENTALE

(CHAPITRE III)

I. Mise au point de la métallation des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques par les bases fortes.

I.1. Protocoles généraux (tableau 1)

I.1.1. Métallation par des alkylolithiens ou par LTMP et piégeage par MeI

À une solution de base (*s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi, *n*-BuLi/TMEDA ou LTMP, *n* équiv.) dans du THF anhydre (*V* mL),²⁶⁹ sous argon, à *T* °C, est ajoutée goutte à goutte une solution d'acide 2-méthoxybenzoïque (ou 4-méthoxybenzoïque) (0,76 g, 5 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF anhydre. Après 2 h à *T* °C, le mélange réactionnel est piégé par de l'iodométhane (1,25 mL, 20 mmol, 4 équiv.), agité pendant 30 minutes, et est ramené à température ambiante et hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour fournir des cétones, qui sont purifiées par chromatographie sur gel de silice. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'au pH = 1-2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Elle ne contient que les dérivés mono méthylés, le produit de substitution **95** et l'acide de départ. L'analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel ainsi que sa masse permettent de déterminer la conversion en produits finaux. Ces derniers sont purifiés par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation. Les rendements isolés sont indiqués entre parenthèses.

I.1.2. Métallation par LTMP et piégeage *in situ* par TMSCl

À une solution de LTMP²⁷⁰ (*n* équiv.) dans du THF (20 mL) à -78 °C est ajoutée successivement le TMSCl (*n* équiv.) et l'acide 2-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans 3 mL de THF. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à

²⁶⁹ 12 mL pour les alkylolithiens et 30 mL pour la base LTMP.

²⁷⁰ La préparation de la LTMP est décrite dans la partie expérimentale du chapitre II, p. 84

température ambiante pendant 4 h, puis est hydrolysé par une solution de NaOH 1N (20 mL). Le traitement de la phase aqueuse est similaire à celui utilisé dans la technique de piégeage externe (cf I.1).

I.1.3. Métallation par la superbase *n*-BuLi/*t*-BuOK

À une solution de *t*-BuOK (4 équiv.) dans du THF anhydre (30 mL), sous argon, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, est additionnée une solution d'acide 2-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF anhydre, puis du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 4 équiv.). Après 2 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'iodométhane (6 équiv.) est ajouté au mélange réactionnel. Ce dernier est agité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 1 h puis est ramené à température ambiante. Après hydrolyse du milieu réactionnel par 30 mL d'eau distillée, la phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'au pH = 1-2, puis extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Elle contient le produit majoritaire méthylé en C_6 , le produit minoritaire méthylé en C_4 et produit de départ. La masse du brut réactionnel et l'analyse du spectre RMN ^1H correspondant permettent de déterminer la conversion en produits finaux. L'isomère principal est isolé par recristallisation du brut réactionnel (cyclohexane/acétate d'éthyle).

I.1.4. Métallation par *n*-BuLi/LiDMAE

À une solution de 2-(diméthylamino)éthanol (1,5 mL, 15 mmol, 3 équiv.) dans du *n*-hexane anhydre (10 mL), sous argon, à $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajouté goutte à goutte le *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 18,75 mL, 30 mmol, 6 équiv.). Après 30 minutes d'agitation à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, le milieu réactionnel est refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Une solution d'acide 2-méthoxybenzoïque (0,76 g, 5 mmol, 1 équiv.) est alors ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissée remonter à $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2h et de l'iodométhane (1,25 mL, 20 mmol, 4 équiv.) est additionné. Après 30 minutes d'agitation à $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). Le traitement des phases organique et aqueuse est similaire à celui utilisé lors de la métallation par les bases alkyllithiennes.

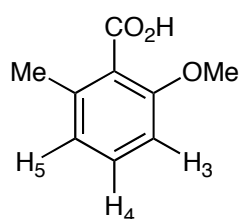
I.1.5. Métallation par *n*-BuLi/PMDTA

À un mélange de l'acide 2-méthoxybenzoïque (ou 4-méthoxybenzoïque) (0,76 g, 5 mmol, 1 équiv.) et de PMDTA (2,3 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.) dans du THF

anhydre (12 mL), à -78 °C, est ajouté goutte à goutte du *n*-BuLi (1,6 M dans du *n*-hexane, 6,9 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.). Après 2 h à -78 °C, le milieu réactionnel est piégé par l'iodométhane (1,25 mL, 20 mmol, 4 équiv.). Après 30 minutes s'agitation à -78 °C, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et est hydrolysé par de l'eau distillée (40 mL). Les deux phases sont séparées. Le traitement des phases organique et aqueuse est similaire à celui utilisé lors de métallation par les bases alkyllithiennes.

I.2. Description des dérivés méthylés et silylés des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques

I.2.1. Acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (6Me-2)



6Me-2
Solide blanc
C₉H₁₀O₃

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.81 (d, *J*_{H₃H₄} = 8.6 Hz, 1H, H₃), 6.83 (d, *J*_{H₅H₄} = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.29 (dd, *J*_{H₄H₅} ≈ *J*_{H₄H₃} ≈ 8.1 Hz, 1H, H₄).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 20.6 ; 56.6 ; 109.2 ; 122.1 ; 123.6 ; 131.6 ; 138.7 ; 157.4 ; 173.1.

Pf = 138.5-139.0 °C (lit.²⁷¹ 137-138 °C).

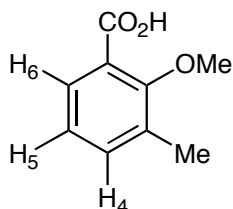
Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2995 ; 1692 ; 1585 ; 1471 ; 1267.

Analyse élémentaire pour C₉H₁₀O₃ :

Calc.	%	:	C	65.05	H	6.07
Trouvé	%	:	C	65.03	H	6.05

I.2.2. Acide 2-méthoxy-3-méthylbenzoïque (3Me-2)

²⁷¹ a) Reitz, D. B. ; Massey, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1375.



3Me-2
Solide blanc
 $C_9H_{10}O_3$

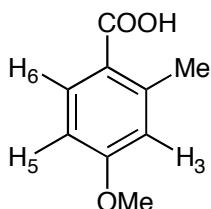
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.17 (dd, $J_{H_5H_6} = 7.8$ Hz, $J_{H_5H_4} = 7.4$ Hz, 1H, H_5), 7.43 (d, $J_{H_4H_5} = 7.4$ Hz, 1H, H_4), 7.91 (d, $J_{H_6H_4} = 7.8$ Hz, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 16.0 ; 62.1 ; 122.2 ; 124.8 ; 130.6 ; 131.9 ; 136.9 ; 158.1 ; 167.6.

Pf = 81-83 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2833 ; 2575 ; 1667 ; 1589 ; 1468 ; 1307. **SMHR** : M^+ . ($C_9H_{10}O_3$), masse théorique : 166.0629 uma, masse trouvée: 166.0628 uma.

I.2.3. Acide 4-méthoxy-2-méthylbenzoïque (2Me-4)



2Me-4
Solide blanc
 $C_9H_{10}O_3$

L'électrophile utilisé est l'iodométhane.

Rendement isolé : 73 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle)

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.82 (d, $J_{H_5H_6} = 8.4$ Hz, 1H, H_5), 6.84 (s, 1H, H_3), 7.84 (d, $J_{H_6H_5} = 8.4$ Hz, 1H, H_6).

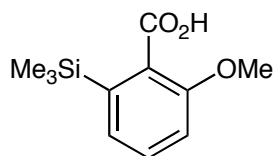
RMN ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 22.8 ; 56.3 ; 112.2 ; 118.1 ; 123.0 ; 134.5 ; 144.3 ; 163.8 ; 168.9.

Pf = 177-178.4 °C (Lit. ²⁷² 176-178 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2927, 1661, 1566, 1450, 1285, 1158.

²⁷² Wyrick, S. D. ; Smith, F. T. ; Kemp, W. E. ; Grippo, A. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1798.

I.2.4. Acide 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque (6Si-2)



6Si-2
Solide blanc
C₁₁H₁₆O₃Si

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl), selon deux techniques :

La technique de piégeage *in situ* avec la base LTMP (3 équiv.) et 3,5 équivalents de TMSCl (1,38 mL, 10,5 mmol) conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/éther diéthylique = 90/10), à 89 % de rendement isolé en 6Si-2. La technique de piégeage externe avec la base *s*-BuLi/TMEDA (2,2 équiv.) en utilisant 4 équivalents de TMSCl (1,58 mL, 12 mmol) conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice, à 43 % de rendement isolé en 6Si-2.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, Si (CH₃)₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H arom.), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.51 (dd, *J* = 8.4 Hz et *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.6 ; 56.0 ; 112.1 ; 124.2 ; 127.9 ; 131.8 ; 144.4 ; 157.2 ; 170.3.

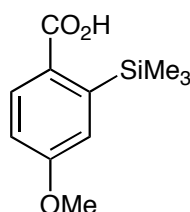
Pf = 85.5-87.0 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2840 ; 1681 ; 1571 ; 1445 ; 1243 ; 1126.

Analyse élémentaire pour C₁₁H₁₆O₃Si :

Calc.	%	:	C	58.89	H	7.19
Trouvé	%	:	C	58.94	H	7.12

I.2.5. Acide 4-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (2Si-4)



2Si-4
Solide blanc
C₁₁H₁₆O₃Si

L'électrophile utilisé est le chlorotriméthylsilane (TMSCl). Le produit **2Si-4** peut être préparé selon deux façons : la technique de piégeage *in situ* avec la base LTMP et 3,5 équivalents de TMSCl conduit à 80 % de rendement isolé en **2Si-4** après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/éther diéthylique = 90/10) ; la technique de piégeage externe avec la base *s*-BuLi/TMEDA (2,2 équiv.) suivie du piégeage par 4 équivalents de TMSCl conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10), à 62 % de rendement isolé.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.35 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.92 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, H arom.), 7.23 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H arom.), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.54 ; 54.9 ; 112.4 ; 121.8 ; 125.9 ; 133.3 ; 146.3 ; 162.4 ; 172.8.

Pf = 134-136.4 °C

SMHR : M⁺. (C₁₁H₁₆O₃Si), masse théorique : 224.0869 uma, masse trouvée: 224.0880 uma.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2945 ; 1676 ; 1584 ; 1416 ; 1316 ; 1235.

I.3. Preuves spectroscopiques complémentaires de la structure des dérivés méthylés et silylés des acides 2- et 4-méthoxybenzoïques

La corrélation NOESY phasée nous a permis de confirmer la structure de **6Me-2** et **3Me-2**. En effet, pour le composé **6Me-2**, les interactions spatiales entre le proton H₄ (7.29 ppm) et les deux protons H₃ (6.81 ppm), H₅ (6.83 ppm) (figure 1), ainsi que celles entre le méthoxy (3.88 ppm) et le proton aromatique H₃ d'une part et celles entre le méthyle (2.45 ppm) et le proton H₅ d'autre part (figure 2) prouvent que **6Me-2** correspond à l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque.

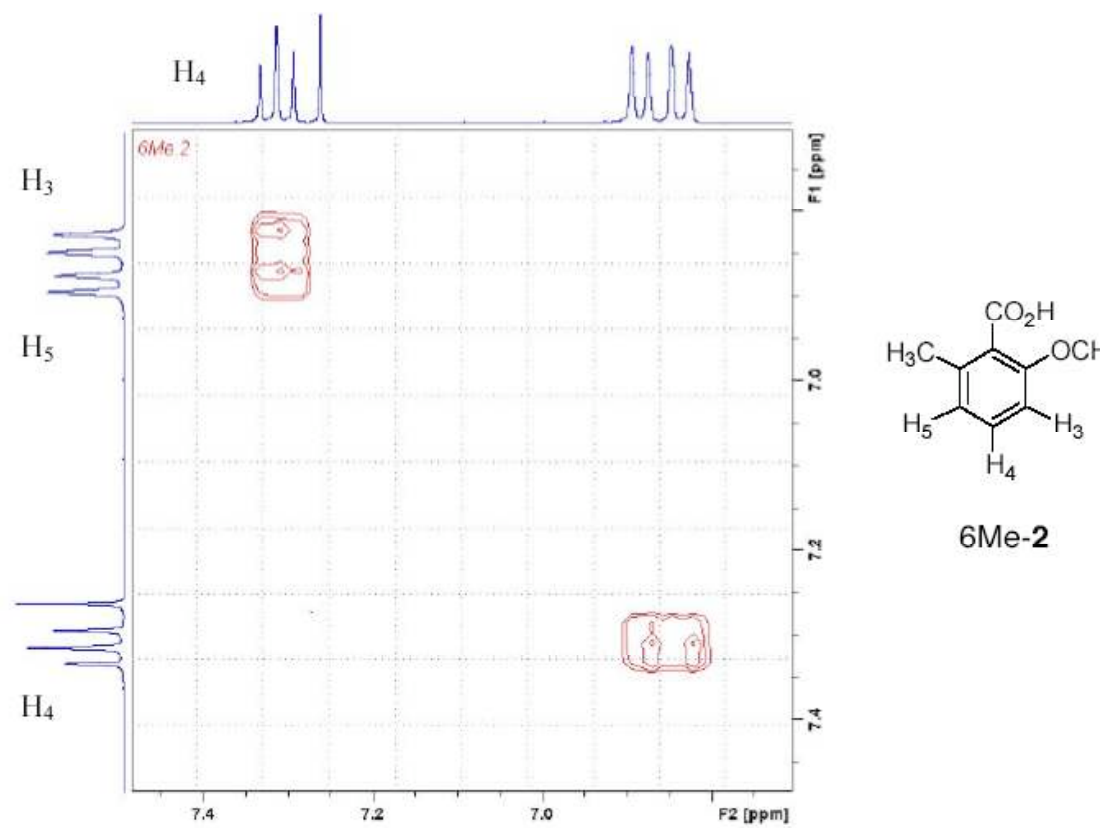


Figure 1

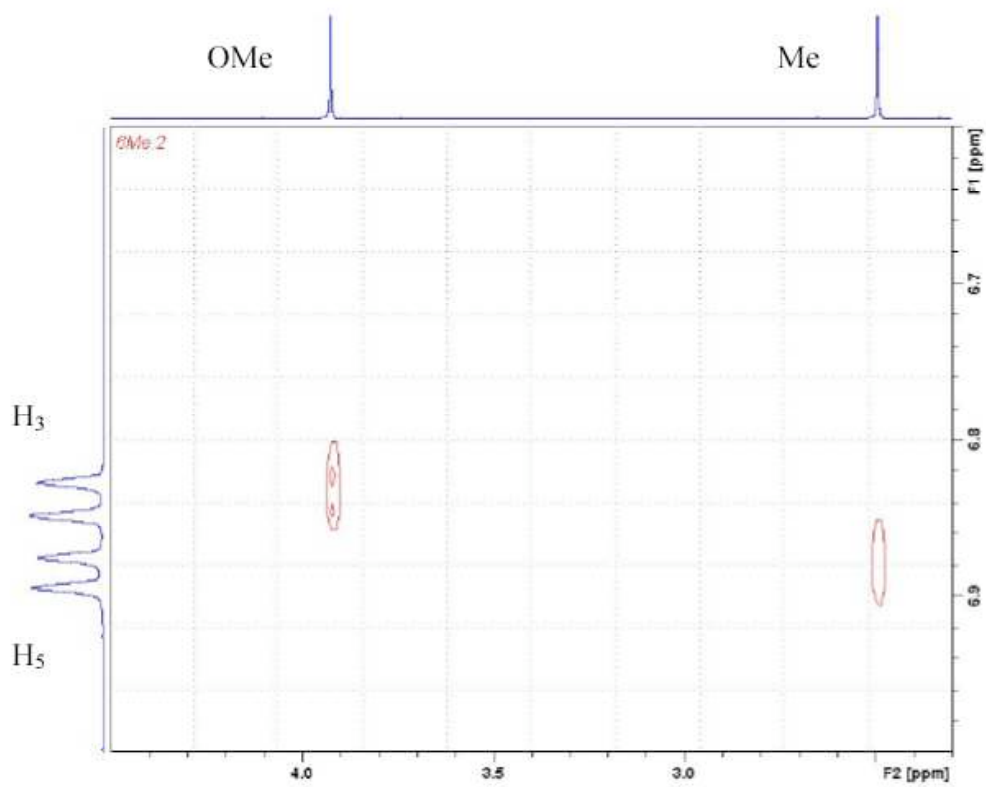


Figure 2

L'expérience de NOESY phasée sur le dérivé 3Me-2 révèle des interactions spatiales entre le méthyle (2.37 ppm) et le proton H₄ (7.43 ppm) (figure 3) ainsi qu'entre les protons aromatiques H₄-H₅ (7.17 ppm) et H₅-H₆ (7.91 ppm) (figure 4). De telles interactions spatiales sont compatibles avec l'acide 2-méthoxy-3-méthylbenzoïque.

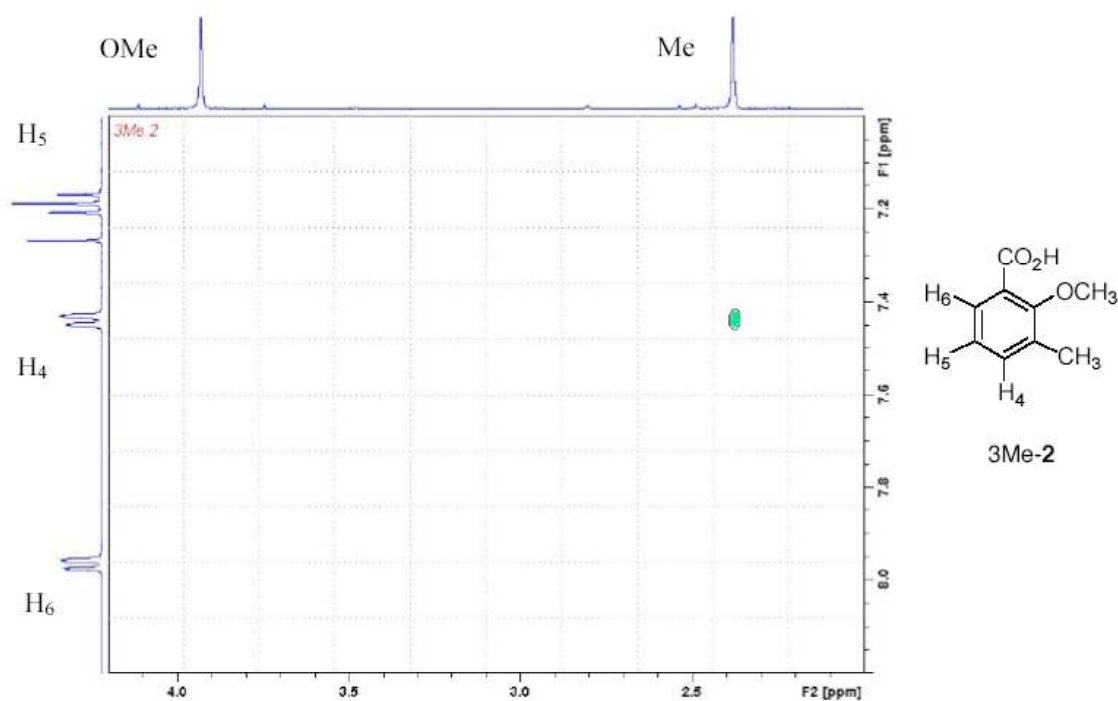


Figure 3

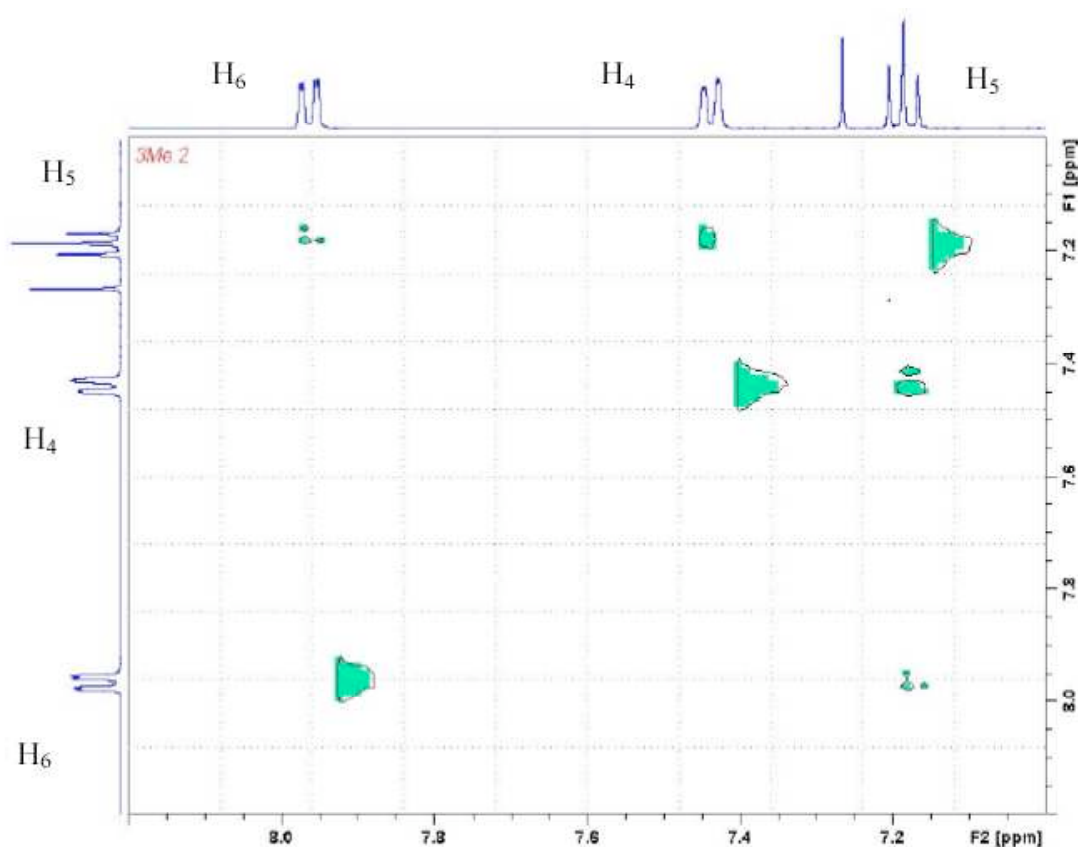


Figure 4

Les structures des acides 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque (6Si-2) et 4-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque (2Si-4) sont confirmées par des mesures d'effet NOE. En effet, la saturation de H₃ de l'acide 6Si-2 produit une exaltation de 8,9 % pour OMe et de 7,3% pour H₄. De façon similaire, la saturation de H₃ de l'acide 2Si-3 produit une exaltation de 4,5 % pour OMe et l'irradiation de H₅ provoque une exaltation des signaux de H₆ (13,2 %) et du méthoxy (7,1 %) (figure 5).

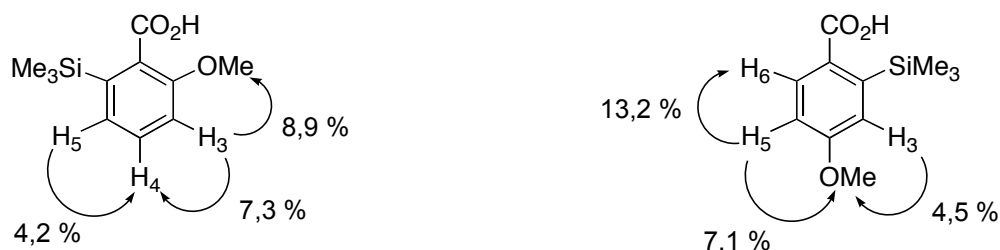
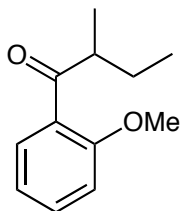


Figure 5

I.4. Autres produits isolés dans les différentes réactions

I.4.1. 2-méthyl-1-(2-méthoxyphényl)-butanone (93)



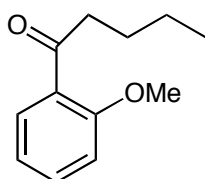
93
Huile jaune clair
C₁₂H₁₆O₂

Rendement isolé : 31 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 1.48 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.78 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.47 (m, 1H, CHCO), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.97 (m, 2H, H arom.), 7.37 (m, 1H, H arom.), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 12.1, 16.3, 26.7, 47.2, 55.9, 111.8, 121.0, 129.9, 130.2, 132.9, 158.1, 208.5.

I.4.2. 1-(2-Méthoxyphényl)pentan-1-one (94)



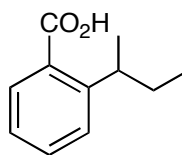
94
Huile jaune pâle
C₁₂H₁₆O₂

Rendement isolé : 42 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.25-1.47 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.56-1.73 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CO), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.93-7.03 (m, 2H, H arom.), 7.44 (m, 1H, H arom.), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 13.9 ; 22.5 ; 26.5, 43.4 ; 55.4 ; 111.5 ; 120.6 ; 125.4 ; 130.1 ; 133.0 ; 158.3 ; 203.3.

I.4.3. Acide 2-secbutylbenzoïque (95)



119a
Huile jaune orangé
 $C_{11}H_{14}O_2$

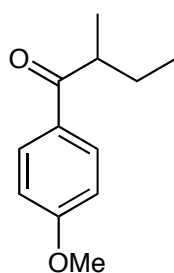
Rendement isolé : 17 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 85/15).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)²⁷³ : 0.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.44-1.68 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.62 (m, 1H, $CHCH_3$), 7.13 (m, 1H, Ar), 7.29 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, H arom.), 7.38 (m, 1H, H arom.), 7.84 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 12.2 ; 21.9 ; 29.7 ; 36.1 ; 125.5 ; 126.9 ; 129.2 ; 130.8 ; 132.3 ; 149.9 ; 174.3.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2841 ; 1719 ; 1589 ; 1469 ; 1262.

I.4.4. 2-méthyl-1-(2-méthoxyphényl)-butanone (96)



96
Huile jaune claire
 $C_{12}H_{16}O_2$

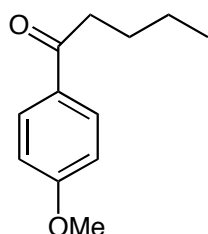
Rendement isolé : 31 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.48 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.71 (m, 1H, CH_2CH_3), 3.37 (m, 1H, $CHCO$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.95-6.99 (m, 2H, H arom.), 7.37 (m, 1H, H arom.), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 12.1 ; 16.3 ; 26.7 ; 47.2 ; 55.9 ; 111.8 ; 121.0 ; 129.9 ; 130.2 ; 132.9 ; 158.1 ; 208.5.

I.4.5. 1-(2-méthoxyphényl)pentan-1-one (97)

²⁷³ Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5 (11) 1919.



97
 Huile jaune claire
 $C_{12}H_{16}O_2$

Rendement isolé : 34 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.385-1.47 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.56-1.73 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 3.89 (s, OCH_3), 6.93-7.03 (m, 2H, H arom.), 7.44 (m, 1H, H arom.), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 13.8 ; 22.5 ; 26.7 ; 38.0 ; 55.4 ; 113.6 ; 129.7 ; 130.3 ; 163.3 ; 203.3.

III. Synthèse des acides 2-méthoxybenzoïques 6-substitués (6E-2) par *s*-BuLi/TMEDA (tableau 2)

Mode opératoire général – addition normale :

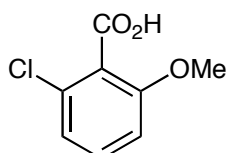
Dans un ballon de 50 mL contenant du THF anhydre (12 mL) à -78 °C, sont introduits successivement le TMEDA (1,65 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.) et du *s*-BuLi (1,3 M dans un mélange de cyclohexane et de *n*-hexane, 8,46 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.). La température du mélange réactionnel est laissée remonter à -65 °C pendant 30 minutes puis le milieu est refroidi de nouveau à -78 °C et une solution d'acide 2-méthoxybenzoïque (0,76 g, 5 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF anhydre est additionnée. Après 2h d'agitation à -78 °C, l'électrophile MeI (ou Me_2S_2 , TMSCl, C_2Cl_6 , $C_2Br_2Cl_4$, I_2 , $CH_2=CH-CH_2Br$, BnBr, PhCHO, DMF), 20 mmol, 4 équiv.) dissout dans du THF (4-6 mL) est ajouté goutte à goutte à -78 °C. Puis, après 1h d'agitation supplémentaire à -78 °C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante durant la nuit et hydrolysé par de l'eau distillée (40 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL). Elle est ensuite acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'au pH = 1-2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 40 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'acide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Mode opératoire général- addition inverse :

L'addition inverse se distingue de l'addition normale par le fait que la solution du dianion est transférée à l'aide d'une canule dans le ballon contenant l'électrophile dissout dans du THF anhydre (10 mL).

II.1. Description des acides 2-méthoxybenzoïques substitués en C₆

II.1.1. Acide 2-chloro-6-méthoxybenzoïque (6Cl-2)



6Cl-2
Solide blanc
C₈H₇ClO₃

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane. Addition normale.

Rendement isolé : 58 % (chromatographie sur gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H arom.), 7.03 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H arom.), 7.29 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 56.1 ; 110.4 ; 120.9 ; 124.9 ; 129.2 ; 130.9 ; 156.3 ; 165.9.

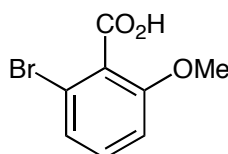
Pf = 142.5 - 144 °C (Lit.²⁷⁴ 140-141 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2839 ; 2531 ; 1713 ; 1589 ; 1467 ; 1262.

Analyse élémentaire pour C₈H₇ClO₃ :

Calc.	%	:	C	51.50	H	3.78
Trouvé	%	:	C	51.81	H	3.71

II.1.2. Acide 2-bromo-6-méthoxybenzoïque (6Br-2)



6Br-2
Solide brun clair
C₈H₇BrO₃

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane. Addition normale.

²⁷⁴ Postmus, C. Jr ; Kaye, I. A. ; Craig, C. A. ; Matthews, R. S. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2693.

Rendement isolé : 59 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20)

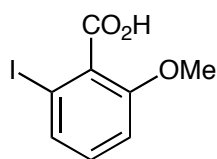
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.87 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H arom.), 7.02 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H arom.), 7.32 (dd, *J* = 8.4 Hz et *J* = 8.1 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 56.3 ; 109.6 ; 121.7 ; 122.7 ; 131.5 ; 131.6 ; 157.3 ; 171.3.

Pf = 127 - 129 °C (Lit. ²⁷⁵ 124-127 °C)

Principales bandes d'absorption IR(ν cm⁻¹) : 2841 ; 1719 ; 1589 ; 1469 ; 1262.

II.1.3. Acide 2-iodo-6-méthoxybenzoïque (6I-2)



6I-2
Solide brun clair
C₈H₇IO₃

L'électrophile utilisé est l'iode. Addition normale.

Rendement isolé : 46 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.92 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H arom.), 7.10 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, H arom.), 7.44 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 56.6 ; 92.2 ; 110.9 ; 129.2 ; 131.2 ; 131.9 ; 156.7 ; 172.6.

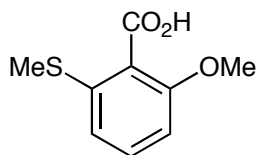
Pf = 129-131 (Lit. ²⁷⁶ 128-130 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹): 2841 ; 1719 ; 1589, 1469 ; 1262.

II.1.4. Acide 2-méthoxy-6-thiométhylbenzoïque (6SMe-2)

²⁷⁵ Sugaya, T. ; Mimura, Y. ; Kato, N. ; Ikuta, M. ; Mimura, T. ; Kasai, M. ; Tomioka, S. *Synthesis* **1994**, 1, 73.

²⁷⁶ Lewis, A. ; Stefanuti, I. ; Swain, S. A. ; Smith, S. A. ; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 104.



6SMe-2
Solide blanc
 $C_9H_{10}O_3S$

L'électrophile utilisé est le diméthylsulfure. Addition normale.

Rendement isolé : 47 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.45 (s, 3H, SCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H arom.), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H arom.), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 17.0 ; 56.6 ; 107.6 ; 107.9 ; 119.4 ; 131.9 ; 142.6 ; 157.9 ; 169.1.

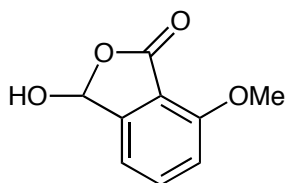
Pf = 182-184 °C (Lit.²⁷⁷ 184-185 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2941 ; 1688, 1578 ; 1461 ; 1261.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{10}O_3S$:

Calc.	%	:	C	54.53	H	5.08
Trouvé	%	:	C	54.41	H	5.01

II.1.5. 3-Hydroxy-7-méthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (6CHOH-2)



6CHOH-2
Solide blanc
 $C_9H_8O_4$

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

Rendement isolé : 43 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 70/30)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.99 (s, 3H, OCH_3), 6.53 (s, 1H, $CHOH$), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H arom.), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H arom.), 7.53 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H arom.).

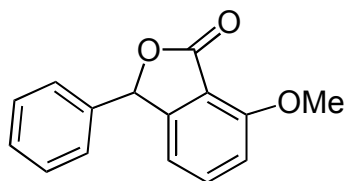
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 55.6 ; 96.5 ; 112.3 ; 115.1 ; 121.2 ; 130.6 ; 133.0 ; 158.0 ; 167.3.

Pf = 155-157 °C (Lit.²⁷⁸ 155-156 °C)

²⁷⁷ Cabiddu, S. ; Melis, S. ; Piras, P. P. ; Secci, M. *J. Organometallic Chem.* **1977**, 132 (3), 321.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2987 ; 1754 ; 1601 ; 1486 ; 1296 ; 1197.

II.1.6. 7-Méthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3H)-one (6CHPh-2)



6CHPh-2
Solide blanc
 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde. Addition inverse.

Rendement isolé : 52 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 70/30)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.02 (s, 3H, OCH_3), 6.31 (s, 1H, $\text{PhCH}(\text{Ar})\text{O}$), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H arom.), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H arom.), 7.25-7.39 (m, 5H, H arom.), 7.53 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 56.1 ; 81.6 ; 110.9 ; 112.9 ; 114.5 ; 126.9 ; 128.9 ; 129.1 ; 136.6 ; 136.7 ; 152.5 ; 158.5 ; 168.6.

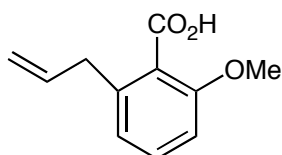
Pf = 136-138 °C (Lit. ²⁷⁹ 139-141.5 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2985 ; 1754 ; 1600 ; 1486 ; 1296 ; 1196, 1027.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

Calc.	%	:	C	74.99	H	5.03
Trouvé	%	:	C	74.56	H	5.03

II.1.7. Acide 6-allyl-2-méthoxybenzoïque (6allyl-2)



6allyl-2
Solide blanc
 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$

L'électrophile utilisé est le bromure d'allyle. Addition normale. (Dans cette réaction, l'addition inverse et l'addition normale donnent la même conversion en produit 6allyl-2)

²⁷⁸ Freskos, J. N. ; Morrow, G. W. ; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 805.

²⁷⁹ Harland, P. ; Hodge, P. *Synthesis* **1983**, 419.

Rendement isolé : 45 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 85/15)

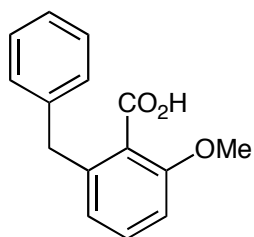
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂Ar), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.04-5.15 (m, 2H, CH₂=CH), 5.97 (m, 1H, CH₂=CH), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H arom.), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.), 7.34 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 37.9 ; 56.1 ; 109.3 ; 116.4 ; 122.1 ; 122.3 ; 131.2 ; 136.4 ; 139.6 ; 156.8 ; 172.9.

Pf = 89-91 °C (Lit.²⁸⁰ 91 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2951 ; 1685 ; 1581 ; 1471 ; 1289 ; 1061.

II.1.8. Acide 6-benzyl-2-méthoxybenzoïque (6Bn-2)



6Bn-2
Solide incolore
C₁₅H₁₄O₃

L'électrophile utilisé est le bromure de benzyle. Addition normale. Dans cette réaction, l'addition inverse et l'addition normale donnent la même conversion en produit 6Bn-2.

Rendement isolé : 47 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 2H, CH₂Ph), 6.82 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 2H, H arom.), 7.16-7.34 (m, 6H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 39.2 ; 56.1 ; 108.9 ; 109.2 ; 122.8 ; 126.3 ; 128.4 ; 129.2 ; 131.2 ; 140.0 ; 140.8 ; 156.8 ; 172.6.

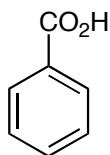
Pf = 148 -149.5 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2941 ; 1690 ; 1597 ; 1469 ; 1293 ; 1080.

II.2. Description des produits secondaires

II.2.1. Acide benzoïque

²⁸⁰ Yang, K. L. ; Balckman, B. ; Diedrich, W. ; Flaherty, P. T. ; Mossman, C. J. ; Roy, S. ; Ahn, Y. M. ; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10030.

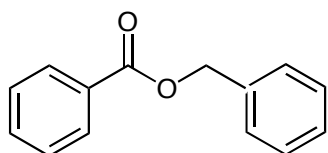


Solide blanc
 $C_7H_6O_2$

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.39-7.72 (m, 3H, H arom.), 8.13-8.22 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 128.7, 130.5, 134.7, 169.6.

II.2.2. Benzoate de benzyle

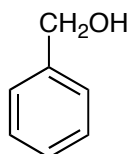


Solide blanc
 $C_{14}H_{12}O_2$

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 5.39 (s, 2H, CH_2Ph), 7.32-7.60 (m, 7H, H arom.), 8.05-8.10 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 66.7, 128.2, 128.3, 128.4, 129.8, 130.2, 133.1, 136.2, 166.4.

II.2.3. Phénylméthanol



Solide blanc
 C_7H_8O

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 4.67 (s, 2H, CH_2OH), 7.35 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 65.2 ; 127.0 ; 127.5 ; 127.6 ; 140.9.

III. Synthèse des acides 2-méthoxybenzoïques 3-substitués (3E-2) par *n*-BuLi/*t*-BuOK.

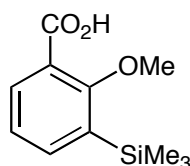
Mode opératoire général (tableau 3)

À une solution de *t*-BuOK (1,34 g, 12 mmol, 4 équiv.) dans du THF anhydre (30 mL) à -78 °C sont ajoutés goutte à goutte successivement du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane ; 7,5 mL, 12 mmol, 4 équiv.) puis l'acide 2-méthoxybenzoïque (0,46 g, 3 mmol, 1 équiv.) dans du THF anhydre (5 mL). La température est laissée remonter

pendant 2 heures de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis, l'électrophile (6 équiv.) en solution dans du THF anhydre (5 mL) est ajouté à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 1 h d'agitation supplémentaire à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et hydrolysé (40 mL d'eau distillée). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2 N jusqu'à $\text{pH} = 1 - 2$ et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis évaporée sous pression réduite. L'acide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation. Ce protocole correspond à l'addition normale.

Pour l'addition inverse, le dianion est transféré vers le ballon contenant de l'électrophile, dissout dans du THF (10 mL) à l'aide d'une canule.

III.1. Acide 2-méthoxy-3-triméthylsilylbenzoïque (3Si-2)



3Si-2
Solide blanc
 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Si}$

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle. Addition normale.

Rendement isolé : 40 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.34 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H arom.), 7.64 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H arom.), 8.04 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H arom.).

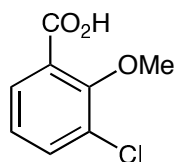
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.6 ; 63.7 ; 121.6 ; 124.2 ; 134.5 ; 135.0 ; 141.2 ; 166.1 ; 170.6

Pf = 96-98 $^{\circ}\text{C}$

Principales bandes d'absorption IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$) : 2947 ; 2651 ; 1677 ; 1579 ; 1452 ; 1298 ; 1127 ; 920.

SMHR : M^+ . ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Si}$), masse théorique : 224.0868 uma, masse trouvée: 224.0860 uma.

III.2. Acide 3-chloro-2-méthoxybenzoïque (3Cl-2)



3Cl-2
Solide jaune
 $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_3$

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane. Addition normale.

Rendement isolé : 39 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.06 (s, 3H, OCH₃), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H arom.), 7.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H arom.), 7.99 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H arom.).

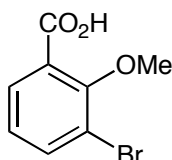
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 62.5 ; 124.6 ; 125.3 ; 129.0 ; 131.2 ; 135.7 ; 155.9 ; 167.6.

Pf = 114-116 °C.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2826 ; 2558 ; 1667 ; 1586 ; 1463 ; 1234.

SMHR : M⁺. (C₈H₇O₃Cl), masse théorique : 186.0083 uma, masse trouvée: 186.0079 uma.

III.3. Acide 3-bromo-2-méthoxybenzoïque (3Br-2)



3Br-2
Solide blanc
C₈H₇BrO₃

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane. Addition inverse.

Rendement isolé : 24 % (chromatographie sur un gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.07 (s, 3H, OCH₃), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H arom.), 7.63 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.), 8.01 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.).

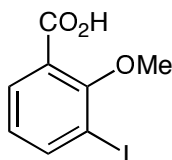
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 61.6 ; 124.9 ; 125.1 ; 128.2 ; 129.5 ; 133.4 ; 154.5 ; 166.4.

Pf = 119-121 °C (Lit. ²⁸¹ 121 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2952 ; 1669 ; 1588 ; 1465 ; 1222.

²⁸¹ Pudleiner, H. ; Laatsch, H. *Synthesis* **1989**, 4, 286.

III.4. Acide 3-iodo-2-méthoxybenzoïque (3I-2)



3I-2
Solide blanc
 $C_8H_7IO_3$

L'électrophile utilisé est l'iode. Addition inverse.

Rendement isolé : 27 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20).

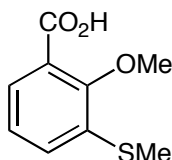
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.99 (s, 3H, OCH_3), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H arom.), 8.00-8.07 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 62.8 ; 93.1 ; 123.9 ; 126.4 ; 132.3 ; 144.9 ; 159.6 ; 168.1.

Pf = 122-124 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2924 ; 1673 ; 1581 ; 1456 ; 1402 ; 1296.

III.5. Acide 2-méthoxy-3-thiométhylbenzoïque (3SMe-2)



3SMe-2
Solide brun
 $C_9H_{10}O_3S$

L'électrophile utilisé est le diméthyldisulfure. Addition normale.

Rendement isolé : 45 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle). Le produit n'est pas stable à température ambiante et à l'humidité.

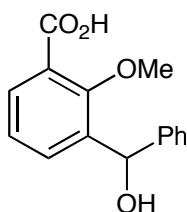
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.49 (s, 3H, SCH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.42 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H arom.), 7.89 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.8 ; 61.75 ; 124.5 ; 124.9 ; 128.3 ; 130.1 ; 134.2 ; 156.1 ; 168.5.

Pf = 77-79 °C

SMHR : M^+ . ($C_9H_{10}O_3S$), masse théorique : 198.0350 uma, masse trouvée: 198.0339 uma

III.6. Acide 3-(hydroxy(phényl)méthyl)-2-méthoxybenzoïque (3CHPh-2)



3CHPh-2
Solide blanc
 $C_{15}H_{14}O_4$

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde. Addition inverse.

Rendement isolé : 41 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 70/30).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.72 (s, 3H, OCH_3), 6.16 (s, 1H, $CHPh$), 7.23-7.30 (m, 3H, H arom.), 7.31-7.38 (m, 3H, H arom.), 7.69 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.98 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 63.1 ; 71.0 ; 124.4 ; 126.6 ; 127.7 ; 128.5 ; 132.2 ; 133.4 ; 138.3 ; 143.1 ; 158.0 ; 171.5.

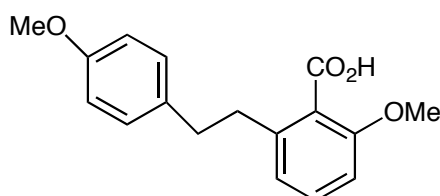
Pf = 124-126 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 3427 ; 2939 ; 1708 ; 1590 ; 1429 ; 1210.

SMHR : $M \cdot CH_3 \cdot H_2O$ ($C_{14}H_9O_4$), masse théorique : 225.0551 uma, masse trouvée : 225.0554 uma.

IV. Synthèse de l'acide lunularique

IV.1. Acide 2-(4-méthoxy)phénéthyl)-6-méthoxybenzoïque (100)



100
Huile jaunâtre
 $C_{17}H_{18}O_4$

Mode opératoire :

À une solution de diisopropylamine (ou de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, 4 équiv.) dans du THF anhydre (10 mL), à -30 °C, est ajoutée du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 3,75 mL, 4 équiv.). La température est laissée remonter pendant 30

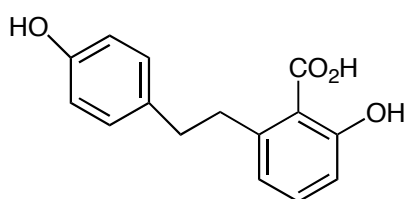
minutes de -30 °C à -10 °C puis, le mélange réactionnel est refroidi à -78 °C et une solution d'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (0,25 g, 1,5 mmol, 1 équiv.) dans 4 mL de THF est ajoutée. Le milieu réactionnel orangé obtenu est agité pendant 2h à -78 °C avant d'être piégé par de chlorure de 4-méthoxybenzyle (1,22 mL, 9 mmol, 6 équiv.). Il est agité pendant 2h à -78 °C et est ramené lentement à température ambiante durant 12h. La solution est hydrolysée par de l'eau distillée (30 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2 N jusqu'à pH = 1 – 2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. L'acide obtenu se présente sous forme d'une huile visqueuse, qui est utilisée directement dans l'étape suivant. La conversion en **100** est de 99 %.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.78-2.91 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.97-3.06 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.77-6.85 (m, 4H, H arom.), 7.09-7.10 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H, H arom.), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H arom.)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 36.5 ; 36.9 ; 55.3 ; 56.1 ; 109.1 ; 113.9 ; 122.3 ; 129.5 ; 131.1 ; 133.8 ; 141.2 ; 156.7 ; 157.9 ; 173.4.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 3004 ; 2932 ; 1714 ; 1662 ; 1584 ; 1512 ; 1469 ; 1232.

IV.2. Acide 2-(4-hydroxy)phénéthyl)-6-hydroxybenzoïque (**101**)



101
Solide blanc
C₁₅H₁₄O₄

Mode opératoire²⁸² :

À une solution du brut réactionnel de **100** (1,5 mmol, 1 équiv.) dans du dichlorométhane anhydre (15 mL), sous argon, à -78 °C, est ajouté avec précaution du tribromure de bore (1M dans CH₂Cl₂, 13,5 mL, 13,5 mmol, 9 équiv.). Après 1h à -78 °C, la solution est ramenée lentement à température ambiante durant une nuit et est hydrolysé lentement avec 10 mL d'eau. Après 1h d'agitation supplémentaire à température ambiante, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane (2 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

²⁸² Reitz, D. B. ; Massey, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1375.

L'acide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane/ acide acétique = 30/65/5). L'acide lunularique obtenu est un solide blanc (rendement isolé sur deux étapes à partir de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque : 86 %)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.79-3.00 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.21-3.37 (m, 2H, CH₂ CH₂), 6.62-6.77 (m, 4H, H arom.), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H arom.), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, Acétone-d₆) δ (ppm) : 37.9 ; 39.2 ; 112.6 ; 115.4 ; 115.8 ; 122.8 ; 129.7 ; 133.3 ; 134.4 ; 145.9 ; 155.8 ; 163.2 ; 173.2.

Pf = 195-197 °C (Lit.²⁸³ 199-200 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 3360-2350 ; 1685 ; 1581 ; 1471 ; 1266.

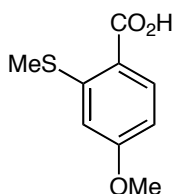
V. Synthèse des acides 4-méthoxybenzoïques 2-substitués (2E-4) par *s*-BuLi/TMEDA

Mode opératoire :

À une solution de *s*-BuLi/TMEDA (11 mmol, 2,2 équiv.) dans du THF anhydre (15 mL), à -78 °C, sous argon, est ajoutée une solution d'acide 4-méthoxybenzoïque (0,76 g, 5 mmol, 1 équiv.) dans 7 mL de THF. Après 2h d'agitation à -78 °C, l'électrophile MeI (ou TMSCl, C₂Cl₆, C₂Br₂Cl₄, I₂, Me₂S₂, PhCHO, DMF), 20 mmol, 4 équiv.) dissout dans du THF (4-6 mL) est ajouté goutte à goutte. Puis, après 0,5 → 1h d'agitation supplémentaires à -78 °C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante durant la nuit et hydrolysé par de l'eau distillée (40 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL). Elle est ensuite acidifiée par une solution d'HCl 2N et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 40 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'acide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

V.1. Acide 4-méthoxy 2-thiométhylbenzoïque (2SMe-4)

²⁸³ Yoshikawa, H. ; Ichiki, Y. ; Sakakibara, K. (D.) ; Tamura, H. ; Suiko, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66* (4), 840.



2SMe-4
Solide blanc
 $C_9H_{10}O_3S$

L'électrophile utilisé est le diméthylsulfure.

Rendement isolé : 76 % (recristallisation dans le chloroforme)

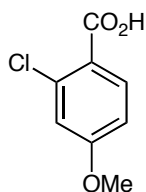
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 7.76 (m, , 2H, H arom.), 7.90 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 14.7 ; 55.4 ; 108.6 ; 109.8 ; 119.3 ; 133.3 ; 145.3 ; 162.3 ; 166.8.

Pf = 118-120 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 3020 ; 2565 ; 1672 ; 1550 ; 1483 ; 1283.

V.2. Acide 2-chloro-4-méthoxybenzoïque (2Cl-4)



2Cl-4
Solide blanc
 $C_8H_7ClO_3$

L'électrophile utilisé est l'hexachloroéthane.

Rendement isolé : 75 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle)

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.97 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 56.3 ; 113.5 ; 116.5 ; 122.7 ; 133.5 ; 134.5 ; 162.4 ; 166.3.

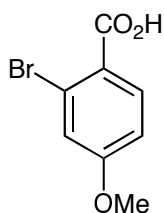
Pf = 111.5-112.7 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2945 ; 1661 ; 1595 ; 1406 ; 1272 ; 1026.

Analyse élémentaire pour $C_8H_7ClO_3$:

Calc.	%	:	C	51.50	H	3.78
Trouvé	%	:	C	51.56	H	3.81

V.3. Acide-2-bromo-4-méthoxybenzoïque (2Br-4)

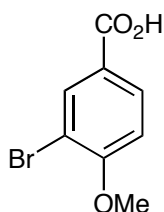


2Br-4
Solide blanc
 $C_8H_7BrO_3$

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)²⁸⁴ : 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.08 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H arom.).

V.4. Acide-3-bromo-4-méthoxybenzoïque (3Br-4)

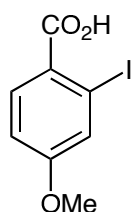


3Br-4
Solide blanc
 $C_8H_7BrO_3$

L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)^{285,286} : 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.00 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H arom.), 7.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H arom.).

V.5. Acide 2-iodo-4-méthoxybenzoïque (2I-4)



2I-4
Solide brun clair
 $C_8H_7IO_3$

²⁸⁴ Les composés 2Br-4 et 3Br-4 n'ont pas pu être séparés. Contrairement à 4Br-4, le composé 3Br-4 est décrit dans la littérature. Les signaux RMN de 2Br-4 sont attribués par différence avec les signaux de 3Br-4.

²⁸⁵ Wyrick, S. D. ; Smith, F. T ; Kemp, W. E. ; Grippo, A. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1798.

²⁸⁶ Koo, S. ; Ki, E. -H. ; Lee, K. -J. *Syn. Com.* **2002**, *32* (15), 2275.

L'électrophile utilisé est l'iode.

Rendement isolé : 71 % (recristallisation dans le chloroforme)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.06 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H arom.), 7.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H arom.), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 55.7 ; 96.0 ; 113.7 ; 127.2 ; 131.3 ; 132.1 ; 161.4 ; 166.9.

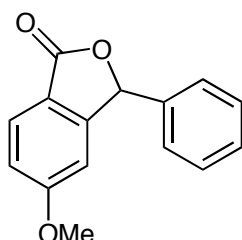
Pf = 174-176 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2974 ; 2646 ; 1681 ; 1556 ; 1406 ; 1286.

Analyse élémentaire pour C₈H₇ClO₃ :

Calc.	%	:	C	34.56	H	2.54
Trouvé	%	:	C	34.89	H	2.51

V.6. 7-méthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3H)-one (2CHPh-4)



2CHPh-4
Solide blanc
C₁₅H₁₂O₃

L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde.

Rendement isolé : 64 % (chromatographie sur gel de silice, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.61 (s, 1H, CHPh), 6.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.), 7.04 (dd, *J* = 8.9, *J* = 2.5 Hz, 1H, H arom.), 7.25-7.30 (m, 2H, H arom.), 7.37-7.41 (m, 3H, H arom.), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H arom.)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55.8, 82.5 ; 106.7 ; 116.8 ; 127.1 ; 129.4 ; 136.7 ; 153.0 ; 165.4 ; 170.6.

Pf = 124-126 °C

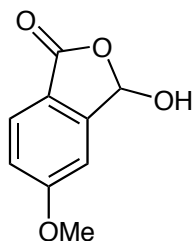
Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2943 ; 1749 ; 1599 ; 1487 ; 1293 ; 1248.

Analyse élémentaire pour C₁₅H₁₂O₃ :

Calc.	%	:	C	74.99	H	5.03
-------	---	---	---	-------	---	------

Trouvé % : C 74.66 H 5.03

V.7. 3-hydroxy-7-methoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one (2CH(OH)-4)



2CH(OH)-4
Solide blanc
C₉H₈O₄

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

Rendement isolé : 64 % (recristallisation dans le chloroforme)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.54 (s, 1H, CHOH), 7.16 (m, 1H, H arom.), 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H arom.), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55.4, 97.3, 107.6, 117.7, 118.6, 126.1, 150.3, 164.5, 168.0.

Pf = 134-136 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 3270 ; 1727 ; 1621 ; 1491 ; 1294.

Analyse élémentaire pour C₉H₈O₄ :

Calc.	%	:	C	60.00	H	4.48
Trouvé	%	:	C	59.82	H	4.38

Chapitre IV

Réaction nucléophile aromatique des acides 2-méthoxy- et 2-fluorobenzoïques. Premiers exemples de réactions d'échange Br-Li en présence d'eau lourde dans le milieu.

I. Introduction

Les aryles non activés sont des composés assez inertes vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile. Les deux raisons principales qui déterminent cette faible réactivité sont : 1) le carbone sp^2 est beaucoup plus électronégatif que le carbone sp^3 ; il a, par conséquent, une forte affinité pour la paire d'électrons communs de la liaison C-X, défavorisant le départ du groupe partant avec la paire d'électrons communs. 2) lorsque le groupe partant possède une ou plusieurs paires d'électrons non liants, la liaison C-X est stabilisée par l'effet de résonance et devient difficile à dissocier. Toutefois, la substitution nucléophile peut s'effectuer dans de nombreux cas ; soit lorsque le cycle aromatique possède un groupe activant de nature attracteur en *ortho* ou *para* du groupe partant ; soit quand la réaction a lieu en présence des catalyseurs. La substitution nucléophile des sels de diazonium est également une bonne alternative.²⁸⁷

Nous avons indiqué précédemment que le traitement de l'acide 2-méthoxybenzoïque (**2**) par *s*-BuLi conduit à l'acide 2-*s*-butylbenzoïque minoritaire par une réaction d'échange MeO \rightarrow *s*-Bu (entrée 3, tableau 1, chapitre III). Des travaux effectués récemment au laboratoire ont montré que l'acide 2-fluorobenzoïque **118** connaît le même type de réaction, avec départ de l'ion fluorure, lorsque *s*-BuLi et *t*-BuLi sont utilisés comme bases, avec des rendements respectivement de 29 % et 63 %.²⁸⁹ Cette réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr), inconnue dans la littérature, est potentiellement utile pour introduire régiosélectivement un substituant sur le noyau aromatique en *ortho* de la fonction CO_2Li . D'après la littérature,²⁹⁰ il est connu que le fluor est le meilleur groupe partant dans ce type de

²⁸⁷ Bunnett, J. F. ; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273.

²⁸⁹ Gohier, F. ; Castanet, A. -S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, *5* (11), 1919.

²⁹⁰ a) Bader, H. ; Hansen, A. R. ; McCarty, F. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2319. b) Rappoport, Z. ; Rav-Acha, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 117.

transformation. MeO est donné, dans l'ordre, second meilleur groupe partant. Dans les transformations que nous étudions, la S_NAr est en compétition avec la réaction d'addition du lithien au carboxylate (addition 1,2) et avec la réaction d'*ortho*-lithiation induite par le carboxylate, l'halogène ou le groupe méthoxy (schéma 1).

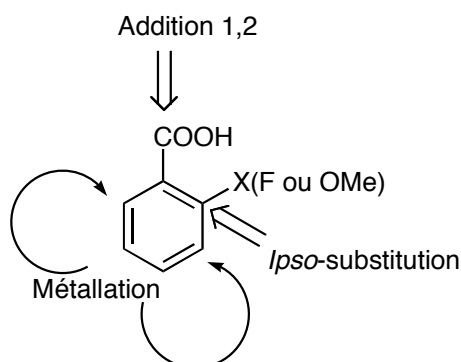


Schéma 1 : Les sites actifs des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques

Nous nous proposons de mettre au point les conditions réactionnelles permettant d'obtenir le produit d'*ipsa*-substitution dans des conditions optimales. L'objectif présente un intérêt synthétique important puisqu'il doit permettre d'introduire dans cette position du cycle des nucléophiles variés, et en particulier les aryllithiens ou les arylmagnésiens pour accéder à des structures biaryliques qui constituent les unités structurales essentielles de nombreux ligands, complexants, cryptants, pharmacophores et matériaux moléculaires.

Ce chapitre débute par une étude bibliographique présentant les aspects importants de la réaction de substitution nucléophile aromatique. Nous limitons notre présentation à un système proche de celui étudié : les aryloxazolines. Nos résultats expérimentaux sont ensuite présentés et interprétés.

II. Substitution nucléophile aromatique – bibliographie

Dans la littérature, peu d'exemples traitent de la réaction de substitution nucléophile de structures dérivées de l'anisole. Benkeser et DeBoer ont montré que le traitement de l'anisole avec le diméthylamide de lithium conduit à la *N,N*-diméthylaniline avec un très faible rendement (2 %).²⁹¹

Pour pouvoir être observée, la S_NAr implique la présence d'un groupement attracteur fort (NO_2 , RCO , CF_3 , CN) en *ortho* du groupe partant. Ce dernier doit être un bon nucléofuge et le réactif doit être un bon nucléophile.^{290a}

²⁹¹ Benkeser, R. A. ; DeBoer, C. E. ; *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 365.

Les *groupes partants* contiennent souvent un hétéroatome de sorte que la liaison C-X est fortement polarisée dans le sens C^{δ+}-X^{δ-}.

Les organolithiens et magnésiens nucléophiles susceptibles de réagir sont nombreux : les Grignards (ArMgBr, *n*-BuMgBr, *i*-PrMgBr...), les amidures de lithium, les aryllithiens (ArLi et PhLi) et alkyllithiens (*n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi...) peuvent donner des réactions S_NAr. Il est admis que la réactivité nucléophile des anions suit l'ordre suivant PhCH₂- > allyl- > *t*-Bu- > *i*-Pr- > *n*-Bu- >> Ph-.²⁹³ Cependant, *t*-BuLi fournit quelques exceptions à cette règle.²⁹⁴ Ces nucléophiles sont par ailleurs susceptibles de donner d'autres réactions avec le substrat telles que les additions 1,2 et 1,4.

Le dérivé carbonylé le plus utilisé pour activer en *ortho* d'un méthoxy ou d'un fluor est sans aucune doute le groupe oxazoline. Dans ce cas, la substitution est efficace à la fois avec les Grignards et avec les organolithiens. Meyers a montré²⁹⁵ que le traitement de la 2-(*o*-méthoxyaryl)oxazoline **111a** (X = H) avec les organomagnésiens (mélange éther diéthylique-THF, 25 °C) et avec les organolithiens (THF, -45 °C) donne de bons rendements en phényloxazoline **112a** substituée en position C₂. Après hydrolyse, on peut accéder à des structures de type biphénylcarboxyliques. Il est important de remarquer que les magnésiens sont plus réactifs que les lithiens (tableau 1). Dans le cas de **111b** (X = OMe), le phényllithium se montre très réactif.²⁹⁶

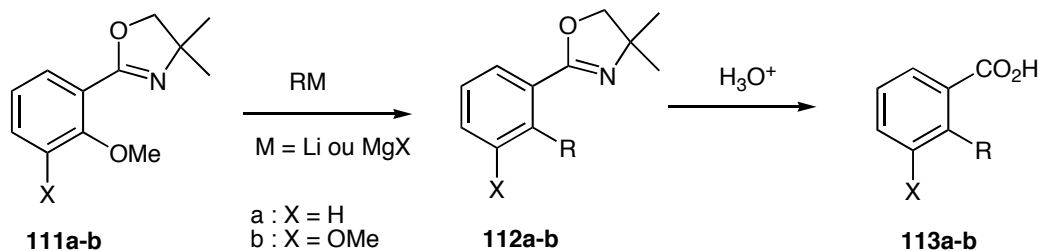
²⁹³ a) Yamamoto, Y. ; Chounan, Y. ; Nishii, S ; Ibuka, T. ; Kitahara, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652. b) Bartoli, G. ; Bosco, M. ; cantagalli, G. ; Dalpozzo, R. ; Ciminale, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1985**, 773.

²⁹⁴ Meyers, A. I. ; Roth, G. P. ; Hoyer, D. ; Barner, B. A. ; Laucher, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 4611.

²⁹⁵ Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (15), 2653.

²⁹⁶ Dans la même publication, la substitution du 2-(2,3-diméthoxyphényl)oxazoline (**111b**) par d'autres aryllithiens conduit également à de bons résultats.

Tableau 1 : Substitution nucléophile aromatique des oxazolines 111a-b



entrée	Oxazoline	RM	Conditions	Rendement 112a-b (%)
1	111a	PhLi	0 °C, THF	45
2	111a	PhMgBr	25 °C, THF	95
3	111a	<i>n</i> -BuMgBr	25 °C, THF	85
4	111b	PhLi	-45 °C, THF	100
5	111a	LiNH ₂	TA, THF	58
6	111a	LiNEt ₂	TA, THF	98
7	111a	LiN <i>i</i> -Pr ₂	TA, THF	78
8	111a	LiNH(<i>t</i> -Bu)	TA, THF	41

Les amidures de lithium sont sans doute les nucléophiles les plus appropriés pour substituer le méthoxy de l'oxazoline **111a**. En effet, à température ambiante, la réaction de **111a** avec différents amidures de lithium donne la réaction *ipso* avec de bons rendements (41-98 % selon la base utilisée, entrées 5-8, tableau 1)^{295,297} et aucun produit de métallation n'est observé. Toutefois, l'hydrolyse des oxazolines pour conduire aux acides correspondants est difficile et le rendement est souvent médiocre.^{295,297,298,299} Les conditions d'hydrolyse sont variées et dépendent de la structure de chaque substrat ; la génération de l'acide peut être effectuée par reflux d'une solution HCl 4-5N pendant plusieurs heures, ou au reflux de H₂SO₄ ou encore par une séquence MeI/MeOH/NaOH au reflux pendant 15h.^{297,299,300}

²⁹⁷ Meyers, A. I. ; Edward, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383.

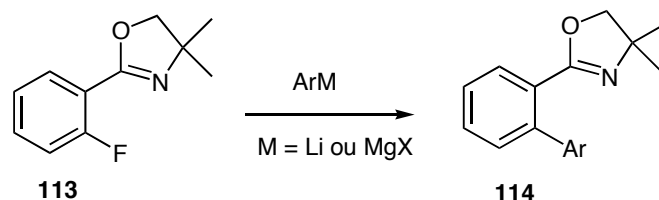
²⁹⁸ La substitution du groupement méthoxyle par des Grignards trouve de nombreuses applications dans la synthèse de molécules naturelles : a) Hattorie, T. ; Koike, N. ; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2273. b) *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1004. c) *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1145. d) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2479 e) Reuman, M. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837. f) Gant, T. G. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297. g) Meyers, A. I. ; Nelson, T. D. ; Moorlag, H. ; Rawson, D. J. ; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459.

²⁹⁹ a) Meyers, A. I. ; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 223. b) Pansegrau, P. D. ; Rieker, W. F. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178.

³⁰⁰ Meyers, A. I. ; Temple, D. L. ; Haidukewych, D. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.

L'*ipso*-substitution du méthoxy de l'oxazoline **113** a été utilisée comme étape clé pour synthétiser des molécules biaryliques.³⁰¹ Les groupes partants étudiés sont les halogènes (F, Br, Cl) et OMe. La réaction se fait au reflux de l'éther (15 min-24 h) en présence d'un excès de nucléophile (4-8 équiv.). La substitution de l'atome de fluor s'effectue dans de bien meilleures conditions que celle de l'atome de chlore. Quelques résultats intéressants sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Substitution nucléophile de l'oxazoline 113



Entrée	ArM	Condition	Rendement 114 (%)
1	PhLi	Et ₂ O reflux, 15 min.	55
2	2-CH ₃ C ₆ H ₄ Li	Et ₂ O reflux, 15 min.	86
3	3-CH ₃ C ₆ H ₄ Li	Et ₂ O reflux, 15 min.	71
4	4-CH ₃ C ₆ H ₄ Li	Et ₂ O reflux, 15 min.	59

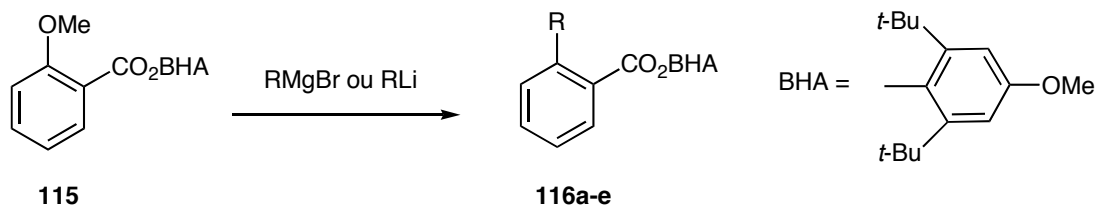
La fonction ester est également considérée comme un bon groupe activant.^{298a,302} Le traitement du 2-méthoxybenzoate de 2,6-diterbutyl-4-méthoxyphényle **115** par des Grignards aryliques donne les produits d'*ipso*-substitution avec un excellent rendement.^{298a,302b} Les autres nucléophiles décrits dans le tableau 3 conduisent aux produits attendus également avec des rendements satisfaisants.³⁰³

³⁰¹ Astley, D. ; Saygi, H. ; Gezer, S. ; Astley, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7315.

³⁰² a) Hattorie, T. ; Satoh, S. ; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 3840. b) Hattorie, T. ; Suzuki, T. ; Hayashizaka, N. ; Koike, N. ; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 3034.

³⁰³ Hattorie, T. ; Koike, N. ; Satoh, T. ; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (27), 4821.

Tableau 3 : *Ips*-substitution du méthoxy *ortho* de la fonction ester (115)



Entrée	Nucléophile	Conditions opératoires	Rendement 116a-e (%)
1	<i>n</i> -BuMgBr	Et ₂ O – PhH, TA (20h) → reflux, 1h	93
2	<i>i</i> -PrMgBr	Et ₂ O – PhH, TA, 18h	92
3	PhLi	THF, -78 °C, 1h	85
4	<i>n</i> -BuLi	THF, -78 °C, 1h	70
5	<i>t</i> -BuLi	THF, -78 °C, 1h	50

La substitution du groupement méthoxy par la base *s*-BuLi est relativement peu décrite. Le traitement de l'antracène substitué **117** avec *s*-BuLi dans le THF à -78 °C, conduit aux produits de mono et de disubstitution (schéma 2).³⁰⁴ La réaction est efficace également avec *n*-BuLi et PhLi.

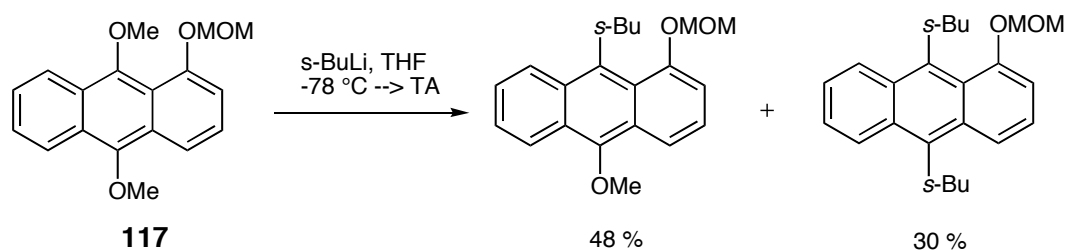


Schéma 2

Cette sélection d'exemples montre que la réaction de substitution nucléophile aromatique permet d'introduire régiosélectivement un substituant sur le cycle aromatique. De nombreux composés biaryliques ont été obtenus par cette voie. Le rendement en produit substitué est souvent excellent lorsque le groupement activant est peu nucléophile. Dans notre étude, le groupement carboxylate de lithium

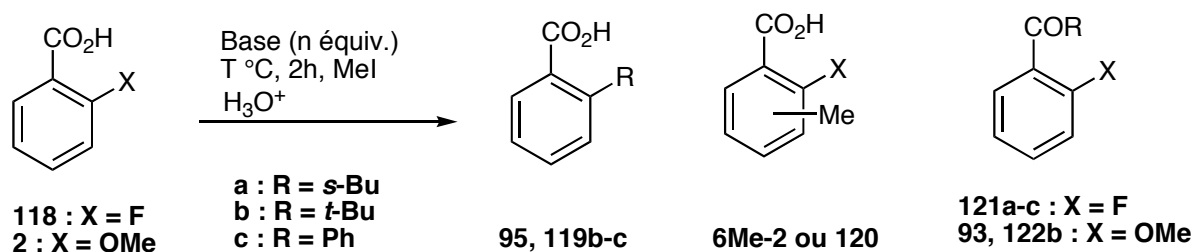
³⁰⁴ Matsumoto, T. ; Kakigi, H. ; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4337.

présente un caractère électrophile relativement fort. La formation du produit d'addition sur le carboxylate conduisant à une cétone ou un alcool est donc compétitive. Nous présentons maintenant nos résultats concernant la réaction de substitution nucléophile aromatique des acides 2-méthoxy- et 2-fluorobenzoïques.

III. Réactions S_NAr des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques par les organolithiens – résultats

La réaction des acides 2-fluoro- (**118**) et 2-méthoxybenzoïques (**2**) en présence de *s*-BuLi, *t*-BuLi et PhLi a été analysée. Les amidures de lithium (LDA et LTMP) moins bons nucléophiles n'ont pas été étudiés.²⁸⁹ Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau 4.

Tableau 4 : S_NAr des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques



Entrée	Acide	Base (n équiv.) ³⁰⁵	T °C	% 95, 119a-c	120 ou 6Me-2	% 121a-c ou 93, 122b
1	118	<i>s</i> -BuLi (2,2)	-78	58 (47)	0	39
2	118	<i>t</i> -BuLi (2,2)	-78	68 (63)	0	0
3	118	PhLi (2,2) ^a	-78	0	0	40
4	118	PhLi (2,2)	-30	17	0	75
5	118	PhLi (3)	-30	15	0	78
6	118	PhBr/ <i>n</i> -BuLi (2,2) ^b	-30 → TA	23	0	65
7	2	<i>s</i> -BuLi (2,2)	-78	18	16	32
8	2	<i>s</i> -BuLi (2,2)	-65	25	9	45
9	2	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2,2)	-78	Traces	71	20

³⁰⁵ Les autres alkylolithiens classiques ne donnent pas de substitution : par traitement avec *n*-BuLi ou *n*-BuLi/TMEDA, pendant 2 h, à -78 °C, la cétone est le produit principal (48 % et 35 % respectivement). Dans les mêmes conditions, la base *s*-BuLi/TMEDA métalle régiosélectivement le site en *ortho* du carboxylate.

a) Le phényllithium commercial est utilisé pour les entrées 3-5 ; b) L'échange Br-Li se fait à -80 °C pendant 1h.

III. 1. Substitution du fluor par des nucléophiles alkylés ou phénylés

À basse température, *s*-BuLi et *t*-BuLi substituent le fluor avec de bons rendements (entrées 1-2, tableau 4). Alors que la cétone **121b** n'est quasiment pas détectée, la cétone **121a** est obtenue avec un rendement de 39 %.

Le phényllithium commercial ou préparé par échange Br-Li³⁰⁶ est réactif vis-à-vis de la fonction CO₂Li et donne le produit *ipso* avec des rendements faibles (entrées 3-6, tableau 4). À -78 °C, la réaction de l'acide 2-fluorobenzoïque (**118**) avec 2,2 équivalents de phényllithium donne la cétone **121c** (40 %) à l'exclusion de tout autre produit (entrée 3, tableau 4). L'augmentation de la température et de la quantité de base (entrées 4-5, tableau 4) permettent d'améliorer sensiblement le rendement en produit *ipso* (15-17 %). La cétone est obtenue avec un rendement de 78 % lorsque 3 équivalents de base sont utilisés à -30 °C.

Les alkyl- et aryllithiens réagissent faiblement avec l'acide 2-fluorobenzoïque. Cette molécule possède deux centres électrophiles qui réagissent de façon compétitive pour donner les produits d'addition 1,2 et d'*ipso*-substitution. Les organomagnésiens sont susceptibles de présenter une réactivité différente qu'il sera intéressant d'étudier ultérieurement.

III.2. Substitution du groupe méthoxy

Le groupe méthoxy est un moins bon groupe partant que le fluor et l'acide 2-méthoxybenzoïque (**2**) conduit de façon logique à de moins bons résultats. En traitant **2** par *s*-BuLi à -78 °C, **95** est formé avec un rendement de 18 % ; la cétone est quant à elle majoritaire (32 %, entrée 7, tableau 4). L'augmentation de la température rend plus réactifs les deux sites nucléophiles de la molécule : la réaction de **2** avec 2,2 équivalents de *s*-BuLi pendant 2 h à -65 °C donne **95** avec un rendement de 25 %. Le rendement en cétone est de 45 % (entrée 8, tableau 4). L'*ipso*-substitution par *t*-

³⁰⁶ Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.

BuLi à une température entre -78 °C et 0 °C, pendant 2h donne 39 % du produit substitué (entrée 10, tableau 4)

La base *s*-BuLi présente une réactivité différente de celle du complexe *s*-BuLi/TMEDA. La réaction entre **2** et *s*-BuLi/TMEDA ne produit que des traces du produit de substitution **95** (entrée 9, tableau 4). La présence du TMEDA stabilise les espèces lithiées intermédiaires et favorise la métallation selon un mécanisme de coordination. La réaction « *ipso* » s'effectue vraisemblablement *via* un complexe de Meisenheimer.³⁰⁷ Il y a formation probable d'un complexe de préolithiation. L'attaque de la base sur le centre électrophile s'effectue *via* un état de transition sous forme agrégat pour conduire au complexe Meisenheimer. L'élimination de MeO conduit à un produit aromatique plus stable.

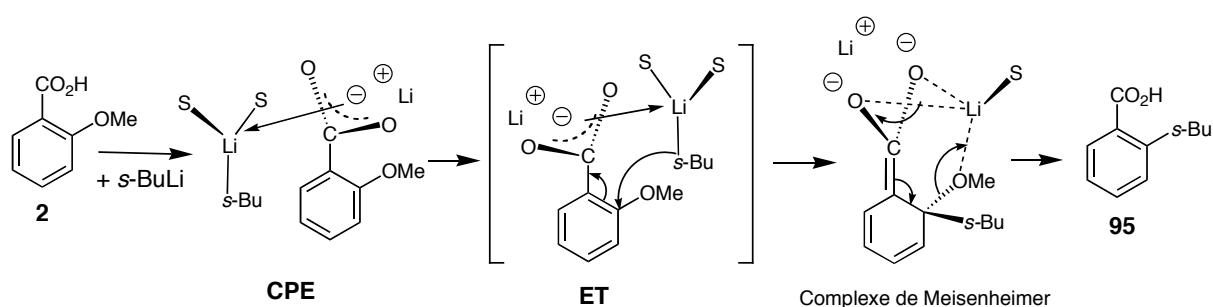


Schéma 3 : Proposition du mécanisme de l'*ipso*-substitution

En conclusion, l'*ipso*-substitution des acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïque se heurte au même problème, celui de la formation importante de la cétone, résultant de la réaction compétitive de la base sur le carboxylate. La réaction d'*ipso*-substitution directe n'est efficace que pour la préparation des acides 2-*s*-butyl- et 2-*t*-butylbenzoïque à partir de l'acide 2-fluorobenzoïque, ce qui en limite évidemment l'intérêt synthétique. L'*ipso*-substitution de MeO en *ortho* de la fonction acide carboxylique n'a jamais été décrite à notre connaissance dans la littérature.

Pour accéder à des structures biphényles, il est impératif de trouver des conditions réactionnelles permettant de minimiser la formation de cétone. Dans la partie qui suit, nous étudions l'influence d'un groupement triméthylsilyle en position 6 (en *ortho* du carboxylate). SiMe₃ est susceptible de modifier sensiblement la densité électronique au niveau du carboxylate et de gêner stériquement l'approche du nucléophile au carboxylate. Dans la partie III.2. du chapitre II (p. 62), lors de l'étude de la métallation de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque, nous avons montré

³⁰⁷ Buncel, E. ; Park, K.-T. ; Dust, J. M. ; Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5388.

³⁰⁹ Lin, Y. -L. ; Turos, E. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 57.

que la présence d'un atome de silicium dans cette position réduit très fortement le taux d'addition 1,2.

IV. Réactions S_NAr des acides 2-fluoro et 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïques avec les organolithiens. Premiers exemples de réactions d'échange Br-Li en présence d'eau lourde dans le milieu !

Afin de diminuer l'électrophilie du carboxylate vis-à-vis de la base, un atome de silicium en position C₆ du cycle aromatique a été introduit. Le groupement SiMe₃ est en effet susceptible de gêner stériquement^{309,310,311} l'approche du lithien au niveau du carboxylate, défavorisant la formation de cétone. Le silicium stabilise normalement les anions en position α et les carbocations en β .³¹² La stabilisation de carbanion en α est produite d'autre part par effet électronique donneur de silicium et d'autre part et par recouvrement orbitalaire.³¹³ Cette stabilisation augmente considérablement l'acidité du proton lié au carbone α .³¹⁴

Électroniquement, l'addition *ipso* du lithien est en principe moins favorisée lorsqu'un atome de silicium a été introduit dans la structure, l'espèce anionique résultante étant normalement moins stable. Si nous arrivons grâce à cette technique à favoriser la formation du produit résultant de la S_NAr , cela signifiera que les facteurs stériques interviennent de façon prédominante.

³¹⁰ Hwu, J. R. ; King, K. Y. ; Wu, I.-F. ; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3721.

³¹¹ a) Kashimura, S. ; Ishifune, M. ; Murai, Y. ; Moriyoshi, N. ; Shono, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (28), 5041. Pour d'autres exemples de stabilisation par TMS, regarder : b) Anger, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 168. c) Top, S. ; Jaouen, G. ; Sayer, B. G. ; McGlinchey, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6426.

³¹² Susan E. Thomas, *Organic synthesis, The roles of Boron and Silicon*, 1991, Oxford University Press. Traduit en français par Serge Gérialdi, **1997**, DeBoeck Université (ISBN 2-7445-0030-5).

³¹³ Schleyer, P. V. R. ; Clark, T. ; Kos, A. J. ; Spitznagel, G. W. ; Rohde, C. ; Dorit Arad, D. ; Houk, K. N. ; Nelson G. Rondan, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6467.

³¹⁴ Wetzal, D. ; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8333.

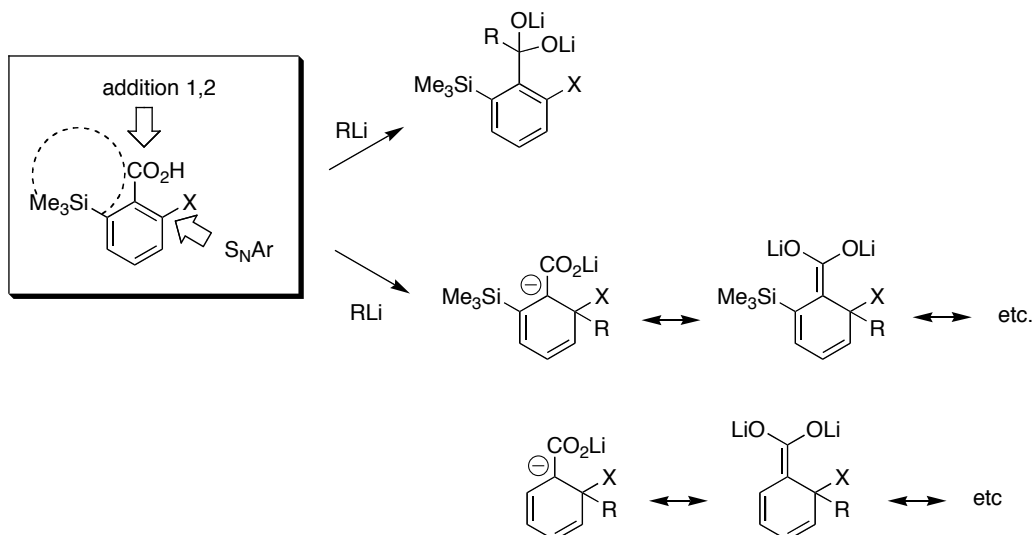


Schéma 4 : Compétition entre les réactions d'addition 1,2 et d'*ipso*-substitution

IV.1. Synthèse des acides 2-méthoxy et 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïques

L'introduction d'un groupement triméthylsilyle dans la position C₆ de l'acide 2-méthoxybenzoïque (**2**) a été réalisée précédemment avec un bon rendement grâce à la réaction d'*ortho* lithiation par LTMP/TMSCl en utilisant la technique de piégeage *in situ* (voir chapitre III, partie V.2.2.1, p. 130). L'acide 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque (6Si-**3**) est obtenu avec un rendement de 89 %.

L'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (**125**) n'est pas préparable directement à partir de l'acide 2-fluorobenzoïque. En effet, LTMP métalle en *ortho* du fluor et LiF est éliminé dans ces conditions alors que *s*-BuLi et *s*-BuLi/TMEDA donnent la réaction *ipso*.²⁸⁹ Pour accéder à **125**, nous avons envisagé une séquence en deux étapes : 1) métallation sélective de la position C₂ du 2-bromofluorobenzène par LDA ou LTMP et piégeage par CO₂³¹⁵ 2) échange Br-Li de **124** ainsi formé puis réaction de TMSCl.

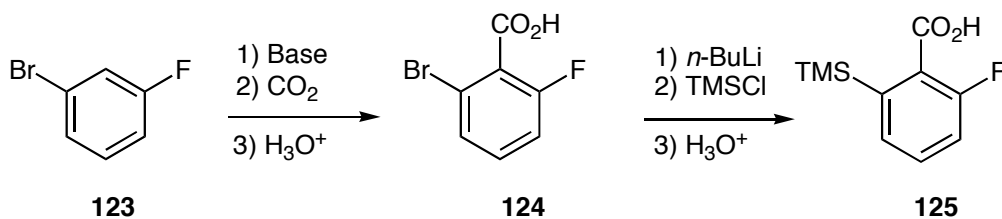


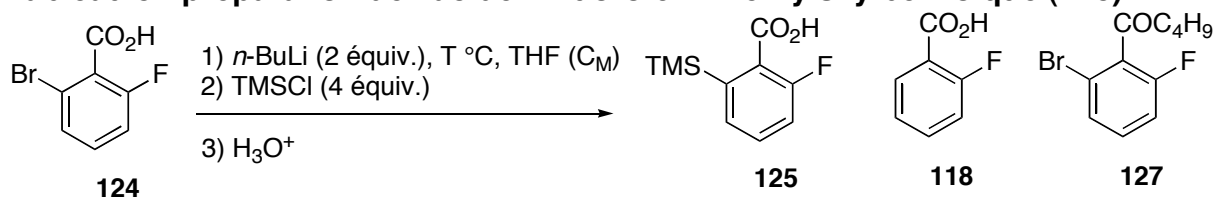
Schéma 5 : Synthèse envisagée de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque

³¹⁵ Cette étape est décrite dans la littérature : a) Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (36), 6551. b) Bridges, A. J. ; Lee, A. ; Maduakor, E. C. ; Schwartz, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7495.

L'acide **124** est préparé à partir du 3-bromofluorobenzène par métallation par le LDA ou LTMP/LDA (9:1) en mode d'addition normale ou inverse avec un rendement dans chaque cas supérieur à 90 % (purifié).³¹⁵ Ce produit est facilement purifié par recristallisation (acétate d'éthyle/cyclohexane, voir partie expérimentale).

L'échange Br-Li par *n*-BuLi s'effectue à basse température.³¹⁶ Les premiers essais, réalisés par la technique de piégeage externe, ont été effectués entre -90 °C et -78 °C. TMSCl est additionné en fin de réaction au dianion préalablement formé par réaction de **124** avec *n*-BuLi (piégeage externe). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : préparation de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (125)



T (°C)	C _M mol/mL	% 125	% 118	% 127
-90 → -80 °C	0,17	82	10	5
-90 °C	0,11	70	25	5
-78 °C	0,11	65	28	5

Lorsque la concentration de l'acide est de 0,17 M et le dianion est formé à -90 °C puis réchauffé à -78 °C, **125** est obtenu avec un conversion de 82 %. La cétone est formée avec un rendement faible (5 %). L'acide 2-fluorobenzoïque (**118**) (10 %) résulte soit de la réduction du dérivé bromé **124** dans le milieu (l'hydrogène est amené alors par le solvant), soit de l'hydrolyse du dianion qui n'aurait pas réagit avec TMSCl. Lorsque la concentration de l'acide est plus faible (0,11 M) et la température est maintenue à -90 °C ou à -78 °C, les rendements en **125** sont moins bons. Les produits **125** et **118** ne sont pas séparés aisément par chromatographie sur colonne de silice.

Nous avons étudié de façon détaillée la réaction d'échange Br-Li (Tableau 6). L'ordre d'addition des réactions des réactifs est important, comme le montrent les essais résumés dans ce tableau. En piégeage externe (EQ, entrée 1), l'électrophile

³¹⁶ Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300. b) Parham, W. E. ; Jones, L. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (16), 2704. c) Parham, W. E. ; Jones, L. D ; Sayed, Y. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (7), 1184. d) Parham, W. E. ; Bradsher, C. K. ; Reames, D. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4804.

(TMSCl) est ajouté au dianion préalablement formé par addition de *n*-BuLi à **124**. En piégeage interne (ISQ), **124** et D₂O (ou TMSCl) sont placés en solution dans le THF et le mélange est amené à basse température. La base est ensuite ajoutée au mélange réactionnel goutte-à-goutte.

La quantité formée du produit de réduction **118** est fortement réduite en mode ISQ. Il est connu dans la littérature que le chlorotriméthylsilane réagit lentement avec les bases encombrées telles que le LDA et LTMP, coexistant avec elles pendant des heures à basse température.³¹⁷ Moins connu, le diméthylchlorosilane, le triméthyl(triisopropyl) borate et l'hexafluorocétone sont également des agents de piégeage *in situ* efficace avec LTMP.^{317b,318} Le diméthyl sulfate et *n*-butyllithium sont mutuellement compatibles dans le THF à -78 °C.^{317b,318} Il en est de même avec *tert*-butyllithium et *n*-butyllithium comme cela a été montré récemment par Schlosser.³¹⁹ Cependant, il a été montré au laboratoire que Me₃SiCl ne survit pas en présence de *s*-BuLi ou de *s*-BuLi/TMEDA à -85 °C dans le THF.²⁸⁹

Dans le cadre de ce travail, nous montrons que dans les conditions ISQ, en présence de 4 équiv. de TMSCl, le composé **118** non désiré n'est pas formé (entrée 3, tableau 6). Résultat très original, nous montrons pour la première fois que D₂O peut être utilisé comme agent de piégeage interne ! *Lorsque l'acide benzoïque de départ 124 et D₂O sont introduits initialement dans le mélange, l'addition ultérieure de n-BuLi permet d'obtenir le produit de substitution deutérié en position C₆ avec un rendement de 52 % (entrée 5, tableau 6).* Dans ces conditions de piégeage *in situ*, la réaction d'échange Br-Li se produit plus rapidement (ou tout au moins de façon compétitive) que la réaction de destruction de la base lithiée par l'eau lourde présente en excès dans le milieu réactionnel.

Ce n'est donc pas l'eau résiduelle qui est responsable de la réduction conduisant à l'acide 2-fluorobenzoïque mais le solvant lui-même. L'existence d'un cluster, d'un agrégat pourrait permettre d'expliquer pourquoi *n*-BuLi ne réagit pas directement avec l'électrophile (D₂O) : *n*-BuLi étant engagé avec le substrat à l'intérieur du complexe supramoléculaire par des liaisons électrostatiques faibles, c'est la topologie de la poche qui déterminerait la suite de réactions observées lors de l'entrée de l'électrophile dans celle-ci (*rapid intra-aggregate lithiation*). Le transfert "*intra-supramoléculaire*" de deuterium de D₂O au lithien, est compétitif en vitesse avec l'attaque attendue de l'électrophile par le butyllithium. Une interprétation

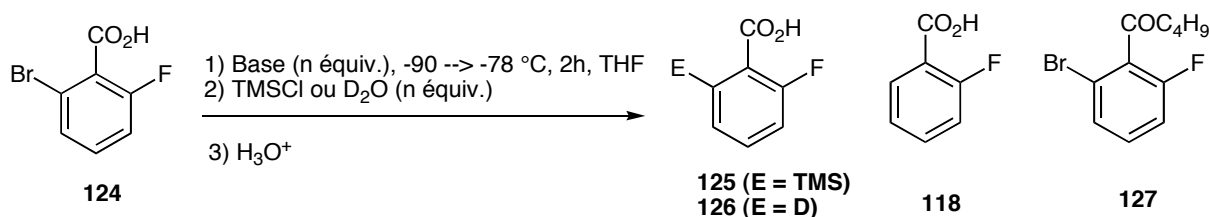
³¹⁷ a) Marsais, F. ; Laperdrix, B. ; Güngör, T. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Res., Miniprint* **1982**, 2863. b) Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155. c) Lipshutz, B. H. ; Wood, M. R. ; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4385.

³¹⁸ Caron, S. ; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054.

³¹⁹ Schlosser, M. ; Guio, L. ; Leroux, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3822.

similaire a déjà été proposée avec les énolates par Seebach dans le cas du « *proton caché* ».³²⁰

Tableau 6 : Mise au point de la réaction d'échange Br-Li



Entrée	Base (n éq.)	EQ/ISQ ^a	EX (n éq.)	125, 126	118 red ^b	127 cet ^c	124 dep ^d
1	<i>n</i> -BuLi (2,1)	EQ	TMSCl (4)	80	10	5	0
2	<i>n</i> -BuLi (2,0)	ISQ	TMSCl (2,5)	70	traces	9	10
3	<i>n</i> -BuLi (2,5)	ISQ	TMSCl (4)	61	0	34	0
4	<i>n</i> -BuLi (2,5)	ISQ	D ₂ O (4)	30	< 2 %	< 2 %	65
5	<i>n</i> -BuLi (6)	ISQ	D ₂ O (8)	52	< 2 %	< 2 %	48
6	<i>s</i> -BuLi (2,5)	ISQ	D ₂ O (4)	47	< 2 %	traces	50

a) EQ : piégeage externe ; ISQ : piégeage in situ.

b) Produit de réduction ; c) cétone secondaire ; d) Produit de départ.

e) La base utilisée dans les entrées 1-5 est le *n*-BuLi.

À notre connaissance, cet exemple est unique même si des cas apparentés ont été décrits dans la littérature. Ainsi, l'addition d'acide *o*-toluïque dans le THF à 2 équiv. de LDA dans un mélange THF-heptane à 0 °C produit une solution rouge foncé.³²² Après ajout de D₂O, l'acide *o*-toluïque qui est récupéré n'a pas incorporé de deutérium sur sa chaîne latérale. Cependant, le traitement de la solution rouge avec le 1-bromobutane donne l'acide *o*-pentylbenzoïque (69-73 %). Ces résultats indiquent que 1) le LDA est suffisamment basique pour métaller la position latérale, 2) l'intermédiaire carbanionique est fortement associé à la diisopropylamine, et 3) le transfert de proton (D₂O) est un processus compliqué non compétitif au cours duquel le proton de la diisopropylamine est transféré exclusivement vers le centre carbanionique. Ce processus pourrait également impliquer un complexe moléculaire entre le carbanion et la diisopropylamine (schéma 6).

³²⁰ Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.

³²² Pfeffer, P. E. ; Silbert, L. S. ; Chirinko, J. M. ; J. M. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 451.

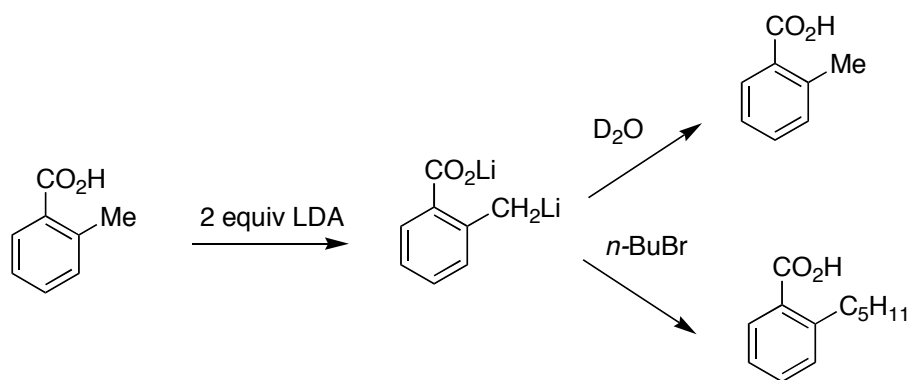


Schéma 6

La réaction du tétrabromo-*o*-dichlorobenzène (**128**) avec 4 équiv. de *n*-BuLi (toluène, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, schéma 7) suivi par un piégeage par le diméthyl sulfate donne le dérivé triméthylé **129** (55 %).³²³ Ce résultat semble indiquer la formation d'un intermédiaire trilithié. Cependant, quand le méthanol est utilisé à la place du diméthyl sulfate, seul **130** est formé (55 %), le 3,4-dichlorobromobenzène n'étant pas obtenu. Ce dernier résultat est compatible avec la formation intermédiaire du dérivé dilithié **131**.

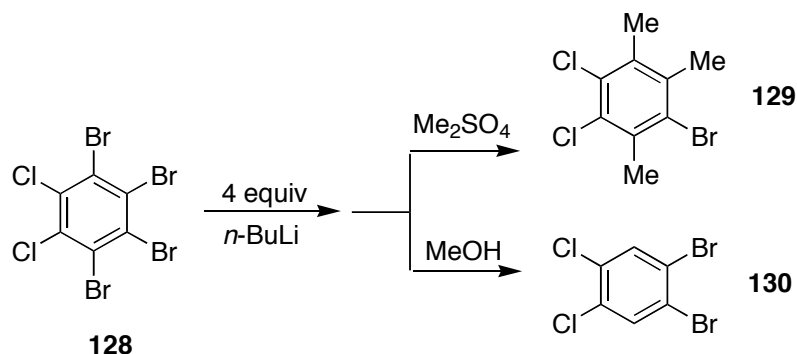


Schéma 7

Ces résultats apparemment incohérents peuvent être expliqués par un mécanisme faisant intervenir **132** comme produit intermédiairement formé. Le mécanisme proposé implique que 1) juste avant l'addition de l'excès de diméthyl sulfate, le milieu réactionnel contient **131** et deux équivalents de *n*-BuLi, 2) **131** est piégé par le diméthyl sulfate pour donner **132**, 3) l'excès de diméthyl sulfate n'est pas détruit par le *n*-BuLi restant, qui peut ultérieurement métalliser **132**, même en présence de diméthyl sulfate, pour donner **133**, 4) **133**, comme **131**, est capturé par le diméthyl sulfate avant que BrLi ne soit éliminé pour former des benzynes, et 5) **129** n'est pas métallé ultérieurement dans les conditions de réaction (l'*o*-dichlorotétraméthylbenzène n'est pas formé) (schéma 8).

³²³ Nwokogu, G. C. ; Hart, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5725.

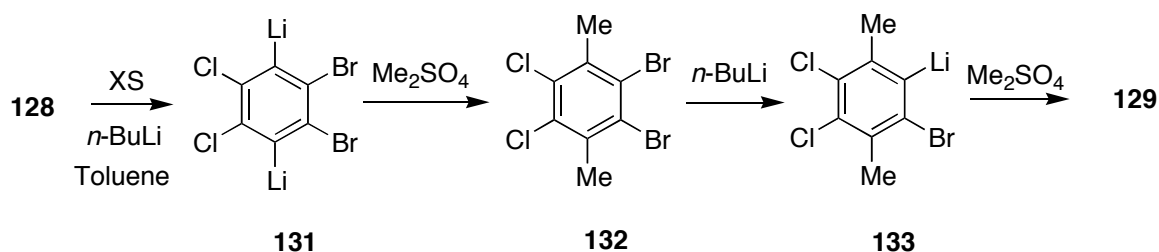


Schéma 8

Cette proposition de mécanisme est vérifiée par les expériences suivantes. À une solution de **128** contenant un excès de diméthyl sulfate dans le toluène à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté $n\text{-BuLi}$. Une coloration bleue apparaît en cours de réaction, qui fonce progressivement. Après 3 h d'addition à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, le milieu est piégé par du méthanol pour donner le dérivé triméthylé **129** (83-89 %). Donc, le sulfate de diméthyle et le butyllithium sont mutuellement compatibles dans le toluène à $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ou plutôt, il est plus correct d'écrire que la réaction de l'alkyllithien est plus rapide avec le substrat qu'avec le sulfate de méthyle.

Le diméthyl sulfate et $n\text{-BuLi}$ sont également compatibles dans le THF à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, et dans ce solvant, tous les bromes sont remplacés par des méthyles. Ainsi, le traitement d'une solution de tétrabromo-*o*-dichlorobenzène **128** dans le THF contenant un excès de diméthyle sulfate à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, suivi par un piégeage par le méthanol, conduit au dichloroprénitène avec un rendement de 95 % (schéma 9). Une réaction similaire effectuée avec le tétrabromo-*p*-dichlorobenzène conduit au dichlorodurène avec un rendement de 89%. Bien que les atomes de brome soient remplacés, les chlores ne le sont pas même en présence d'un large excès de $n\text{-BuLi}$.

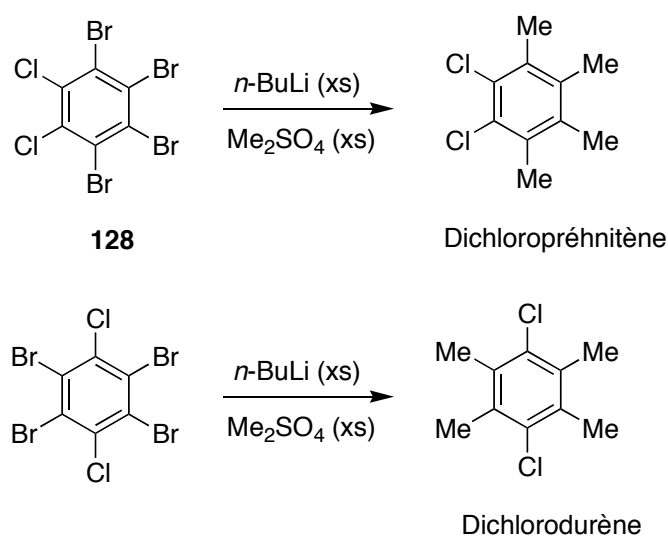


Schéma 9

Autre résultat intéressant de la littérature, il a été montré que le 1-chloroanthracène traité successivement par Mg puis T₂O donne le dérivé tritié attendu (dans un solvant étheré anhydre).³²⁴ Dans les mêmes conditions, le 2-chloroanthracène donne l'hydrocarbure parent. L'isomère 9-bromo conduit également au produit réduit. Il a été montré en changeant le sens d'addition des réactifs (alkyllithien, substrat et T₂O ajouté successivement) que ce n'est pas l'eau résiduelle qui est responsable de la réduction mais le solvant lui-même. La réduction a lieu également dans les solvants hydrocarbonés (schéma 10).

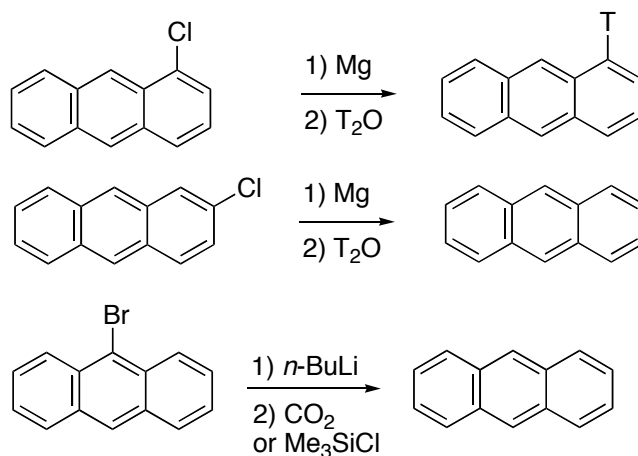


Schéma 10

Les réactions de tritiation et d'abstraction d'hydrogène au solvant sont compétitives. Dans les deux derniers exemples, la réaction de l'anion est plus rapide avec le solvant qu'avec T₂O. Les vitesses sont fonction de la nature des anions.

La réduction peut être totalement supprimée en changeant le sens d'addition des réactifs : le solvant (éther anhydre) est mouillé par de l'eau tritiée (T₂O), l'haloaromatique est dissous et *n-BuLi* est ajoutée à la fin. La réaction est très rapide et permet de récupérer le dérivé tritié avec de bons rendements. La méthode marche également avec Me₃SiCl.

Autre exemple, la lithiation de l'acide dibenzo[1,4]dioxin-1-carboxylique (**134**) par le *tert*-butyllithium (2 équiv.) à -78 °C conduit à la formation d'un carboxylate qui dirige lors du piégeage par un excès de CO₂ la métalation en position C₉ du cycle pour donner **135** après estérification (schéma 11).³²⁵ Quand la dibenzodioxine **136** est traitée avec deux équivalents molaires de *t*-BuLi à -30 °C et piégée par CO₂ puis estérifiée, un bon rendement du diester 1,9 est obtenu, ce qui semble indiquer qu'un dianion **138** a été formé dans ces conditions. Cependant, quand l'électrophile est l'iodométhane, seule la 1-méthyldibenzodioxine est formée, montrant ainsi que seul

³²⁴ Taylor, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 435.

³²⁵ Palmer, B. D. ; Boyd, M. ; Denny, W. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 438.

un monoanion a été formé. La déprotonation par l'agent métallant conduit à l'aryllithien **140** qui réagit rapidement avec CO_2 pour donner **141**. Pendant le piégeage, le carboxylate de **141** et l'oxygène de l'éther travaillent de concert pour donner une seconde métallation en C_9 (formation de **137**). En conséquence, la réaction de l'aryllithien ($t\text{-BuLi}$) avec le substrat (**141**) est plus rapide (ou compétitive) qu'avec l'électrophile (CO_2).

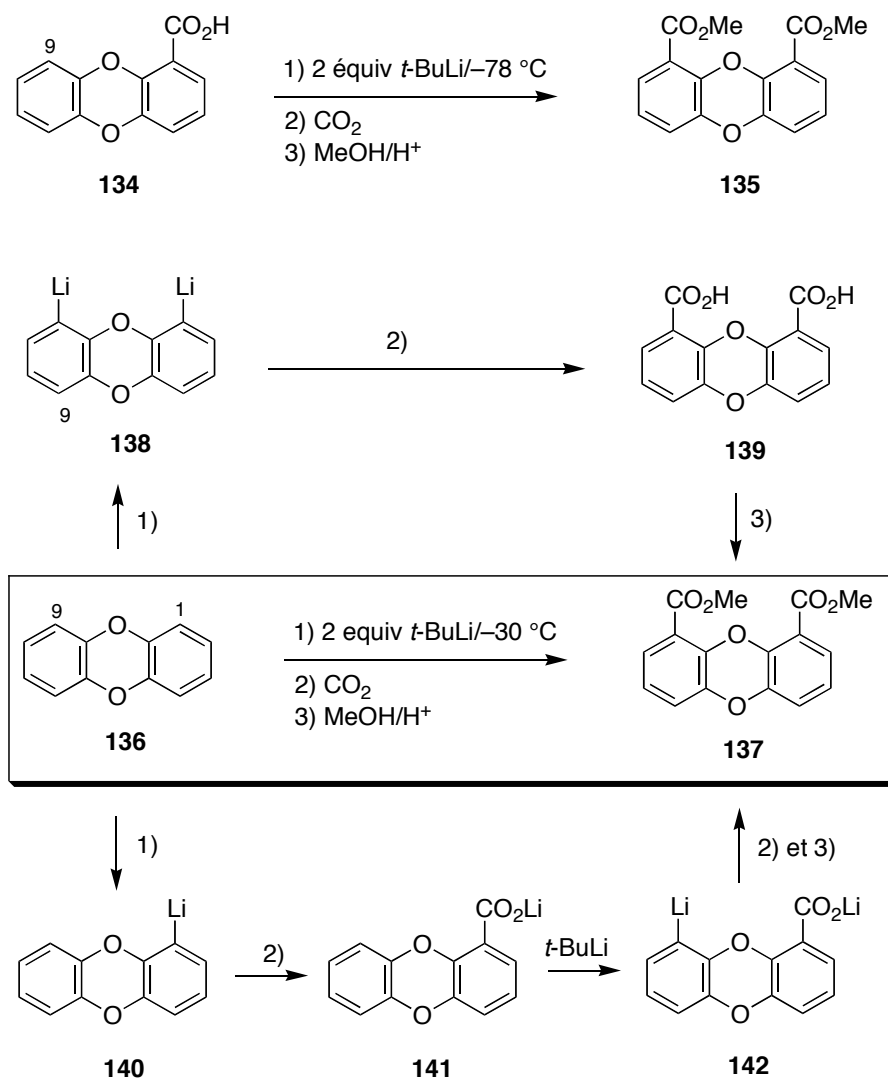


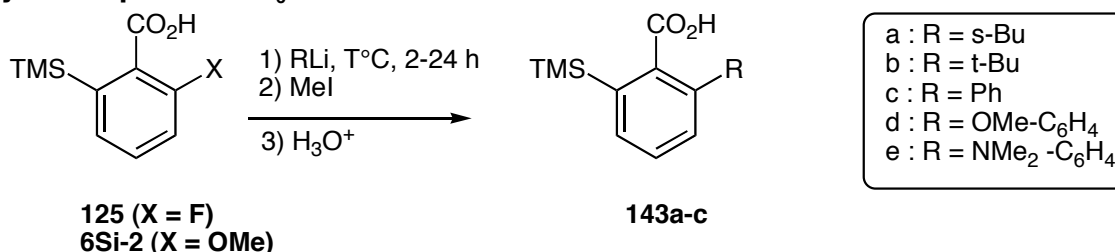
Schéma 11

IV.2. Réactions $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ des acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïques silylés en position C_6

Nous avons étudié les réactions de substitution nucléophile aromatique des acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïques silylés en position C_6 préparés selon les méthodes décrites dans la partie précédente. L'introduction d'un atome de silicium

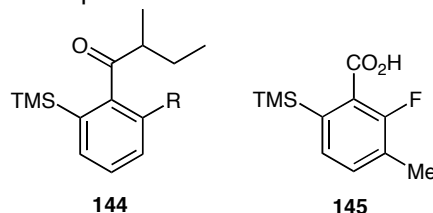
s'est avéré être un choix judicieux. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 7. Divers alkyl et aryllithiens ont été testés. La réactivité des magnésiens correspondant est en cours d'évaluation.

Tableau 7 : Réactivité S_NAr des acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïques silylés en position C₆



Entrée	Base (2.2 équiv.)	Acide	T °C	143a-c substitution	Autres ^a
1	<i>s</i> -BuLi	125	-78	88 (69 [143a])	10 (7 [144])
2	<i>t</i> -BuLi	125	-78	80 (72 [143b])	Traces
3	PhLi ^b	125	-50	13	- ^c
4	PhLi ^b	125	-30	28	14 [125] ; 31 [145]
5	PhLi ^d	125	-30 → TA	64 ^d	- ^c
6	PhLi	125 ^e	-30 → TA	60 (47 ^f [143c])	- ^c
7	4OMe-C ₆ H ₄ Li	125	-30 → TA	69 (50 [143d])	10 [125]
8	4NMe ₂ -C ₆ H ₄ Li	125	-30 → TA	60 (43 [143e])	13 [125]
9	<i>s</i> -BuLi	6Si-2	-78	36	37 [125]
10	<i>t</i> -BuLi	6Si-2	-78	0	76 [125]
11	PhLi ^d	6Si-2	-30 → reflux	38	30 [125]

a) La cétone **144** est isolée avec un rendement de 7 %. Le composé **145** n'est pas isolé, sa conversion est calculée à partir du spectre de RMN ¹H.



b) Solution de phényllithien commerciale.

c) Mélange des produits non déterminés.

d) Phényllithien préparé *in situ* par l'échange Br-Li entre le bromobenzène et le *n*-BuLi.

e) L'acide **125** utilisé dans les entrées 6-8 est en mélange avec l'acide **118**, ratio : **125/118** = 89/11. Le temps de réaction est de 24h (voir partie expérimentale)

f) Les rendements isolés, décrits entre parenthèse, dans les entrées 6-8, sont calculés sur deux étapes, à partir de l'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque.

Comme espéré, le groupe SiMe₃ masque efficacement la fonction carboxylate et réduit la quantité de cétone formée (10 % avec *s*-BuLi, entrée 1). Le produit résultant de la S_NAr est formé avec une excellente conversion (88 %, contre 58 % sans Si, Tableau 4). Avec *t*-BuLi, cette conversion est de 80 % (entrée 2, tableau 7). La réactivité est bonne puisque les essais sont réalisés à -78 °C.

Avec le phényllithium commercial, il est nécessaire d'élever la température à l'ambiante pour obtenir une conversion satisfaisante (entrées 3-5, tableau 7). L'acide 2-biphénylcarboxylique est obtenu avec une conversion satisfaisante (64 % à partir de l'acide 6-bromo-2-fluorobenzoïque) lorsque l'anion est formé dans le THF par échange brome-lithium du bromobenzène (entrée 5, tableau 7). L'introduction d'un substituant méthoxy ou diméthylamine en position C₄ du noyau aromatique du lithien permet d'accéder à des molécules intéressantes sur le plan synthétique.

Compte tenu de la difficulté à séparer l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque **125** et l'acide 2-fluorobenzoïque **118** et afin d'avoir un rendement raisonnable en produits biaryles, nous avons réalisé les réactions d'*ipso*-substitution avec les aryllithiens (entrées 6-8 tableau 7) avec un mélange de **125/118** dans un ratio 89/11. La purification des produits d'*ipso*-substitution s'effectue par chromatographie ou recristallisation et conduit à des rendements (calculés sur deux étapes, à partir de l'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque) compris entre 43 et 50 % (entrées 6-8, tableau 7).

L'étude des conditions opératoires de la protodésilylation des composés **143a-c** est en cours (schéma 12).

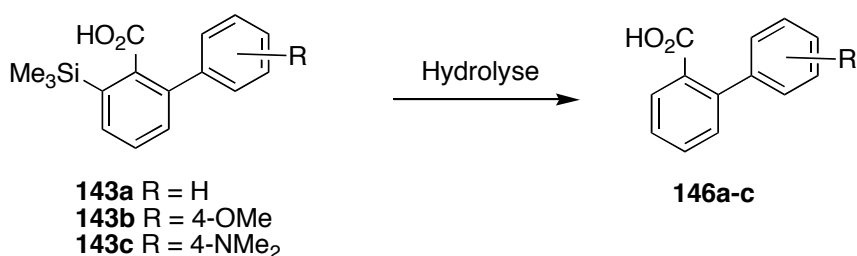


Schéma 12

Cette nouvelle réaction d'*ipso*-substitution utilisant des aryllithiens est intéressante car elle peut permettre d'accéder au squelette carboné de l'acide 2-biphénylcarboxylique que l'on trouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Ainsi, le Losartan **147** (Merck, Sharpe & Dohme trademarks : Cozaar, Lozaar), un des antidépresseurs les plus connus, est un dérivé 2-biphényltétrazole.³²⁶

³²⁶ a) Ji, H. ; Leung, M. ; Zhang, Y. ; Catt, K. J. ; Sanberg, K. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 16533. b) Nirula, V. ; Zheng, W. ; Krishnamurthi, K. ; Sandberg, K. *FEBS Lett.* **1996**, *394*, 361. c) Schambye, H. T. ; Hjorth, S. H. ; Weinstock, J. ; Schwartz, T. W. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 425. d) Perlman, S. ;

La Xenalepine **148** est une molécule hypolipidémique (traitement de l'athérosclérose)³²⁷ (schéma 13). Par ailleurs, des composés non peptidiques contenant un groupe acide biphénylcarboxylique ont montré une activité inhibitrice de la protéase VIH-1 avec des valeurs de IC50 entre 3.4 et 74 μM .³²⁸

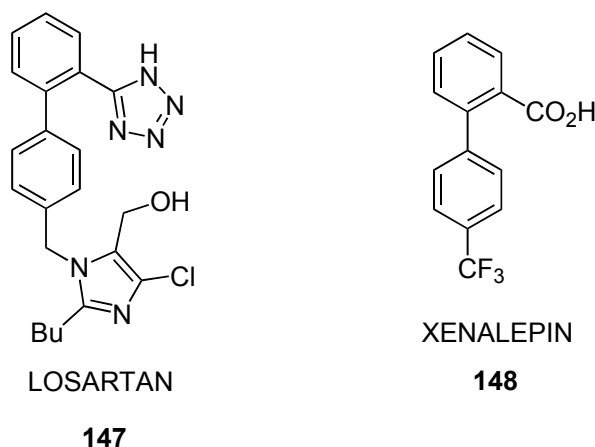


Schéma 13

V. Conclusion

Dans ce chapitre ont été étudiées les réactions de substitution nucléophile aromatique des organolithiens avec les acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques protégés ou non en position C₆ par un groupe triméthylsilyle. En règle générale le carboxylate est trop nucléophile et réagit de façon concurrente avec le lithien pour donner la cétone correspondante. Conformément à ce qui est connu dans la littérature, le fluor est meilleur groupe partant et l'acide correspondant donne des rendements en produit de couplage plus élevés. Pour des raisons essentiellement stériques, l'introduction d'un groupement SiMe₃ en position C₆ permet de diminuer le taux d'addition 1,2 et les rendements de couplage conduisant aux produits d'*ipso*-substitution sont satisfaisants. La méthode pourrait être, après que les conditions de la protodésilylation soient établies, une nouvelle voie qui permet de préparer des dérivés d'acides 2-biphénylcarboxyliques précurseurs utiles de composés d'intérêt biologique.

Schambye, H. T. ; Rivero, R. A. ; Greenlee, W. J. ; Hjorth, S. A. ; Schwartz, T. W. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 1493. e) Nirula, V. ; Zheng, W. ; Sothinathan, R. ; Sandberg, K. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *119*, 1505.

³²⁷ Lewis, M. C. ; Hodgson, G. L. ; Shumaker, T. K. ; Namm, D. H. *Atherosclerosis* **1987**, *64*, 27.

³²⁸ Tummino, P. J. ; Ferguso, D. ; Jacobs, C. M. ; Tait, B. ; Hupe, L. ; Lunney, E. ; Hupe, D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *316*, 523.

Enfin les premiers exemples de réactions d'échange Br-Li *en présence d'eau lourde* sont présentés.

PARTIE EXPERIMENTALE (CHAPITRE IV)

I. Réaction d'*ipso*-substitution des acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques

I.1. Protocoles généraux

I.1.1. Substitution par *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA, *t*-BuLi et PhLi commercial

À une solution d'acide 2-fluoro- ou 2-méthoxybenzoïque (5 mmol, 1 équiv.) dans 20 mL de THF anhydre, à T °C, sous argon, est ajouté goutte à goutte le nucléophile {*s*-BuLi (1,3 M dans un mélange de cyclohexane et de *n*-hexane) ; *t*-BuLi (1,5 M dans le *n*-pentane) ; PhLi (1,8 M dans un mélange d'éther diéthylique et de cyclohexane), *n* équiv.}. Après 2 h de réaction à T °C, de l'iodométhane (1,25 mL, 20 mmol, 4 équiv.) est additionné au mélange réactionnel. Celui-ci est agité pendant 30 minute à T °C, puis à température ambiante (6h) avant d'être hydrolysé par de l'eau distillée (40 mL). Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour conduire aux cétones secondaires qui sont purifiées par chromatographie sur gel de silice. La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'HCl 2N et extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'analyse spectroscopique RMN ¹H montre que pour chacun des cas étudiés, cette fraction évaporée ne contient que l'acide de départ, le produit d'*ipso*-substitution et éventuellement le produit *ortho*-méthylé. Les produits d'*ipso*-substitution sont purifiés par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation. Les rendements isolés sont indiqués entre parenthèses.

La réaction entre l'acide 2-méthoxybenzoïque et *s*-BuLi/TMEDA {2,2 équiv., -78 °C, 2h} est décrite dans la partie expérimentale du chapitre III (cf. partie I.2.1).

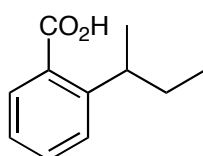
I.1.2. Substitution par PhLi préparé « *in situ* »

À une solution de bromobenzène (1,17 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.) dans du THF anhydre (20 mL), à -80 °C, est ajouté du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 6,9 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.). Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à -80 °C avant d'être

laissé remonter à -50 °C. Une solution d'acide 2-fluorobenzoïque (0,700 g, 5 mmol, 1 équiv.) dans 5 mL de THF est alors ajoutée au mélange réactionnel. La température est ramenée ensuite à -30 °C, puis après 1h d'agitation à cette température et une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est piégé par l'iodométhane (1,25 mL, 20 mmol, 4 équiv.). Après 1h d'agitation supplémentaire à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par de l'eau distillée (40 mL). Les deux phases sont séparées. La suite du traitement est identique à celui décrit ci-dessus.

I.2 Description des acides benzoïques 2-substitués

II.1. Acide 2-sec-butylbenzoïque (95)



95
Huile jaune clair
C₁₁H₁₄O₂

Le nucléophile utilisé est le *s*-BuLi (1,3 M dans un mélange de cyclohexane et d'hexane, 8,5 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.).

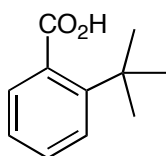
Rendement isolé : 47 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 85/15).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 1.44-1.68 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.61 (m, 1H, CHCH₃), 7.13 (m, 1H, H arom.), 7.29 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H arom.), 7.35 (m, 1H, H arom.), 7.84 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 12.2 ; 21.9 ; 29.7 ; 36.1 ; 125.5 ; 126.9 ; 129.2 ; 130.8 ; 132.3 ; 149.9 ; 174.3.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2841, 1719, 1589, 1469, 1262.

II.2. Acide 2-tert-butylbenzoïque (119b)



119b
Huile incolore
Formule : C₁₁H₁₄O₂

Le nucléophile utilisé est le *t*-BuLi (1,5 M dans pentane, 7,3 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.).

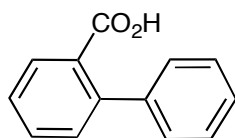
Rendement isolé : 63 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 80/20).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.27 (dt, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H arom.), 7.40 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H arom.), 7.48-7.52 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 26.0 ; 45.2 ; 125.5 ; 127.1 ; 129.1 ; 130.5 ; 131.7 ; 148.2 ; 178.4.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 1964 ; 1691 ; 1396 ; 1295 ; 1263.

II.3. Acide 2-phénylbenzoïque (119c)



119c
Solide blanc
C₁₃H₁₀O₂

Le nucléophile utilisé est le PhLi (solution commerciale (1,8 M dans un mélange d'éther diéthylique et de cyclohexane, 6,2 mL, 11 mmol, 2,2 équiv.) ou préparée *in situ* à partir de bromobenzène.

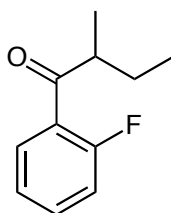
L'acide 2-phénylbenzoïque n'a pas pu être séparé du produit de départ. Ces signaux RMN sont attribués par différence avec les signaux du produit de départ et comparés aux description de la littérature.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.28-7.46 (m, 7H, H arom.), 7.55 (m, 1H, H arom.), 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H arom.)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 127.2 ; 127.3 ; 128.0 ; 128.4 ; 129.4 ; 130.6 ; 131.2 ; 132.0 ; 141.0 ; 143.4 ; 174 .1.

I.3. Sous produits isolés dans les différentes réactions de substitution

I.3.1. 1-(2-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one (121a)



121a
Huile jaune clair
C₁₁H₁₃FO

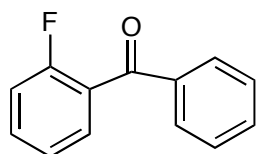
Rendement isolé : 21 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle 95/5).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.18 (dd, 3H, $J = 6.9$, $J = 1.1$ Hz, CHCH_3), 1.44 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.82 (m, 1H, CH_2CH_3), 3.27 (m, 1H, CHCH_3), 7.11 (ddd, 1H, $J = 11.2$, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H arom.), 7.22 (td, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H arom.), 7.49 (m, 1H, H arom.), 7.76 (td, 1H, $J = 7.9$, $J = 2$ Hz, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 10,6 ; 14.7 ; 25.1 ; 45.8 (d, $J = 6$ Hz) ; 115.5 (d, $J = 2$ Hz) ; 125.4 ; 129.7 (d, $J = 3$ Hz) ; 132.8 (d, $J = 9$ Hz) ; 160.1 (d, $J = 251$ Hz) ; 202.5.

Principales bandes d'absorption IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2970 ; 1686 ; 1609 ; 1451.

I.3.2. (2-fluorophényl)(phényl)méthanone (121c)



121c

Huile jaune clair

Formule : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$

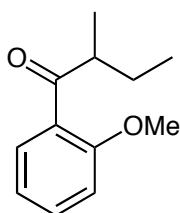
Rendement isolé : 47 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle 90/10).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.25-7.30 (m, 3H, H arom.), 7.43-7.64 (m, 4H, H arom.), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 126.7 ; 127.3 ; 128.4 ; 129.7 ; 130.6 ; 170.7 ; 132.8 ; 133.2 ; 133.4 ; 137.4 ; 154.5 ; 165.7 ; 193.3.

Principales bandes d'absorption IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3570 ; 1480 ; 1446 ; 1329 ; 1266 ; 1197.

I.3.3. 1-(2-méthoxyphényl)-2-méthylbutan-1-one (93)



93

Huile jaune clair

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$

Rendement isolé : 40 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10).

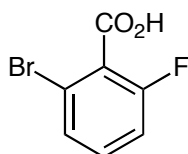
Les caractéristiques du produit **93** sont présentées dans la partie expérimentale du chapitre III (partie 1.4.1).

I.3.4. Acide 2-méthoxy-3-méthylbenzoïque

Les caractéristiques de l'acide 2-méthoxy-3-méthylbenzoïque sont présentées dans la partie expérimentale du chapitre III (partie I.2.1).

II. Synthèse de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque

II.1. Préparation de l'acide 6-bromo-2-fluorobenzoïque (124)



124
Solide blanc
 $C_7H_4BrFO_2$

Mode opératoire : À une solution de diisopropylamine anhydre (9,24 mL, 66 mmol, 1,1 équiv.), dans du THF anhydre (300 mL), à -30 °C, est ajouté du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 41,3 mL, 66 mmol, 1,1 équiv.). Après 30 minutes d'agitation de -30 °C à 0 °C, la base ainsi préparée est refroidie à -78 °C, puis du 3-bromofluorobenzène (6,6 mL, 60 mmol, 1 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Après 2h à -78 °C, le mélange réactionnel est piégé par un excès de dioxyde de carbone (carboglace). Il est alors agité pendant 3h à -78 °C, puis est remonté à température ambiante pendant une nuit et hydrolysé par de l'eau distillée (300 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2x150 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'au pH = 1-2, puis extraite par de l'éther diéthylique (3x150 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle avec un rendement de 92 %.

Pour le protocole correspondant à l'addition inverse, l'anion (2-bromo-6-fluorophényl)lithium, généré à partir du 3-bromofluorobenzène, est transféré dans un ballon contenant un excès de carboglace à -78 °C. Le rendement est quasi-identique à celui obtenu pour l'addition normale.

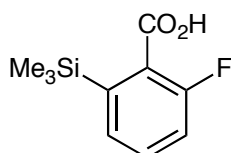
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.14 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H, H arom.), 7.32 (dt, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, H arom.), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H arom.)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 115.1 (d, *J* = 21.2 Hz) ; 118.6 (d, *J* = 5.1 Hz) ; 125.7 (d, *J* = 22.0 Hz) ; 128.6 ; 132.1 (d, *J* = 8.9 Hz) ; 158.2 (d, *J* = 250.0 Hz) ; 164.6.

Pf = 154-155 °C (Lit.³²⁹ 152-154 °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2872 ; 2665 ; 1696 ; 1600 ; 1449 ; 1297.

II.2. Préparation de l'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (125)



125
Huile jaunâtre
C₁₀H₁₃FO₂Si

II.2.1. Technique de piégeage externe

Du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 26mL, 41 mmol, 2,05 équiv.) est ajouté goutte à goutte à une solution d'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque (4,38 g, 20 mmol, 1 équiv.) dans du THF anhydre (120 mL), à -90 °C. Après 2h d'agitation entre -90 °C et -78 °C, du TMSCl (9,2 mL, 70 mmol, 3.5 équiv.) est additionné au mélange réactionnel. Celui-ci est agité encore 1h à -78 °C, puis ramené à température ambiante pendant 4h et hydrolysé par de l'eau distillée (60 mL) et par une solution de NaOH 1 M jusqu'à l'obtention d'un pH = 10-11. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (2 x 50mL), acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'à pH = 1-2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3x60mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner un brut réactionnel huileux contenant un mélange d'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (**125**) (82 % de conversion) et d'acide 2-fluorobenzoïque (**118**) (10 % de conversion). L'acide **125** est difficilement séparé de l'acide **118** par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther 90/10), rendement isolé : 47 %.

³²⁹ Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(36), 6551.

II.2.1. Technique de piégeage *in situ*

À une solution d'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque (0,876 g, 4 mmol, 1 équiv.) dans du THF anhydre (24 mL), à -90 °C, sous argon, est ajouté successivement du TMSCl (2,24 mL, 16 mmol, 4 équiv.) et du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 6,25 mL, 10 mmol, 2,5 équiv.). Le mélange réactionnel est maintenu à une température comprise entre -90 °C et -80 °C pendant 2h puis, est réchauffé à température ambiante pendant 6h avant d'être hydrolysé par de l'eau distillée (20 mL) et une solution de NaOH 1N (20 mL) jusqu'à pH = 9-10. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée par l'éther diéthylique (2 x 30 mL), acidifiée par HCl 1N jusqu'à pH = 1-2 et extraite par de l'éther diéthylique (3 x 30mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le composé **125** est purifié par filtration sur gel de silice (rendement isolé 54 %).

Compte tenu de la difficulté à séparer les acides **125** et **118**, le brut réactionnel (mélange **125** + **118**) a par la suite été utilisé tel quel pour les réactions d'*ipso*-substitution.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.34 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 7.14 (m, 1H, H arom.), 7.47-7.52 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.54 ; 117.0 (d, *J* = 22.3 Hz) ; 124.1 (d, *J* = 10.6 Hz) ; 130.6 ; 132.6 (d, *J* = 8.1 Hz) ; 144.1 ; 161.0 (d, *J* = 258.0 Hz) ; 172.8.

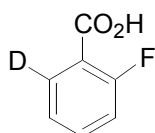
Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2957 ; 2654 ; 1686 ; 1464 ; 1291 ; 1236.

III. Etude de l'échange Br-Li pour l'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque, piégeage *in situ* par D₂O. Mode opératoire général (Tableau 6).

À une solution d'acide 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque (0,636 g, 3 mmol, 1 équiv.) et de D₂O (n équiv.) dans du THF anhydre (18 mL), à -90 °C, sous argon, est ajouté goutte à goutte du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, n équiv.) ou du *s*-BuLi (1,3 M dans un mélange de cyclohexane et de *n*-hexane, n équiv.). Après 2h de réaction à une température comprise entre -90 °C et -78 °C, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante pendant 6h et hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (2

x 30 mL). La phase organique combinée est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée pour donner la cétone secondaire **127**. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution d'HCl 2N jusqu'à pH = 1-2 et extraite de nouveau avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Cette phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner un brut réactionnel contenant un mélange d'acide deutéré et de produit de départ. La conversion en produit deutéré est calculée à partir du spectre RMN ¹H et de la masse du brut réactionnel selon une méthode analogue à celle décrite dans la partie expérimentale du chapitre II (partie I.5).

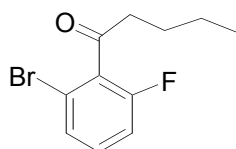
I.3.1. Acide 6-deutéro-2-fluorobenzoïque (**126**)



126
Solide blanc
C₇H₄DFO₂

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.13-7.31 (m, 2H, H arom.), 7.61 (m, 1H, H arom.).

I.3.1. 1-(6-Bromo-2-fluorophényl)-2-méthylbutan-1-one (**127**)



127
Solide blanc
C₁₁H₁₂BrFO

Rendement isolé : 5 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle 95/5).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.25-1.48 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.56-1.73 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.90 (dt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.9 Hz, 2H, CH₂CH₂CO), 6.07-7.28 (m, 2H, H arom.), 7.51 (m, 1H, H arom.), 7.84 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H arom.).

IV. *Ips*o-substitution des acides 2-fluoro-6-triméthylsilylbenzoïque et 2-méthoxy-6-triméthylsilylbenzoïque.

IV. 1. Protocoles généraux.

IV.1.1. *Ips*o-substitution par *s*-BuLi ou par *t*-BuLi

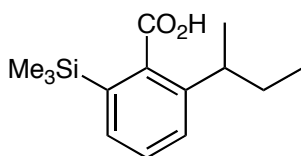
Mode opératoire général : Le nucléophile (*s*-BuLi ou *t*-BuLi, 2,1 équiv.) est ajouté goutte à goutte à une solution d'acide **125** ou **6Si-2** (5 mmol, 1 équiv.) dans du THF anhydre (20 mL), à -78 °C, sous argon. Après 2h d'agitation à -78 °C, le mélange réactionnel est piégé par l'iodométhane (1,25 mL, 20 mmol, 4 équiv.) puis, est ramené à température ambiante et hydrolysé par de l'eau distillée (30 mL). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée par l'éther diéthylique (2 x 30 mL). La phase organique conduit, après séchage sur MgSO₄, filtration et concentration sous pression réduite, aux produits secondaires (cétones). La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution d'HCl 1N jusqu'à pH = 1-2, et est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire au produit d'*ipso*-substitution.

IV.1.2. *ipso*-substitution par des aryllithiens

Mode opératoire général : Du *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 4,13 mL, 6,6 mmol, 2,2 équiv.) est ajouté goutte à goutte à une solution du bromure d'aryle (PhBr ; 4-OMe-C₆H₄-Br ; 4-NMe₂-C₆H₄-Br, 2,2 équiv.), à -78 °C, dans du THF anhydre (12 mL). Après 1h d'agitation à -78 °C, le mélange est laissé remonter à -50 °C, puis l'acide **125** (ou **6Si-2**) (3 mmol, 1 équiv.), dans du THF anhydre (4 mL), est additionné. Le milieu réactionnel est ramené ensuite à -30 °C et après 1h d'agitation à cette température, puis 24h à température ambiante (ou à reflux lorsque l'acide **6Si-2** est utilisé), il est hydrolysé avec de l'eau distillée (30 mL). La phase aqueuse, après lavages par l'éther diéthylique (2 x 30 mL), et acidification par une solution d'HCl 1N jusqu'à pH = 1-2, est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 30mL). Le séchage sur MgSO₄, la filtration et la concentration sous pression réduite de la phase organique conduisent aux produits d'*ipso*-substitution. Ces derniers sont purifiés soit par chromatographie sur gel de silice soit par recristallisation.

IV.2. Description des acides 6-triméthylsilylbenzoïques 2-substitués

IV.2.1. Acide 2-sec-butyl-6-triméthylsilylbenzoïque (143a)



143a
Huile incolore
C₁₄H₂₂O₂Si

Le nucléophile utilisé est le sec-butyllithien (1,3 M dans un mélange d'hexane et de cyclohexane, 8,1 mL, 10,5 mmol).

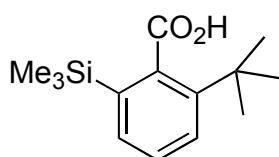
Rendement isolé : 69 %. (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.35 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 1.56-1.76 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.93 (m, 1H, CHCH₃), 7.33 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H arom.), 7.44 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -0.6 ; 12.3 ; 22.2 ; 31.2 ; 38.1 ; 126.7 ; 129.5 ; 132.2 ; 137.6 ; 144.3 ; 174.5 ; 177.9.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2961 ; 2650 ; 1686 ; 1457 ; 1285 ; 1246.

IV.2.2. Acide 2-*tert*-butyl-6-triméthylsilylbenzoïque (143b)



143b
Solide blanc
C₁₄H₂₂O₂Si

Le nucléophile utilisé est le *tert*-butyllithien (1,6 M dans l'hexane, 6,6 mL, 10,5 mmol).
Rendement isolé : 72 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle = 90/10).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.35 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.36 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H arom.), 7.47 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H arom.), 7.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -0.6 ; 31.5 ; 36.2 ; 127.5 ; 128.9 ; 132.4 ; 136.9 ; 137.8 ; 146.2 ; 179.8.

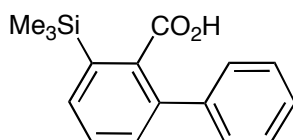
Pf = 163-165°C (Lit. °C)

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2960 ; 2637 ; 1688 ; 1287 ; 1244 ; 1103.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{22}O_2Si$:

Calc.	%	:	C	67.15	H	8.86
Trouvé	%	:	C	66.86	H	8.58

IV.2.3. Acide 2-phényl-6-triméthylsilylbenzoïque (143c)



143c
Solide blanc
 $C_{16}H_{18}O_2Si$

Nucléophile utilisé : aryllithien préparé à partir de bromobenzène (1,04 g, 0,7 mL, 6,6 mmol) et de *n*-BuLi.

Rendement isolé (à partir de l'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque) : 47 % (recristallisation dans le cyclohexane).

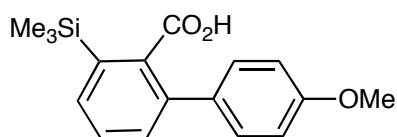
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.38 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 7.36-7.40 (m, 5H, H arom.), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H arom.), 7.60 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : -0.6, 127.5 ; 128.4 ; 128.5 ; 129.4 ; 130.8 ; 133.6 ; 138.7 ; 140.1 ; 140.9 ; 177.6.

Pf = 146-148 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2957 ; 2558 ; 1685 ; 1427 ; 1299 ; 1249 ; 1135.

IV.2.4. Acide 2-(4-méthoxyphényl)-6-triméthylsilylbenzoïque (143d)



143d
Solide blanc
 $C_{17}H_{20}O_3Si$

Nucléophile utilisé : aryllithien préparé à partir de 4-méthoxy-1-bromobenzène (1,24 g, 0,83 mL, 6,6 mmol) et de *n*-BuLi.

Rendement isolé (à partir de l'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque) : 50 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle = 90/10).

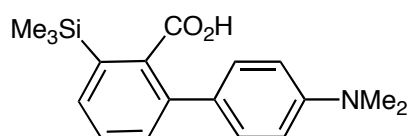
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.38 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H arom.), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H arom.), 7.35 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H arom.), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H. arom.), 7.56 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -0.6 ; 55.3 ; 113.9 ; 129.5 ; 130.8 ; 133.3 ; 137.1 ; 138.6 ; 139.7 ; 159.2 ; 177.6.

Pf = 164-166 °C

Principales bandes d'absorption IR (ν cm⁻¹) : 2958 ; 2639 ; 1683 ; 1513 ; 1299 ; 1240.

V.5. Acide Acide 2-(4-diméthylaminophényl)-6-triméthylsilylbenzoïque



143e
Solide blanc
C₁₈H₂₃NO₂Si

Nucléophile utilisé : aryllithien préparé à partir de 4-diméthylamino-1-bromobenzène (1,32 g, 6,6 mmol) et de *n*-BuLi.

Rendement isolé (à partir de l'acide 2-fluoro-6-bromobenzoïque) : 43 % (recristallisation dans cyclohexane/acétate d'éthyle).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.38 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.83 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H arom.), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H arom.), 7.39 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H arom.), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H. arom.), 7.53 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H arom.).

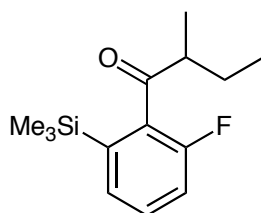
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -0.6 ; 41.0 ; 113.4 ; 129.1 ; 131.0 ; 132.7 ; 137.5 ; 138.3 ; 139.8 ; 149.7 ; 176.8.

Pf = 182-184 °C.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2955 ; 2558 ; 1692 ; 1609 ; 1521 ; 1285 ; 1250.

IV.3. Sous produits isolés dans les réactions de substitution.

IV.3.1. 1-(2-fluoro-6-(triméthylsilyl)phényl)-2-méthylbutan-1-one



144

Huile incolore

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FOSi}$

Rendement isolé : 7 % (chromatographie sur gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.33 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.56-1.76 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.92 (m, 1H, CHCH_3), 7.36 (td, $J = 9.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H arom.), 7.40 (m, 1H, H arom.), 7.43 (m, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : -0.6 ; 12.3 ; 22.2 ; 31.2 ; 38.6 ; 126.9 ; 129.3 ; 132.3 ; 137.5 ; 138.9 ; 144.6 ; 171.8.

Principales bandes d'absorption IR (ν cm^{-1}) : 2962 ; 1728 ; 1574 ; 1454 ; 1392 ; 1246.

Chapitre V

La phénothiazine donne-t-elle un dianion par addition de deux équivalents de *n*-butyllithium ? Rôle de l'électrophile

I. Introduction

Il est généralement admis que l'introduction d'un substituant sur un cycle aromatique par métallation s'effectue en deux étapes : 1) monométallation du cycle aromatique par une base forte ; 2) transformation de l'anion métallé en produit monosubstitué par réaction avec un électrophile. Toutefois, il existe, dans la littérature ainsi que dans les travaux antérieurs de l'équipe, quelques exceptions. Ainsi, pour expliquer la formation de l'acide 2,6-ditriméthylsilyl-3-méthoxybenzoïque à partir de l'acide 3-méthoxybenzoïque, nous avons proposé un mécanisme faisant intervenir un QUADAC (partie II.1.1). Pour expliquer la réactivité particulière de l'acide 2-bromo-6-fluorobenzoïque qui en présence d'eau lourde, donne le produit d'échange Br-Li par réaction sur butyllithium, nous avons envisagé la formation d'un cluster, d'un agrégat à l'intérieur duquel le transfert "*intra-supramoléculaire*" de deutérium de D₂O au lithien, est compétitif en vitesse avec l'attaque attendue de l'électrophile par le butyllithium.

Dans ce chapitre, la métallation de la phénothiazine par le butyllithium est réinterprétée. En fonction de l'électrophile utilisé, le mécanisme est variable.

II. Influence de la nature des électrophiles sur la formation des produits de substitution

On connaît beaucoup de choses sur la structure des lithiens et des amidures de lithium,³³⁰ mais on en sait nettement moins sur la façon dont ils réagissent, sur l'origine de leur sélectivité et sur la nature des intermédiaires lithiés formés. Lorsqu'une analyse par RX est possible, on peut montrer que ces derniers existent

³³⁰ Sapsee, A. -M. ; Schleyer, P. v. R. *Lithium Chemistry, a Theoretical and Experimental Overview*, Wiley: New York, 1995.

sous forme d'agrégats (dimères, tétramères, ou hexamères) dont la structure dépend moins de la nature de l'alkyllithium lui-même, que du solvant ou de la présence d'agents chélatants ou complexants. Des structures RX de composés aromatiques *ortho*-lithiés dans lesquelles l'atome de lithium est coordonné intramoléculairement avec un groupe NMe₂ ou OMe ont été décrites.³³¹ La structure cristalline des complexes *N,N*-diisopropyl-2-lithiobenzamide/éther diéthylique et *N,N*-diisopropyl-2-lithionaphtamide/THF se présentent sous forme de dimères.³³² Cependant, par spectroscopie RMN, on peut mettre en évidence pour le deuxième anion au moins cinq types d'agrégats différents dans le THF*d*₈.

Le fait que les composés aromatiques *ortho*-lithiés en solution se présentent sous forme d'agrégats de taille plus ou moins importante ne donne aucun renseignement sur la structure de l'espèce réactive ni sur celle de l'état de transition lorsqu'on ajoute l'électrophile et il n'est pas facile de prouver la participation d'agrégats dans le mécanisme de formation des intermédiaires.

Des anomalies dans la réactivité sont apparues pour un certain nombre de réactions entre organolithiens et électrophiles. Ainsi, nous avons indiqué dans le chapitre précédent que CO₂ est susceptible de réagir de façon très particulière avec la dibenzodioxine : après piégeage du monoanion, le carboxylate formé oriente une nouvelle métallation *lors du piégeage*.

Un QUADAC a été proposé pour expliquer la réactivité particulière de l'acide 4-fluorobenzoïque qui, mis en présence de 6 équivalents de LTMP à -50°C, suivi de l'addition d'iode élémentaire ou de diméthylsulfure conduit aux acides 4-fluoro-3,5-bis(iodo/méthylthio) benzoïques (voir chapitre II, partie III.3.1).³³³

III. Métallation de la phénothiazine — réinterprétation mécanistique

Nous avons réexaminé le mécanisme de métallation de la phénothiazine (**149**). Il est en général admis que la réaction de **149** avec 2 équivalents de *n*-BuLi conduit à une amine lithiée **150**, lequel subit une seconde métallation pour donner l'espèce dilithiée **151** (schéma 3).^{334,335} L'addition de DMF, *N,N*-diméthylbenzamide, 4-

³³¹ a) Jastrzebski, J. T. B. H. ; Van Koten, G. ; Konijn, M. ; Stam, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490. b) Butler, I. R. ; Cullen, W. R. ; Reglinski, J. ; Rettig, S. J. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *249*, 183. c) Jastrzebski, J. T. B. H. ; Van Koten, G. ; Goubitz, K. ; Arlen, C. ; Pfeffer, M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *246*, C79.

³³² Clayden, J. ; Davies, R. P. ; Hendy, M. A. ; Snaith, R. ; Wheatley, A. E. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1238.

³³³ Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1501.

³³⁴ a) Gilman, H. ; Shirley, D. A. ; van Ess, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 625. b) Cauquil, G. ; Casadevall, A. ; Casadevall, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1049.

méthoxy-N,N-diméthylbenzamide, des acides acétique et benzoïque, ou CO₂, conduit aux dérivés C1-acylés **152a-f**, alors que le chlorure d'acétyle, l'iodométhane et l'oxyde d'éthylène donnent exclusivement les produits *N*(10)-substitués **153a-c**. Pour expliquer cette différence de réactivité, il est indiqué que le site d'acylation dépend essentiellement du groupe partant éliminé par l'électrophile.^{335a}

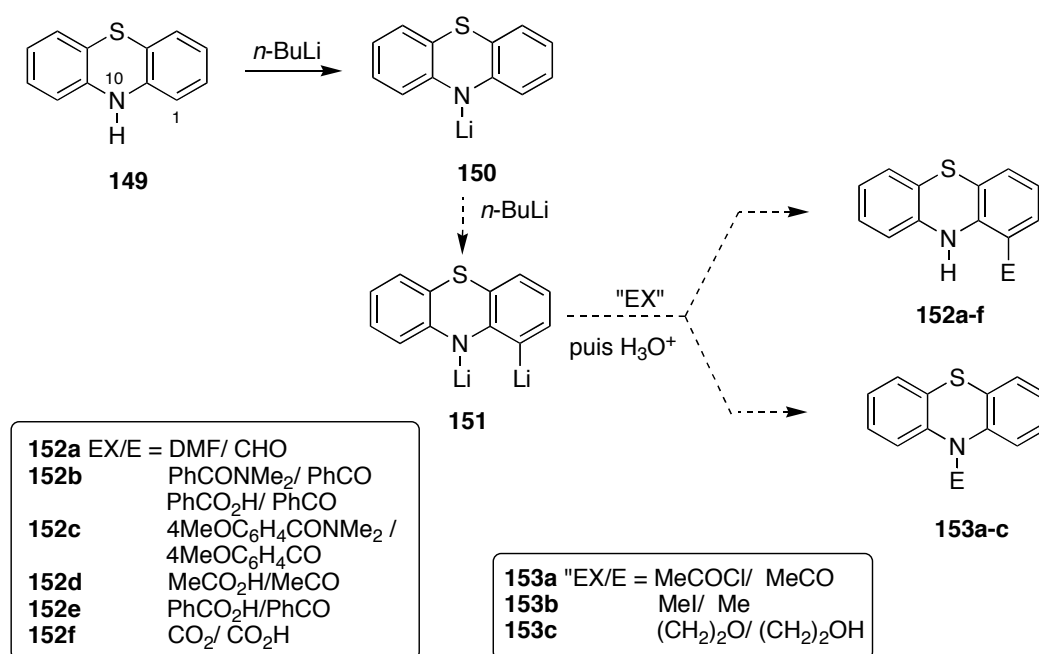


Schéma 3 : Mécanisme de la métallation de la phénothiazine proposé dans la littérature

Cette interprétation nous paraît peu vraisemblable et nous proposons l'explication suivante qui est potentiellement valable avec d'autres substrats et électrophiles .

Le dianion **151** ne se forme pas en quantité appréciable et l'amine monolithiée **150** est l'espèce stable présente avant addition de l'électrophile. Le second équivalent de *n*-BuLi est en quelque sorte, « en attente » et la réaction évolue suivant différentes voies selon la nature de l'électrophile.

La réaction de l'amine lithiée **150** sur la DMF et les amides RCOX (X = NMe₂, R = H, Ph, 4-MeOPh) conduit au méthanolate de lithium tétrahédrique **154a-c** ; cette réaction doit être probablement beaucoup plus rapide que la réaction de *n*-BuLi avec l'électrophile (schéma 4). La métallation dans la position *ortho* par le second

³³⁵ a) Hallberg, A. ; Martin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 433. b) Dahlgren, T. ; Hallberg, A. ; Helitzer, R. ; Martin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 341. c) Hallberg, A. ; Al-Showaier, I. ; Martin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1435. d) Hallberg, A. ; Al-Showaier, I. ; Martin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 197.

équivalent de *n*-BuLi conduit à l'intermédiaire dilithié **157a-c**.³³⁶ Cette déprotonation procède vraisemblablement *via* un complexe de pré-lithiation **155a-c** (effet CIPE) qui précède immédiatement la formation d'un état de transition à 8 centres **156a-c**.^{337,338}

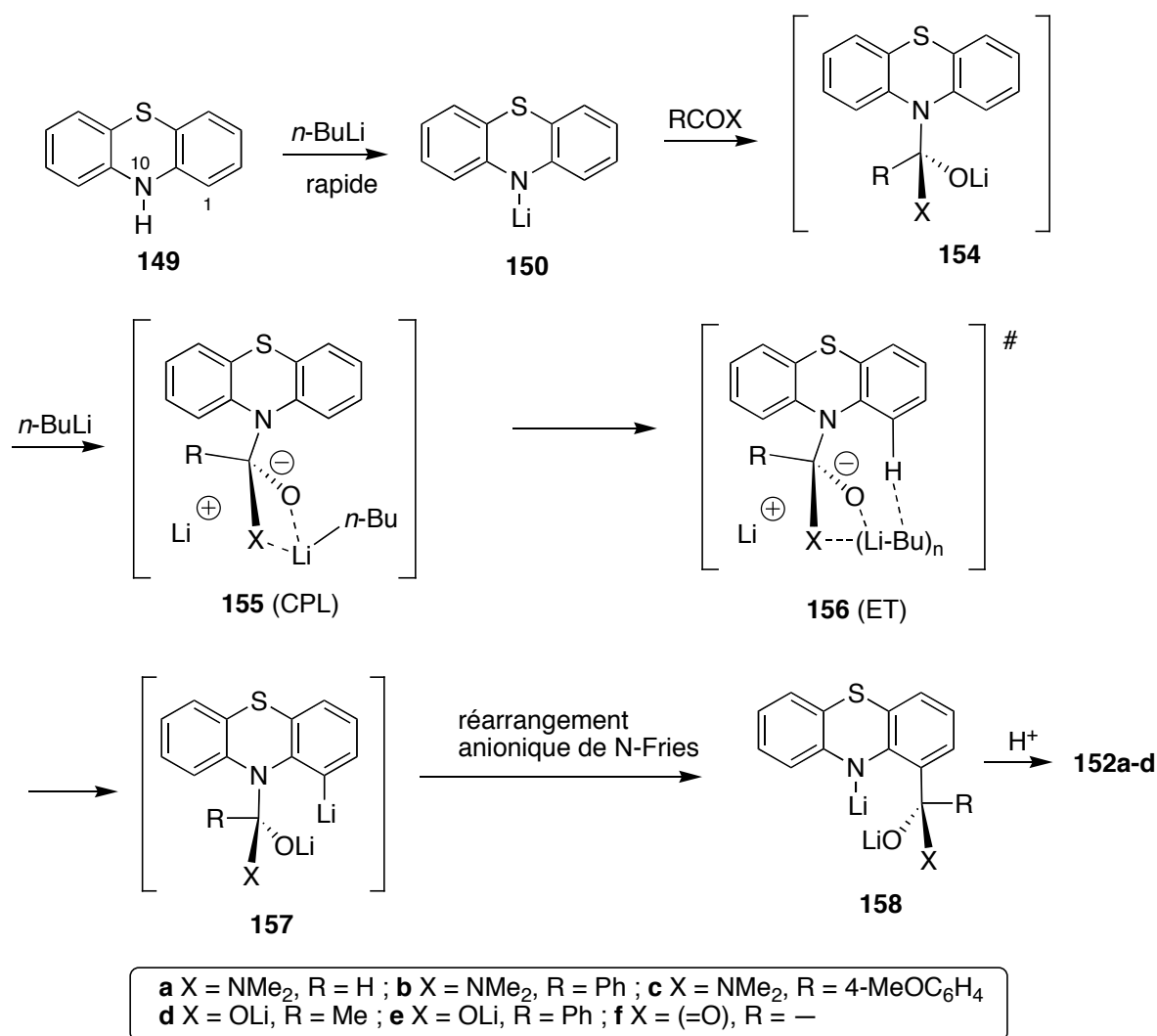


Schéma 4 : Notre nouvelle hypothèse de la métallation de la phénothiazine

Comme indiqué dans le chapitre II (partie V), la coordination du lithien est vraisemblablement plus forte au niveau de l'état de transition que du complexe initial et la vitesse de la réaction est accélérée par un processus qui fait intervenir un mécanisme de plus basse énergie d'activation (E_a).

³³⁶ Hallberg, A. ; Svensson, A. ; Martin, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1959.

³³⁷ a) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356. b) Klump, G. W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, 105, 1.

³³⁸ Beak, P. ; Hunter, J. E. ; Jun, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6350.

La régiosélectivité de la réaction montre que la lithiation orientée par l'hétéroatome est suivie de façon irréversible par un réarrangement anionique de type *N*-Fries, conduisant à l'amide **158**, thermodynamiquement plus stable car moins basique. Le piégeage de **158** par l'eau donne les dérivés 1-acylés **152a-c**. Cette migration met sans doute en jeu un intermédiaire de type paire d'ions au niveau duquel la rupture de la liaison C-N précède la formation de la liaison C-C.^{336,339}

Les preuves de ce mécanisme sont apportées par la littérature (schéma 5).³³⁶ La réaction des *N*-acylphénothiazines **153g,h** avec 6 équivalents de LDA ou de LTMP à -78°C conduit aux dérivés C₁-acylés **152g,h** résultant du réarrangement anionique de type *N*-Fries de l'intermédiaire tétraédrique **154g,h** qui est structuralement identique au produit résultant de la réaction de l'amine monolithiée **150** avec RCOX (schéma 4).³⁴⁰ Le réarrangement intermoléculaire peut être écarté par un test de réactions croisées utilisant des quantités équivalentes de **153g** (Y = Cl) et **153h** (Y = H). Seuls les produits résultant du réarrangement intramoléculaire **152g** et **152h** (accompagnés des produits de départ) sont récupérés, à l'exclusion de tout produit. Cette migration doit être particulièrement rapide car les 2-chlorophénothiazines sont connues pour donner facilement des benzyne, même à basse température.³⁴¹

Quand *s*-BuLi (6 équiv.) est utilisé comme base, la réaction de **153g** (R = pyridyle) conduit à la phénothiazine **149** et au 2-méthyl-1-(pyridin-3-yl)pentane-1-one (schéma 5). L'addition de l'alkyllithium sur le groupe carbonyle de **153** donne l'aminoalcoolate **160** qui est stable et n'est pas bon groupe orienteur de métallation.³³⁶ Lors de l'hydrolyse, l' α -aminoalcool **161** instable se décompose en phénothiazine **149** et en cétone.^{342,343} Le groupe méthyle de la *N*-acétylphénothiazine

³³⁹ La métallation de la 2-trifluorométhylphénothiazine par *n*-BuLi (2 équiv), suivie du piégeage par l'hexachloroéthane et ou par le dibromoéthane conduit des dérivés 1-chloré et 1-bromé. La présence de CF₃ permet la formation du dianion. Voir: Svensson, A.; Martin, A. *Heterocycles* **1985**, *23*, 357.

³⁴⁰ L'analogie de migration anionique N → C migration des arylsulfonamides a été décrite : a) Hellwinkel, D. ; Supp, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *13*, 270. b) *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1499. c) Shafer, S. J. ; Closson, W. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 889.

³⁴¹ Hallberg, A. ; Dunbar, P. ; Hintermeister, N. M. ; Svensson, A. ; Martin, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 969.

³⁴² La condensation entre l'amide lithié **150** avec le formaldéhyde donne l' α -aminoalkoxide stable. Le groupe NCH₂OLi ne peut pas être métallé ultérieurement et l'hydrolyse acide conduit à l' α -aminoalcool, qui se décompose en donnant **149** et le formaldéhyde. L'explication de la formation de **152a-d** via la participation des espèces diacétylés (par réaction de **158** avec une deuxième molécule de RCOX) dans le processus de réaction, peut être écarté puisque un seul équivalent de l'amide est nécessaire pour obtenir un bon rendement en **152a-d** : Hallberg, A.; Martin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 433.

³⁴³ Comins, D. L. *Synlett* **1992**, 615.

153a formée *in situ*³⁴⁴ ou isolée³³⁶ est acide et la réaction avec le LDA ou LTMP donne un énolate de lithium **159** qui redonne **153a** par hydrolyse acide.

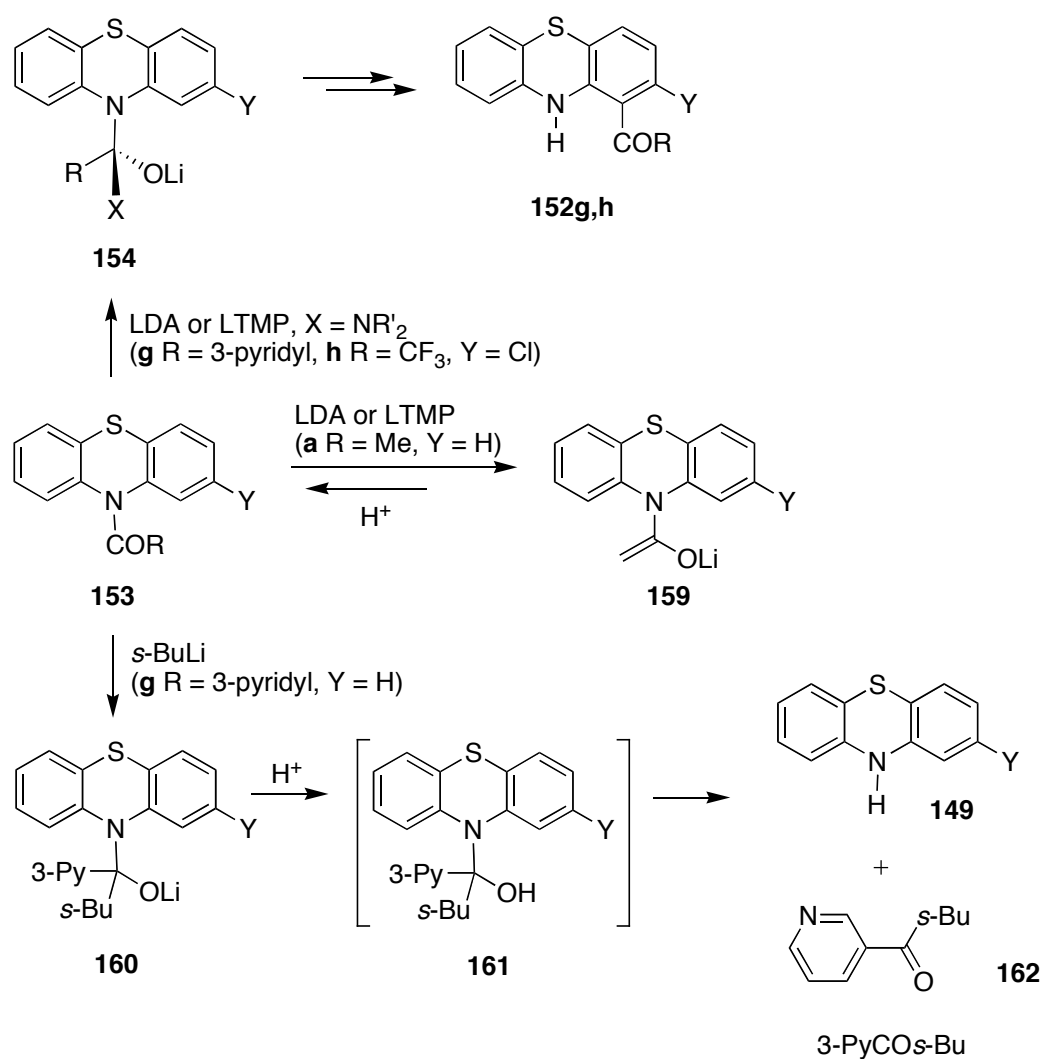


Schéma 5

Dans des conditions similaires, des diarylamides **163** donnent un réarrangement anionique *N*-Fries³⁴⁵ qui procède vraisemblablement suivant un mécanisme identique. L'intermédiaire clé conduisant à **165** pourrait être le diaminométhanolate **164** (structuralement similaire à **154**) résultant de l'addition du *t*-BuLi/TMEDA sur le substrat **163**.

³⁴⁴ Cauquil, G. ; Casadevall, A. ; Casadevall, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1049.

³⁴⁵ MacNeil, S. L. ; Wilson, B. J. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1133.

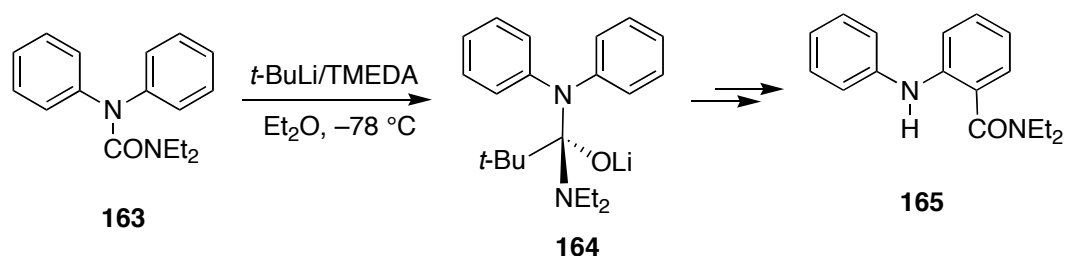


Schéma 6

En accord avec nos observations précédentes, l'iodométhane et l'oxyde d'éthylène conduisent aux produits de *N*-substitution **153b** et **153c** (schéma 3).^{346,347} Avec la *N*-méthylphénothiazine **166**, seule une mole de *n*-BuLi est nécessaire. L'atome de soufre exerce un fort effet attracteur et acidifiant et la réaction ultérieure avec l'acétate de lithium donne le dérivé 4-acétylé **168** avec un rendement de 20% (schéma 7).

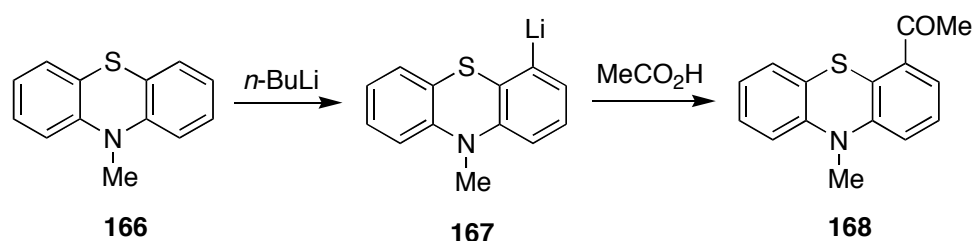


Schéma 7

La réaction des acétate et benzoate de lithium dans les conditions décrites dans le schéma 3, conduisent très vraisemblablement au produit de réarrangement de Fries **158d,e** (via le complexe de pré-lithiation **155d,e** issu du monoalcoolate **154d,e**) suivant le mécanisme proposé (schéma 4). Avec le dioxyde de carbone, la réaction conduit à l'acide 10*H*-phénothiazine-1-carboxylique **152f** ; il y a migration du groupe CO₂ lors du réchauffage à température ambiante. Katritzky^{348,349} a décrit un

³⁴⁶ Nous avons vérifié que l'addition par D₂O conduit à la 10*D*-phénothiazine provenant de la substitution exclusive au niveau de l'atome d'azote (100% 10*d*₁).

³⁴⁷ Le *N*-Méthylacétanilide et le *N*-méthylformanilide ne réagissent pas à cause de leur déprotonation rapide dans des conditions fortement basiques.

³⁴⁸ Métallation à distance des indoles : a) Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5935. b) 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines : Katritzky, A. R. ; Akutagawa, K. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2571. c) *N*-methyl-2-naphthylamine : Katritzky, A. R. ; Black, M. ; Fan, W.-Q. *J. Org. Chem.* **1991**, 55, 5045. d) Katritzky, A. R. ; Rewcastle, G. W. ; Lam, J. N. ; Sengupta, S. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press : New York, **1989** ; Vol. 1, Chapitre 1.

³⁴⁹ a) Katritzky, A. R. ; Vazquez de Miguel, L. M. ; Rewcastle, G. W. *Synthesis* **1988**, 215. Regarder également les références citées dans : b) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, 26, 1.

procédé intéressant de métallation régiospécifique d'hétérocycles azotés dans lesquels un *N*-carboxylate formé *in situ* active une étape ultérieure de métallation.³⁵⁰

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons réexaminé sur le plan mécanistique les réactions de métallation de la phénothiazine. Contrairement à ce qui est indiqué dans la littérature, il est probable que la formation des phénothiazines C₁-alcylés ne fait pas intervenir un dianion, mais plutôt une séquence *N*-acylation/C₁-métallation/réarrangement anionique de *N*-Fries.

Le grand intérêt actuel porté, à la fois à la structure et aux applications en synthèse des réactions de métallation demande une relecture soigneuse d'un certain nombre des données existantes.

³⁵⁰ a) Katritzky, A. R. ; Fan, W. Q. ; Akutagawa, K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4027. b) Katritzky, A. R. ; Akutagawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6808. c) Katritzky, A. R. ; Fan, W. Q. ; Akutagawa, K. *Synthesis* **1987**, 415. d) Katritzky, A. R. ; Fan, W. -Q. ; Koziol, A. E. ; Palenik, G. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2343. e) Katritzky, A. R. ; Fan, W. Q. ; Akutagawa, K. ; Wang, J. *Heterocycles* **1990**, *30*, 407.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans le cadre de cette étude, les réactions de métallation des acides benzoïques mono-méthoxylés dans les positions 2-, 3- et 4- par les bases fortes alkyllithiées, les amidures de lithium encombrés et *n*-BuLi/*t*-BuOK (superbase) ont été étudiées. Relativement aux groupes *ortho*-directeurs connus, la fonction CO₂H présente un pouvoir *ortho*-directeur moyen. Même si cela peut paraître paradoxal au premier abord, cette caractéristique constitue un avantage. En effet, il est possible de changer la position de métallation en changeant la base et/ou en modulant les conditions expérimentales. De plus, *les étapes de protection et de déprotection (souvent difficiles) habituellement requises sont évitées.*

Avec les bases alkyllithiées, il y a formation intermédiaire d'un complexe de préolithiation (effet CIPE). Le complexe le plus stable est généralement celui formé entre le carboxylate et la base lithiée. Le substrat — base de Lewis — complexe le lithien — acide de Lewis — et la métallation s'effectue régiosélectivement en *ortho* de la fonction CO₂H. Les bases amidures métallent le substrat sous contrôle thermodynamique (les effets inductifs et mésomères prédominent) et la régiosélectivité est généralement différente. La superbase de Lochmann-Schlosser plus "vorace" et moins sélective est davantage sensible à l'encombrement stérique et réagit préférentiellement en *ortho* du groupe directeur le plus électronégatif, c'est-à-dire la fonction alkoxy.

Nous proposons un nouveau mécanisme pour les réactions de lithiation dirigée par des groupes donneurs d'électrons prenant en compte l'ensemble des résultats obtenus. L'effet accélérateur des substituants serait dû à une interaction de la base lithiée intervenant *à la fois* au niveau du complexe initialement formé (effet CIPE) et de l'état de transition. La complexation serait plus forte au niveau de l'état de transition qu'au niveau du complexe initial. Cet effet pourrait induire une augmentation de la vitesse de réaction en donnant un nouveau mécanisme pour lequel l'énergie d'activation est plus faible.

Les différentes techniques chimiques mises au point nous ont permis de proposer une synthèse éclair de l'acide lunularique, inhibiteur de l'angiogénèse, extrait de *Lunularia cruciata*.

Les acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïques donnent des réactions de substitution nucléophile aromatique (*ipso*-substitution) avec les alkyl et aryllithiens. L'introduction d'un atome de silicium en position 6 du cycle permet de diminuer la réactivité du carboxylate vis-à-vis de la base nucléophile. Le premier exemple de réaction d'échange brome-lithium *en présence d'eau lourde est présenté*. L'existence d'un cluster, d'un agrégat pourrait permettre d'expliquer pourquoi *n*-BuLi ne réagit pas directement avec l'électrophile (D₂O) : *n*-BuLi étant engagé avec le substrat à l'intérieur du complexe supramoléculaire par des liaisons électrostatiques faibles, c'est la topologie de la poche qui déterminerait la suite de réactions observées lors de l'entrée de l'électrophile dans celle-ci (*rapid intra-aggregate lithiation*). Le transfert "*intra-supramoléculaire*" de deuterium de D₂O au lithien, est compétitif en vitesse avec l'attaque attendue de l'électrophile par le butyllithium.

Enfin, les réactions de métallation de la phénothiazine sont réanalysées sur le plan mécanistique. Contrairement à ce qui est indiqué dans la littérature, il est vraisemblable que ces transformations ne font pas intervenir un dianion. Le mécanisme suivi dépend de l'électrophile et l'électrophile est susceptible d'intervenir dans le processus de métallation.

Résumé

Les réactions de métallation des acides benzoïques mono-méthoxylés dans les positions 2-, 3- et 4- par les bases fortes alkyllithiées, les amidures de lithium encombrés et *n*-BuLi/*t*-BuOK (superbase) ont été étudiées. Relativement aux groupes *ortho*-directeurs connus, la fonction CO₂H présente un pouvoir *ortho*-directeur moyen. Cette caractéristique constitue un avantage. En effet, il est possible de modifier la position de métallation en changeant la base et/ou en modulant les conditions expérimentales. De plus, *les étapes de protection et de déprotection (souvent difficiles) de la fonction carboxylique, habituellement requises sont évitées.*

Avec les bases alkyllithiées, il y a formation intermédiaire d'un complexe de préolithiation (effet CIPE). Le complexe le plus stable est généralement celui formé entre le carboxylate et la base lithiée. Les bases amidures métallent la position la plus acide thermodynamiquement (les effets inductifs et mésomères prédominent) et la régiosélectivité est généralement différente. La superbase de Lochmann-Schlosser plus "vorace" et moins sélective est davantage sensible à l'encombrement stérique et réagit préférentiellement en *ortho* de la fonction alkoxy. Les différentes techniques chimiques mises au point nous ont permis de proposer une synthèse éclair de l'acide lunularique.

Un mécanisme pour les réactions de lithiation dirigée est proposé.

Les acides 2-fluoro- et 2-méthoxybenzoïques donnent des réactions de substitution nucléophile aromatique (*ipso*-substitution) avec les organolithiens. L'introduction d'un atome de silicium en position 6 du cycle permet de diminuer la réactivité du carboxylate vis-à-vis de la base nucléophile. Le premier exemple de réaction d'échange brome-lithium *en présence d'eau lourde est présenté*. Une interprétation à ce phénomène est donnée.

Enfin, les réactions de métallation de la phénothiazine sont réanalysées sur le plan mécanistique. Contrairement à ce qui est indiqué dans la littérature, il est vraisemblable que ces transformations ne font pas intervenir un dianion. Le mécanisme suivi dépend de l'électrophile et ce dernier est susceptible d'intervenir dans le processus de métallation.

Mots clés

Acide benzoïque	LTMP	Ortholithiation
Acide méthoxybenzoïque	LiCKOR	Métallation
Alkyllithien	Phénothiazine	Ipsosubstitution
Amidure de lithium	Acide lunularique	CIPE
Superbase	Sélectivité optionnelle de site	

Abstract

Metalation reactions of mono methoxybenzoic acids at different positions by strong alkyllithium bases, bulky lithium amides and superbase (*n*-BuLi/*t*-BuOK) are described. Compared to others well-known *ortho* directing groups, the CO₂H function has a moderate *ortho*-directing power. This feature is an advantage. Indeed, it is possible to modify the metalation site by changing the base and/or the experimental conditions. Moreover, the steps of protection and deprotection of the carboxylic acid group, which are usually required, are thus avoided.

With alkyllithium bases, a prelithiation complex is formed (CIPE effect). Generally, the most stable complex is that formed between the carboxylate and the lithium base. Amide bases metalate the thermodynamically most acidic position (the inductive and resonance effects predominate) and the regioselectivity is generally different. The Lochmann-Schlosser superbases, which are less sensitive to steric hindrance, preferably deprotonate the *ortho* site of the methoxy function. An expeditive synthesis of lunularic acid is described.

The mechanism of the directed ortholithiation is discussed.

2-Fluoro- and 2-methoxybenzoic acids give aromatic nucleophilic substitution reactions (*ipso*-substitution) with organolithiums. Introducing a silicon atom in the C-6 position reduces the reactivity of the carboxylate toward the base. The first example of a bromo-lithium exchange in the presence of heavy water is reported. An interpretation of this phenomenon is given.

Finally, the mechanism of the metalation of phenothiazine is re-examined. A careful analysis of results obtained by different authors allowed us to unravel the pathway of the metalation reaction of phenothiazine by *n*-BuLi. The reaction is shown not to yield a dilithio species as believed. Electrophiles such as benzamide and CO₂ assist a second deprotonation.

Key words :

Benzoic acid	LTMP	Ortholithiation
Methoxybenzoic acid	LiCKOR	Metalation
Alkyllithium	Lunularic acid	Ipsso-substitution
Lithium amide	Phenothiazine	Directed lithiation mechanism
Superbase	CIPE	Optional site selectivity