



HAL
open science

Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides naphthoïques ortho-fluorés/méthoxylés avec les réactifs de Grignards et les organolithiens (S_NArAB)

Regadia Aissaoui

► **To cite this version:**

Regadia Aissaoui. Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides naphthoïques ortho-fluorés/méthoxylés avec les réactifs de Grignards et les organolithiens (S_NArAB). Autre. Le Mans Université; Université d'Oran, 2012. Français. NNT: 2012LEMA1001 . tel-00684960

HAL Id: tel-00684960

<https://theses.hal.science/tel-00684960>

Submitted on 3 Apr 2012

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

Regadia Aissaoui

*Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides
naphthoïques ortho-fluorés/méthoxylés avec les réactifs de Grignards
et les organolithiens (S_NArAB)*

Soutenue le 8 mars 2012 devant la commission d'examen

| | | |
|--------------------------------------|---|---------------|
| M. J. Kajima Mulengi | Professeur, Université de Tlemcen | Rapporteur |
| M. Mokhtar Lahrech | Professeur, Université de Djelfa | Rapporteur |
| M ^{me} Salima Saïdi | Professeure, Université d'Oran Es-Senia | Examinatrice |
| M. Okacha Yebdri | Professeur, Université d'Oran Es-Senia | Examinateur |
| M ^{me} Aïcha Derdour | Professeure, Université d'Oran Es-Senia | Co-dir. thèse |
| M ^{me} Anne-Sophie Castanet | Professeure, Université du Maine | Co-encadrante |
| M. Jacques Mortier | Professeur, Université du Maine | Dir. thèse |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES FIGURES..... | 7 |
| LISTE DES SCHÉMAS | 8 |
| LISTE DES TABLEAUX | 11 |
| PRINCIPALES ABRÉVIATIONS..... | 12 |
| INTRODUCTION GÉNÉRALE..... | 15 |
| CHAPITRE 1 — RÉACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE -S_NAR- EN ORTHO D'UN CARBONYLE — LITTÉRATURE | 19 |
| 1- INTRODUCTION | 19 |
| 2- RÉACTION DE MEYERS DES NAPHTYLOXAZOLINES | 20 |
| 3- RÉACTION DE MIYANO DES ALKYL- ET ARYLNAPHTYLESTERS | 25 |
| 4- RÉACTIONS DES NAPHTYLAMIDES | 33 |
| 5- RÉACTION DE TOMIOKA DES NAPHTYLIMINES | 35 |
| CHAPITRE 2 — RÉACTIONS DE MÉTALLATION EN ORTHO, À DISTANCE ET LATÉRALE DES ACIDES BENZOÏQUES ET NAPHTOÏQUES NON PROTÉGÉS — LITTÉRATURE..... | 37 |
| 1- INTRODUCTION | 37 |
| 2- ORTHO-MÉTALLATION DES ACIDES BENZOÏQUES | 42 |
| 3- MÉTALLATION À DISTANCE DES ACIDES BENZOÏQUES..... | 47 |
| 4- REACTION D'ADDITION CONJUGUÉE DES ACIDES 1- ET 2-NAPHTOÏQUES AVEC LES ORGANOLITHIENS.... | 51 |
| 5- MÉTALLATION LATÉRALE DES ACIDES TOLUIQUES ET MÉTHYLNAPHTOÏQUES — APPLICATION À LA SYNTHÈSE TOTALE DU GOSSYPOL | 52 |
| CHAPITRE 3 — RÉACTION DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE DES ACIDES NAPHTOÏQUES NON PROTÉGÉS ORTHO FLUORÉS/MÉTHOXYLÉS PAR LES ORGANOLITHIENS ET LES GRIGNARDS -S_NARAB- — RÉSULTATS | 57 |
| 1- INTRODUCTION | 57 |
| 2- RÉACTIONS S _N ARAB — ÉTAT DE L'ART | 60 |
| 3- RÉACTION S _N ARAB — AUTRES OBSERVATIONS ANTÉRIEURES..... | 63 |
| 4- RÉACTION S _N ARAB DES ACIDES BENZOÏQUES ET NAPHTOÏQUES ORTHO FLUORÉS/MÉTHOXYLÉS NON PROTÉGÉS PAR LES AMIDURES DE LITHIUM..... | 66 |
| 5- SYNTHÈSE DES ACIDES NAPHTOÏQUES FLUORÉS ET MÉTHOXYLÉS DE DÉPART | 67 |
| 5-1- Synthèse de l'acide 1-fluoro-2-naphtoïque (3.25)..... | 67 |

| | |
|---|-----------|
| 5-2- Synthèse de l'acide 1-méthoxy-2-naphtoïque (3.27) | 68 |
| 5-3- Synthèse des acides 2-méthoxy-1-naphtoïque (3.28) et 2,3-diméthoxy-1-naphtoïque (3.29) | 68 |
| 6- RÉACTIONS DES ALKYLITHIENS ET DES RÉACTIFS DE GRIGNARD | 69 |
| 7- RÉACTIONS DES PHÉNYLLITHIENS ET DES RÉACTIFS DE GRIGNARD | 72 |
| 8- RÉACTIONS DES 1- ET 2-NAPHTHYLLITHIENS ET DES RÉACTIFS DE GRIGNARD..... | 75 |
| 9- MÉCANISME | 77 |
| 10- CONCLUSION..... | 78 |
| CHAPITRE 4 — PARTIE EXPÉRIMENTALE | 79 |
| A- INSTRUMENTATION..... | 79 |
| B- MATERIALS | 79 |
| C- PREPARATION OF GRIGNARD AND ARYLITHIUM REAGENTS | 80 |
| D- PREPARATION OF NAPHTHOIC ACIDS 3.25, 3.27-3.29..... | 80 |
| D- PREPARATION OF SUBSTITUTED NAPHTHOIC ACIDS 3.30-3.33,3.37 AND NAPHTHOCROMENONE 3.36 | 80 |
| <i>1-n-Butyl-2-naphthoic acid (3.30a) — general procedures</i> | 80 |
| <i>1-sec-Butyl-2-naphthoic acid (3.30b)</i> | 81 |
| <i>1-tert-Butyl-2-naphthoic acid (3.30c)</i> | 82 |
| <i>1-Ethyl-2-naphthoic acid (3.30d).....</i> | 83 |
| <i>1-Vinyl-2-naphthoic acid (3.30e)</i> | 83 |
| <i>1-Phenyl-2-naphthoic acid (3.30f)</i> | 84 |
| <i>1-(2-Methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (3.30g).....</i> | 85 |
| <i>1-(2-Methylphenyl)-2-naphthoic acid (3.30h).....</i> | 86 |
| <i>1-(4-Methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (3.30i).....</i> | 86 |
| <i>1-(2,5-Dimethylphenyl)-2-naphthoic acid (3.30j).....</i> | 87 |
| <i>1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2-naphthoic acid (3.30l)</i> | 88 |
| <i>[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (3.30m).....</i> | 88 |
| <i>2'-Methoxy-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (3.30o)</i> | 89 |
| <i>2-sec-Butyl-1-naphthoic acid (3.31b)</i> | 90 |
| <i>2-tert-Butyl-1-naphthoic acid (3.31c)</i> | 91 |
| <i>2-Phenyl-1-naphthoic acid (3.31f)</i> | 91 |
| <i>[2,2'-binaphthalene]-1-carboxylic acid (3.31n).....</i> | 92 |
| <i>3-Methoxy-2-phenyl-1-naphthoic acid (3.32f)</i> | 92 |
| <i>3-Methoxy-2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-1-naphthoic acid (3.32k)</i> | 93 |

| | |
|---|------------|
| <i>2-Methoxy-3-methyl-1-naphthoic acid (3.33)</i> | 93 |
| <i>6H-Naphtho[2,1-c]chromen-6-one (3.36)</i> | 94 |
| <i>1-Benzyl-2-naphthoic acid (3.37)</i> | 95 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE | 97 |
| RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET NOTES | 103 |
| ANNEXE | 115 |
| ABSTRACT | 117 |
| RÉSUMÉ | 118 |

Liste des Figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1. Block-busters biphényliques..... | 15 |
| Figure 2. La réaction S_NArAB (Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non protégés)..... | 17 |
| Figure 3. Principaux groupes protecteurs du groupe carbonyle..... | 38 |
| Figure 4. Réactivité des acides <i>ortho</i> -halobenzoïques 2.27 vis-à-vis des bases fortes | 45 |
| Figure 5. Métalation des acides méta- et <i>para</i> -halobenzoïques 2.28 et 2.29 | 46 |
| Figure 6. Métalation de l'acide vératrique (2.30)..... | 46 |
| Figure 7. Losartan [®] (2.31) et xénalépine [®] (2.32)..... | 47 |
| Figure 8. Le gossypol..... | 52 |
| Figure 9. Autres groupes protecteurs de la fonction CO_2H | 59 |
| Figure 10. Métalation des acides benzoïques substitués. Sélectivité optionnelle de site..... | 64 |
| Figure 11. Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques <i>ortho</i> -fluorés et <i>ortho</i> -méthoxylés avec les amidures de lithium..... | 66 |
| Figure 12. Synthèse des acides 2-méthoxy-1-naphtoïque (3.28) et 2,3-diméthoxy-1-naphtoïque (3.29) | 69 |
| Figure 13. Acides naphtoïques substitués 3.33, 3.37-3.39, cétones 3.34 et 3.35, chroménone 3.36..... | 74 |
| Figure 14. Mécanisme de la réaction S_NArAB | 78 |
| Figure 15. Réaction S_NArAB de benzoates et de naphtoates comportant un groupe partant chiral..... | 100 |

Liste des Schémas

| | |
|---|----|
| Schéma 1. Réaction S_NArAB des acides naphthoïques avec les Grignards et les organolithiens | 18 |
| Schéma 2. Réaction de Meyers. Substitution d'un groupe <i>ortho</i> -alkoxy ou <i>ortho</i> -fluoro par les réactifs organométalliques..... | 21 |
| Schéma 3. Synthèse du biaryle dissymétrique 1.8 | 22 |
| Schéma 4. Réactions des amidures de lithium avec les aryloxazolines | 23 |
| Schéma 5. Synthèse asymétrique des biphényles 2,2',6-trisubstitués 1.19..... | 24 |
| Schéma 6. Synthèses asymétriques de la (-)-steganone 1.123 et de la (-)-schizandrine 1.122 | 25 |
| Schéma 7. Réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle 1.26 avec les arylgrignards | 26 |
| Schéma 8. Réaction de 1-methoxy-2-naphtoates avec divers naphtyl grignards | 27 |
| Schéma 9. Réaction du 1-isopropoxy-2-naphtoate d'isopropyle avec le bromure de 2-methyl-1-naphtylmagnésium | 28 |
| Schéma 10. Couplage du 1-methoxy-2-naphtoate d'isopropyle fonctionnalisé avec les phénylorganomagnésiens | 28 |
| Schéma 11. Synthèse du trans-4,5-dihydro-4,5-dihydroxybenzo[j]fluoranthène 1.49 | 29 |
| Schéma 12. Synthèse du 4-fluorobenzo[j]fluoranthène 1.55 | 30 |
| Schéma 13. Synthèse des 1,1'-binaphtalènes 1.57 | 30 |
| Schéma 14. Synthèse des 1,1'-binaphtyl-2-carboxylates 1.60 | 31 |
| Schéma 15. Synthèse asymétrique de 1,1':5',1''- et de 1,1':4',1''-ternaphtalènes | 32 |
| Schéma 16. Synthèse de catalyseurs binaphtaléniques à base de Ru (1.67) | 32 |
| Schéma 17. Synthèse du 2,6-dimethoxybenzhydrazide 1.69 | 34 |
| Schéma 18. Synthèse d'isoindolin-1-ones substituées..... | 34 |
| Schéma 19. Réaction de Tomioka du naphtyllithium 2 avec la naphtyl imine 3, | 35 |
| Schéma 20. Formation d'un intermédiaire dialcoolate de dilithium tétraédrique 2.3 | 38 |

| | |
|---|----|
| Schéma 21. Métalation d'amides tertiaires <i>ortho</i> substitués (2.10) par un groupe méthoxy et réaction d'hydrolyse | 40 |
| Schéma 22. Synthèse classique de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (2.14) précurseur notamment d'acides anacardiques et de macrolides oximidines..... | 41 |
| Schéma 23. Préparation des deux isomères <i>ortho</i> -bromés de l'acide <i>ortho</i> -anisique (2.15 et 2.16)..... | 41 |
| Schéma 24. Métalation de l'acide benzoïque parent non protégé (2.17) | 42 |
| Schéma 25. Métalation <i>régioflexible</i> de l'acide <i>ortho</i> -anisique (2.19) | 43 |
| Schéma 26. Métalation <i>régioflexible</i> de l'acide méta-anisique (2.23) | 44 |
| Schéma 27. Mécanisme de la métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique (2.33) | 49 |
| Schéma 28. Mécanisme de la métalation par le LDA en <i>ortho</i> et à distance des <i>N,N</i> -dialkyl-2-biphényl carboxamides (2.41) | 50 |
| Schéma 29. Synthèse stéréosélective séquentielle de 9 <i>H</i> -fluorén-9-ones 2.47..... | 51 |
| Schéma 30. Réaction d'addition conjuguée des acides 1- et 2-naphtoïques avec les organolithiens | 52 |
| Schéma 31. Synthèse du gossypol, schéma rétrosynthétique..... | 54 |
| Schéma 32. Synthèse de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque | 54 |
| Schéma 33. Métallation latérale de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque | 55 |
| Schéma 34. Dimérisation du naphthalène | 56 |
| Schéma 35. Réaction de Meyers | 59 |
| Schéma 36. Réaction des amines libres aliphatiques avec les acides 2-fluorobenzoïques | 61 |
| Schéma 37. Réaction de MeMgBr avec l'acide perfluorobenzoïque 3.7. Réaction de 3.9 avec des anilines substituées..... | 62 |
| Schéma 38. Réaction S _N ArAB, résultats préliminaires..... | 63 |
| Schéma 39. Mécanisme de formation du dioxindole | 67 |
| Schéma 40. Synthèse de l'acide 1-fluoro-2-naphtoïque (3.25)..... | 67 |
| Schéma 41. Synthèse de l'acide 1-méthoxy-2-naphtoïque (3.27)..... | 68 |

| | |
|--|-----|
| Schéma 42. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphtoïques avec les alkyl/vinyl/arylithiens et magnésiens (M = Li, MgX)..... | 71 |
| Schéma 43. Préparation de la 6 <i>H</i> -naphtho[2,1- <i>c</i>]chromén-6-one (3.36) | 75 |
| Schéma 44. La réaction S _N ArAB | 98 |
| Schéma 45. La réaction S _N ArAB chirale (groupe partant chiral) | 98 |
| Schéma 46. Barrière de rotation entre deux atropoisomères..... | 99 |
| Schéma 47. Réaction S _N ArAB atropoénantioselective | 101 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle avec divers arylgrignards | 26 |
| Tableau 2. Réaction de 1-methoxy-2-naphtoates avec divers naphtyl grignards..... | 27 |
| Tableau 3. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphtoïques avec les alkyllithiens (M = Li, MgX)..... | 72 |
| Tableau 4. Réactions des phényllithiens et des réactifs de Grignard ^a | 73 |
| Tableau 5. Réactions des 1- et 2-naphtyllithiens et réactifs de Grignard..... | 76 |

Principales abréviations

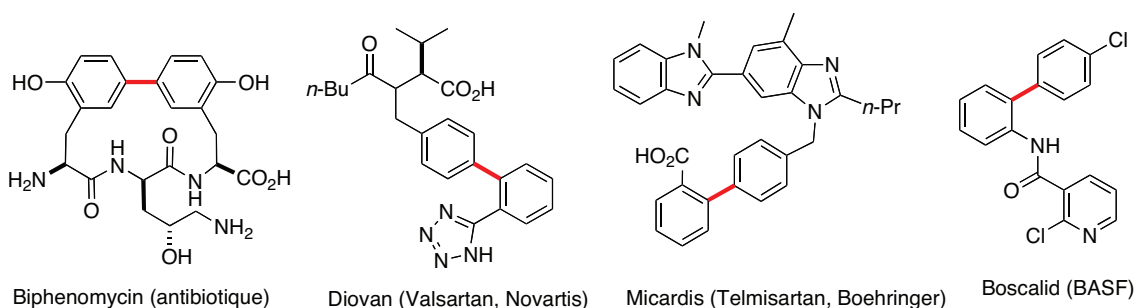
| | |
|--------------|---|
| API | Active Pharmaceutical Ingredients |
| Ar | Aryle |
| Arom | Aromatique |
| BHA | 1,3-di- <i>tert</i> -butyl-5-methoxybenzene |
| Boc | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl |
| CIPE | Complex Induced Proximity Effect |
| DCM | Dichlorométhane |
| DMF | <i>N,N</i> -diméthylformamide |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| DoM | Directed <i>ortho</i> -Metallation |
| dr | rapport diastéréoisomérique |
| EQ | External Quench (Piégeage externe) |
| équiv. | Équivalent |
| er | rapport énantiomérique |
| ET | État de transition |
| Et | Éthyle |
| GD | Groupe directeur |
| HRMS | High-Resolution Mass Spectroscopy. |
| Hz | Hertz |
| <i>i</i> -Pr | Isopropyle |
| IR | Infrarouge |
| ISQ | In Situ Quench (Piégeage <i>in situ</i>) |
| LDA | Diisopropylamide de lithium |
| LiHMDS | Bis(triméthylsilyl)amide de lithium |
| LiCKOR | <i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (ratio 1:1) |

| | |
|-------------------|--|
| LTMP | 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridure de lithium |
| Me | Méthyle |
| MgSO ₄ | Sulfate de magnésium |
| NA | Nucleophilic addition |
| NBS | <i>N</i> -bromosuccinimide |
| <i>n</i> -Bu | Butyle normal |
| OMe | Méthoxy |
| P _f | Point de fusion |
| Ph | Phényle |
| ppm | Parties par million |
| PPTS | Pyridinium para-toluènesulfonate |
| Py | Pyridine |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| <i>s</i> -Bu | Butyle secondaire |
| SMHR | Spectrométrie de masse haute résolution |
| S _N Ar | Substitution nucléophile aromatique |
| TA | Température ambiante |
| <i>t</i> -Bu | Butyle tertiaire |
| <i>t</i> -BuOK | <i>tertio</i> -butanolate de potassium |
| TFA | Acide trifluoroacétique |
| Tf ₂ O | Anhydride trifluorométhane sulfonique |
| THF | Tétrahydrofurane |
| TMEDA | <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine |
| TMP | 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine |
| TMS | Tétraméthylsilane |
| TMSCl | Chlorotriméthylsilane |

Introduction générale

Les biphényles constituent le squelette moléculaire de composés organiques utiles en tant que tels ou comme intermédiaires pour la préparation d'un nombre sans cesse croissant de médicaments tel le Diovan™, un des block-busters les plus prescrits au monde pour le traitement de l'hypertension et des insuffisances cardiaques, de pesticides comme le Boscalid™ antifongique, de cristaux liquides pour les écrans LCD, batteries rechargeables, de ligands chiraux notamment pour la préparation de catalyseurs d'importantes réactions industrielles, etc (Figure 1).

Figure 1. Block-busters biphényliques



Block-busters biphényliques. Ventes mondiales : Diovan (CA 2009 : ~6000 M\$, hypertension, insuffisances cardiaques) ; Micardis (CA 2004 : 704 M\$, diabète, maladies cardiovasculaires) ; Boscalid (CA 2008 : 200 M€, fongicide)

Les biphényles sont synthétisés selon deux voies chimiques principales qui présentent chacune des inconvénients :

– Les réactions catalysées utilisent des catalyseurs à base de métaux précieux. Les réactions catalysées ont été développées par les groupes de Suzuki, Stille, Buchwal et Negishi. Une littérature chimique énorme est parue sur le sujet au cours des 30 dernières

années (> **25000 publications et brevets**).¹ Cependant, dans l'industrie pharmaceutique, l'élimination des traces de métaux dans les principes actifs (API), le plus souvent le palladium, pose un problème aigu dans la mesure où les limites fixées par les autorités sanitaires sont très faibles. À titre d'exemple, l'*Agence européenne d'évaluation des médicaments* (EMA) indique pour le palladium une dose journalière tolérée de 10 µg si l'API est administré par voie parentérale, soit moins de 1 ppm.² Le mieux est souvent d'éviter l'utilisation de ces métaux dans les trois dernières étapes de la synthèse et de placer la réaction de couplage en début de synthèse dans l'espoir de réduire la quantité de métal. Quand le schéma synthétique impose d'utiliser un métal comme le palladium en fin de synthèse et que les normes de teneur en métal permises dans l'API sont dépassées, il faut de façon un peu empirique trouver une méthode d'élimination, ce qui peut être coûteux en temps et en argent.^{3,4}

– les réactions anioniques de Meyers et de Miyano requièrent des étapes supplémentaires de protection et de déprotection de la fonction carbonyle (CO) indispensable

¹ Une recherche CAS SciFinder réalisée sur les mots clés "Suzuki coupling" pour la période 1996–2010 donne 8819 résultats, "Stille Reaction" : 16365 résultats, etc.

² EMA/CHMP/SWP/4446/2000 (final), Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, 21 February 2008, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf

³ De nombreuses sociétés (Biotage avec ISOLUTE® Si-Thiol, Phosphonics™ Metal Scavenging Products...) vantent les mérites de leurs produits pour éliminer qui le palladium, qui le cuivre, qui le rhodium.

⁴ Les réactions de Stille, Suzuki et Negishi nécessitent l'incorporation d'un atome d'étain, de bore ou de zinc dans la partie aromatique du substrat de départ et ne sont donc pas "directes". Pour des questions de coût, les couplages avec les dérivés chlorés se développent mais nécessitent malgré tout l'utilisation de phosphines complexes onéreuses.

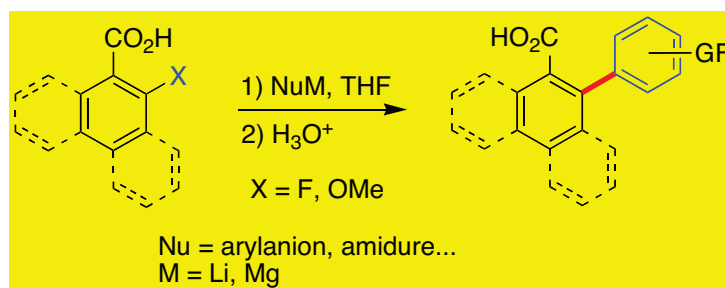
comme point d'ancrage carboné pour une fonctionnalisation chimique ultérieure, induisant un surcoût important de fabrication.

Pour synthétiser des nouveaux biphényles d'intérêt, les chimistes utilisent ou adaptent les méthodes existantes mais peu ou pas de réactions fondamentalement nouvelles voient le jour.

La réaction S_NArAB (Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non protégés) étudiée dans le cadre de cette thèse, permet de préparer des biphényles en l'absence de catalyseur métallique tout en s'affranchissant des étapes de protection et de déprotection. Cette réaction consiste à faire réagir des acides benzoïques et naphthoïques non protégés fluorés ou méthoxylés avec des aryllithiens/magnésiens.

Si les premiers essais précédemment réalisés au laboratoire ont déjà permis de vérifier que la réaction est efficace avec des molécules modèles, l'objectif premier du présent travail est de montrer que la technique peut être généralisée à la préparation de biaryles substitués. C'est dans ce domaine que se trouvent les applications industrielles et académiques les plus intéressantes (Figure 2).

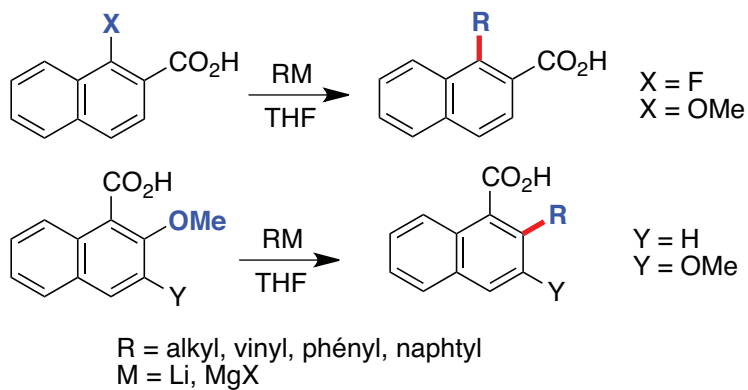
Figure 2. La réaction S_NArAB (Substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques non protégés)



Dans cette thèse, seront présentés dans le chapitre 1 les travaux de la littérature concernant les réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) en *ortho* d'un carbonyle protégé sous forme oxazoline, ester, imine... Les réactions de métallation en *ortho*, à distance et latérale des acides benzoïques et naphthoïques non protégés précédemment

étudiées à l'Université du Maine seront ensuite présentées. Nous décrivons enfin nos résultats obtenus concernant la réaction S_NArAB des acides naphthoïques avec les Grignards et les organolithiens (Schéma 1).

Schéma 1. Réaction S_NArAB des acides naphthoïques avec les Grignards et les organolithiens



Chapitre 1 — Réactions de substitution nucléophile aromatique -S_NAr- en *ortho* d'un carbonyle — Littérature

1- Introduction

La réaction de substitution nucléophile aromatique de dérivés d'acides benzoïques protégés a été très étudiée dans la littérature. La fonction CO₂H peut être protégée sous la forme oxazoline, ester encombré, imine afin de limiter les réactions d'addition de l'organométallique polaire sur la fonction carbonyle. Dans la partie bibliographique qui suit sont décrits les réactions S_NAr utilisant ces groupements.^{5,6}

⁵ Références générales : (a) Mealy, M. J.; Bailey, W. F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 646, 59. (b) Stern, M. K.; Cheng, B. K.; Clark, J. *New J. Chem.* **1996**, 20(2), 259. (c) Suwinski, J.; Swierczek, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1639. (d) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71. (e) Rossi, R. A.; Postigo, A. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1. (f) *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C.; Academic Press: San Diego, CA, 1994. (g) Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2631. (h) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 249. (i) Crampton, M. R. In *Organic Reaction Mechanisms*; A. C. Knipe, W. E. W., Ed.; John Wiley & Sons: UK, 2004, p 189. (j) Bellina, F.; Rossi, R. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1082.

⁶ CH-activation : (a) Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. *Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction* ACS Symposium Series 885, Activation and Functionalization of C-H Bonds, **2004**, 1-43. (b) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 154.

2- Réaction de Meyers des naphtyloxazolines

La réaction de Meyers est un outil important pour la création chimio-, régio- et stéréosélective de liaisons C-C et C-N.^{7,8} Elle a trouvé des applications dans un grand nombre de procédés industriels, notamment dans les domaines de la chimie fine, de la synthèse de produits naturels, des matériaux pour l'optoélectronique, de la préparation de catalyseurs chiraux ou de l'élaboration de phases stationnaires chirales.⁹ Elle permet de convertir des composés aromatiques simples en molécules fonctionnalisées susceptibles d'être transformées ultérieurement en produits d'intérêt biologique.^{8,10}

Le groupe oxazoline permet la substitution d'un groupe ortho-alkoxy ou ortho-fluoro par les réactifs organométalliques (Schéma 2).^{11,12} Ainsi la réaction des aryloxazolines **1.1** et **1.2** avec les organolithiens (THF, -30 ou -45°C) donne avec de bons rendements les oxazolines substituées en position 2. Lorsque les aryllithiens fournissent le produit de substitution avec de faibles rendements, l'utilisation des organomagnésiens permet d'augmenter la conversion.

⁷ Revue : Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413.

⁸ (a) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1985**, *41*, 837. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1994**, *50*, 2297.

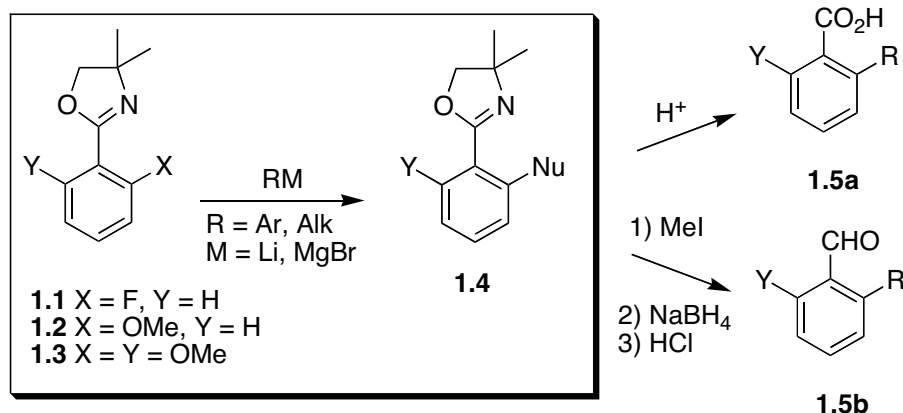
⁹ *Synthesis of Biaryls*; Capanec, I. Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 2004; 17-29.

¹⁰ Revue : Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413.

¹¹ Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383.

¹² Mckew, J. C.; Lee, K. L.; Chen, L.; Vargas, R.; Clark, J. D.; Williams, C.; Clerin, V.; Marusic, S.; Pong, K. WO2006128142A2.

Schéma 2. Réaction de Meyers. Substitution d'un groupe *ortho*-alkoxy ou *ortho*-fluoro par les réactifs organométalliques



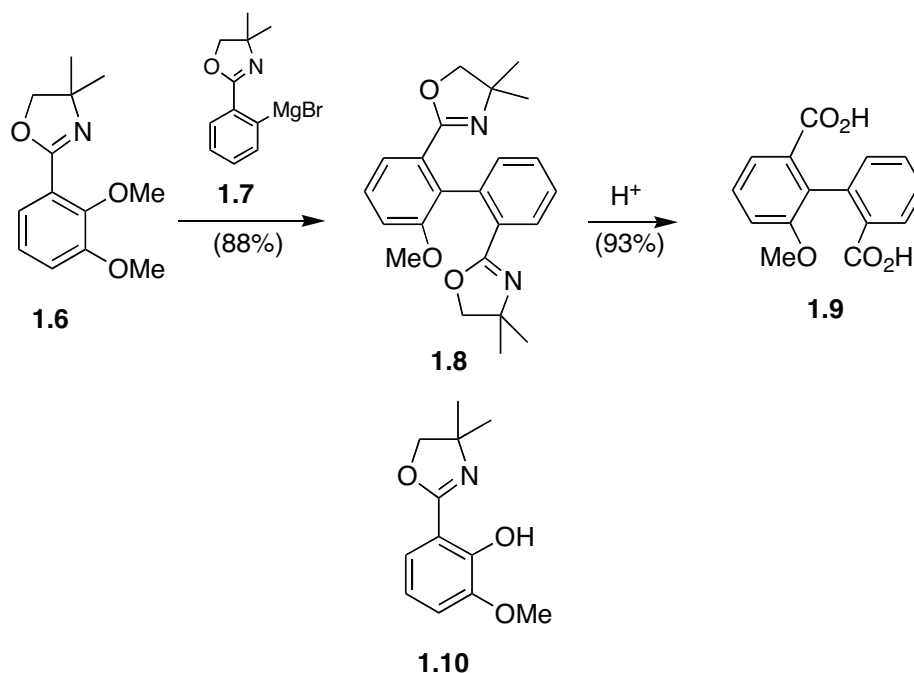
Les rendements sont généralement bons mais diminuent notablement lors de l'utilisation d'aryloxazolines encombrées stériquement telles que les 2,6-diméthoxyaryloxazolines **1.3**. En effet, l'encombrement stérique provoqué par les deux groupes méthoxy empêche l'oxazoline et le noyau aromatique d'être coplanaires, ce qui inhibe la réaction. L'hydrolyse en milieu acide ($H^+/MeOH$) des aryloxazolines monosubstituées **1.4** ($Y = H$) en acides carboxyliques **1.5a** ($R =$ alkyle ou aryle) ou leur conversion en aldéhydes **1.5b** se produit généralement avec des rendements modérés ou faibles.⁸ Pour $Y \neq H$, la déprotection de l'oxazoline n'est pas réalisable.¹³

Comme exemple d'application en série racémique, la réaction de l'oxazoline **1.6** avec l'organomagnésien **1.7** (dérivé de l'acide 2-bromobenzoïque) permet d'isoler le biaryle dissymétrique **1.8** avec un rendement de 88% (Schéma 3).¹⁴ L'hydrolyse de **1.8** donne l'acide dicarboxylique biarylique **1.9** (93%). La formation du phénol **1.10** est une réaction secondaire courante dans ces transformations.

¹³ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

¹⁴ Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1372.

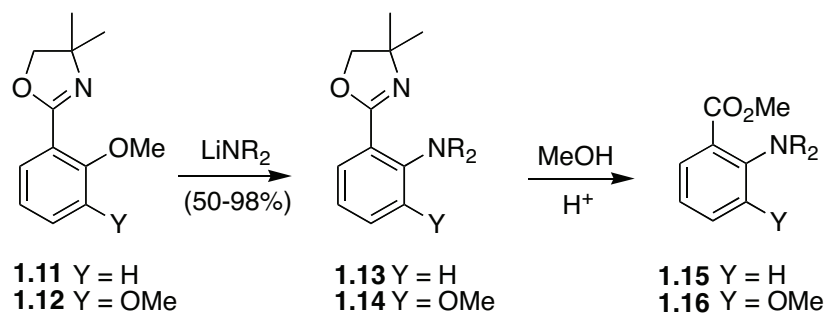
Schéma 3. Synthèse du biaryle dissymétrique 1.8



Les amidures de lithium (issus des amines primaires et secondaires) sont aussi des nucléophiles efficaces.¹⁵ Le groupe méthoxy de **1.11** ou **1.12** peut être facilement substitué par un groupe amino (Schéma 4). Cependant la conversion des aminooxazolines **1.13** ou **1.14** en esters **1.15** ou **1.16** est très difficile.¹⁵ Les bases encombrées telles que le LDA ou le *t*-butylamidure de lithium sont également réactives, ce qui montre que les effets stériques ne jouent pratiquement aucun rôle sur la réactivité du nucléophile. Dans le composé **1.12**, les substituants oxazoline et méthoxy sont positionnés en *ortho* du méthoxy, ce qui génère un encombrement stérique important pour cette molécule. Comme il est improbable que la réaction avec les amidures de lithium se déroule selon un mécanisme par transfert monoélectronique,^{5c} la réaction met probablement en jeu une séquence addition-élimination.

¹⁵ Meyers, A. I.; Gabel, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2653.

Schéma 4. Réactions des amidures de lithium avec les aryloxazolines



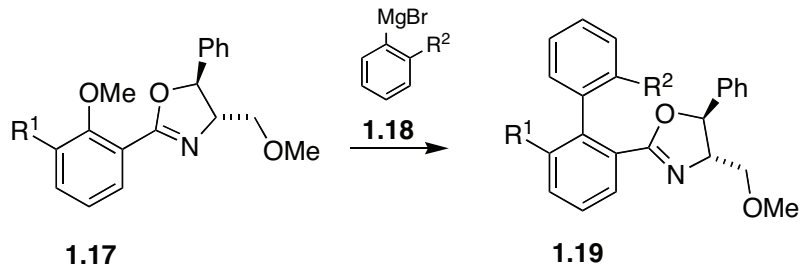
Comme exemple en série chirale, Meyers a décrit la synthèse asymétrique des biphényles 2,2',6-trisubstitués **1.19** par addition nucléophile d'organomagnésiens **1.18** aux 2-méthoxyphényloxazolines substituées en position 3 **1.17** (Schéma 5).¹⁶ Les biphényles sont généralement obtenus avec de bons rendements (60-95%) mais l'excès diastéréomérique est très variable d'un essai à l'autre et est compris entre 0 et 92%.^{16,17} L'utilisation d'aryllithiens permet également la formation de biphényles mais dans ce cas la diastéréosélectivité est très faible probablement en raison d'une vitesse de réaction trop importante conduisant à une absence de stéréosélectivité. En raison de l'encombrement stérique, les biphényles tétra *ortho*-substitués sont obtenus avec des rendements faibles.¹⁸ Par ailleurs, la déprotection de l'oxazoline à température élevée en milieu acide ou basique conduit généralement à l'isolation de l'acide carboxylique correspondant racémique.

¹⁶ Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682.

¹⁷ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *46*, 879.

¹⁸ La diastéréosélectivité observée est faible voir nulle, probablement en raison d'un manque de différenciation faciale (stériquement la différence entre un groupement alkyle et un hydrogène est beaucoup plus forte que celle entre deux groupes alkyles).

Schéma 5. Synthèse asymétrique des biphényles 2,2',6-trisubstitués 1.19



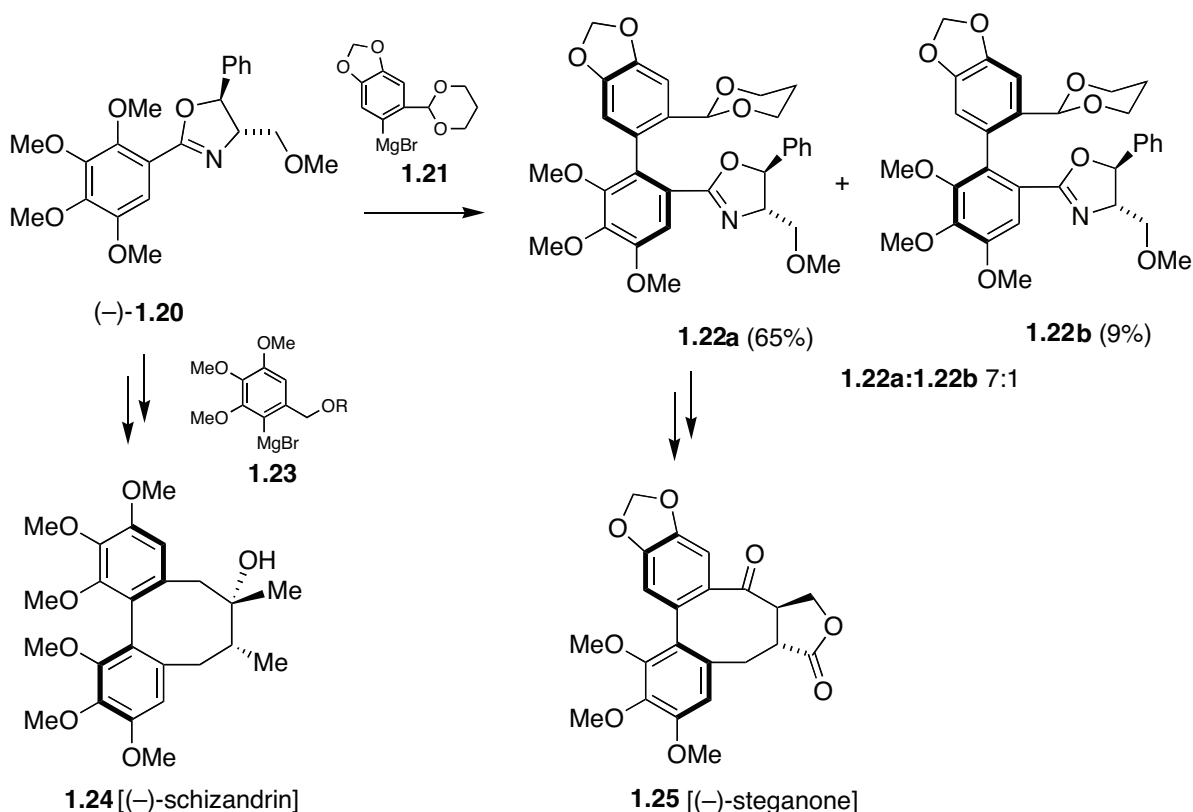
La réaction de Meyers asymétrique a été appliquée à la synthèse de nombreux biaryles chiraux. La synthèse asymétrique de la (–)-steganone **1.25**, un lignane bisbenzocyclooctadiénolactonique à activité antileucémique, utilise comme étape clé ce type de réaction (Schéma 6).¹⁹ La réaction de l'organomagnésien **1.21** avec la tétraméthoxyoxazoline (–)-**1.20**, obtenue à partir de l'aminoalcool (*S*)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol (L-(+)-valinol), fournit les produits de couplage **1.22a** et **1.22b** (dr 7:1). La schizandrine, un lignane bisbenzooctane, a été synthétisée de façon similaire.²⁰ Lorsque le (–)-**1.20** est mis en réaction avec le grignard **1.23**, le biphenyle correspondant est obtenu avec plus de 97% d'excès diastéréomérique. Par une suite de transformations classiques, ce produit de couplage conduit à la formation de la (–)-schizandrine **1.24**. Lors de ces réactions, l'induction asymétrique dépend des effets stériques et électroniques des substituants *ortho* de l'organomagnésien.

¹⁹ Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446.

²⁰ Warshawsky, A. M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090.

Schéma 6. Synthèses asymétriques de la (-)-steganone 1.123 et de la (-)-schizandrine

1.122



3- Réaction de Miyano des alkyl- et arylnaphtylesters

Les premières réactions de substitution nucléophile aromatiques activées par un ester ont été décrites par Fuson (Schéma 7).²¹ La réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle 1.26 avec les arylgrignards 1.27 (phényl, *o*- et *p*-tolyl, 1-naphtyl) fournit avec de bons rendements les 2-arylnapht-1-oates de phényle 1.28. Les esters obtenus ne peuvent pas être déprotégés en acide naphtoïque 1.29 par action d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ou de la potasse alcoolique. Toutefois, un traitement avec de l'acide sulfurique concentré permet de les transformer en fluénonones 1.30.

²¹ Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5409-5413.

Schéma 7. Réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle 1.26 avec les arylgrignards

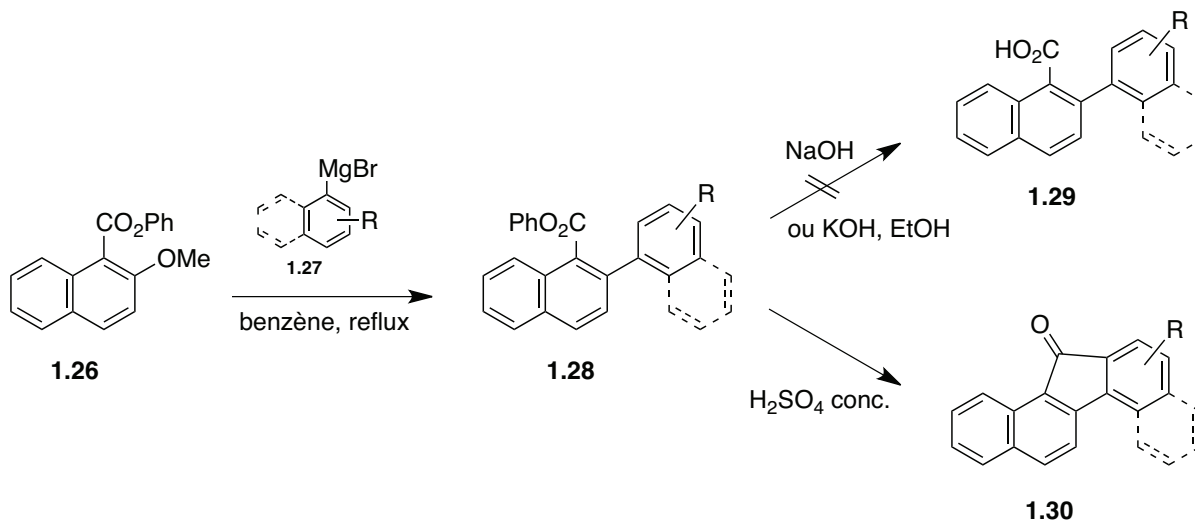


Tableau 1. Réaction du 2-méthoxynapht-1-oate de phényle avec divers arylgrignards

| Entrées | ArMgX | 1.29 (%) | 1.30 (%) |
|---------|----------------------------|----------|----------|
| 1 | 1.27a Ar = phényl- | 70 | 79 |
| 2 | 1.27b Ar = 1'-naphtyl | 78 | 71 |
| 3 | 1.27c Ar = <i>o</i> -tolyl | 63 | 74 |
| 4 | 1.27d Ar = <i>p</i> -tolyl | 63 | 60 |

Miyano a montré que la réaction de 1-méthoxy-2-naphtoates **1.31** avec divers naphtylgrignards **1.32** conduit, avec de bons rendements, aux 1,1'-binaphtalènes **1.33** substitués en position 2 et facilement saponifiables par la potasse (Schéma 8).²²

²² Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 143.

Schéma 8. Réaction de 1-methoxy-2-naphtoates avec divers naphtyl grignards

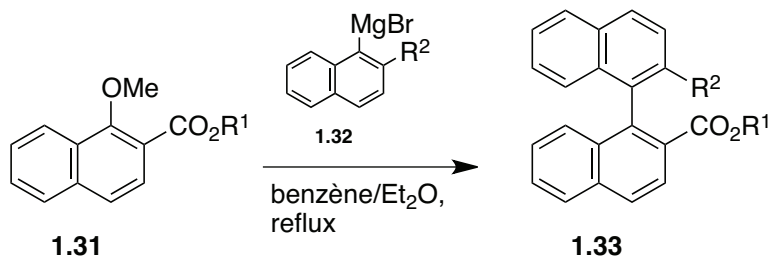


Tableau 2. Réaction de 1-methoxy-2-naphtoates avec divers naphtyl grignards

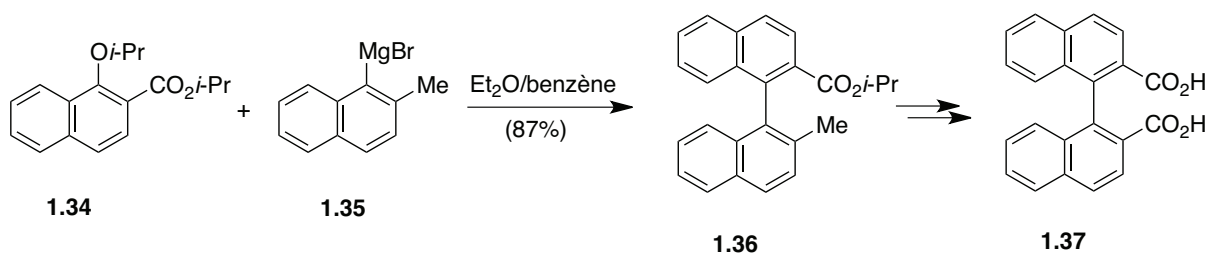
| Entrée | R ² | R ¹ | 1.33 (%) |
|--------|----------------|----------------|----------|
| 1 | H | Me | 52 |
| 2 | H | <i>i</i> -Pr | 93 |
| 3 | Me | Me | 90 |
| 4 | Me | <i>i</i> -Pr | 82 |
| 5 | OMe | Me | 50 |
| 6 | OMe | <i>i</i> -Pr | 87 |

Conditions réactionnelles : **1.31/1.32** 1.8 (mol/mol); Et₂O-PhH (1:1); température ambiante (3 h) puis reflux (2 h).

Cette réaction a été utilisée avec le 1-isopropoxy-2-naphtoate d'isopropyle (**1.34**) (Schéma 9). Le bromure de 2-méthyl-1-naphtylmagnésium **1.35** fournit, par couplage avec l'ester **1.34**, le binaphtalène **1.36**, précurseur du diacide binaphtalénique **1.37**. Ce diacide a été largement utilisé dans la préparation de binaphtalènes optiquement actifs.²³

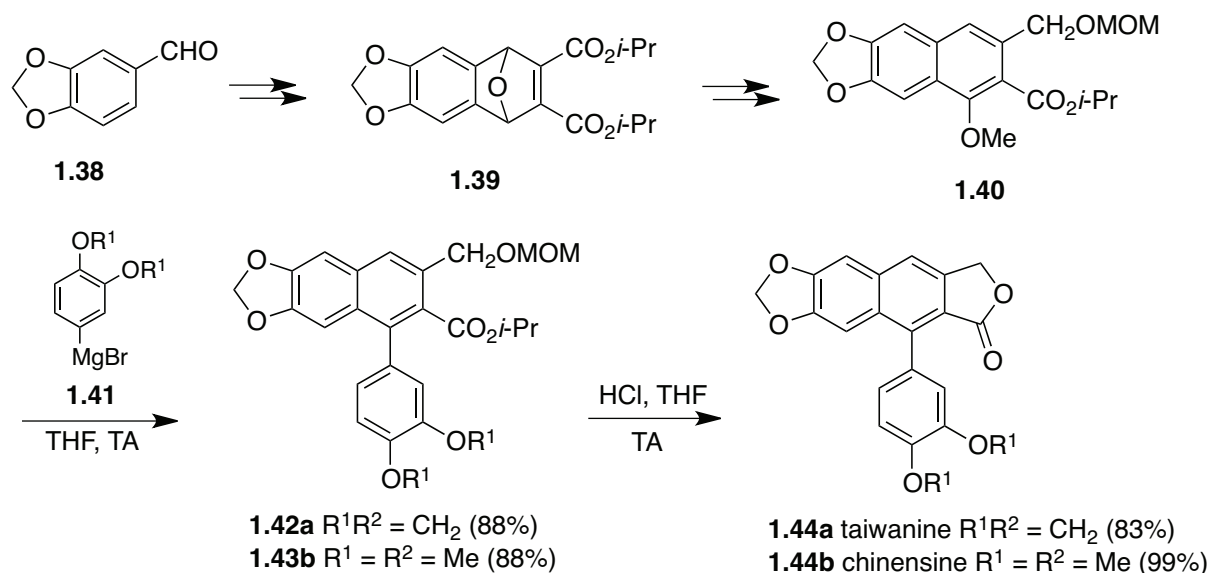
²³ Hattori, T.; Tanaka, H.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 235.

Schéma 9. Réaction du 1-isopropoxy-2-naphtoate d'isopropyle avec le bromure de 2-méthyl-1-naphtylmagnésium



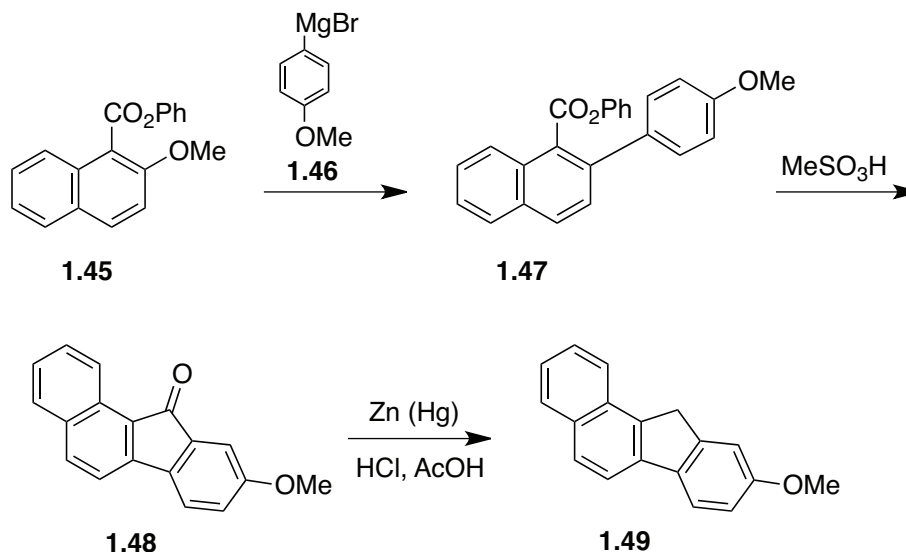
Les liganes 1-arylnaphtalènes présentent des activités pharmacologiques très variées (anti-inflammatoire, antivirale, anticancéreuse...) (Schéma 10). Le squelette arynaphtalène de la taiwanine **144a** et de la chinensine **144b**, deux liganes naturelles, a pu être synthétisé efficacement par couplage du 1-méthoxy-2-naphtoate d'isopropyle fonctionnalisé **1.40** avec les phénylorganomagnésiens **1.41**.

Schéma 10. Couplage du 1-méthoxy-2-naphtoate d'isopropyle fonctionnalisé avec les phénylorganomagnésiens



La synthèse de métabolites dihydrodiols du benzo[*j*]fluoranthène a été décrite (Schéma 11).²⁴ Le trans-4,5-dihydro-4,5-dihydroxybenzo[*j*]fluoranthène **1.49** a été préparé à partir du 9-méthoxy-11*H*-benzo[*a*]fluorène **1.48**. L'étape clé fait intervenir le couplage de **1.45** avec le magnésien **1.46**.

Schéma 11. Synthèse du trans-4,5-dihydro-4,5-dihydroxybenzo[*j*]fluoranthène **1.49**

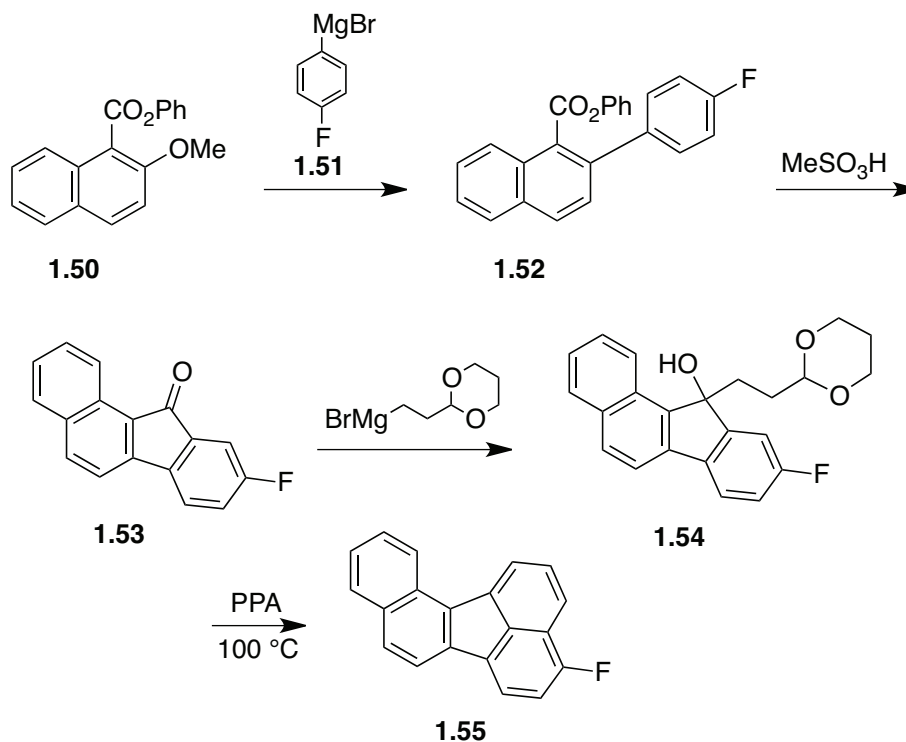


La réaction du 9-fluoro-11*H*-benzo[*a*]fluorén-11-one (**1.52**) [obtenu après cyclisation en milieu acide (MeSO₃H), à partir de **1.50** et du bromure de (4-fluorophényl)magnésium **1.51**] réagit avec le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane pour donner l'hydroxy acétal **1.54** avec un rendement quantitatif (Schéma 12).²⁵ La cyclodéshydratation en présence d'acide polyphosphorique (PPA) à 100 °C conduit au 4-fluorobenzo[*j*]fluoranthène (**1.55**) avec un rendement de 35 %.

²⁴ Rice, J. E.; Shih, H. C.; Hussain, N.; LaVoie, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 849.

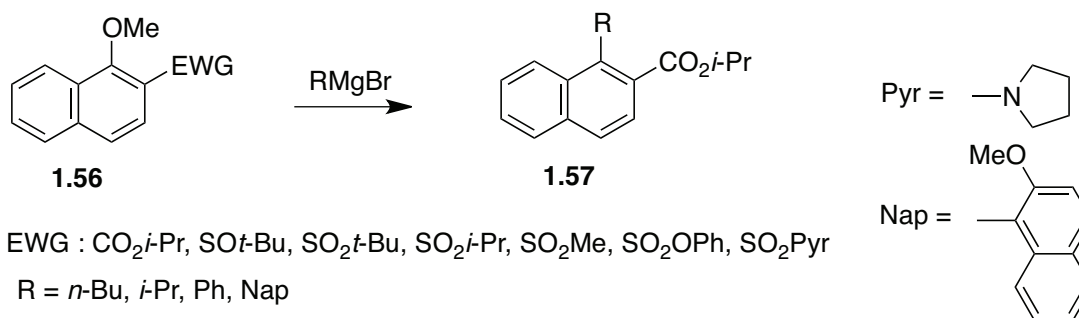
²⁵ Rice, J. E.; He, Z. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5490.

Schéma 12. Synthèse du 4-fluorobenzo[*j*]fluoranthène **1.55**



Il a été montré²⁶ que la présence d'un substituant 2-sulfonyl active le méthoxy du 1-méthoxynaphtalène (composé **1.56**, Schéma 13), conduit à des 1,1'-binaphtalènes **1.57** portant en position 2 un groupement SO sous forme racémique ou chirale (atropoisomère).

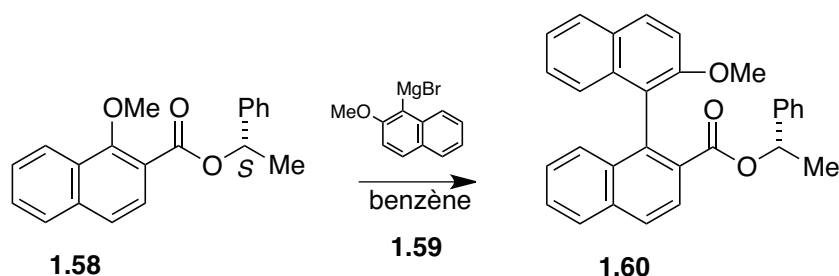
Schéma 13. Synthèse des 1,1'-binaphtalènes **1.57**



²⁶ Hattori, T.; Suzuki, M.; Tomita, N.; Takeda, A.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1117.

Les 1-naphtyl grignards **1.59** déplacent efficacement le groupe 1-alkoxy des esters 1-alkoxy-2-naphtoïques **1.58** pour donner les 1,1'-binaphtyl-2-carboxylates **1.60** correspondants avec de bons rendements (Schéma 14). Le groupe ester isopropylique est suffisamment encombré pour empêcher l'addition du grignard sur la fonction carbonyle. Une induction asymétrique élevée est obtenue (jusqu'à 98 %) avec les esters 1-(*l*-*p*-menth-3-yloxy)-2-naphtoates.²⁷

Schéma 14. Synthèse des 1,1'-binaphtyl-2-carboxylates 1.60



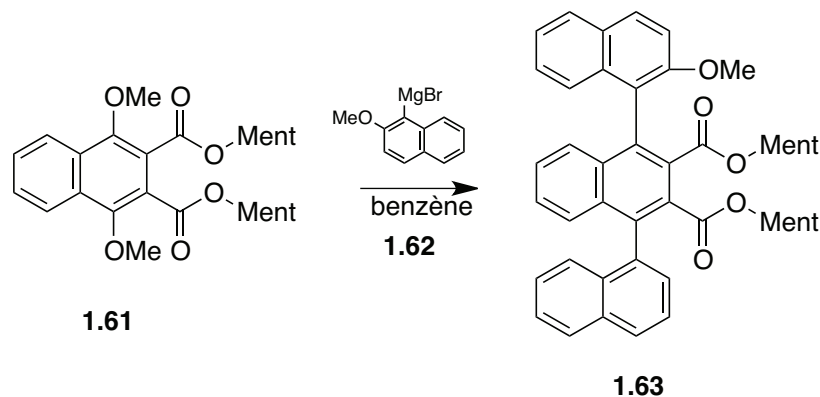
Une synthèse asymétrique de 1,1':5',1''- et de 1,1':4',1''-ternaphtalènes a été mise au point selon une technique similaire (Schéma 15).²⁸ La réaction du diméthyl 1,5-diméthoxynaphtalène-2,6-dicarboxylate et de son régioisomère, le diméthyl 1,4-diméthoxynaphtalène-2,3-dicarboxylate (**1.61**), avec le bromure de 2-méthoxynaphtalèn-1-ylmagnésium **1.62** conduit au diméthyl 2,2''-diméthoxy-1,1':5',1''-ternaphtalène-2',6'-dicarboxylate et au diméthyl 2,2''-diméthoxy-1,1':4',1''-ternaphtalène-2',3'-dicarboxylate (**1.63**) énantiomériquement et diastéréomériquement purs avec des rendements de 70 % et 63 % après purification par chromatographie.²⁹

²⁷ Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613.

²⁸ Hattori, T.; Iwato, H.; Natori, K.; Miyano, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 881.

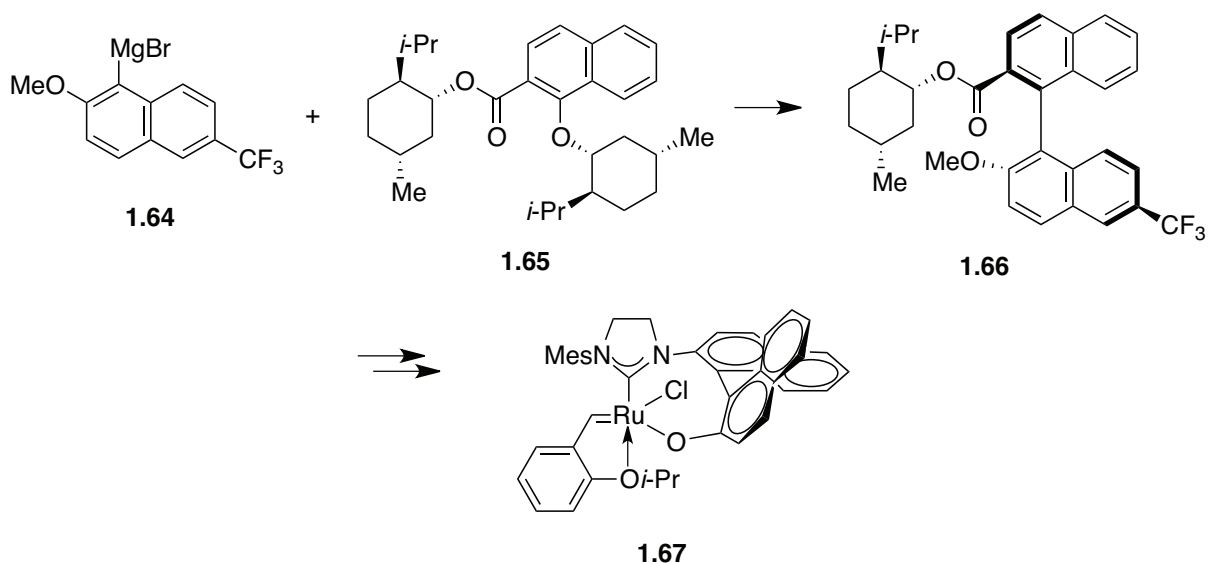
²⁹ Voir aussi : (a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807. (b) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954.

Schéma 15. Synthèse asymétrique de 1,1':5',1''- et de 1,1':4',1''-ternaphtalènes



Le design, la synthèse, la caractérisation et l'activité catalytique de catalyseurs binaphtaléniques à base de Ru (1.67) pour la métathèse ont été décrits (Schéma 16).³⁰ L'étape clé fait intervenir la S_NAr de l'ester naphthoïque chiral 1.65 avec le magnésien 1.64.

Schéma 16. Synthèse de catalyseurs binaphtaléniques à base de Ru (1.67)



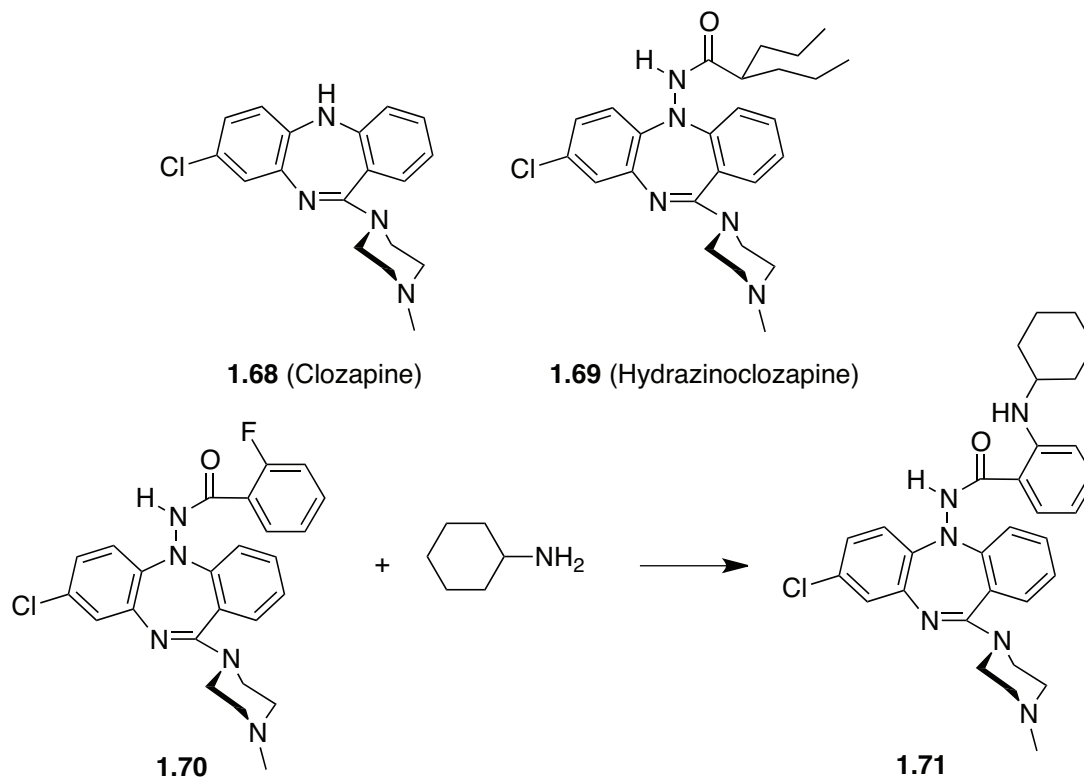
³⁰ Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.

4- Réactions des naphtylamides

Les fonctions amides primaire, secondaire et tertiaire portées par un cycle naphthoïque peuvent donner des réactions de substitution nucléophiles. Par exemple, des hydrazinoclozapines acylées et arylée (**1.68** et **1.69**) (Schéma 17) sont des antagonistes très efficaces de la dopamine D1 et montrent une sélectivité remarquable vis-à-vis d'autres récepteurs de la dopamine.³¹ Le composé le plus intéressant de la série est le 2,6-dimethoxybenzhydrazide **1.69** avec un D1 K_i de 1.6 nM et une sélectivité élevée vis-à-vis du récepteur D2 (facteur 212). La Clozapine **1.68**, (8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5Hdibenzo[*b,e*][1.4]diazépine), est la tête de série d'un groupe de substances antipsychotiques "atypiques" qui présentent une activité antipsychotique similaire à celle des drogues classiques sans les effets secondaires. L'étape clé du schéma de ces synthèses est la réaction de **1.70** avec la cyclohexylamine.

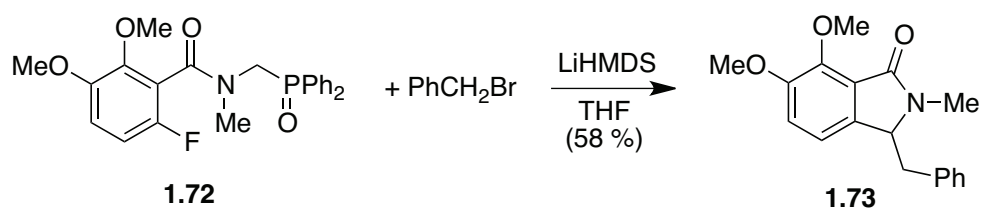
³¹ Sasikumar, T. K.; Burnett, D. A.; Zhang, H.; Smith-Torhan, A.; Fawzi, A.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4543.

Schéma 17. Synthèse du 2,6-diméthoxybenzhydrazide 1.69



Des isoindolin-1-ones substituées **1.73** ont été préparées par coupure basique de la liaison C-P de lactames phosphorylés obtenus par cyclisation basique (LiHMDS) d'ortho-halogéno-*N*-(phosphinylméthyl)benzamides **1.72** en présence de bromure de benzyle (Schéma 18).^{32,33}

Schéma 18. Synthèse d'isoindolin-1-ones substituées



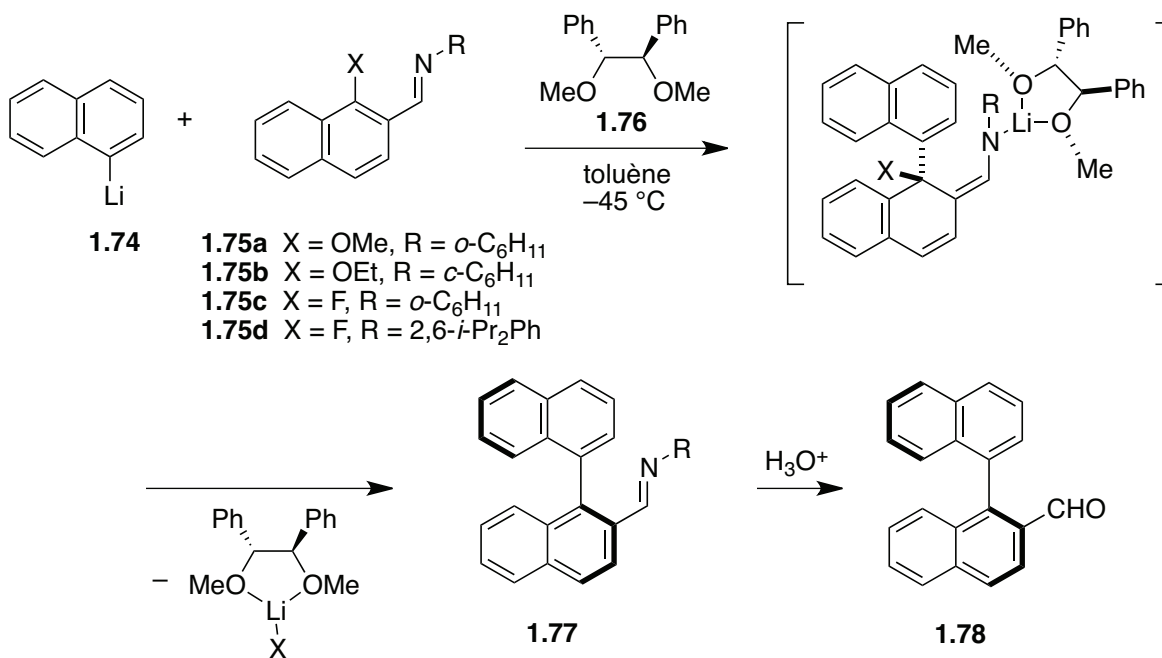
³² Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. *Synthesis* **2000**, 655.

³³ Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. *Synthesis* **2004**, 1664.

5- Réaction de Tomioka des naphtylimines

Tomioka a montré que la réaction du naphtyllithium **1.74** avec une naphtyl imine **1.75**, comportant un groupe partant (F, OMe) sur le carbone adjacent C-1, est catalysé par le diméthyl éther du (*R,R*)-1,2-diphényléthane-1,2-diol (**1.76**) conduisant au binaphtyle correspondant **1.78** (via **1.77**) avec des excès énantiomériques élevés (ee) (Schéma 19).³⁴

Schéma 19. Réaction de Tomioka du naphtyllithium **2** avec la naphtyl imine **3**,



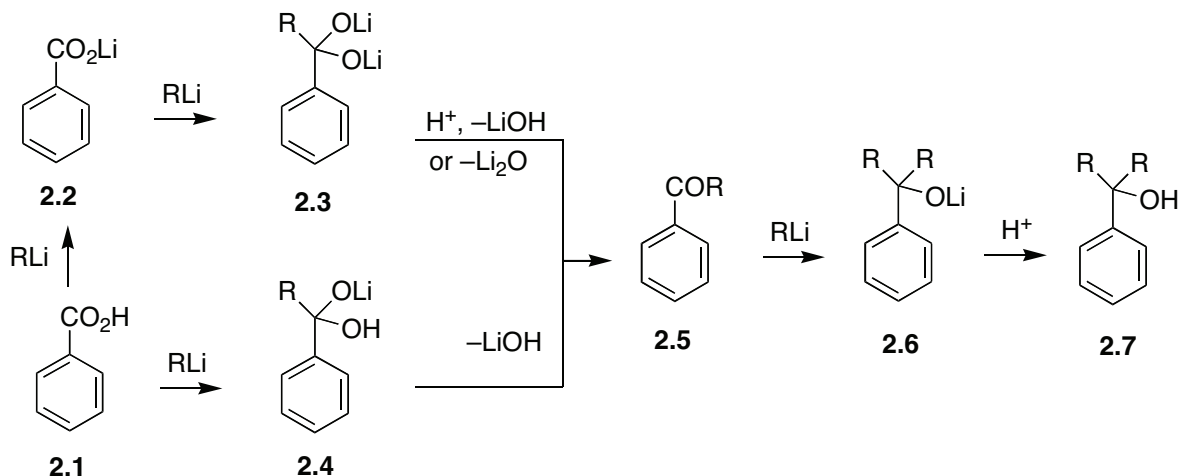
³⁴ Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732.

Chapitre 2 — Réactions de métallation en ortho, à distance et latérale des acides benzoïques et naphtoïques non protégés — Littérature

1- Introduction

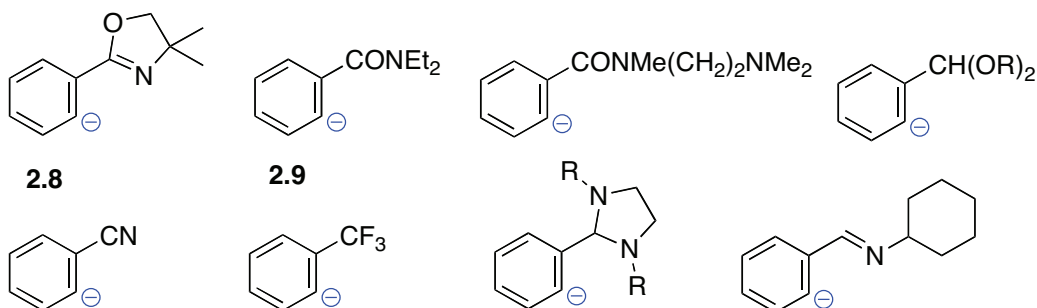
Depuis le développement de la réaction durant les vingt-cinq dernières années notamment par Beak, Meyers, Snieckus, Schlosser, Fort-Gros et Quéguiner, la réaction d'*ortho*-lithiation est devenue un outil essentiel pour la construction régiosélective de composés aromatiques et hétéroaromatiques diversement substitués présents dans de nombreux intermédiaires de synthèse et produits finis de l'industrie pharmaceutique et agrochimique. Pendant longtemps, la fonction acide carboxylique a été considérée comme incompatible avec l'utilisation d'organolithiens. Il était généralement admis que l'organolithien en excès additionne le carboxylate **2.2** pour conduire à un intermédiaire dilithié tétraédrique **2.3** (Schéma 20). La formation d'alcools **2.7** se produit lorsque la cétone **2.5**, qui est formée par décomposition de l'intermédiaire tétraédrique *avant* hydrolyse réagit avec une troisième molécule d'organolithien.

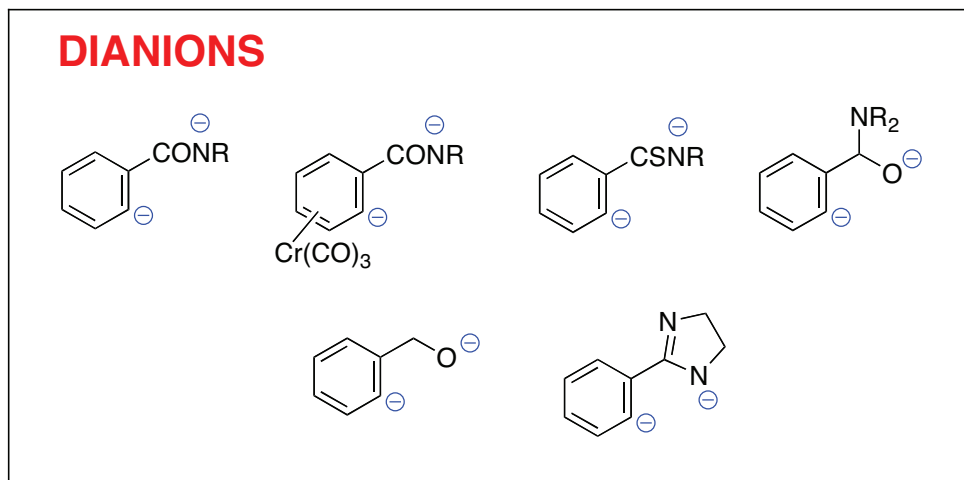
Schéma 20. Formation d'un intermédiaire dialcoolate de dilithium tétraédrique 2.3



La fonction acide carboxylique a donc systématiquement été protégée avant l'étape de métallation. Les principaux groupes protecteurs sont représentés dans la Figure 3: oxazolines **2.8**, amides tertiaires **2.9**, amides tertiaires comportant une terminaison TMEDA, acétals, nitriles, trifluorométhyle, imidazolidines, cyclohexylimines...¹³ Certains groupes directeurs sont métallés eux-mêmes avant l'étape de métallation sur le cycle, conduisant à des espèces dimétallées. Les benzamides secondaires, les complexes du chrome de benzamides secondaires, les thioamides secondaires, les α -amino alcoolates, les alcools benzyliques et les imidazolines appartiennent à cette catégorie.

Figure 3. Principaux groupes protecteurs du groupe carbonyle

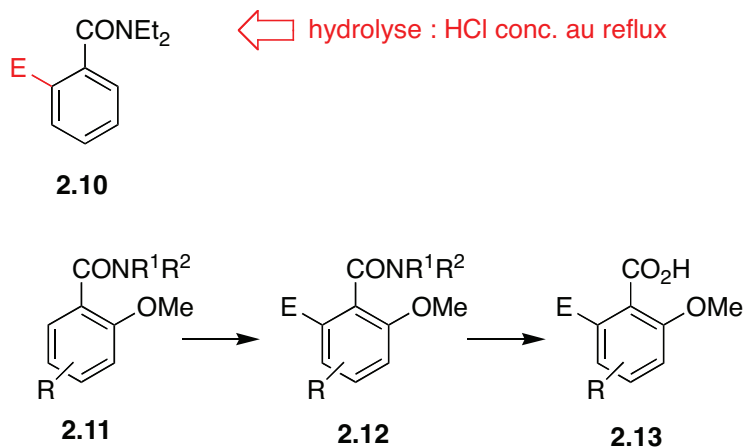




Le groupe amide tertiaire découvert par Beak et principalement développé par Snieckus est un groupe très activant. Les benzamides *ortho*-substitués formés nécessitent des conditions d'hydrolyse drastiques (HCl concentré au reflux) incompatibles avec de nombreux groupes fonctionnels (Schéma 21). En fonction du type de substitution choisi, l'hydrolyse peut même devenir impossible. Ainsi, les acides benzoïques 2,6-disubstitués **2.13** dérivés de l'acide *ortho*-anisique ne sont pas synthétisables selon la séquence **2.11** → **2.12** → **2.13**. La transformation **2.11** → **2.12** est facile mais **2.12** est totalement inerte à l'hydrolyse. Les fragments 2-hydroxybenzoyl substitués en position 3- ou 6- sont présents dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs (macrolides, antibiotiques polyènes, tétracyclines, etc.).³⁵ Diverses techniques ont été mises au point pour permettre la déprotection du groupe carbonyle. Les amides comportant une terminaison TMEDA sont facilement métallés; cependant, la déprotection nécessite une série d'étapes fastidieuses. Trois étapes de déprotection sont nécessaires pour déprotéger l'analogue *tertio*-butylamide. Le groupe amide substitué par deux TMS et développé par Snieckus requiert deux étapes chimiques pour être déprotégé.³⁵

³⁵ Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 765.

Schéma 21. Métallation d'amides tertiaires *ortho* substitués (2.10) par un groupe méthoxy et réaction d'hydrolyse



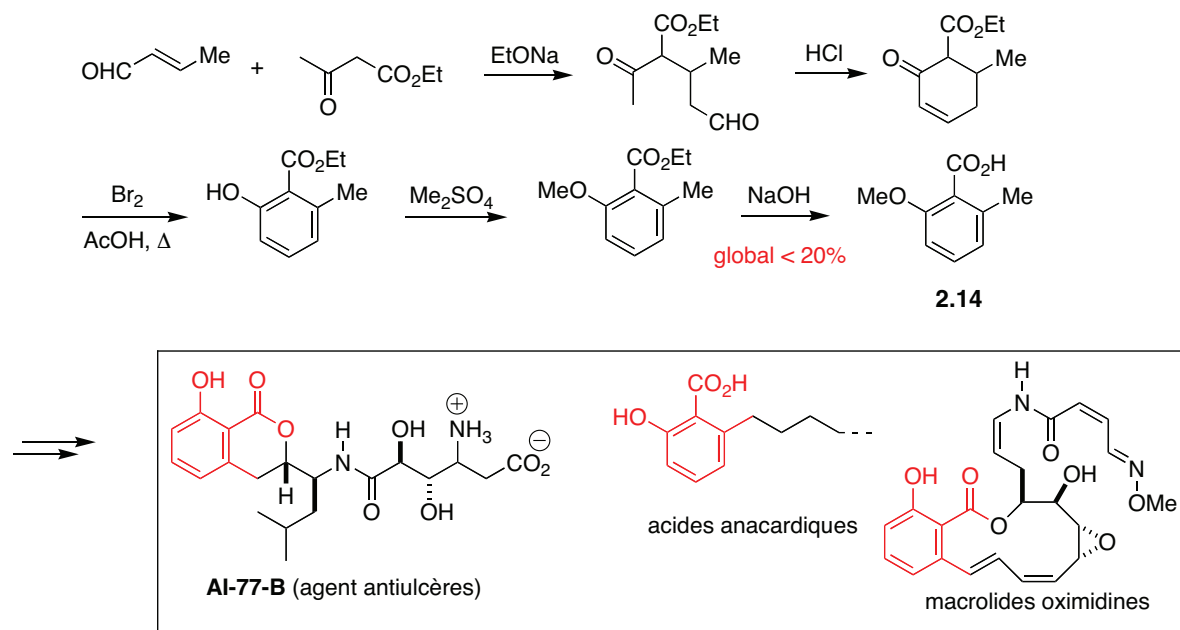
$R^1 = R^2 = \text{Et}$ inerte à l'hydrolyse
 $R^1 = \text{Alk or Ar}, R^2 = \text{H}$ inerte à l'hydrolyse
 $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2, R^2 = \text{Et}$ HCl 6 N au reflux pendant 7 jours, MeI, NaOEt
 $R^1 = t\text{-Bu}, R^2 = \text{Me}$ 3 étapes via un *N*-nitrosoamide
 $R^1 = \text{CH}(\text{SiMe}_3)_2, R^2 = \text{Me}$ 2 étapes

Pour ces raisons, aucune méthode générale n'a été proposée pour synthétiser ces dérivés d'acide *ortho*-anisique. Pour préparer l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (2.14) qui est notamment un précurseur d'acides anacardiques et de macrolides oximidines (Schéma 22), plusieurs étapes fastidieuses sont requises et l'acide attendu est obtenu avec un rendement faible.³⁶

³⁶ (a) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1083. (b) Haack, T.; Kurtkaya, S.; Snyder, J. P.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2003**, 5019.

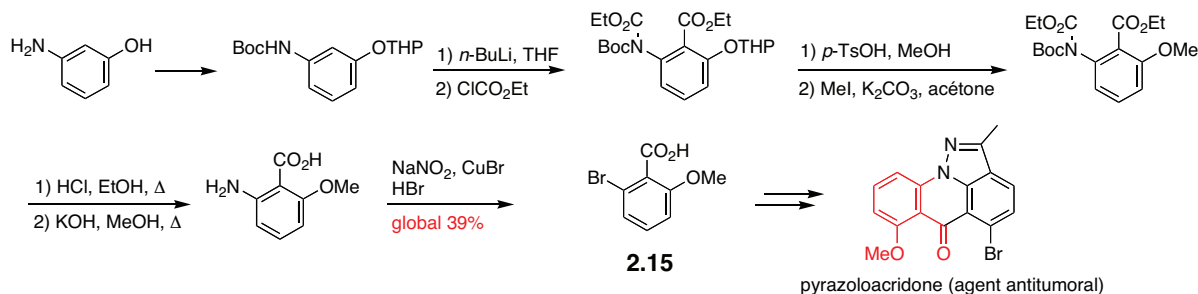
Schéma 22. Synthèse classique de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (2.14)

précurseur notamment d'acides anacardiques et de macrolides oximidines

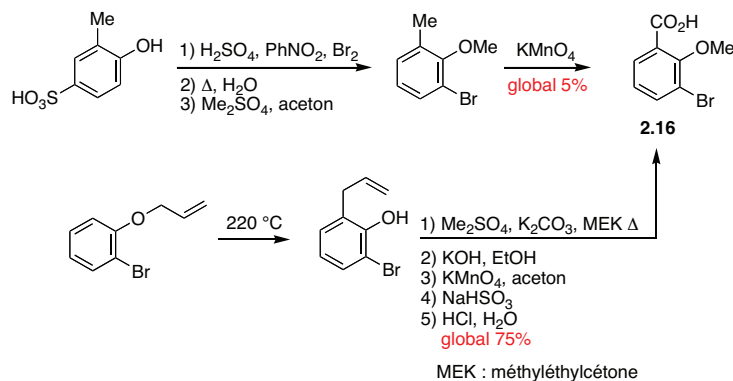


Comme autre exemple, la préparation des deux isomères *ortho*-bromés de l'acide *ortho*-anisique (1.265 et 1.266) qui met en jeu de nombreuses étapes, n'est pas générale et conduit aux produits attendus avec des rendements faibles (Schéma 23).³⁷

Schéma 23. Préparation des deux isomères *ortho*-bromés de l'acide *ortho*-anisique (2.15 et 2.16)



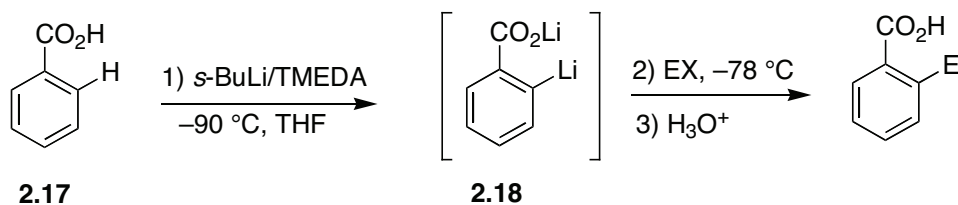
³⁷ Sugaya, T.; Mimura, Y.; Kato, N.; Ikuta, M.; Mimura, T.; Kasai, M.; Tomioka, S. *Synthesis* 1994, 73.



2- Ortho-métallation des acides benzoïques

Il a été montré au laboratoire que les acides benzoïques dont le composé parent **2.17** sont métallables et ne nécessitent pas de techniques de protection (Schéma 24). L'utilisation de 2.2 équivalents du complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA conduit à l'espèce *ortho*-lithiée **2.18** et dans ces conditions, la formation d'alcool et de cétone est réduite à moins de 10%.^{38,39}

Schéma 24. Métallation de l'acide benzoïque parent non protégé (**2.17**)



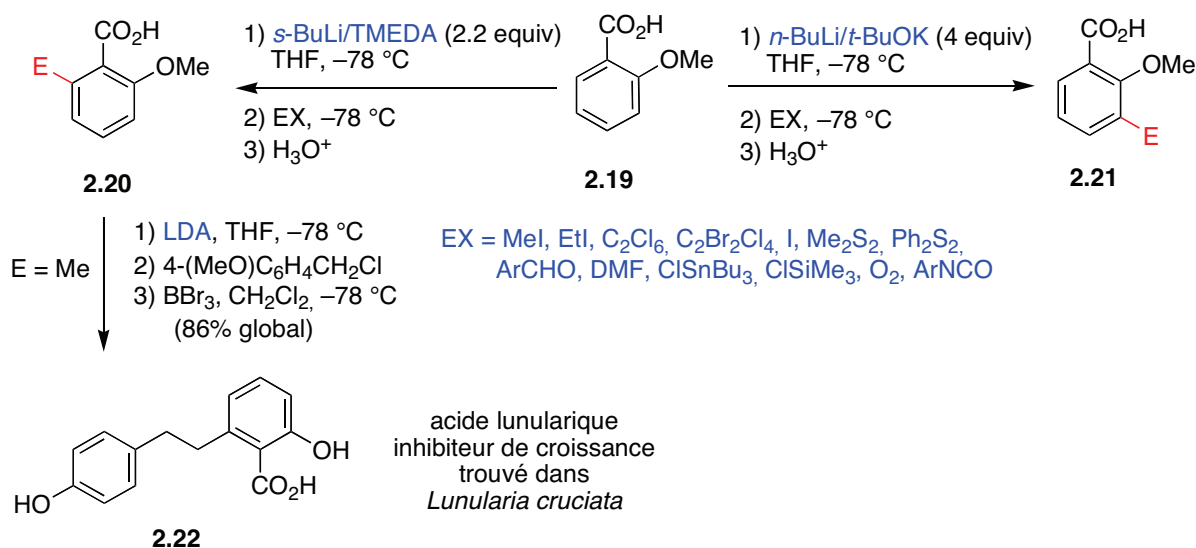
La fonction acide carboxylique présente un effet *ortho*-directeur moyen. C'est un avantage important, car cela rend les réactions de métallation *régioflexibles*. À la différence des amides secondaires et tertiaires et des oxazolines qui exercent un effet *ortho*-directeur fort, il est possible de moduler la position de métallation des acides benzoïques substitués en changeant la base et/ou les conditions réactionnelles. Ainsi, la réaction de l'acide *ortho*-anisique (**2.19**) avec le complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA dans le THF pendant 2 h à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ suivi

³⁸ Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

³⁹ Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B.; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4042.

du piégeage par des électrophiles divers, conduit à des acides anisiques **2.20** substitués dans la position *ortho* du carboxylate (Schéma 25). Avec la base de Schlosser-Lochmann, la position *ortho* du méthoxy est préférentiellement métallée et les acides **2.21** sont formés. Les superbases réagissent généralement en *ortho* de l'atome le plus électronégatif. Ces techniques ont permis de synthétiser l'acide lunularique (**2.22**, un inhibiteur de croissance) de façon extrêmement efficace.^{35,40,41}

Schéma 25. Métallation régioflexible de l'acide *ortho*-anisique (2.19)



LTMP métalle l'acide méta-anisique (**2.23**) dans la position doublement activée (C2) (Schéma 26).^{40,42,43} Une série complète de dérivés d'acides méta-anisiques substitués **2.24** a été obtenue. Alors que la déprotonation de cet acide n'est pas régiosélective, les espèces

⁴⁰ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419.

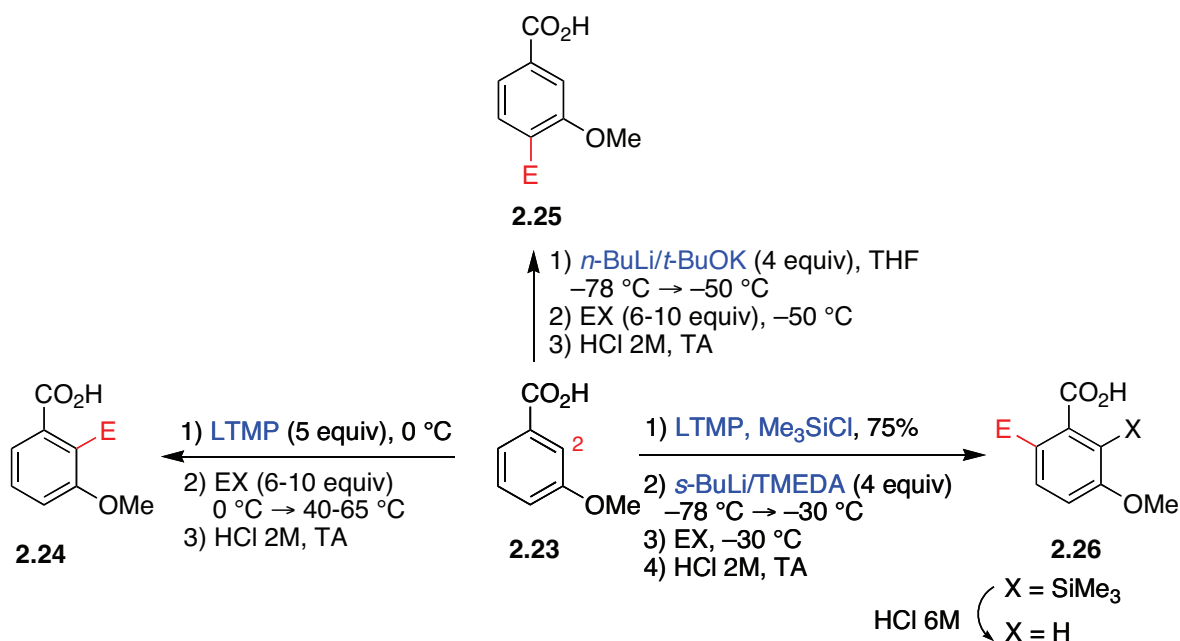
⁴¹ Nguyen, T. H. *thèse de doctorat*, Université du Maine, 2006. Accessible sur Internet: http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/10/81/57/PDF/THESE_PDF3.pdf

⁴² Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445.

⁴³ Sinha, S.; Mandal, B.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3157.

métallées potentiellement présentes s'équilibrent pour conduire à l'entité métallée en C2 thermodynamiquement plus stable. La superbase LICKOR déprotone préférentiellement la position C4 à basse température pour donner **2.25**. La fonctionnalisation en C6 conduisant à **2.26** (X = SiMe₃ ou H) nécessite la protection préalable de la position C2 par un groupe TMS.

Schéma 26. Métallation *régioflexible* de l'acide méta-anisique (2.23)

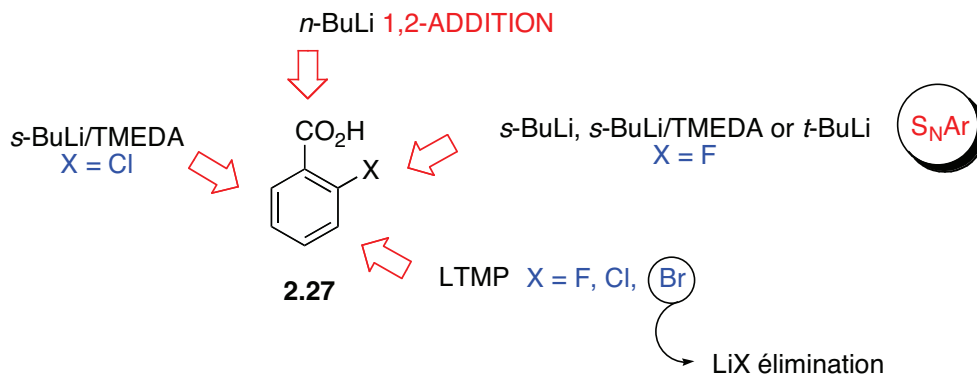


La réactivité des acides *ortho*-halobenzoïques **2.27** est relativement complexe (Figure 4).⁴⁴ En résumé de nos observations, lorsque X est un chlore, la position *ortho* du carboxylate est métallée par le mélange *s*-BuLi/TMEDA. Lorsque X est un fluor, la substitution nucléophile aromatique est observée. Le *n*-butyllithium réagit préférentiellement avec le carboxylate (addition 1,2) pour donner la cétone correspondante. Avec LTMP, l'aryllithien formé n'est pas stable quand X est un brome, il y a élimination de bromure de lithium et

⁴⁴ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1919.

formation d'un benzyne. Lorsque X est un fluor ou un chlore, il y a métallation en *ortho* de l'halogène.⁴⁵

Figure 4. Réactivité des acides *ortho*-halobenzoïques 2.27 vis-à-vis des bases fortes



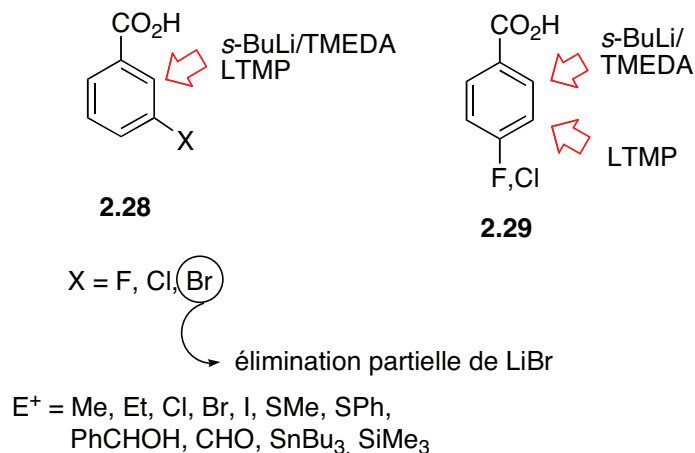
En présence de LTMP ou *s*-BuLi/TMEDA, les acides 3-halobenzoïques 2.28 donnent une gamme large d'acides 3-halobenzoïques substitués en position C2 (Figure 5).⁴⁶ Par traitement avec *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA ou *t*-BuLi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, les acides 4-fluoro et 4-chlorobenzoïques 2.29 sont métallés préférentiellement dans la position adjacente au carboxylate. Un complet changement de sélectivité en présence de LTMP est observé.⁴⁷

⁴⁵ Gohier, F., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2003.

⁴⁶ Gohier, F.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030.

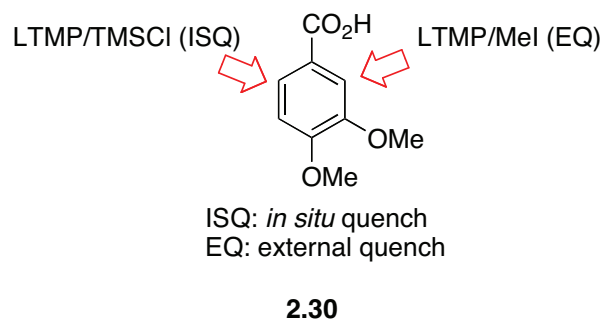
⁴⁷ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1501.

Figure 5. Métallation des acides méta- et *para*-halobenzoïques 2.28 et 2.29



LTMP (5 équiv) métalle de façon aléatoire l'acide vétratrique (2.30) (Figure 6).⁴⁸ Dans des conditions de piège externe, le dianion 2-lithio-3,4-diméthoxybenzoate de lithium réagit avec une gamme variée d'électrophiles pour donner des dérivés pas facilement synthétisables selon les techniques classiques. Dans des conditions de piège interne (LTMP/TMSCl), un changement régiosélectivité est observé et l'acide 6-triméthylsilyl-3,4-diméthoxybenzoïque est de façon prédominante.

Figure 6. Métallation de l'acide vétratrique (2.30)

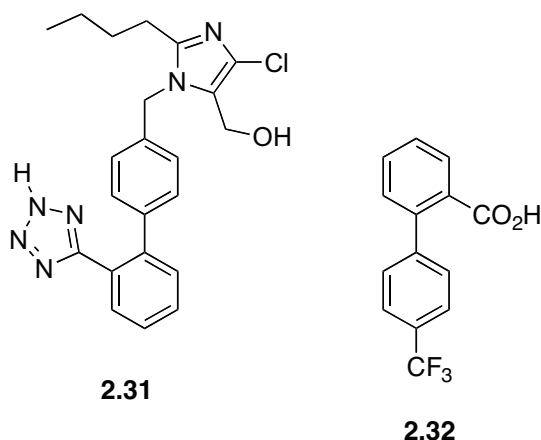


⁴⁸ Chau, N. T. T.; Nguyen, T.-H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10552.

3- Métallation à distance des acides benzoïques

La métallation dirigée des acides 2-, 3- et 4-biphényl carboxyliques par les bases fortes a été étudiée.⁴⁹ Le squelette carboné des acides biphenylcarboxyliques se retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Par exemple, le Losartan[®] (Merck, **2.31**), un des antihypertenseurs les plus connus, est un dérivé 2-biphényltétrazole produit industriellement grâce à une réaction de métallation (Figure 7). La xénalépine **2.31** est une molécule hypolipidémique (traitement de l'athérosclérose). Il a été montré récemment dans le cadre d'études photophysiques que certains acides biphenylcarboxyliques convenablement substitués sont des molécules intéressantes capables d'induire des transferts d'électrons photoinduits.⁵⁰ Les intermédiaires de synthèse et produits finis de l'industrie pharmaceutique et agrochimique possèdent généralement un ou plusieurs cycles aromatiques ou hétéroaromatiques substitués.

Figure 7. Losartan[®] (**2.31**) et xénalépine[®] (**2.32**)



⁴⁹ Tilly, D., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2004. Accessible sur Internet : <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/78/86/PDF/tel-00008848.pdf>

⁵⁰ Pal, S. K.; Bhattacharya, S.; Batabyal, S. K.; Pradhan, T. K.; Ganguly, T. *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, 189, 86.

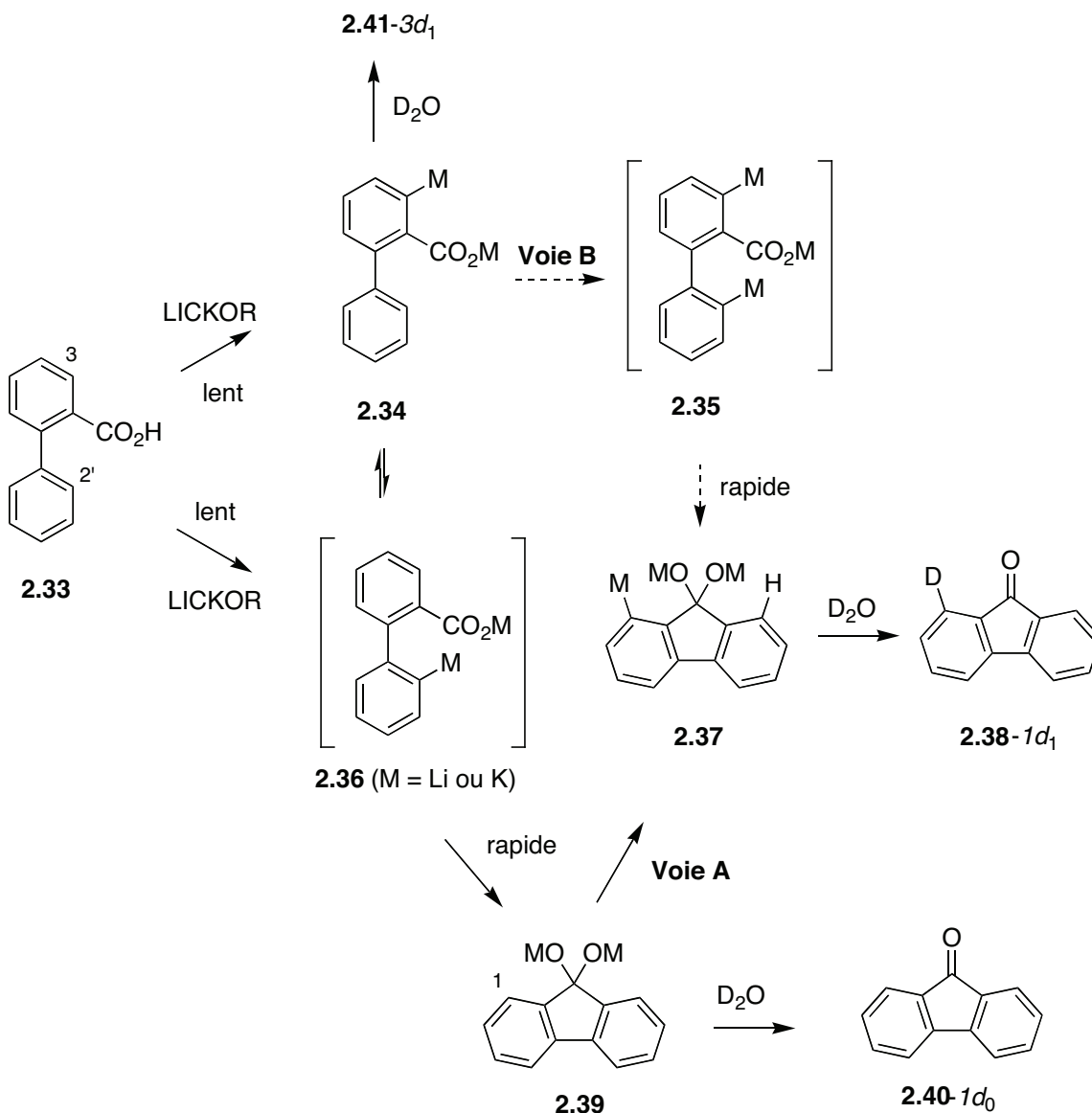
L'étude concernant le mécanisme détaillé de la métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique (**2.33**) a été réalisée (Schéma 27).⁵¹ Ce composé est métalable à distance en position C2' grâce au système basique *n*-BuLi/*t*-BuOK (ratio 1:1) dans le THF ou le benzène.

Des expériences de deutériolyse permettent de mettre en évidence les intermédiaires présents sur le chemin réactionnel. La métallation n'est pas régiosélective et la base attaque à la fois les positions *ortho* (C3) et à distance (C2') de **2.33**. L'anion résultant de la métallation à distance **2.36** est piégé au fur et à mesure de sa formation, conduisant de façon irréversible à un gem-dialcoolate dimétallique **2.39**. Le groupement CO₂M (M = Li ou K) de **2.36** joue le rôle d'électrophile interne et est piégé *irréversiblement* et *intramoléculairement* par l'anion. La métallation en C3 conduisant à **2.34** (dont la formation dont le milieu est attestée par piégeage par D₂O et identification dans le milieu de **2.41-3d₁**) est réversible et le déplacement des équilibres conduisant à **2.39** s'effectue selon le principe de Le Châtelier. D'autre part, le groupe geminal dimétallo dialcoolate de **2.39** dirige ultérieurement les métallations en position *ortho* (C1) conduisant à une espèce stable 1-metallo-9*H*-fluorene-9,9-dimétallo dialcoolate **2.37** qui peut être piégée par les électrophiles. On obtient après hydrolyse des 9*H*-fluorén-9-ones **2.38** diversement substituées en position C1. D'autres expériences⁵¹ ont permis de montrer que c'est la voie A qui est suivie et non la voie B *via* un trianion **2.35**. Le squelette carboné des fluorén-9-ones se retrouve dans de nombreux alcaloïdes agents physiologiquement actifs, polymères, cristaux liquides. Certaines fluorén-9-ones polysubstituées ont une action bénéfique sur le système nerveux central et périphérique. De plus, les fluorén-9-ones sont utilisées comme photoinitiateurs de réactions photochimiques

⁵¹ (a) Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 827. (b) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 446. (c) Tilly, D.; Samanta, S. S.; Castanet, A.-S.; De, A.; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 174. (d) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1121.

variées.^{50,52} Elles sont par ailleurs des intermédiaires de synthèses de molécules plus complexes.

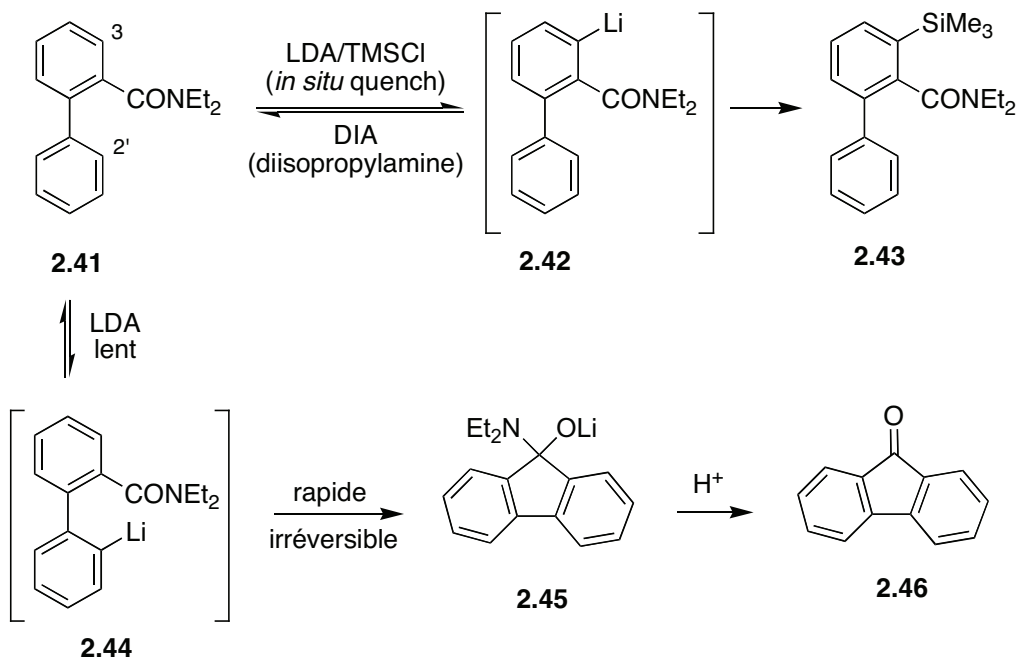
Schéma 27. Mécanisme de la métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique (2.33)



⁵² Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J.-B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3331.

Une étude concernant le mécanisme de la métallation par le LDA en *ortho* et à distance des *N,N*-dialkyl-2-biphényl carboxamides (**1.282**) a récemment été réalisée en collaboration avec V. Snieckus (Schéma 28).⁵³ Différentes expériences ont permis de montrer que la métallation de **2.41** fait intervenir initialement un complexe CIPE entre l'amide et la base. Ce complexe conduit à l'anion **2.42** dont la réaction avec un électrophile stable *in situ* tel que TMSCl conduit à **2.43**, empêchant l'établissement de l'équilibre en faveur de **2.44**. En l'absence d'électrophile, **2.42** conduit à **2.44** (*via* **2.41**), dont la cyclisation rapide donne un carbinolamine tétraédrique stable **2.45**, qui est transformé en fluorénone **2.46** seulement après hydrolyse.

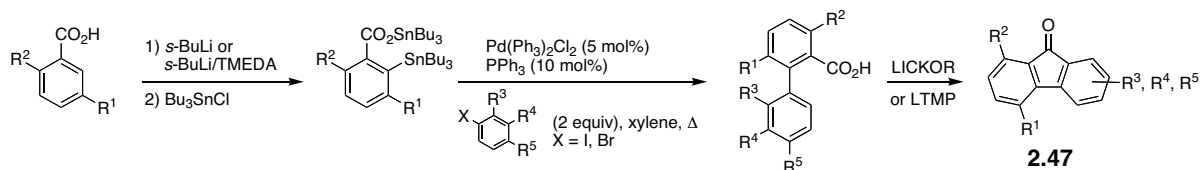
Schéma 28. Mécanisme de la métallation par le LDA en *ortho* et à distance des *N,N*-dialkyl-2-biphényl carboxamides (**2.41**)



⁵³ Tilly, D.; Fu, J.-m.; Zhao, B.-p.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 68.

Une synthèse stéréosélective séquentielle de divers 9*H*-fluorén-9-ones **1.281** diversement substitués par *ortho*-lithiation/piégeage par Bu₃SnCl d'acides benzoïques non protégés suivi dans couplage de Stille et d'une métallation à distance a été proposée (Schéma 29).⁵²

Schéma 29. Synthèse stéréosélective séquentielle de 9*H*-fluorén-9-ones **2.47**

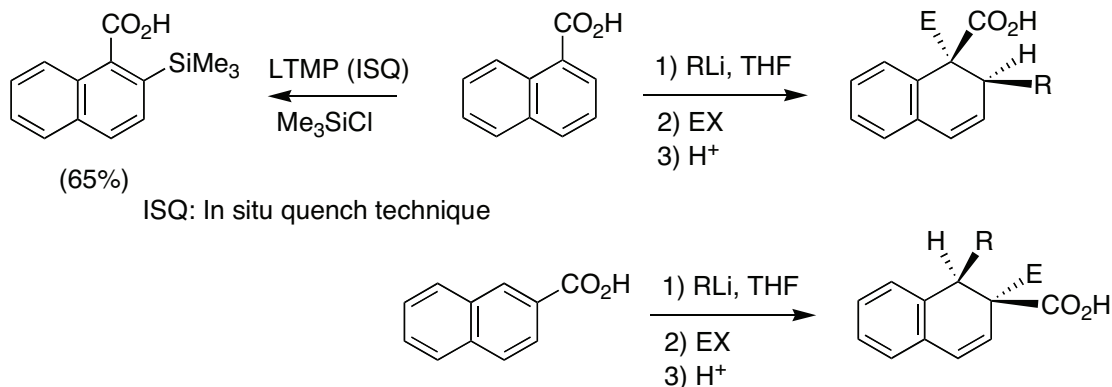


4- Reaction d'addition conjuguée des acides 1- et 2-naphthoïques avec les organolithiens

Les organolithiens et les acides carboxyliques α,β -insaturés non protégés donnent des réactions d'addition conjuguée dans le tétrahydrofurane à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les réactions des acides 1- et 2-naphthoïques avec divers organolithiens et réactifs électrophiles sont présentées. La réaction s'effectue avec une excellente diastéréosélectivité : l'énolate de dilithium intermédiaire formé additionne exclusivement le réactif électrophile par la face opposée à celle d'entrée de l'organolithien.^{51b,54} Avec LTMP en présence de TMSCl, le produit *ortho*-substitué est formé avec un rendement de 65 %.

⁵⁴ Plunian, B.; Mortier, J.; Vaultier, M.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206.

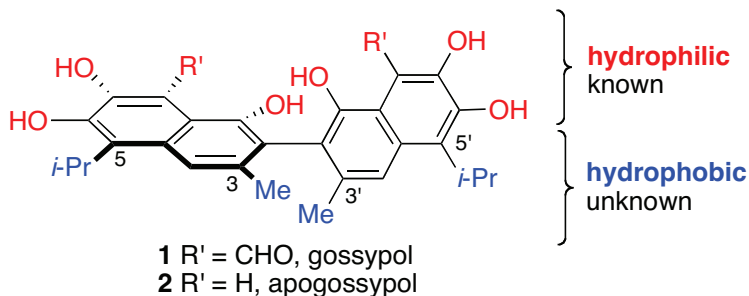
Schéma 30. Réaction d'addition conjuguée des acides 1- et 2-naphthoïques avec les organolithiens



5- Métallation latérale des acides toluïques et méthylnaphthoïques — Application à la synthèse totale du gossypol

Le gossypol (Figure 8), pigment principal des semences de coton, représente une cible de choix pour les chimistes organiciens du fait de ses multiples applications pharmacologiques : contraceptif oral chez l'homme, remède naturel pour le traitement de la bronchite, inhibiteur total de la réplication du virus HIV 1, agent antiviral *in vitro* contre le virus de l'herpès simple type 2, le virus de l'influenza, propriétés anticancéreuses.⁵⁵

Figure 8. Le gossypol



⁵⁵ Revues : (a) Kenar, J. A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 269. (b) Dodou, K. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, *14*, 1419.

Ce sont ses propriétés anticancéreuses qui suscitent à l'heure actuelle le plus d'intérêt. Des travaux récents (≥ 2000) montrent que le gossypol est un très bon ligand des protéines de la famille Bcl-2 qui constituent un point de contrôle majeur pour la régulation de l'apoptose (mort naturelle cellulaire dont le processus est perturbé dans les situations de cancers). Le présent travail fournit des nouvelles substances analogues du gossypol.⁵⁶⁵⁷ Les voies chimiques originales mises au point permettent de remplacer les groupes isopropyle et méthyle du gossypol par des groupes structurellement proches (éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, etc.).

La première méthode générale de préparation de dérivés de l'acide vétratrique substitués en position C2 par *ortho*-lithiation a été développée. L'acide vétratrique commercial est métallé efficacement en position C2 par le LTMP. L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque ainsi obtenu est à son tour métallable latéralement par le LDA. Il a d'autre part été montré que la position C3 de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique est métallable par LTMP. Lorsque la position C8 est occupé par un méthyle, la métallation se fait exclusivement dans cette position avec LTMP. Les acides 2,3-diméthoxybenzoïques substitués en position C2 par des groupements divers conduisent après condensation de Stobbe à des composés naphthaléniques eux-mêmes précurseurs — par dimérisation oxydante — du squelette binaphtalène présent dans gossypol et l'apogossypol. Le 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylgossypol racémique et le 5-désisopropyl-5-méthylhémigossypol ont été préparés selon ces méthodes. Les deux schémas ci-dessous résument la synthèse mise au point dans les travaux de thèse de Thanh Chau (2008) et de Tin Thanh Le (2011).

⁵⁶ Le, T. T.; Chau, N. T. T.; Nguyen, T. T.; Brien, J.; Thai, T. T.; Nourry, A.; Castanet, A.-C.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 601.

⁵⁷ Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Chau, N. T. T. WO2009080949A1 (2009).

Schéma 31. Synthèse du gossypol, schéma rétrosynthétique

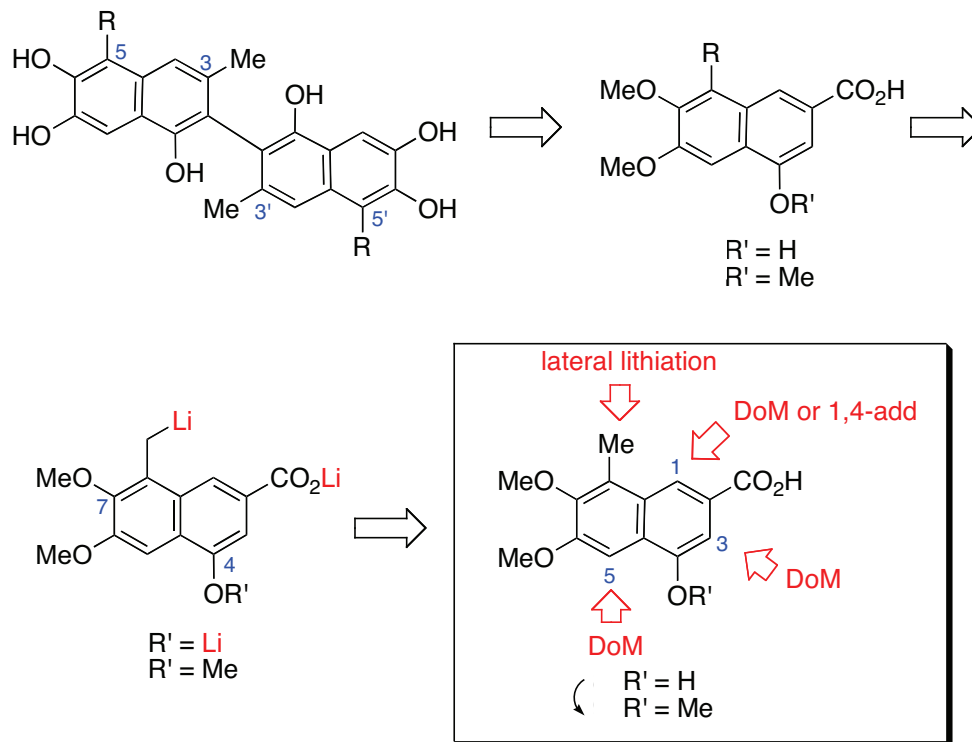


Schéma 32. Synthèse de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque

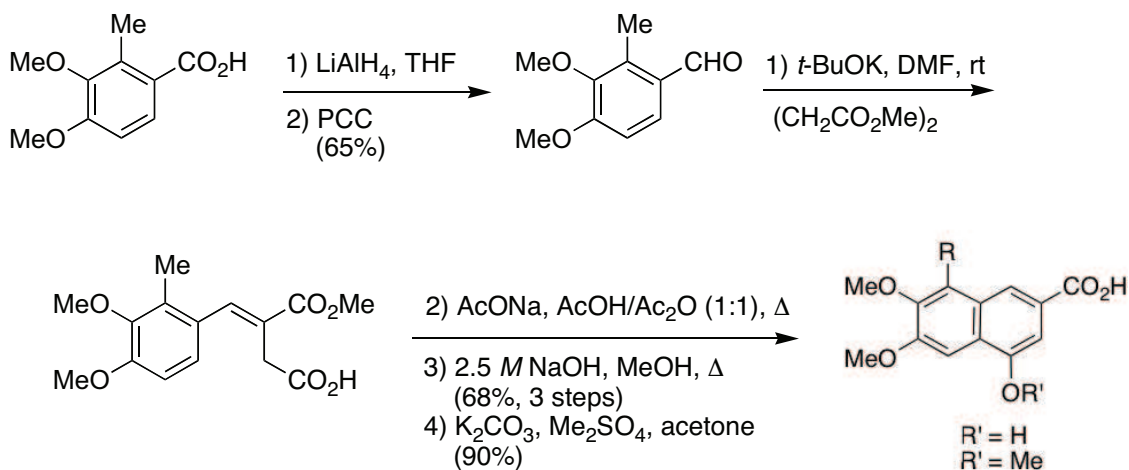


Schéma 33. Métallation latérale de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque

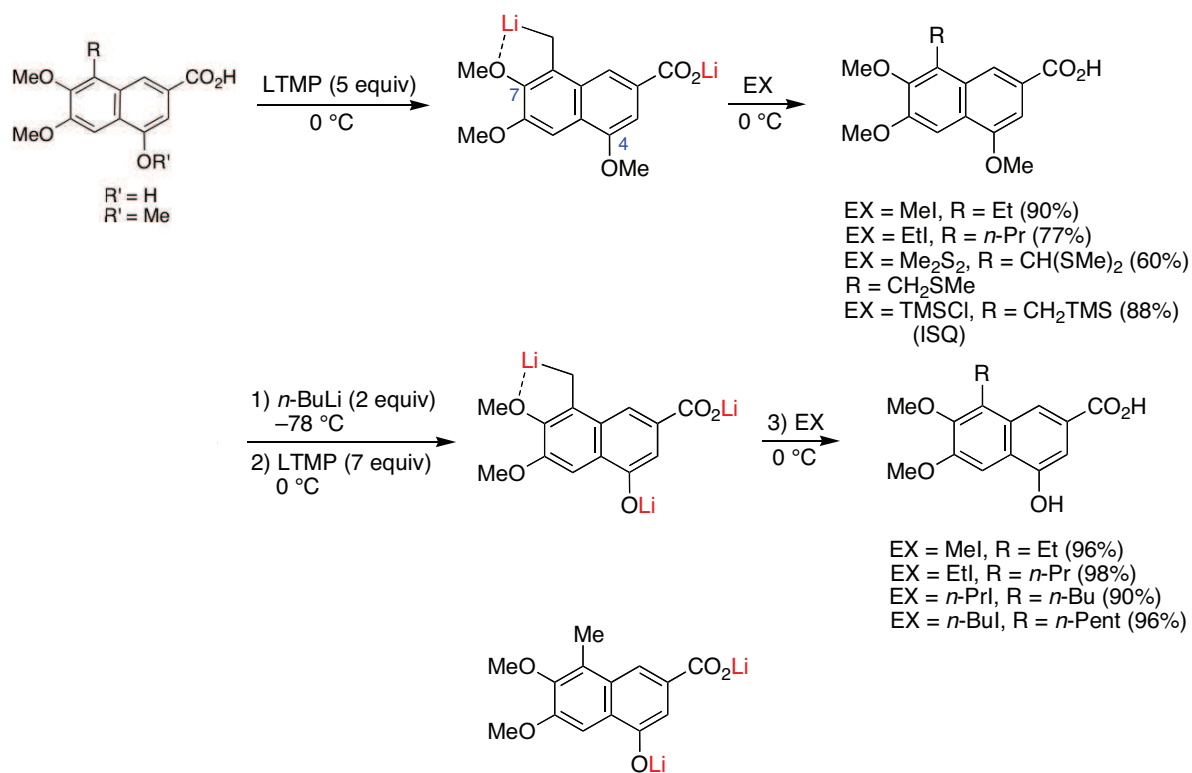
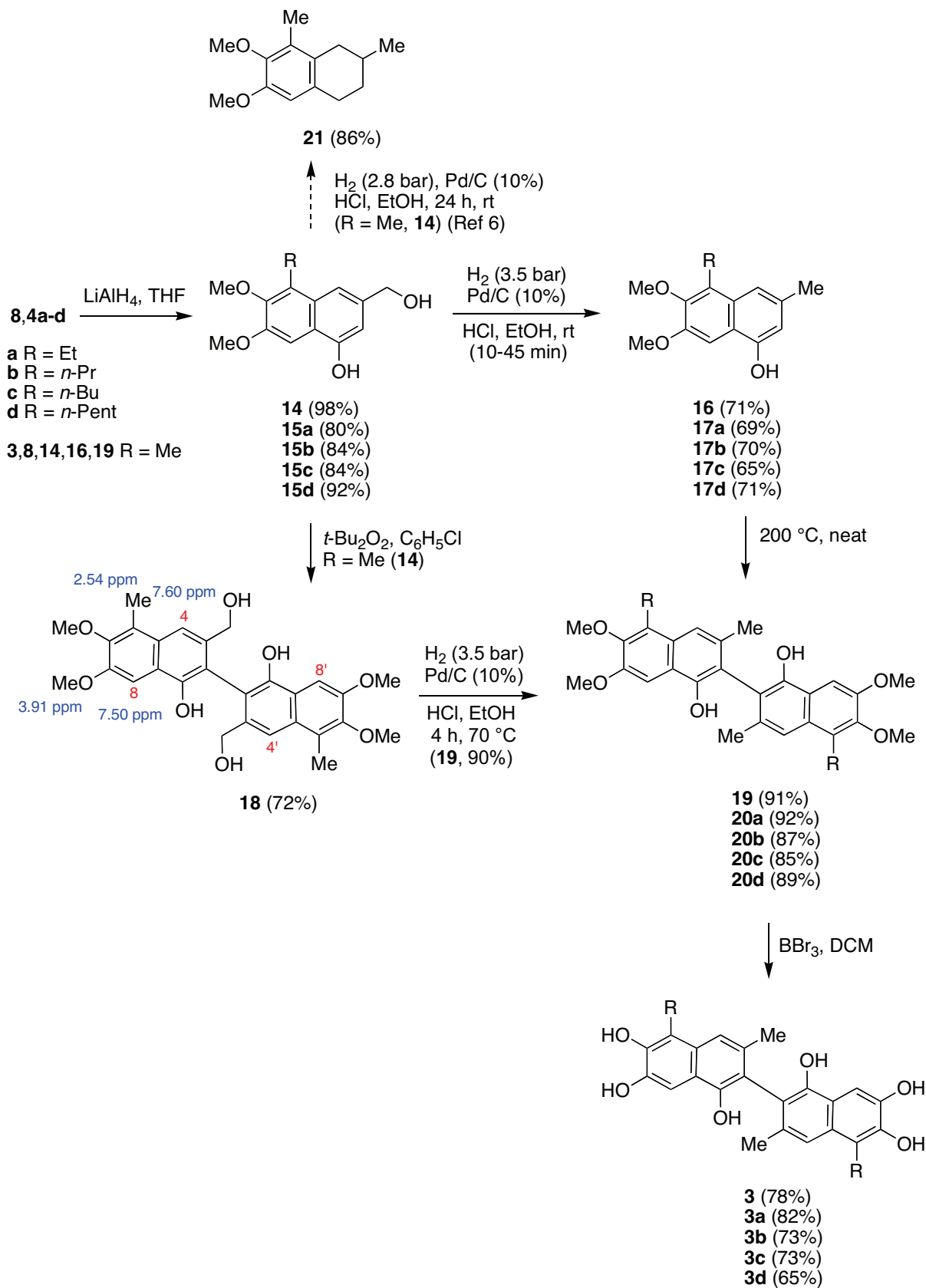


Schéma 34. Dimérisation du naphthalène



Chapitre 3 — Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides naphthoïques non protégés *ortho* fluorés/méthoxylés par les organolithiens et les Grignards -S_NArAB- — Résultats

1- Introduction

Les biphényles qui constituent le squelette de base de nombreuses molécules organiques utiles en tant que telles ou comme intermédiaires pour la préparation d'un nombre sans cesse croissant de médicaments (anticancéreux, anti HIV...), matériaux organiques, ligands chiraux, etc., sont synthétisés traditionnellement selon deux grandes voies chimiques qui présentent chacune des inconvénients :

— Les réactions catalysées utilisent des catalyseurs à base de métaux précieux. Dans l'industrie pharmaceutique, l'élimination des traces de métaux dans les principes actifs (API), le plus souvent le palladium, pose un problème aigu dans la mesure où les limites fixées par les autorités sanitaires sont très faibles. À titre d'exemple, l'*Agence européenne d'évaluation des médicaments* (EMA) indique pour le palladium une dose journalière tolérée de 10 µg si l'API est administré par voie parentérale, soit moins de 1 ppm. Le mieux est souvent d'éviter l'utilisation de ces métaux dans les trois dernières étapes de la synthèse et de placer les réactions de couplage (Suzuki, Sonogashira, etc.) en début de synthèse dans l'espoir de réduire la quantité de métal tout au long de la préparation. Sur un plan pratique, quand le schéma synthétique impose d'utiliser un métal comme le palladium en fin de synthèse et que les normes de teneur en métal permises dans l'API sont dépassées, il faut de façon un peu empirique trouver une méthode d'élimination, ce qui peut être coûteux en temps et en argent.

Il n'y a pas de recette miracle : c'est typiquement de la recherche de procédé et beaucoup de chimie analytique.^{4,58}

— La réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) qui requiert des étapes de protection et de déprotection de la fonction carbonyle (CO) indispensable comme point d'ancrage carboné pour une fonctionnalisation chimique ultérieure.

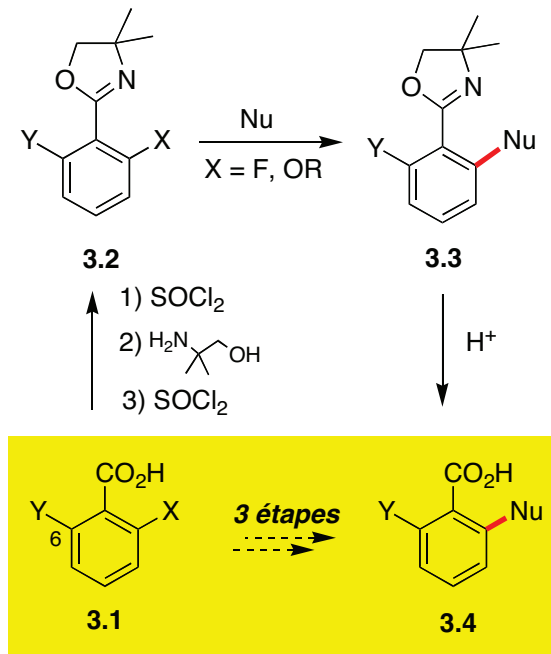
Le groupe protecteur le plus utilisé est la fonction oxazoline découverte par Meyers il y a une trentaine d'années.⁵⁹ Ces réactions permettent d'accéder à de nombreuses molécules importantes sur le plan biologique, pour la catalyse, la reconnaissance moléculaire, etc.

À partir d'un acide benzoïque **3.1** *ortho*-substitué par un atome de fluor ou par un groupe alkoxy ($X = F$ et OR), la fonction carbonyle (CO_2H) est préalablement protégée (**3.1** → **3.2**, Schéma 35). L'aryloxazoline **3.2** ainsi obtenue est capable de promouvoir le déplacement de groupes *ortho*-alkoxy et fluoro par les nucléophiles 'Nu' (**3.2** → **3.3**). Une étape de déprotection de **3.3** pour libérer la fonction CO_2H et obtenir le composé attendu **3.4** (**3.3** → **3.4**) doit être ensuite effectuée. L'oxazoline peut être chirale et la réaction avec des aryllithiens ou magnésiens conduit à des biaryles optiquement actifs.

⁵⁸ De nombreuses sociétés (Biotage avec ISOLUTE[®] Si-Thiol, Phosphonics[™] Metal Scavenging Products...) vantent les mérites de leurs produits pour éliminer qui le palladium, qui le cuivre, qui le rhodium. Voir aussi : (a) Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 733. (b) Pink, C. J.; Wong, H. t.; Ferreira, F. C.; Livingston, A. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 589.

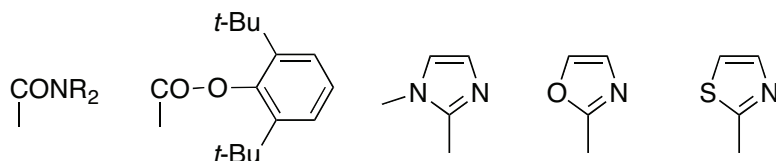
⁵⁹ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4459 et références citées.

Schéma 35. Réaction de Meyers



Il existe de nombreux autres groupes protecteurs de la fonction CO_2H : amides, esters, imidazoles, isoxazoles, isothiazoles, etc. qui présentent les mêmes inconvénients (Figure 9).

Figure 9. Autres groupes protecteurs de la fonction CO_2H



Quel que soit le groupe protecteur utilisé, les composés **3.3** comportant un substituant en C6 ($\text{Y} \neq \text{H}$) sont totalement inertes à l'hydrolyse et ne conduisent pas à **3.4**. Il n'existe actuellement aucune voie d'accès directe aux acides benzoïques 2,6-disubstitués **3.4** qui sont les précurseurs chimiques de nombreux composés naturels biologiquement actifs de type polykétide (macrolides oximidines, antibiotiques, acides anacardiques, tétracyclines, etc.). Dans la littérature, les acides benzoïques 2,6-disubstitués **3.4** sont préparés selon des processus multiétapes, non sélectifs, nécessitant la séparation physique de mélanges, entraînant un coût prohibitif.

Il a été découvert au laboratoire que la réaction S_NAr est réalisable avec les acides benzoïques fluorés ou méthoxylés et dérivés *non protégés sur la fonction CO* en présence d'organolithiens/magnésiens peu onéreux *en l'absence de catalyseur* (réaction de Substitution Nucléophile Aromatique des Acides Benzoïques, S_NArAB), ce qui permet d'accéder à des biaryles inédits.

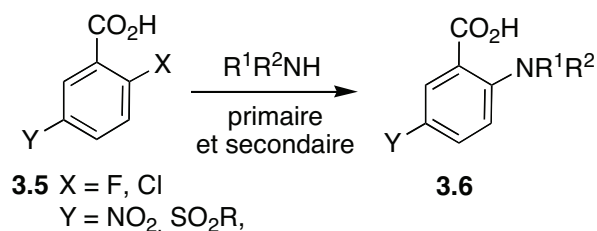
2- Réactions S_NArAB — État de l'art

Dans la littérature, il est connu depuis longtemps que les amines libres aliphatiques déplacent l'atome de fluor d'acides 2-fluorobenzoïques **3.5** activés par un ou plusieurs groupes électroattracteurs nitrés et/ou halogénés (Schéma 36).^{60,61} La réaction conduit à des acides 2-aminobenzoïques **3.6**.

⁶⁰ Micheel, F.; Weichbrodt, K.; Plenikowski, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 581, 238 et 242.

⁶¹ Références récentes : (a) Kato, S.; Morie, T.; Ohno, K.; Yoshida, N.; Yoshida, T.; Naruto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 582. (b) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4963. (c) Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S. R.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1089. (d) Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 280. (e) Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.; Miller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoo, M. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4642. (f) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 733. (g) Hennequin, L. F.; Allen, J.; Breed, J.; Curwen, J.; Fennell, M.; Green, T. P.; Lambert-van der Brempt, C.; Morgentin, R.; Norman, R. A.; Olivier, A.; Otterbein, L.; Plé, P.; Warin, N.; Costello, G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6465.

Schéma 36. Réaction des amines libres aliphatiques avec les acides 2-fluorobenzoïques



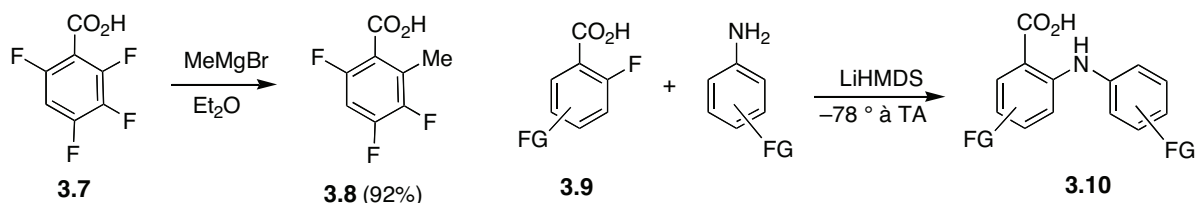
MeMgBr réagit avec l'acide perfluorobenzoïque **3.7** pour donner le produit méthylé **3.8** résultant de la substitution ipso du fluor situé en ortho du carboxylate (Schéma 37).⁶² Il a été montré par des chimistes de l'industrie (Warner-Lambert Company) que les arylamidures obtenus par traitement des amines correspondantes avec LiHMDS réagissent avec les acides 2-fluorobenzoïques **3.9** pour donner des dérivés d'acides anthraniliques **3.10** (FG : groupe fonctionnel).^{60,63} Les acides *monofluoré* en 2 et trifluoré en 2,3,4 ont été étudiés. L'acide 4-fluorobenzoïque ne réagit pas dans ces conditions. Le LDA peut également être utilisé comme agent de métallation dans certains cas.⁶⁴

⁶² Hashimoto, A.; Matsuda, S.; Tai, K.; Tone, H.; Nishi, T.; Inamikawa, J.; Tominaga, M. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) WO2000015596.

⁶³ (a) Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. *Synth. Comm.* **2002**, 32, 411. (b) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Plummer, M. S.; Reed, J. E.; Roth, B. D.; Schlosser, K. M. (Warner-Lambert Company) WO2005007616A1 (2005). (c) Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1312. (d) Chen, M. H. G.; Magano, J. (Warner-Lambert Company, USA). PCT Int. Appl. (2000), WO2000064856A1. (e) Irdam, E. A.; Nanninga, T. N.; Davis, E. M.; Tjiong, H. I.; Weaver, J. K.; Winkle, D. D. (Warner-Lambert Company LLC, USA). PCT Int. Appl. (2006), WO 2006134469 A1. (f) Marlow, A., L.; Wallace, E.; Seo, J.; Lyssikatos, J., P.; Yang, H. W.; Blake, J.; Storey, R. A.; Se Booth, R. J.; Pittam, J. D.; Leonard, J.; Fielding, M. R. (Array Biopharma Inc. and Astrazeneca AB) WO2007044084A2.

⁶⁴ Shpiro, N.; Marquez, R. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2265.

Schéma 37. Réaction de MeMgBr avec l'acide perfluorobenzoïque 3.7. Réaction de 3.9 avec des anilines substituées



Très peu de choses sont connues concernant la réactivité des acides 2- and 4-fluorobenzoïques *non activés* qui sont beaucoup plus intéressants sur le plan synthétique notamment pour la préparation de biphényles chiraux comme ont pu le montrer dans leurs travaux Meyers⁶⁵ avec les oxazolines et Miyano avec les esters 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényliques.⁶⁶

Un premier exemple a été décrit par nous en 1995.^{38,44} Dans le cadre de travaux fondamentaux concernant la réaction d'ortho-lithiation des acides benzoïques,⁶⁷ nous avons montré que *s*-BuLi et *t*-BuLi ne métallent pas l'acide 2-fluorobenzoïque (3.11) mais déplacent

⁶⁵ Sélection : (a) Hutchings, R. H.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1004. (b) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, **1997**, 1573. (c) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493. Voir aussi : (d) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856. (e) Huang, C. Q.; Wilcoxon, K.; McCarthy, J. R.; Haddach, M.; Webb, T. R.; Gu, J.; Xie, Y. F.; Grigoriadis, D. E.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3375. (f) Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Montserrat Martinez, M.; Pizzolatti, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5827. (g) Whelligan, D. K.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4609. (h) Sedinkin, S. L.; Rath, N. P.; Bauer, E. B. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3081.

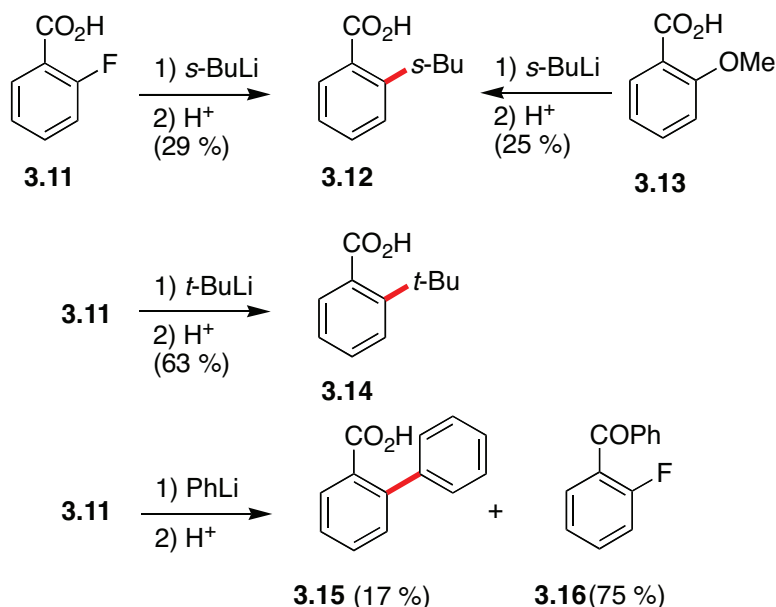
⁶⁶ (a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807. (b) Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613. (c) Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2273. (d) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2099.

⁶⁷ Références^{42,46,47}. Voir aussi : Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 799.

le fluor pour donner respectivement les produits d'ipso-substitution **3.12** (29 %) et **3.14** (63%, Schéma 38).

À notre connaissance, le déplacement par un nucléophile d'un groupe alkoxy en *ortho* d'un carboxylate est décrit dans un seul exemple. Dans sa thèse de doctorat soutenue en 2006, Thi Huu Nguyen a découvert que *s*-BuLi réagit avec l'acide *ortho*-anisique **3.13** pour donner l'acide **3.12** avec un rendement faible (25 %).^{35,68} Il est montré sur un exemple (PhLi) que les aryllithiens sont susceptibles de donner des réactions S_NAr avec les acides benzoïques *ortho*-fluorés.⁶⁸ Cependant, la réaction de PhLi avec **11** à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ donne le biphényle **3.15** avec un rendement médiocre (17 %). Le produit majoritaire est la benzophénone **3.16** (75 %) résultant de l'addition de la base lithiée sur la fonction carbonyle.

Schéma 38. Réaction S_NArAB , résultats préliminaires



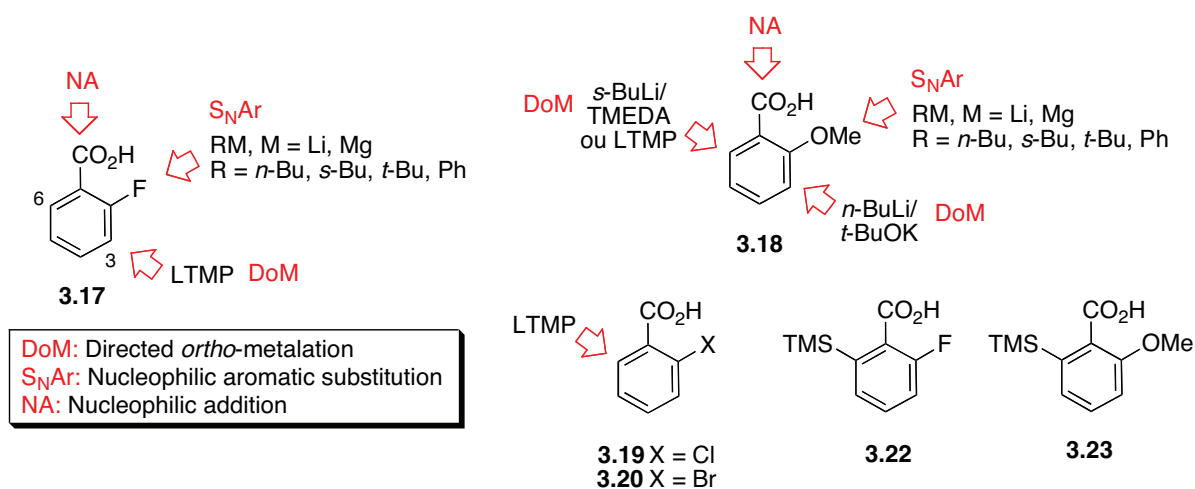
3- Réaction S_NArAB — autres observations antérieures

La fonction CO₂H permet un remarquable contrôle de la régiosélectivité de la métallation de deux centres en *ortho* non équivalents. L'acide 2-fluorobenzoïque (**3.17**) en

⁶⁸ Nguyen, T. H. thèse de doctorat, Université du Maine (2006).

présence de LTMP à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est déprotonné en ortho de l'atome de fluor alors que les acides 2-chloro/bromobenzoïques (**3.19** et **3.20**) sont lithiés dans la position ortho voisine du carboxylate (Directed *ortho*-Metalation, DoM, Figure 10).⁴⁴ La déprotonation de l'acide 2-anisique (**3.18**) s'effectue exclusivement en ortho du carboxylate par traitement avec *s*-BuLi/TMEDA à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ³⁵ alors qu'un changement de régiosélectivité est observé avec *n*-BuLi/*t*-BuOK.

Figure 10. Métalation des acides benzoïques substitués. Sélectivité optionnelle de site



Il a été montré dans la thèse de Thi Huu Nguyen que les acides 2-fluoro et 2-méthoxybenzoïques (**3.17** et **3.18**) réagissent totalement différemment avec *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi et PhLi.^{44,35} Une réaction S_NAr est observée, conduisant à des acides 2-alkylbenzoïques et à l'acide 2-biphenylcarboxylique. **Cependant, la réaction S_NAr est gênée par la réaction compétitive d'addition nucléophile (NA) de l'anion sur le carboxylate, conduisant à des rendements élevés de cétones (30-70%).**⁶⁹

Afin de contourner ce problème, un groupe TMS a été introduit en position C6 de **3.17** et **3.18** (composés **3.22** et **3.23**). La stratégie développée repose sur les observations

⁶⁹ (a) Jorgenson, M. J. *Org. React.* **1970**, *18*, 1. (b) Ahn, T.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 203.

suivantes: 1) prenant en compte un certain nombre de résultats précédemment obtenus au laboratoire,⁷⁰ on peut prévoir que la présence d'un atome de silicium est susceptible de réduire l'électrophilie du carboxylate en ortho; 2) les arylsilanes sont relativement peu réactifs vis-à-vis des organolithiens;⁷¹ 3) les arylsilanes portant des groupes électro-attracteurs (e.g. CO₂Li) sont susceptibles de donner ultérieurement des réactions d'ipso-substitution;⁷² 4) l'introduction d'un groupe silyle fournit des précurseurs potentiels de réactions de couplage.⁷³

⁷⁰ Il a précédemment été observé que la lithiation de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque par *s*-BuLi/TMEDA à -30 °C s'effectue régiosélectivement en *ortho* de la fonction CO₂Li. La cétone correspondante est formée à moins de 5% de rendement: voir ref.⁴²

⁷¹ (a) Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1988; pp. 39-43. (b) Rappoport, Z.; Apeloig, Y. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Wiley- Interscience: New York, 1998, vol. 2, pp. 431-494.

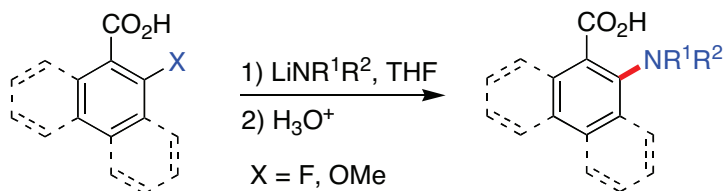
⁷² Ipsodésilylation-S_EAr: (a) Revue: Bennetau, B.; Dunoguès, J. *Synlett* **1993**, 171. (b) Références principales citées dans: Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372. (c) Felix, G.; Dunoguès, J.; Piscioti, F.; Calas, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 488. (d) Barrett, A. G. M.; O'Neil, I. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1815. Ipsodesilylation-bromo/iodosubstitution: (e) Wilbur, D. S.; Stone, W. E.; Anderson, K. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1542. (f) Hashimoto, T. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1960**, *80*, 1399. Boro ipsodesilylation: (g) Zhao, Z.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2523. Utilisation de B(O-*i*-Pr)₃ (*in situ* quench): (h) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054. (i) El Sheikh, S.; Schmalz, H.-G. *Drug Disc. Develop.* **2004**, *7*, 882.

⁷³ Couplages des arylsilanes: (a) Hiyama, T. In *Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-VCH, 1998; pp. 421-453. (b) Brook, M. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley: New York, 2000, p 569. (c) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. Réactions de couplage de dérivés iodés utilisant un catalyseur au palladium: (d) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1495. (e) Lee, H.M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053. Couplage d'alcènes pour donner des dérivés styréniques utilisant l'acétate de Pf sous atmosphère d'oxygène: (f) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Shin, S. I.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7127. (g) Koike, T.; Du, X.; Sanada, T.; Danda, Y.; Mori, A.

4- Réaction S_NArAB des acides benzoïques et naphthoïques ortho fluorés/méthoxylés non protégés par les amidures de lithium

La réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques ortho-fluorés et ortho-méthoxylés (S_NArAB) avec les amidures de lithium a été étudiée de façon systématique dans le cadre de la thèse de Mickaël Belaud-Rotureau.⁷⁴ Cette réaction conduit en une étape à des acides anthraniliques et ne requiert pas protection et déprotection de la fonction acide carboxylique.

Figure 11. Réaction de substitution nucléophile aromatique des acides benzoïques ortho-fluorés et ortho-méthoxylés avec les amidures de lithium

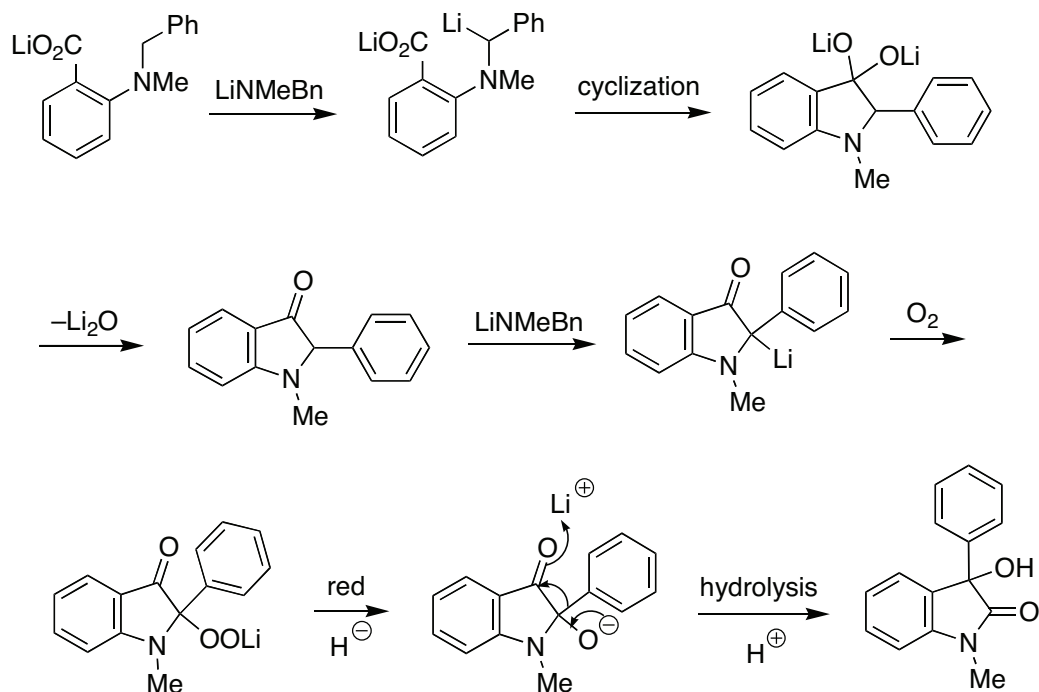


L'utilisation d'un excès de LiNMeBn conduit à un dioxindole pour lequel le mécanisme de formation suivant a été proposé (Schéma 39).

Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, *42*, 89. Les arylsilanes réagissent avec les halogénures d'alkyle pour donner les arènes correspondants en présence de catalyseur à base de palladium: (h) Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3266. Lee, J.-y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616.

⁷⁴ Belaud-Rotureau, M. *thèse de doctorat*, Université du Maine, 2010. Accessible sur Internet: http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/51/08/19/PDF/210-07-09_thA_seMB.pdf

Schéma 39. Mécanisme de formation du dioxindole

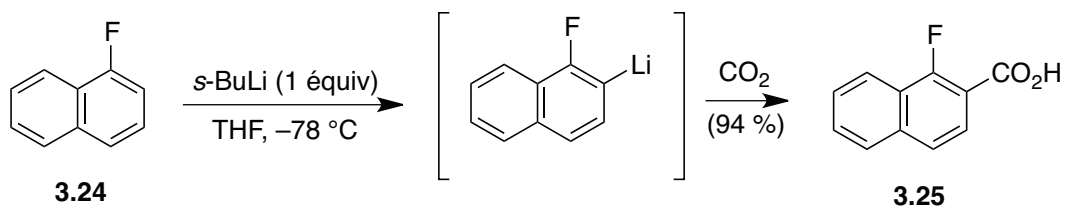


5- Synthèse des acides naphthoïques fluorés et méthoxylés de départ

5-1- Synthèse de l'acide 1-fluoro-2-naphthoïque (3.25)

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite par Schlosser.⁷⁵ Le 1-fluoronaphtalène **3.24** est métallé par du *s*-BuLi (1 équiv.) à -78 °C puis l'anion est piégé par de la carboglace (Schéma 40). L'acide 1-fluoro-2-naphthoïque (**3.25**) est obtenu avec un rendement de 94 %.

Schéma 40. Synthèse de l'acide 1-fluoro-2-naphthoïque (3.25)

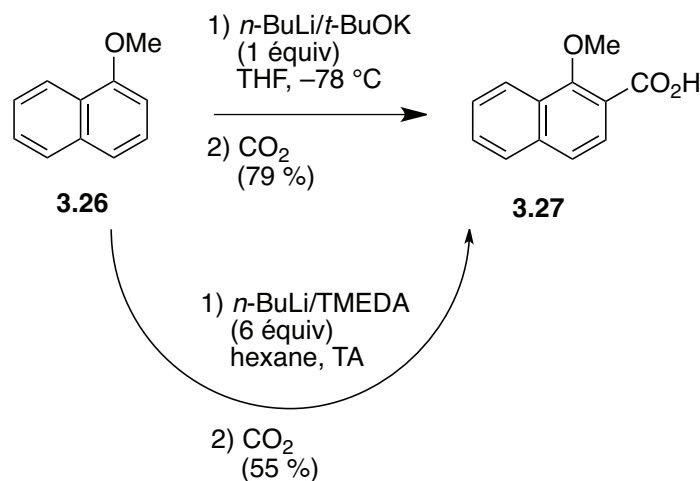


⁷⁵ Rausis, T.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3351.

5-2- Synthèse de l'acide 1-méthoxy-2-naphthoïque (3.27)

L'acide 1-méthoxy-2-naphthoïque (3.27) est préparé par métallation du 1-méthoxynaphtalène (3.26) suivi par le piégeage de l'anion formé par de la carboglace. Deux méthodes décrites dans la littérature ont été utilisées (Schéma 41). La première⁷⁶ consiste en l'utilisation du complexe *n*-BuLi/TMEDA et la réaction est réalisée dans l'hexane à température ambiante. L'acide 1-méthoxy-2-naphthoïque (3.27) est isolé avec un rendement moyen de 55 %. Le rendement de la réaction peut être améliorée (79 %) en utilisant les conditions de Schlosser⁷⁷ et la superbasse LICKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK 1:1).⁷⁸

Schéma 41. Synthèse de l'acide 1-méthoxy-2-naphthoïque (3.27)



5-3- Synthèse des acides 2-méthoxy-1-naphthoïque (3.28) et 2,3-diméthoxy-1-naphthoïque (3.29)

Les acides 2-méthoxy-1-naphthoïque (3.28) et 2,3-diméthoxy-1-naphthoïque (3.28) ont été synthétisés à partir du 2-méthoxynaphtalène et du 2,3-diméthoxynaphtalène, respectivement, par bromation suivi d'un échange Br-Li puis piégeage par CO₂ (Figure 12).⁷⁹

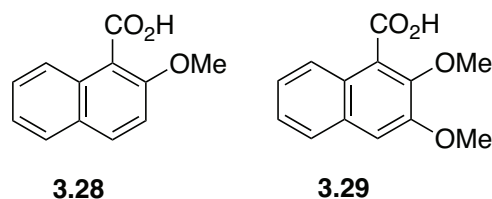
⁷⁶ Betz, J.; Bauer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 8699.

⁷⁷ Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 799.

⁷⁸ (a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. (b) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975.

⁷⁹ Gant, T. G.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1010.

Figure 12. Synthèse des acides 2-méthoxy-1-naphthoïque (3.28) et 2,3-diméthoxy-1-naphthoïque (3.29)



6- Réactions des alkyllithiens et des réactifs de Grignard⁸⁰

À $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, les alkyllithiens primaires, secondaires et tertiaires donnent de très bons rendements en produits de substitution (entrée 1-8, Tableau 3).⁸¹ Le déplacement d'un fluor ou d'un méthoxy s'effectue avec la même facilité. Dans la littérature, les déplacements de méthoxy sont plus fréquemment rencontrés que les déplacements de fluor parce que les produits correspondants sont plus accessibles alors le fluor permet la substitution de positions plus encombrés.^{5h} Dans ces transformations, l'absence d'ortho-lithiation est confirmée par le piégeage du milieu réactionnel en fin de réaction par l'iodométhane (après addition de *n*-BuLi, *s*-BuLi et *t*-BuLi).⁸²

Il est intéressant de noter que les réactions de couplage au palladium faisant intervenir des composés organométalliques hybridés $\text{C}(\text{sp}^3)$ conduisent dans la littérature à une

⁸⁰ Une partie importante du travail présenté ici a été obtenue dans le cadre de recherches effectuées à l'Université du Maine par **Arnaud Nourry**, en tant qu'ATER (2009) et stagiaire postdoctoral (projet SEBAC, pari scientifique, financement Région Pays-de-la-Loire, 2010-2011).

⁸¹ Les alkyllithiens commerciaux et le phényllithium sont dosés avant utilisation : Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, 281.

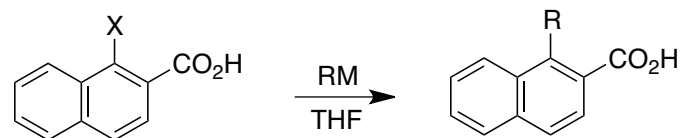
⁸² Les essais réalisés avec les acides 2-méthoxy-1-naphthoïque (**3.28**) et 2,3-diméthoxy-1-naphthoïque (**3.29**) sont extraits des travaux de thèse d'**Ariane Coquel** (projet SEBAC, pari scientifique, financement Région Pays-de-la-Loire, Université du Maine, soutenance prévue en octobre 2013).

décomposition spontanée par β -élimination de LiM ou lente transmétallation.⁸³ En conséquence, il est généralement nécessaire d'utiliser des combinaisons de ligands ou métaux pour promouvoir la réaction de couplage. Les réactifs de Grignard EtMgBr et *n*-BuMgBr sont très réactifs même à -78 °C alors que le bromure de vinylmagnésium requiert un chauffage au reflux du THF (entrées 9-11).⁸⁴

⁸³ Jane, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

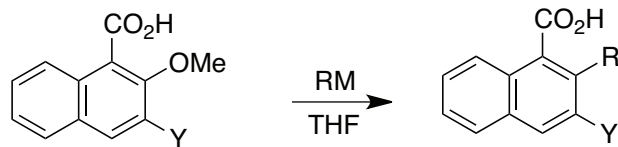
⁸⁴ *The chemistry of Organomagnesium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I. Eds, John Wiley & Sons, 2008, p. 321.

Schéma 42. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphthoïques avec les alkyl/vinyl/arylithiens et magnésiens (M = Li, MgX)



3.25 X = F
3.27 X = OMe

3.30



3.28 Y = H
3.29 Y = OMe

3.31 Y = H
3.32 Y = OMe

a R = *n*-Bu
b R = *s*-Bu
c R = *t*-Bu
d R = Et
e R = -CH=CH₂

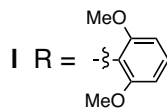
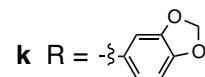
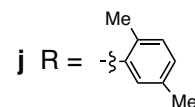
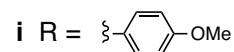
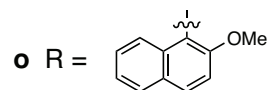
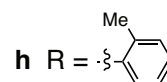
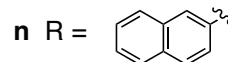
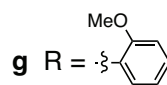
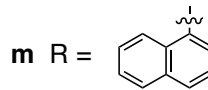
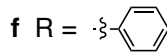


Tableau 3. Substitution nucléophile aromatique des acides 1- et 2-naphthoïques avec les alkylolithiens (M = Li, MgX)

| Entrée | cpd | RM (2-4 équiv), -78 °C | R | Rdt (%) |
|--------|-------------|---|----------------------|---------------------|
| 1 | 3.25 | <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Bu- | 87 [3.30a] |
| 2 | 3.25 | <i>s</i> -BuLi | <i>s</i> -Bu- | 86 [3.30b] |
| 3 | 3.25 | <i>t</i> -BuLi | <i>t</i> -Bu- | 92 [3.30c] |
| 4 | 3.27 | <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Bu- | 86 [3.30a] |
| 5 | 3.27 | <i>s</i> -BuLi | <i>s</i> -Bu- | 92 [3.30b] |
| 6 | 3.27 | <i>t</i> -BuLi | <i>t</i> -Bu- | 87 [3.30c] |
| 7 | 3.28 | <i>s</i> -BuLi | <i>s</i> -Bu- | 95 [3.31b] |
| 8 | 3.28 | <i>t</i> -BuLi | <i>t</i> -Bu- | 87 [3.31c] |
| 9 | 3.25 | <i>n</i> -BuMgBr | <i>n</i> -Bu- | 81 [3.30a] |
| 10 | 3.27 | EtMgBr | Et- | 93 [3.30d] |
| 11 | 3.27 | H ₂ C=CHMgBr, Δ ^b | H ₂ C=CH- | 85 [3.30e] |

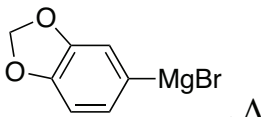
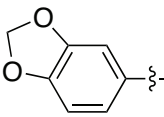
^a Voir partie expérimentale. Les rendements correspondent aux produits purifiés par chromatographie sur colonne de silice. ^b Reflux du THF.

7- Réactions des phényllithiens et des réactifs de Grignard

La méthode étudiée permet de préparer extrêmement facilement des 1- et 2-phénylnaphtalènes, 1,1'-binaphtalènes et 2,2'-binaphtalènes (Tableau 4 et Tableau 5). Les acides naphthoïques **3.25** et **3.27** mis en réaction avec le phényllithium et le phénylmagnésium conduisent à l'acide 1-phényl-2-naphthoïque (**3.30f**) avec de bons rendements (Tableau 4, entrées 1-3). La réaction de **3.28** avec PhLi suivie du piégeage par l'iodométhane conduit au produit d'ortho-substitution **3.33** (Figure 13) alors que PhMgBr donne exclusivement le

biaryle (entrées 4 and 5). La réaction est aussi efficace lorsqu'un groupe méthoxy additionnel est présent dans l'acide naphthoïque de départ (entrée 6).⁸⁵

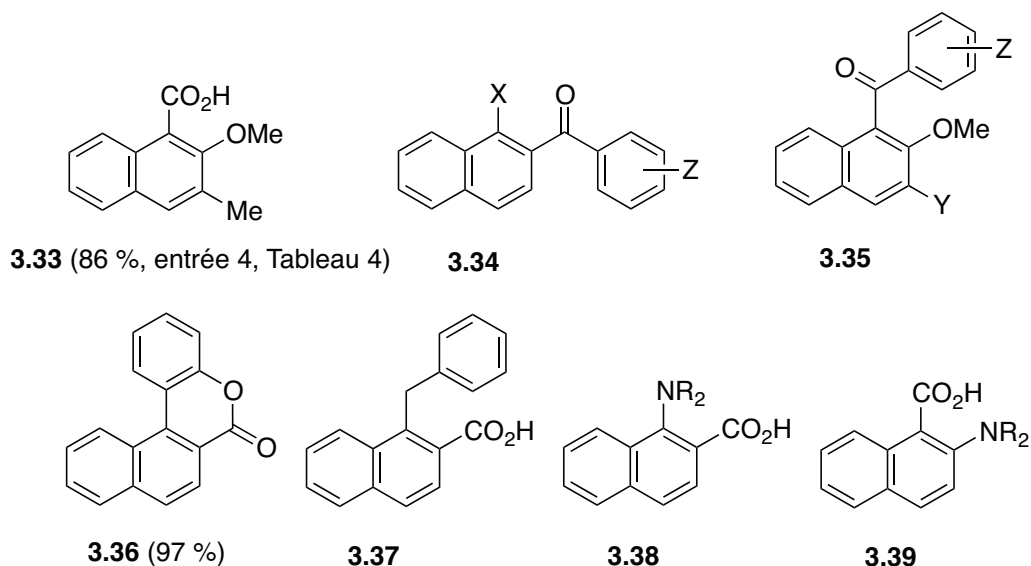
Tableau 4. Réactions des phényllithiens et des réactifs de Grignard^a

| Entrée | cpd | RM (2-4 équiv) | R | Rdt (%) |
|--------|------|---|--|--------------|
| 1 | 3.25 | PhLi, -30 °C | Ph- | 75 [3.30f] |
| 2 | 3.27 | PhLi, -30 °C | Ph- | 80 [3.30f] |
| 3 | 3.27 | PhMgBr, 0 °C | Ph- | 84 [3.30f] |
| 4 | 3.28 | 1) PhLi, -30 °C. 2) MeI ^c | Ph- | 86 [3.33] |
| 5 | 3.28 | PhMgBr, Δ ^b | Ph- | 67 [3.31f] |
| 6 | 3.29 | PhMgBr, Δ | Ph- | 81 [3.32f] |
| 7 | 3.25 | 2-MeOC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 53 [3.30g] |
| 8 | 3.27 | 2-MeOC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 20 [3.30g] |
| 9 | 3.25 | 2-MeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 60 [3.30g] |
| 10 | 3.27 | 2-MeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 64 [3.30g] |
| 11 | 3.25 | 2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeC ₆ H ₄ - | 85 [3.30h] |
| 12 | 3.27 | 2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeC ₆ H ₄ - | 84 [3.30h] |
| 13 | 3.27 | 2-MeC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2-MeC ₆ H ₄ - | 81 [3.30h] |
| 14 | 3.27 | 4-MeOC ₆ H ₄ MgBr, rt | 4-MeOC ₆ H ₄ - | 83 [3.30i] |
| 15 | 3.27 | 2,5-diMeC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2,5-diMeC ₆ H ₄ - | 72 [3.30j] |
| 16 | 3.29 |  , Δ |  | 70 [3.32k] |
| 17 | 3.25 | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ Li, Δ | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ - | 37 ° [3.30l] |
| 18 | 3.25 | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ - | 13 [3.30l] |
| 19 | 3.27 | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ - | 29 [3.30l] |

⁸⁵ Résultat obtenu par Thi Thanh Hà Dao, stage de recherche de master 2 (2011), Université d'Angers, Laboratoire SONAS, Faculté de Pharmacie.

^a Voir partie expérimentale. Les rendements sont purifiés (chromatographie sur gel de silice). ^b Reflux du THF. ^c Rendement RMN.

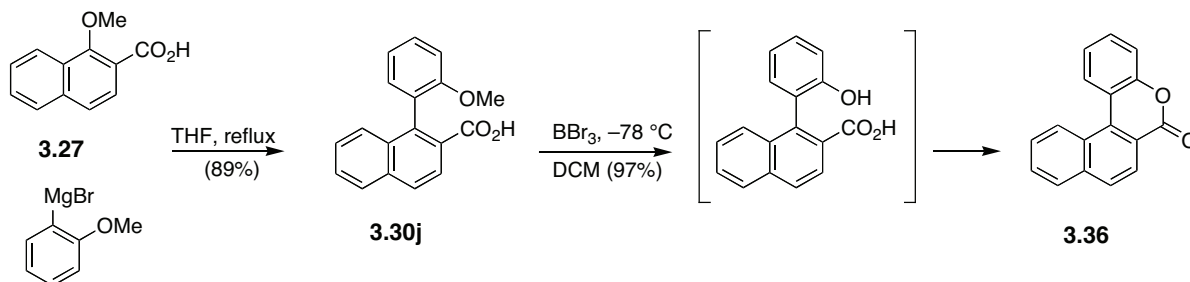
Figure 13. Acides naphthoïques substitués 3.33, 3.37-3.39, cétones 3.34 et 3.35, chroménone 3.36



Il est intéressant de noter que dans les exemples où les aryllithiens donnent des rendements moyens-faibles en produits de couplage, les réactifs de Grignard sont beaucoup plus efficaces (comparer les entrées 7 et 8 avec les entrées 9 et 10). Le *o*-tolyllithium, le bromure de *o*-tolylmagnésium, le bromure de (4-méthoxyphényl)magnésium, le bromure de (2,5-diméthylphényl)magnésium et le bromure de benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmagnésium déplacent facilement le groupe fluoro/méthoxy en ortho du groupe CO₂M pour donner **3.30h-j** et **3.32k** (entrées 11-16) alors que la réaction du bromure de (2,6-diméthoxyphényl)magnésium est moins efficace sans doute en raison de l'encombrement stérique causé par les deux groupes ortho-méthoxy (entrées 17-19). Au dessus de 0 °C, les seuls autres produits formés en quantité sont les cétones **3.34** et **3.35**^{69a} qui sont facilement séparées par chromatographie sur colonne. Le phénylnaphtalène **3.30g** est un produit particulièrement intéressant. La déprotection du groupe méthoxy suivie d'une cyclisation est réalisée par BBr₃ pour donner la 6*H*-naphtho[2,1-*c*]chromén-6-one (**3.36**) qui est isolée avec

un rendement de 97 % (Figure 13). Cette lactone est extrêmement utile pour la préparation de composés atropoisomères optiquement actifs après ouverture énantiosélective du cycle lactone selon la technique mise au point par Bringmann.⁸⁶ HBr généré in situ catalyse vraisemblablement la lactonisation.

Schéma 43. Préparation de la 6*H*-naphtho[2,1-*c*]chromén-6-one (3.36)

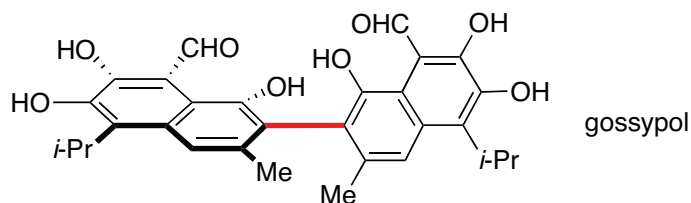


8- Réactions des 1- et 2-naphtyllithiens et des réactifs de Grignard

Le 1,1'-binaphtalène **3.30m** peut être préparé à partir du 1-naphtyllithium et du bromure de 1-naphtylmagnésium (entrées 1-3, Tableau 5). Le bromure de 2-naphtylmagnésium réagit efficacement avec **3.28** pour donner le 2,2'-binaphtalène **3.31n** (entrée 4), structure que l'on retrouve par exemple dans le gossypol.⁸⁷ La réaction du bromure de 2-méthoxy-1-

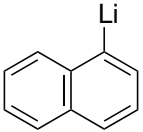
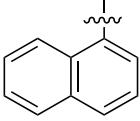
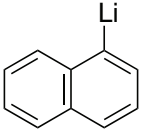
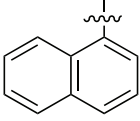
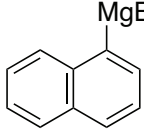
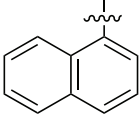
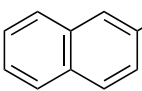
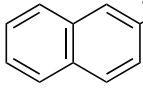
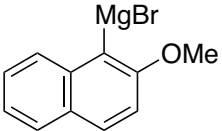
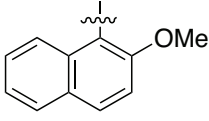
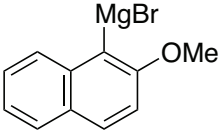
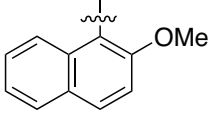
⁸⁶ (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R. M.; Schreiber, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2225. (b) Bringmann, G.; Menche, D.; Kraus, J.; Mühlbacher, J.; Peters, K.; Peters, E. M.; Brun, R.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595. (c) Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Kraus, J.; Wuzik, A.; Schulz, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2517. (d) Bringmann, G.; Wuzik, A.; Breuning, M.; Henschel, P.; Peters, K.; Peters, E. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3025.

⁸⁷ Le, T. T.; Chau, N. T. T.; Nguyen, T. T.; Brien, J.; Thai, T. T.; Nourry, A.; Castanet, A.-C.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 601.



naphtylmagnésium avec **3.25** conduisant **3.30o** s'effectue avec un rendement faible (22 %, entrée 5). Ce résultats n'est pas surprenant compte tenu de la présence de substituants ortho substitués présent dans **3.30o**. La réaction marche mieux lorsque le méthoxy est groupe partant (40 %, entrée 6).

Tableau 5. Réactions des 1- et 2-naphtyllithiens et réactifs de Grignard

| Entrées | cpd | RM (2-4 équiv) | R | Rdt (%) ^a |
|---------|-------------|---|--|------------------------|
| 1 | 3.25 |  , -30 °C |  | 87 [3.30m] |
| 2 | 3.27 |  , -30 °C |  | 91 [3.30m] |
| 3 | 3.27 |  , Δ ^b |  | 70 [3.30m] |
| 4 | 3.28 |  , Δ |  | 94 [3.31n] |
| 5 | 3.25 |  , Δ |  | 22 [3.30o] |
| 6 | 3.27 |  , Δ |  | 40 [3.30o] |

^a Voir partie expérimentale. Les rendements sont purifiés par chromatographie sur colonne. ^b Reflux du THF.

D'autres dérivés métalliques présentent une réactivité intéressante. Ainsi, la réaction de PhCH₂MgBr avec **3.25** et **3.27** donne l'acide 1-benzyl-2-naphtoïque **3.37** avec des rendements

de 75 % et 85 %, respectivement, alors que les lithioamines déplacent également le groupe méthoxy, conduisant aux acides anthraniliques **3.38** et **3.39**.⁸⁸

9- Mécanisme

Dans la littérature, il est admis que le déplacement S_NAr de F/OMe par les organométalliques polaires fait intervenir initialement une complexation du métal par F/OMe et par le groupe activant qui précède une addition 1,4.^{7,89,90} Si on admet que la transformation S_NArAB s'effectue selon une addition/élimination,^{91,92} alors le complexe σ **B** permet au carboxylate de s'orienter selon une géométrie coplanaire avec le cycle naphthalénique alors que le métal (Li^+ ou Mg^{2+}) forme un complexe stable avec le groupe F/OMe (Complex-induced proximity effect, "effet CIPE")⁹³ (Figure 14) similaire à celui proposé dans le cas des réactions d'ortho-lithiation des acides benzoïques. On peut considérer que l'état de transition conduisant à **B** est formé à partir de **A**, avec un groupe R qui entre en réaction perpendiculairement au cycle aromatique (au nuage π). Cela est compatible avec l'absence de gêne stérique observée lors de l'addition de groupements encombrants tels que *t*-Bu.

⁸⁸ Belaud-Rotureau, M.; Le, T. T.; Phan, T. H. T.; Nguyen, T. H.; Aissaoui, R.; Gohier, F.; Derdour, A.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2406.

⁸⁹ *Nucleophilic Aromatic Substitution* Crampton, M. R. in *Organic Reaction Mechanisms*, Knipe, A. C. Ed., John Wiley & Sons, 2008, pp. 189-198.

⁹⁰ (a) Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5409. (b) Carini, D. J. et al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2525.

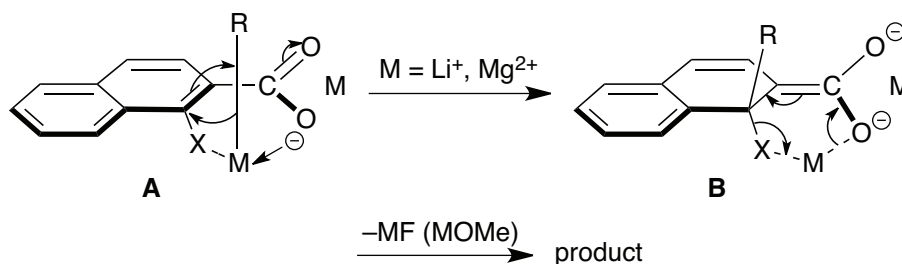
⁹¹ Un accès régiosélectif aux 1,2-dihydronaphtalènes 1,1,2- et 1,2,2-trisubstitués faisant intervenir l'addition conjuguée d'organolithiens à des acides 1- et 2-naphthoïques suivi par un piégeage par divers électrophiles: ref⁵⁴.

⁹² Un mécanisme de type S_RN_1 semble peu plausible dans la mesure où l'addition de pièges à radicaux (tétraphénylhydrazine ou dimère du 2-méthyl-2-nitrosopropane) à un mélange d'acide 2-fluorobenzoïque et $LiNEt_2$ conduit seulement à une faible réduction du produit de réaction. Voir réf⁸⁸.

⁹³ Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

Comprendre les facteurs qui gouvernent la régiosélectivité est essentiel pour des développements futurs de cette nouvelle réaction.⁹⁴ La sélectivité 1,2-(formation de cétones) vs 1,4-(addition conjuguée) est dépendante de l'organométallique utilisé.^{95,96} Il semble clair que la valeur du coefficient de l'orbitale la plus basse vacante (BV) pourrait être un des facteurs gouvernant la régiosélectivité de la réaction.⁹⁴

Figure 14. Mécanisme de la réaction S_NArAB



10- Conclusion

Ces travaux sont poursuivis pour déterminer le "scope et limitations" de cette nouvelle réaction de substitution dont les développements en série chirale sont prometteurs.⁹⁷

⁹⁴ Tomioka, K.; Shioya, Y.; Nagaoka, Y.; Yamada, K.-i. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7051.

⁹⁵ Meyers, A. I.; Brown, J. D.; Laucher, D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5279.

⁹⁶ Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14.

⁹⁷ (a) Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Nourry, A.; Belaud-Rotureau, M. WO2011101604A1 (2011). (b) Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Belaud-Rotureau, M. WO2011101599A1 (2011).

Chapitre 4 — Partie expérimentale

A- Instrumentation

^1H 200 MHz, ^1H 400 MHz, ^{13}C 50 MHz, ^{13}C 100 MHz and ^{19}F 376 MHz NMR spectra were recorded on a Bruker AC-400 spectrometer or a Bruker DPX 200 spectrometer. IR spectra were recorded neat or as thin films using a Nicolet Avatar 370 DTGS FT-IR spectrometer. High resolution mass spectra were determined on a Varian Mat 311 spectrometer. Melting points were measured on Büchi a Melting Point B-540 apparatus and are uncorrected. Elemental analyses were performed by the *Service de Microanalyse*, CNRS ICSN, Gif-sur-Yvette.

B- Materials

All experiments were carried out under argon with anhydrous solvents in dried glassware, using syringe-septum cap techniques. THF was purchased from Aldrich and dried using the drying station GT S100 (Glass Technology). *n*-Butyllithium, *s*-butyllithium, *t*-butyllithium, phenyllithium were purchased from Acros Chemicals and Aldrich Chemical Company as solutions in cyclohexane, pentane or dibutyl ether, and were titrated periodically against *N*-benzylbenzamide.⁸¹ Ethylmagnesium bromide and vinylmagnesium bromide were purchased as solutions in diethyl ether or THF from Aldrich Chemical Company and were titrated before use against salicylaldehyde phenylhydrazone.⁹⁸ Flash column chromatography was carried out using Merck Kieselgel 60 silica gel (particle size: 32-63). Analytical TLC was performed using Merck precoated silica gel 60 F-254 sheets.

⁹⁸ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755.

C- Preparation of Grignard and Aryllithium Reagents

Grignard reagents were prepared according to standard working practice.⁹⁹ For the preparation of aryllithiums, the following procedure was followed: *t*-BuLi (1 equiv) was added dropwise to a solution of aryl bromide (1 equiv) in dry THF (1 mL/mmol of aryl bromide) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min before use.

D- Preparation of naphthoic acids 3.25, 3.27-3.29

The requisite 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) and 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) were prepared by lithiation of 1-fluoronaphthalene using *s*-BuLi in THF at -75 °C followed by quench with CO₂⁷⁵ and by metalation of 1-methoxynaphthalene with *n*-BuLi/*t*-BuOK followed by carboxylation.⁷⁷ 2-Methoxy-1-naphthoic acid (**3.28**) and 2,3-dimethoxy-1-naphthoic acid (**3.29**) were synthesized from 2-methoxynaphthalene and 2,3-dimethoxynaphthalene, respectively, by bromination followed by Br-Li permutation and CO₂ quench.^{79,100}

D- Preparation of Substituted Naphthoic Acids 3.30-3.33,3.37 and Naphthochromenone 3.36

1-*n*-Butyl-2-naphthoic acid (3.30a) — general procedures

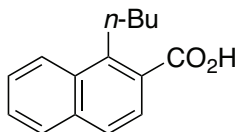


Tableau 3, **entries 1 and 4 (3.25, 3.27 + *n*-BuLi)**. To a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) in

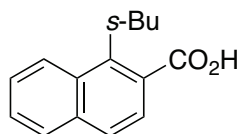
⁹⁹ (a) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*; Wiley: Chichester, 2nd Edition, 2002. (b) See also: *The chemistry of Organomagnesium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I. Eds, John Wiley & Sons, 2008.

¹⁰⁰ Thi Thanh Hà Dao, rapport de recherche de master 2, Université d'Angers, Faculté de pharmacie, 2011.

THF (20 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (1.1 M in hexane, 6.0 mL, 6.6 mmol). After 2 h stirring at this temperature, the reaction mixture was quenched with water (20 mL) and allowed to warm up to rt. The aqueous layer was acidified to pH 1 (2 M HCl) and extracted with ethylacetate ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Recrystallization (*n*-hexane/ethylacetate 9:1) afforded 1-*n*-butyl-2-naphthoic acid (**3.30a**) as a white solid (600 mg, 87% from **3.25**; 590 mg, 86% from **3.27**). Mp $98\text{--}99\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit.¹⁰¹ $97.0\text{--}97.7\text{ }^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.5 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.9, 144.2, 135.7, 132.3, 128.8, 127.7, 126.7 (2), 126.4, 125.9, 125.6, 33.8, 29.3, 23.4, 14.0. IR (KBr, cm^{-1}): 1736, 1685, 1235, 1221, 1168, 1136, 1028, 937, 1069, 982, 768. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 228.1150, found: 228.1159. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 78.92; H, 7.06, found: C, 78.75; H, 6.99.

Tableau 3, entry 9 (**3.25** + *n*-BuMgBr). To a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (570 mg, 3.0 mmol) in THF (20 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuMgBr (1.0 M in THF, 6.6 mL, 6.6 mmol). The mixture was stirred for 2 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and quenched with water (20 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was then allowed to warm to rt, acidified with 2 M HCl (pH 1) and extracted with ethylacetate ($3 \times 50\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Recrystallization (*n*-hexane/ethylacetate 9:1) afforded 1-*n*-butyl-2-naphthoic acid (**3.30a**) (560 mg, 81%).

1-*sec*-Butyl-2-naphthoic acid (**3.30b**)



¹⁰¹ Huisgen, R.; Zirngibl, L. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1438.

Tableau 3, **entries 2 and 5 (3.25, 3.27 + *s*-BuLi)**. According to the general procedure, 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) were allowed to react with *s*-BuLi (1.3 M in hexane, 5.1 mL, 6.6 mmol). Stirring was maintained at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) gave 1-*sec*-butyl-2-naphthoic acid (**3.30b**) as a white solid (590 mg, 86% from **3.25**, 630 mg, 92% from **3.27**). Mp $113\text{-}114\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit.¹⁰² $117\text{-}118\text{ }^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.7 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.9 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.8, 144.5, 135.6, 131.8, 129.2 (2), 127.0, 126.9, 125.8, 125.4, 38.5, 29.8, 20.6, 13.4. IR (KBr, cm^{-1}): 2963, 1682, 1279, 1170, 886, 767. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 228.1150, found: 228.1153.

1-*tert*-Butyl-2-naphthoic acid (3.30c)

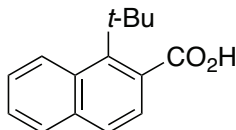


Tableau 3, **entries 3 and 6 (3.25, 3.27 + *t*-BuLi)**. According to the general procedure, 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 3.9 mL, 6.6 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Stirring was maintained at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Standard workup and recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded 1-*tert*-butyl-2-naphthoic acid (**3.30c**) as a white solid (630 mg, 92% from **3.25**, 600 mg, 87% from **3.27**). Mp $138\text{-}140\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.5 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 1.76 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 179.9, 143.7, 135.3, 132.3, 130.2, 129.4, 128.3, 127.4, 125.9, 125.0, 124.8, 38.1, 32.7 (3). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 1684, 1415, 1037, 938, 774. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 228.1150, found: 228.1163.

¹⁰² Mortier, J.; Vaultier, M.; Plunian, B.; Sinbandhit, S. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 98.

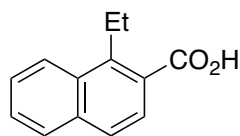
1-Ethyl-2-naphthoic acid (3.30d)

Tableau 3, **entry 10 (3.27 + EtMgBr)**. According to the general procedure, 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) was treated with ethyl magnesium bromide (1.1 M in ether, 6.0 mL, 6.6 mmol). Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded 1-ethyl-2-naphthoic acid (**3.30d**) as a white solid (560 mg, 93%). Mp 147-149 °C (lit.¹⁰³ 150 °C). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ: 11.71 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ: 170.0, 143.7, 136.0, 132.6, 129.5, 128.5, 128.0, 127.5, 127.1, 127.0, 125.9, 23.0, 16.1. IR (KBr, cm⁻¹): 3000, 1629, 1450, 1244, 869, 793. HRMS calcd for C₁₃H₁₂O₂ ([M]⁺): 200.0837, found: 200.0843.

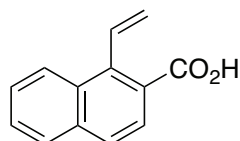
1-Vinyl-2-naphthoic acid (3.30e)

Tableau 3, **entry 11 (3.27 + H₂C=CHMgBr)**. According to the general procedure, vinyl magnesium bromide (0.75 M in THF, 8.8 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) at rt. The mixture was then refluxed for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ether 1:3) afforded 1-vinyl-2-naphthoic acid (**3.30e**) as a white solid (505 mg, 85%). Mp 144-146 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 1.8 Hz,

¹⁰³ Gabard, J.; Dvolaitzky, M.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 27.

1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.8, 141.1, 135.7, 134.3, 131.6, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 126.5, 125.9, 125.1, 120.8. IR (ATR, cm^{-1}): 2798, 2510, 1687, 1558, 1459, 1409, 1277, 1248, 1165, 914, 831, 794, 756. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 198.0681, found: 198.0680.

1-Phenyl-2-naphthoic acid (3.30f)

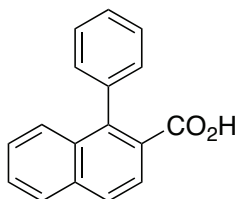


Tableau 4, entries 1 and 2 (3.25, 3.27 + PhLi). According to the general procedure, phenyllithium (1.0 M in dibutylether, 6.6 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (3.25) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (3.27) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Stirring was maintained at this temperature for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (*n*-hexane/ethylacetate 1:3) afforded 1-phenyl-2-naphthoic acid (3.30f) as a pale yellow solid (560 mg, 75% from 3.25, 597 mg, 80% from 3.27). Mp 145-147 $^\circ\text{C}$ (lit.¹⁰⁴ 147-148.5 $^\circ\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.1 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.5, 142.8, 138.7, 135.3, 132.8, 129.6 (2), 128.1, 128.0 (2), 127.9 (2), 127.8, 127.5, 126.7 (2), 125.9. IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 1692, 1408, 1284, 873, 757. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 248.0837, found: 248.0869. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 82.24; H, 4.87, found: C, 82.03; H, 4.85.

Tableau 4, entry 3 (3.27 + PhMgBr). According to the general procedure, phenylmagnesium bromide (2.16 M in THF, 3.1 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (3.27) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at $0\text{ }^\circ\text{C}$. Stirring was maintained this temperature for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (*n*-

¹⁰⁴ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *Synthesis* **1983**, 105.

hexane/ethylacetate 1:3) gave 1-phenyl-2-naphthoic acid (**3.30f**) as a pale yellow solid (630 mg, 84%).

1-(2-Methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (3.30g)

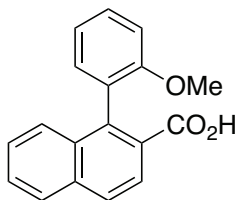


Tableau 4, **entries 7 and 8 (3.25, 3.27 + 2-MeOC₆H₄Li)**. According to the general procedure, (2-methoxyphenyl)lithium (8.0 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (380 mg, 2.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 30:70 \rightarrow 0:1 and DCM/ethylacetate 95:5 \rightarrow 0:1) afforded 1-(2-methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30g**) as a white solid (293 mg, 53% from **3.25**; 109 mg, 20% from **3.27**). Mp 182-184 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.00-7.94 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 3.60 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ : 169.0, 158.3, 139.3, 135.8, 133.6, 131.7, 129.8 (2), 129.0, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.3, 126.8, 121.0, 111.9, 55.8. IR (ATR, cm^{-1}): 2835, 1687, 1492, 1284, 910, 787, 756. HRMS calcd for C₁₈H₁₄O₃ ([M]⁺): 278.0943, found: 278.0956.

Tableau 4, **entries 9 and 10 (3.25, 3.27 + 2-MeOC₆H₄MgBr)**. According to the general procedure, (2-methoxyphenyl)magnesium bromide (1.18 M in THF, 3.7 mL, 4.4 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (380 mg, 2.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at rt. Reflux was maintained at rt for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95:5 \rightarrow 0:1) afforded 1-(2-methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30g**) as a white solid (333 mg, 60% from **3.25**; 354 mg, 64% from **3.27**).

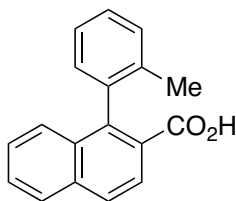
1-(2-Methylphenyl)-2-naphthoic acid (3.30h)

Tableau 4, **entries 11 and 12 (3.25, 3.27 + 2-MeC₆H₄Li)**. According to the general procedure, *o*-tolyllithium (4.4 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (380 mg, 2.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was then stirred at this temperature for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM: 20:80 \rightarrow 0:1 then DCM/ethylacetate 1:0 \rightarrow 1:1) afforded 1-(2-methylphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30h**) as a white solid (446 mg, 85% from **3.25**, 437 mg, 84% from **3.27**). Mp $136\text{--}138\text{ }^{\circ}\text{C}$. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 10.90 (br, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 1.92 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 173.0, 142.8, 138.4, 136.7, 135.4, 132.6, 129.7, 129.3, 128.1, 127.8, 127.7, 126.9, 126.4, 126.2, 125.6, 20.0. IR (KBr, cm⁻¹): 2859, 1693, 1464, 1253, 942, 770, 755. HRMS calcd for C₁₈H₁₄O₂ ([M]⁺): 262.0994, found: 262.0997.

Tableau 4, **entry 13 (3.27 + 2-MeC₆H₄MgBr)**. According to the general procedure, 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with *o*-tolylmagnesium bromide (0.66 M in THF, 10.0 mL, 6.6 mmol). The reaction mixture was refluxed for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane) afforded 1-(2-methylxyphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30h**) as a white solid (640 mg, 81%).

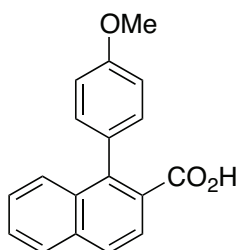
1-(4-Methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (3.30i)

Tableau 4, **entry 14 (3.27 + 4-MeOC₆H₄MgBr)**. According to the general procedure, 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with (4-methoxyphenyl)magnesium bromide (0.85 *M* in THF, 7.8 mL, 6.6 mmol) for 2 h at rt. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1 → 0:1) afforded 1-(4-methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30i**) as a white solid (691 mg, 83%). Mp 177.5-180.0 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 173.5, 159.1, 142.4, 135.2, 133.1, 130.8 (2), 130.7, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.0, 126.7, 125.9, 113.6 (2), 55.3. IR (ATR, cm⁻¹): 1698, 1675, 1504, 1463, 1329, 1285, 1238, 1175, 1034, 827, 769. HRMS calcd for C₁₈H₁₄O₃ ([M]⁺): 278.0943, found: 278.0940.

1-(2,5-Dimethylphenyl)-2-naphthoic acid (3.30j)

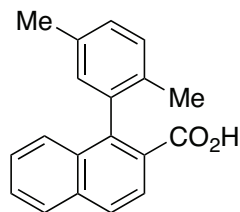


Tableau 4, **entry 15 (3.27 + 2,5-diMeC₆H₄MgBr)**. According to the general procedure, (2,5-dimethylphenyl)magnesium bromide (0.50 *M* in THF, 13.2 mL, 6.6 mmol) was allowed to react with 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at rt. The reaction mixture was refluxed for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane) afforded 1-(2,5-dimethylphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30j**) as a white solid (600 mg, 72%). Mp 165- °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.8, 142.9, 138.1, 135.3, 134.8, 133.6, 132.5, 129.9, 129.5, 128.5, 128.0, 127.9, 127.6, 126.8, 126.3, 126.1, 21.0, 19.4. IR (KBr, cm⁻¹): 2916, 1673, 1410, 1279, 913, 771, 758. HRMS calcd for C₁₉H₁₇O₂ ([M+H]⁺): 277.1229, found: 277.1234.

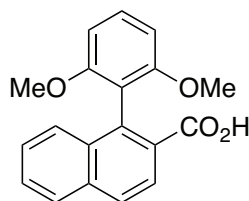
1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2-naphthoic acid (3.30l)

Tableau 4, **entries 18 and 19 (3.25, 3.27 + 2,6-diMeOC₆H₃MgBr)**. According to the general procedure, (2,6-dimethoxyphenyl)magnesium bromide (0.43 M in THF, 5.1 mL, 2.2 mmol) was added dropwise at rt to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (190 mg, 1.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (202 mg, 1.0 mmol) in THF. After 2 h refluxing, standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1 → 0:1) gave 1-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30l**) as a pale yellow solid (40 mg, 13% from **3.25**, 90 mg, 29% from **3.27**). Mp 242-244 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.58-7.33 (m, 4H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.5, 157.4 (2), 134.5, 134.3, 132.1, 129.5, 129.1, 127.9, 127.1, 127.0, 126.6, 126.4, 126.0, 115.8, 104.2 (2), 55.5 (2). IR (ATR, cm⁻¹): 2940, 1665, 1587, 1470, 1430, 1286, 1248, 1105, 910, 759, 724. HRMS calcd for C₁₉H₁₆O₄ ([M]⁺): 308.1049, found: 308.1064.

Tableau 4, **entry 17 (3.25 + 2,6-diMeOC₆H₄Li)**. According to the general procedure, (2,6-dimethoxyphenyl)lithium (2.2 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (190 mg, 1.0 mmol) in THF at rt. Refluxing was maintained for 16 h. Usual workup gave 1-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-naphthoic acid **3.30l** (37% NMR yield).

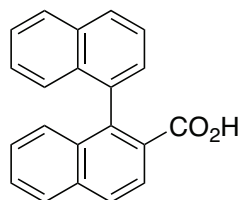
[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (3.30m)

Tableau 5, **entries 1 and 2 (3.25, 3.27 + 1-naphthyllithium)**. According to the general procedure, naphthalen-1-yllithium (4.4 mmol) was allowed to react with 1-fluoro-2-naphthoic

acid (**3.25**) (380 mg, 2.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h for **3.25** and for 16 h for **3.25**. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95:5 \rightarrow 0:1) afforded 1-naphthyl-2-naphthoic acid (**3.30m**) as a white solid (516 mg, 87% from **3.25**, 544 mg, 91% from **3.27**). Mp 180-182 $^{\circ}\text{C}$. (lit.¹⁰⁵ 177-184 $^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 4H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 141.4, 136.6, 135.2, 133.3, 133.2, 132.9, 128.3, 128.2 (2), 128.0 (2), 127.9, 127.3, 127.0, 126.8, 126.2, 126.1, 126.0, 125.7, 125.3. IR (ATR, cm^{-1}): 2922, 1691, 1461, 1251, 913, 795, 768. HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 299.1072, found: 299.1077.

Tableau 5, entry 3 (**3.27** + naphthalen-1-ylmagnesium bromide). According to the general procedure, naphthalen-1-ylmagnesium bromide (0.66 M in THF, 10.0 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was then refluxed for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 3:2) afforded 1-naphthyl-2-naphthoic acid (**3.30m**) as a white solid (630 mg, 70%).

2'-Methoxy-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (**3.30o**)

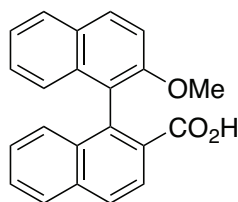


Tableau 5, entry 6 (**3.27** + (2-methoxynaphthalen-1-yl)magnesium bromide). According to the general procedure, (2-methoxynaphthalen-1-yl)magnesium bromide (0.25 M in THF, 17.5 mL, 4.4 mmol) was added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at rt. The mixture was then refluxed for 2 h. Standard

¹⁰⁵ Shindo, M.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 752.

workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1 → 0:1) afforded 1-(2-methoxynaphthyl)-2-naphthoic acid (**3.30o**) as a white solid (265 mg, 40%). Mp 258-261 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 7.17 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.2, 153.9, 135.7, 134.5, 133.3, 132.3, 130.1, 129.3, 128.5, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 126.8, 126.7, 126.3, 126.1, 124.3, 123.2, 121.2, 113.9, 56.1. IR (ATR, cm⁻¹): 1688, 1669, 1464, 1248, 1082, 1053, 913, 797, 765, 756, 737. HRMS calcd for C₂₂H₂₀NO₃ ([M+NH₄]⁺): 346.1443, found: 346.1425.

2-*sec*-Butyl-1-naphthoic acid (**3.31b**)

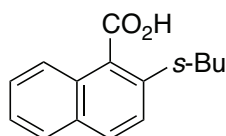


Tableau 3, entry 7 (**3.28** + *s*-BuLi). According to the general procedure, 2-methoxy-1-naphthoic acid (**3.28**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with *s*-BuLi (0.90 *M* in hexane, 7.3 mL, 6.6 mmol) at -78 °C. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded 2-*sec*-butyl-1-naphthoic acid (**3.31b**) as a white solid (650 mg, 95%). Mp 168-170 °C (lit.¹⁰² 166-168 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *d*: 11.93 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *d*: 176.1, 142.5, 131.8, 130.4, 129.5, 129.1, 128.1, 127.2, 125.8, 124.8, 123.5, 35.1, 30.7, 22.1, 12.3. IR (KBr, cm⁻¹): 2850, 1695, 1400, 1253, 900, 780, 751. HRMS calcd for C₁₅H₁₆O₂ ([M]⁺): 228.1150, found: 228.1170. Anal. calcd for C₁₅H₁₆O₂: C, 78.92; H, 7.06, found: C, 78.67; H, 7.14.

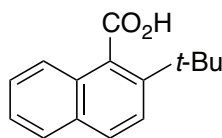
2-*tert*-Butyl-1-naphthoic acid (3.31c)

Tableau 3, **entry 8 (3.28 + *t*-BuLi)**. According to the general procedure, 2-methoxy-1-naphthoic acid (**3.28**) (606 mg, 3.0 mmol) was reacted with *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 3.9 mL, 6.6 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded 2-*tert*-butyl-1-naphthoic acid (**3.31c**) as a white solid (600 mg, 87%). Mp $120\text{-}123\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.75 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 1.60 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.8, 144.0, 131.4, 130.0, 129.5, 128.1, 127.9, 127.2, 126.1, 125.6, 124.6, 36.8, 31.8 (3). IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 1685, 1464, 1103, 933, 770, 741. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$): 228.1150, found: 228.1166. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 78.92; H, 7.06, found: C, 78.73; H, 6.99.

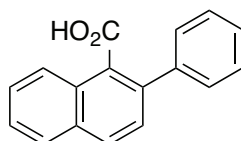
2-Phenyl-1-naphthoic acid (3.31f)

Tableau 4, **entry 5 (3.28 + PhMgBr)**. According to the general procedure, 2-methoxy-1-naphthoic acid (**3.28**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with phenyl magnesium bromide (0.20 M in THF, 33 mL, 6.6 mmol). The reaction mixture was then refluxed for 2 h. Standard workup followed recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded 2-phenyl-1-naphthoic acid (**3.31f**) as a white solid (540 mg, 67%). Mp $118\text{-}120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit¹⁰⁶, $114\text{ }^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.28 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (t, $J = 9.3\text{ Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 175.2, 141.4, 138.8, 132.4, 131.9, 129.8, 128.0 (2), 127.7 (2), 126.6, 126.3, 125.6. IR (ATR, cm^{-1}):

¹⁰⁶ Rao, R. A.; Rao, R. R. *Ind. J. Chem.* **1967**, *5*, 610.

3049, 1693, 1463, 1333, 861, 759. HRMS m/z calc. for $C_{17}H_{13}O_2$ ($[M+H]^+$): 249.0916, found: 249.0940.

[2,2'-binaphthalene]-1-carboxylic acid (3.31n)

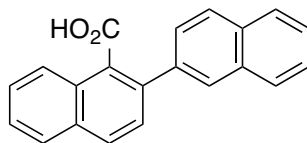


Tableau 5, **entry 4 (3.28 + 2-naphthylmagnesium bromide)**. According to the general procedure, naphthalen-2-ylmagnesium bromide (0.94 *M* in THF, 7.5 mL, 7 mmol) was added dropwise to a solution of 2-methoxy-1-naphthoic acid (**3.28**) (602 mg, 3.0 mmol) in THF. The reaction mixture was refluxed for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 1:0 → 0:1) afforded 2-naphthyl-1-naphthoic acid (**3.31n**) as a white solid (720 mg, 94%). Mp 178-179 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.11-7.95 (m, 7H), 7.75-7.54 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 170.6, 139.3, 137.7, 134.3, 133.7, 133.3, 132.4, 130.6, 130.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6 (2), 128.5, 128.3, 127.8, 127.3 (2), 127.2, 126.1. IR (ATR, cm^{-1}): 2925, 1681, 1415, 1249, 809, 747. HRMS calcd for $C_{21}H_{15}O_2$ ($[M+H]^+$): 299.1072, found: 299.1068.

3-Methoxy-2-phenyl-1-naphthoic acid (3.32f)

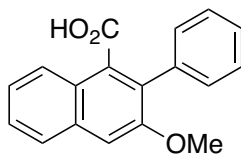


Tableau 4, **entry 6 (3.29 + PhMgBr)**. According to the general procedure, 2,3-dimethoxy-1-naphthoic acid (**3.29**) (150 mg, 0.64 mmol) in THF (4.5 mL) was treated with phenyl magnesium bromide (3 *M* in THF, 0.47 mL, 1.41 mmol) at rt for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (DCM/MeOH/AcOH 10:0.2:0.05) afforded 3-methoxy-2-phenyl-1-naphthoic acid (**3.32f**) as a beige solid (145 mg, 81%). mp 196-197 °C. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.5, 154.6, 135.8, 134.0,

131.9, 131.1, 129.9, 127.8, 127.7, 126.8, 125.0, 124.9, 107.8, 107.7, 55.9. IR (KBr, cm^{-1}): 3449, 3025, 1692, 1412, 1248, 1058, 699. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 279.1021, found: 279.1021.

3-Methoxy-2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-1-naphthoic acid (3.32k)¹⁰⁰

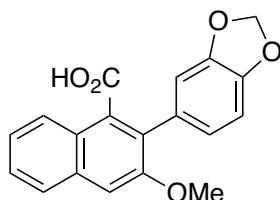


Tableau 4, entry 16 (**3.29** + **3,4-(OCH₂O)C₆H₄MgBr**). According to the general procedure, 2,3-dimethoxy-1-naphthoic acid (**3.29**) (155 mg, 0.67 mmol) in THF (4.5 mL) was allowed to react with benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmagnesium bromide (0.37 *M* in THF, 4 mL, 2.2 eq) at rt for 2 h. Standard workup and chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 10:0.2:0.05) afforded 3-methoxy-2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-1-naphthoic acid (**3.32k**) as a beige solid (150 mg, 70%). Mp 227-229 °C. ¹H NMR (270 MHz, CDCl_3) *d*: 7.90 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (bs, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) *d*: 171.0, 154.7, 147.4, 147.3, 134.0, 131.9, 130.7, 129.4, 126.8, 125.0, 124.9, 123.5, 110.8, 108.0, 107.8, 101.1, 56.0. IR (KBr, cm^{-1}): 3447, 2902, 1691, 1459, 1251, 1039. HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 323.0919, found: 323.0911.

2-Methoxy-3-methyl-1-naphthoic acid (3.33)

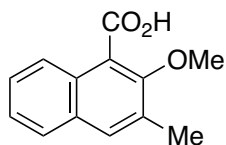
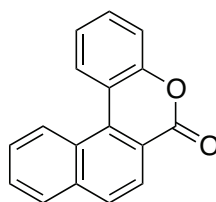


Tableau 4, entry 4 (**3** + **PhLi/MeI**). According to the general procedure with 2-methoxy-1-naphthoic acid (**3.28**) (606 mg, 3.0 mmol) and phenyllithium (1.80 *M* in dibutylether, 3.7 mL, 6.6 mmol) in THF at -30 °C. Stirring was maintained at at -30 °C for 2 h after which iodomethane (1.0 mL, 16.1 mmol) was added. Stirring was then maintained

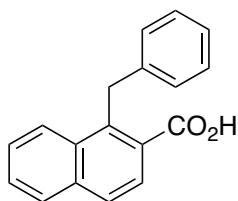
for 30 min. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) gave 2-methoxy-3-methyl-1-naphthoic acid (**3.33**) as a yellow solid (897 mg, 86%). Mp 84-86 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.50 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.9, 155.7, 132.8, 130.9, 130.7, 129.8, 127.5, 126.9, 125.6, 124.5, 121.6, 62.3, 16.7. IR (ATR, cm^{-1}): 2948, 1689, 1448, 1244, 884, 748, 458. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$): 216.0786; found: 216.0788. Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 72.21; H, 5.59, found: C, 72.32; H, 5.63.

6H-Naphtho[2,1-c]chromen-6-one (3.36).



To a solution of 1-(2-methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (**3.30g**) (838 mg, 3.01 mmol) in dry DCM (30 mL) at -78 °C was added dropwise tribromoborane (1.0 M in DCM, 9.0 mL, 9.03 mmol). The reaction mixture was successively stirred overnight at -78 °C then 1 h at rt, quenched with water (30 mL) and extracted with DCM (3×40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. Chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1 \rightarrow 6:4) afforded 6H-naphtho[2,1-c]chromen-6-one (**3.36**) as a pink solid (722 mg, 97%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 8.89 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.56-7.37 (m, 3H).¹⁰⁷ ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 161.5, 151.4, 136.9, 134.1, 130.0, 129.5, 129.1, 128.9, 128.1, 127.8, 127.5, 127.0, 124.3, 124.1, 119.9, 118.6, 117.8. IR (ATR, cm^{-1}): 2924, 1721, 1596, 1465, 1287, 1244, 1217, 1086, 748. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 247.0759, found: 247.0752.

¹⁰⁷ Vishnumurthy, K.; Makriyannis, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 664.

1-Benzyl-2-naphthoic acid (3.37)

According to the general procedure, 1-fluoro-2-naphthoic acid (**3.25**) (285 mg, 1.5 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**3.27**) (324 mg, 1.5 mmol) was allowed to react with benzylmagnesium bromide (0.54 M in ether, 6.1 mL, 3.3 mmol). The mixture was refluxed for 1 day. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95:5 → 0:1) afforded 1-benzyl-2-naphthoic acid (**3.37**) as a white solid (295 mg, 75% from **3.25**; 335 mg, 85% from **3.27**). Mp 191-193 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 4.97 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.8, 140.9, 137.1, 134.5, 131.8, 130.0, 128.5, 128.2 (2), 128.1 (2), 127.2, 127.0, 126.8, 125.8, 125.7, 125.6, 33.8. IR (ATR, cm⁻¹): 2926, 2853, 1687, 1405, 1282, 1253, 769, 756, 740. HRMS calcd for C₁₈H₁₅O₂ ([M+H]⁺): 263.1072, found: 263.1076.

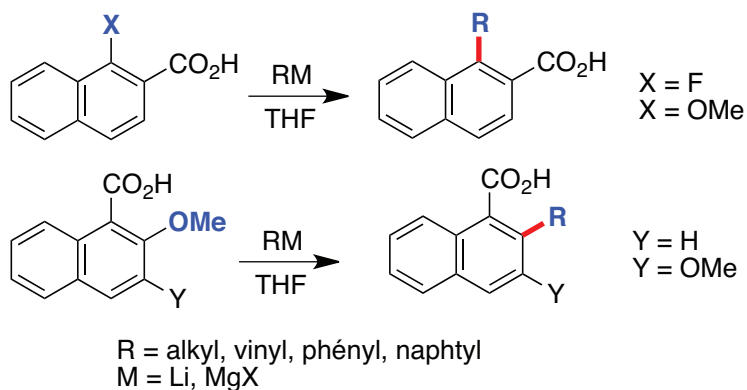
Conclusion générale

Dans ce travail, il a été montré que les alkyl/vinyl/aryl lithiens et magnésiens réagissent avec les acides C-1(F/OMe) naphthoïques en l'absence de catalyseur métallique (Schéma 44). Cette réaction permet de préparer de préparer des biaryles diversement substitués tout en s'affranchissant des étapes de protection et de déprotection de la fonction acide (CO₂H). Les alkyllithiens linéaires et ramifiés réagissent avec la même efficacité que les alkylmagnésiens à basse température (-78 °C). Le déplacement d'un fluor ou d'un méthoxy s'effectue avec la même facilité. L'absence d'ortho-lithiation est confirmée par le piégeage du milieu réactionnel en fin de réaction par l'iodométhane (après addition de *n*-BuLi, *s*-BuLi et *t*-BuLi). Le bromure de vinylmagnésium requiert un chauffage au reflux du THF.

La méthode étudiée permet de préparer extrêmement facilement des 1- et 2-phénylnaphtalènes, 1,1'-binaphtalènes et 2,2'-binaphtalènes. Dans les exemples où les aryllithiens donnent des rendements moyens-faibles en produits de couplage, les réactifs de Grignard sont beaucoup plus efficaces. Le *o*-tolylolithium, le bromure de *o*-tolylmagnésium, le bromure de (4-méthoxyphényl)magnésium, le bromure de (2,5-diméthylphényl)magnésium et le bromure de benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmagnésium déplacent facilement le groupe fluoro/méthoxy en ortho du groupe CO₂M pour donner les produits de substitution correspondants alors que la réaction du bromure de (2,6-diméthoxyphényl)magnésium est moins efficace sans doute en raison de l'encombrement stérique causé par les deux groupes ortho-méthoxy. L'acide 1-(2-méthoxyphényl)-2-naphthoïque est un produit particulièrement intéressant. La déprotection du groupe méthoxy suivie d'une cyclisation est réalisée par BBr₃ pour donner la 6*H*-naphtho[2,1-*c*]chromén-6-one qui est isolée avec un rendement de 97 %. Cette lactone est extrêmement utile pour la préparation de composés atropoisomères

optiquement actifs après ouverture énantiosélective du cycle lactone selon la technique mise au point par Bringmann.

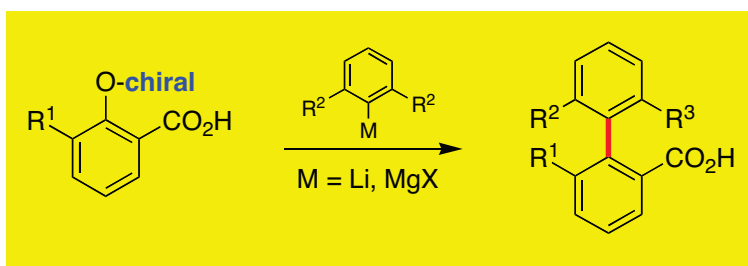
Schéma 44. La réaction S_NArAB



Il a été proposé que cette réaction s'effectue via la précoordination préalable de l'organométallique polaire avec le substrat (effet CIPE) suivie d'une addition-élimination.

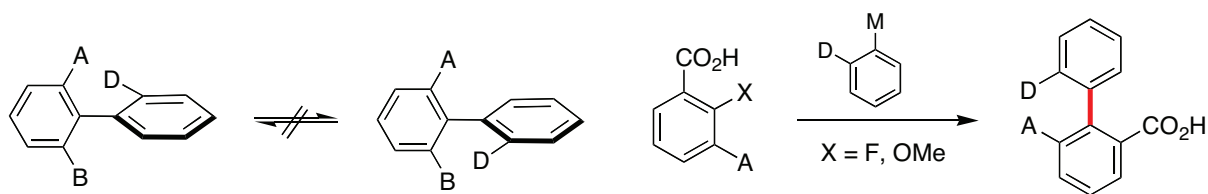
En perspective, l'objectif sera de montrer que la technique peut être généralisée à la préparation de biaryles optiquement actifs (chiraux). C'est dans ce domaine que se trouvent les applications industrielles et académiques les plus intéressantes (Schéma 45).

Schéma 45. La réaction S_NArAB chirale (groupe partant chirale)



Un minimum de trois substituants est généralement requis pour donner une barrière de rotation suffisante à l'obtention de deux atropoisomères (Schéma 46).

Schéma 46. Barrière de rotation entre deux atropoisomères

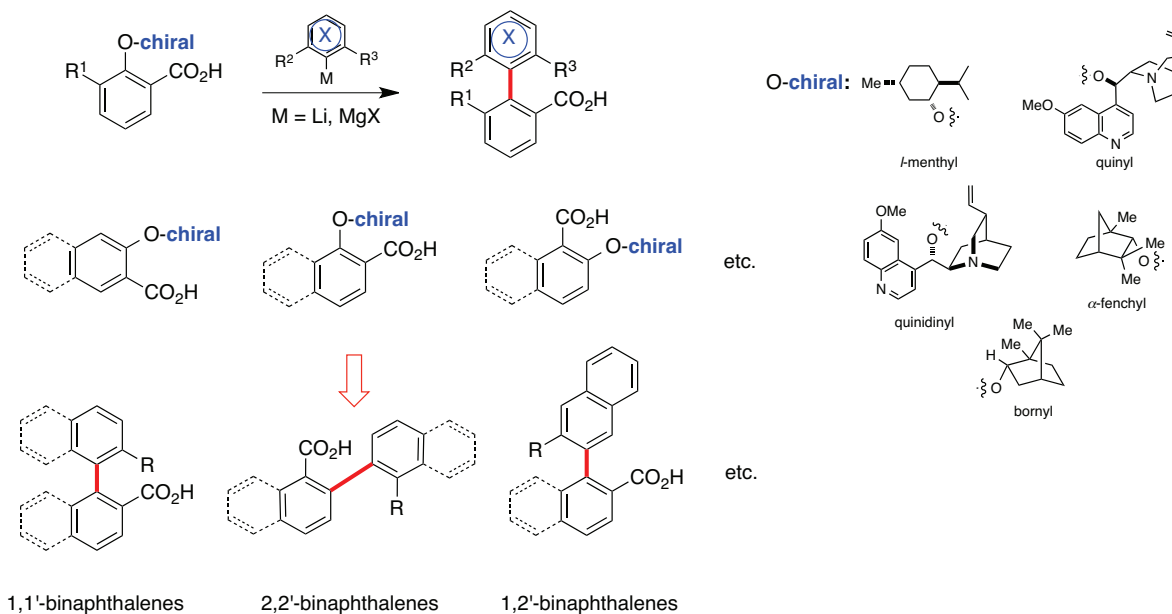


Nous avons vérifié dans le cadre de ce travail que les biaryles trisubstitués sont accessibles selon la technique S_NArAB en faisant réagir des acides benzoïques 2,3-disubstitués avec des aryllithiens/magnésiens *ortho*-substitués. Toutes les conditions sont donc réunies pour évaluer l'induction asymétrique de substituants chiraux.

La diversité structurale qui peut être donnée aux acides naphthoïques comportant un groupe alkoxy chiral (O-**chiral**) est grande (Figure 15). Le groupe O-**chiral** partant sera dérivé d'un alcool naturel (*l*-menthyle, quinyle, quinidinyle, α -fenchyle et bornyle). Le groupe chiral pourra également être porté par le nucléophile. L'utilisation de complexes de type spartéine pourra être envisagée. La réaction S_NArAB devrait permettre de préparer des 1,1'-binaphtalènes, des 2,2'-binaphtalènes et des 1,2'-binaphtalènes chiraux.¹⁰⁸ Les atropoisomères énantiopures de ces composés trouvent des applications industrielles très larges dans la résolution d'acides aminés par complexation ou comme réactifs chiraux pour la réduction de cétones en alcools optiquement actifs. Les degrés de reconnaissance moléculaire et d'induction asymétrique observés sont parmi les plus élevés jamais rapportés.

¹⁰⁸ *Synthesis of Biaryls*; Cepanec, I., Elsevier : Amsterdam, Netherlands, 2004.

Figure 15. Réaction S_NArB de benzoates et de naphthoates comportant un groupe partant chiral



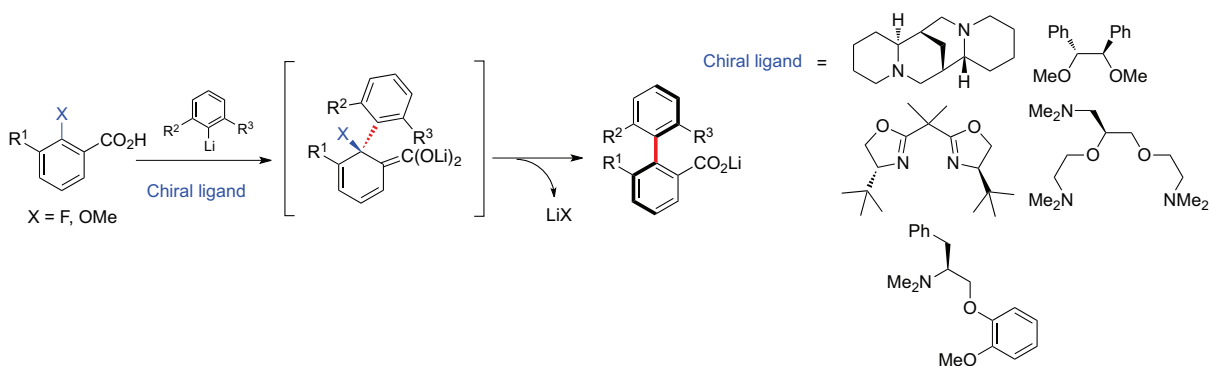
Notre approche peut être performante également avec les ligands chiraux. Il faudra pour cela que la réaction S_NAr reaction s'effectue en deux étapes stéréosélectives : l'addition conjuguée (1,4) énantiosélective d'un complexe (het)aryllithium-ligand aux acides benzoïques non protégés *ortho*-fluorés- (ou *ortho*-méthoxylés), suivi d'une élimination du complexe LiX-ligand. Chacune des deux étapes doit être énantiosélective pour que la synthèse des biaryles soit énantiosélective et le transfert du centre de chiralité en chiralité axiale doit être observé lors de la seconde étape.

Les ligands chiraux qui donnent une induction asymétrique élevée lors de l'addition conjuguée énantiosélective d'organolithiens à des oxazolines, esters ou imines α,β -insaturés seront dans un premier temps utilisés en quantité stœchiométrique.¹⁰⁹ Les diamines de symétrie C-2 telle que la (-)-sparteine et les diéthers chiraux, *e.g.*, le diméthyl éther du (*R,R*)-1,2-diphényléthane-1,2-diol seront étudiés, ainsi que les ligands aminoéther ou bisoxazoline (Schéma 47). Jusqu'à présent, les réactions S_NArB racémiques ont été réalisées dans le THF

¹⁰⁹ Iguchi, M.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Topics Organomet. Chem.* **2003**, 5, 37.

mais dans cette partie du projet, un solvant présentant un faible effet complexant vis-à-vis des organolithiens (tel que le toluène) seront probablement nécessaire pour optimiser la complexation du nucléophile par le ligand. Les conditions optimales de réaction (température, solvant, influence des ligands...) seront déterminées. L'utilisation d'une quantité catalytique de ligand sera étudiée dans un deuxième temps. la régénération du complexe aryllithien-ligand à partir du complexe LiX-ligand par un mécanisme d'échange de ligand sera essentielle pour que la propagation du processus catalytique asymétrique soit observée.

Schéma 47. Réaction S_NAr atropoénantioselective



Références bibliographiques et notes

¹ Une recherche CAS SciFinder réalisée sur les mots clés "Suzuki coupling" pour la période 1996–2010 donne 8819 résultats, "Stille Reaction" : 16365 résultats, etc.

² EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 (final), Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, 21 February 2008, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf

³ De nombreuses sociétés (Biotage avec ISOLUTE[®] Si-Thiol, Phosponics[™] Metal Scavenging Products...) vantent les mérites de leurs produits pour éliminer qui le palladium, qui le cuivre, qui le rhodium.

⁴ Les réactions de Stille, Suzuki et Negishi nécessitent l'incorporation d'un atome d'étain, de bore ou de zinc dans la partie aromatique du substrat de départ et ne sont donc pas "directes". Pour des questions de coût, les couplages avec les dérivés chlorés se développent mais nécessitent malgré tout l'utilisation de phosphines complexes onéreuses.

⁵ Références générales : (a) Mealy, M. J.; Bailey, W. F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 646, 59. (b) Stern, M. K.; Cheng, B. K.; Clark, J. *New J. Chem.* **1996**, 20(2), 259. (c) Suwinski, J.; Swierczek, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1639. (d) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71. (e) Rossi, R. A.; Postigo, A. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1. (f) *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C.; Academic Press: San Diego, CA, 1994. (g) Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2631. (h) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 249. (i) Crampton, M. R. In *Organic Reaction Mechanisms*; A. C. Knipe, W. E.

W., Ed.; John Wiley & Sons: UK, 2004, p 189. (i) Bellina, F.; Rossi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082.

⁶ CH-activation : (a) Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. *Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction* ACS Symposium Series 885, Activation and Functionalization of C-H Bonds, **2004**, 1-43. (b) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154.

⁷ Revue : Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413.

⁸ (a) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1985**, *41*, 837. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Rep.* **1994**, *50*, 2297.

⁹ *Synthesis of Biaryls*; Cepanec, I. Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 2004; 17-29.

¹⁰ Revue : Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413.

¹¹ Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383.

¹² Mckew, J. C.; Lee, K. L.; Chen, L.; Vargas, R.; Clark, J. D.; Williams, C.; Clerin, V.; Marusic, S.; Pong, K. WO2006128142A2.

¹³ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

¹⁴ Meyers, A. I.; Gabel, R.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1372.

¹⁵ Meyers, A. I.; Gabel, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2653.

¹⁶ Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682.

¹⁷ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *46*, 879.

¹⁸ La diastéréosélectivité observée est faible voir nulle, probablement en raison d'un manque de différenciation faciale (stériquement la différence entre un groupement alkyle et un hydrogène est beaucoup plus forte que celle entre deux groupes alkyles).

¹⁹ Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446.

²⁰ Warshawsky, A. M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090.

- ²¹ Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5409-5413.
- ²² Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 143.
- ²³ Hattori, T.; Tanaka, H.; Okaishi, Y.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 235.
- ²⁴ Rice, J. E.; Shih, H. C.; Hussain, N.; LaVoie, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 849.
- ²⁵ Rice, J. E.; He, Z. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5490.
- ²⁶ Hattori, T.; Suzuki, M.; Tomita, N.; Takeda, A.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1117.
- ²⁷ Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613.
- ²⁸ Hattori, T.; Iwato, H.; Natori, K.; Miyano, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 881.
- ²⁹ Voir aussi : (a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807. (b) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954.
- ³⁰ Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.
- ³¹ Sasikumar, T. K.; Burnett, D. A.; Zhang, H.; Smith-Torhan, A.; Fawzi, A.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4543.
- ³² Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Synthesis* **2000**, 655.
- ³³ Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Synthesis* **2004**, 1664.
- ³⁴ Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732.
- ³⁵ Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 765.
- ³⁶ (a) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1083. (b) Haack, T.; Kurtkaya, S.; Snyder, J. P.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2003**, 5019.
- ³⁷ Sugaya, T.; Mimura, Y.; Kato, N.; Ikuta, M.; Mimura, T.; Kasai, M.; Tomioka, S. *Synthesis* **1994**, 73.

- ³⁸ Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.
- ³⁹ Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B.; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042.
- ⁴⁰ Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419.
- ⁴¹ Nguyen, T. H. *thèse de doctorat*, Université du Maine, 2006. Accessible sur Internet: http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/10/81/57/PDF/THESE_PDF3.pdf
- ⁴² Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445.
- ⁴³ Sinha, S.; Mandal, B.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3157.
- ⁴⁴ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1919.
- ⁴⁵ Gohier, F., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2003.
- ⁴⁶ Gohier, F.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030.
- ⁴⁷ Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1501.
- ⁴⁸ Chau, N. T. T.; Nguyen, T.-H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10552.
- ⁴⁹ Tilly, D., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2004. Accessible sur Internet : <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/78/86/PDF/tel-00008848.pdf>
- ⁵⁰ Pal, S. K.; Bhattacharya, S.; Batabyal, S. K.; Pradhan, T. K.; Ganguly, T. *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, *189*, 86.
- ⁵¹ (a) Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 827. (b) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 446. (c) Tilly, D.; Samanta, S. S.; Castanet, A.-S.; De, A.; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 174. (d) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1121.

- ⁵² Castanet, A.-S.; Tilly, D.; Véron, J.-B.; Samanta, S. S.; De, A.; Ganguly, T.; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3331.
- ⁵³ Tilly, D.; Fu, J.-m.; Zhao, B.-p.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 68.
- ⁵⁴ Plunian, B.; Mortier, J.; Vaultier, M.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206.
- ⁵⁵ Revues : (a) Kenar, J. A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 269. (b) Dodou, K. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, *14*, 1419.
- ⁵⁶ Le, T. T.; Chau, N. T. T.; Nguyen, T. T.; Brien, J.; Thai, T. T.; Nourry, A.; Castanet, A.-C.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 601.
- ⁵⁷ Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Chau, N. T. T. WO2009080949A1 (2009).
- ⁵⁸ De nombreuses sociétés (Biotage avec ISOLUTE[®] Si-Thiol, Phosponics[™] Metal Scavenging Products...) vantent les mérites de leurs produits pour éliminer qui le palladium, qui le cuivre, qui le rhodium. Voir aussi : (a) Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. *J. Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 733. (b) Pink, C. J.; Wong, H. t.; Ferreira, F. C.; Livingston, A. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 589.
- ⁵⁹ Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459 et références citées.
- ⁶⁰ Micheel, F.; Weichbrodt, K.; Plenikowski, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *581*, 238 et 242.
- ⁶¹ Références récentes : (a) Kato, S.; Morie, T.; Ohno, K.; Yoshida, N.; Yoshida, T.; Naruto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 582. (b) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963. (c) Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S. R.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1089. (d) Abrous, L.; Jokiel, P. A.; Friedrich, S. R.; Hynes, J. Jr.; Smith, A. B. III; Hirschmann, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 280. (e) Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.; Mller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoo, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4642. (f) Nosova,

E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 733. (g) Hennequin, L. F.; Allen, J.; Breed, J.; Curwen, J.; Fennell, M.; Green, T. P.; Lambert-van der Brempt, C.; Morgentin, R.; Norman, R. A.; Olivier, A.; Otterbein, L.; Plé, P.; Warin, N.; Costello, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6465.

⁶² Hashimoto, A.; Matsuda, S.; Tai, K.; Tone, H.; Nishi, T.; Inamikawa, J.; Tominaga, M. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) WO2000015596.

⁶³ (a) Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 411. (b) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Plummer, M. S.; Reed, J. E.; Roth, B. D.; Schlosser, K. M. (Warner-Lambert Company) WO2005007616A1 (2005). (c) Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1312. (d) Chen, M. H. G.; Magano, J.. (Warner-Lambert Company, USA). PCT Int. Appl. (2000), WO2000064856A1. (e) Irdam, E. A.; Nanninga, T. N.; Davis, E. M.; Tjiong, H. I.; Weaver, J. K.; Winkle, D. D.. (Warner-Lambert Company LLC, USA). PCT Int. Appl. (2006), WO 2006134469 A1. (f) Marlow, A., L.; Wallace, E.; Seo, J.; Lyssikatos, J., P.; Yang, H. W.; Blake, J.; Storey, R. A.; Se Booth, R. J.; Pittam, J. D.; Leonard, J.; Fielding, M. R. (Array Biopharma Inc. and Astrazeneca AB) WO2007044084A2.

⁶⁴ Shpiro, N.; Marquez, R. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2265.

⁶⁵ Sélection : (a) Hutchings, R. H.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1004. (b) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, **1997**, 1573. (c) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493. Voir aussi : (d) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856. (e) Huang, C. Q.; Wilcoxon, K.; McCarthy, J. R.; Haddach, M.; Webb, T. R.; Gu, J.; Xie, Y. F.; Grigoriadis, D. E.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3375. (f) Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Montserrat Martinez, M.; Pizzolatti, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5827. (g) Whelligan, D. K.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4609. (h) Sedinkin, S. L.; Rath, N. P.; Bauer, E. B. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3081.

⁶⁶ (a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807. (b) Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613. (c) Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1994**, 2273. (d) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2099.

⁶⁷ Références ^{42,46,47}. Voir aussi : Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 799.

⁶⁸ Nguyen, T. H. thèse de doctorat, Université du Maine (2006).

⁶⁹ (a) Jorgenson, M. J. *Org. React.* **1970**, *18*, 1. (b) Ahn, T.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 203.

⁷⁰ Il a précédemment été observé que la lithiation de l'acide 3-méthoxy-2-triméthylsilylbenzoïque par *s*-BuLi/TMEDA à -30 °C s'effectue régiosélectivement en *ortho* de la fonction CO₂Li. La cétone correspondante est formée à moins de 5% de rendement: voir ref.⁴²

⁷¹ (a) Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1988; pp. 39-43. (b) Rappoport, Z.; Apeloig, Y. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Wiley- Interscience: New York, 1998, vol. 2, pp. 431-494.

⁷² Ipsodésilylation-S_EAr: (a) Revue: Bennetau, B.; Dunoguès, J. *Synlett* **1993**, 171. (b) Références principales citées dans: Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372. (c) Felix, G.; Dunoguès, J.; Piscioti, F.; Calas, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 488. (d) Barrett, A. G. M.; O'Neil, I. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1815. Ipsodesilylation-bromo/iodosubstitution: (e) Wilbur, D. S.; Stone, W. E.; Anderson, K. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1542. (f) Hashimoto, T. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1960**, *80*, 1399. Boro ipsodesilylation: (g) Zhao, Z.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2523. Utilisation de B(O-*i*-Pr)₃ (*in situ* quench): (h) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054. (i) El Sheikh, S.; Schmalz, H.-G. *Drug Disc. Develop.* **2004**, *7*, 882.

⁷³ Couplages des arylsilanes: (a) Hiyama, T. In *Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-VCH, 1998; pp. 421-453. (b) Brook, M. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley: New York, 2000, p 569. (c) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. Réactions de couplage de dérivés iodés utilisant un catalyseur au palladium: (d) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1495. (e) Lee, H.M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053. Couplage d'alcènes pour donner des dérivés styréniques utilisant l'acétate de Pf sous atmosphère d'oxygène: (f) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Shin, S. I.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7127. (g) Koike, T.; Du, X.; Sanada, T.; Danda, Y.; Mori, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 89. Les arylsilanes réagissent avec les halogénures d'alkyle pour donner les arènes correspondants en présence de catalyseur à base de palladium: (h) Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3266. Lee, J.-y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616.

⁷⁴ Belaud-Rotureau, M. *thèse de doctorat*, Université du Maine, 2010. Accessible sur Internet: http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/51/08/19/PDF/210-07-09_thA_seMB.pdf

⁷⁵ Rausis, T.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3351.

⁷⁶ Betz, J.; Bauer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 8699.

⁷⁷ Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 799.

⁷⁸ (a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. (b) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975.

⁷⁹ Gant, T. G.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1010.

⁸⁰ Une partie importante du travail présenté ici a été obtenue dans le cadre de recherches effectuées à l'Université du Maine par **Arnaud Nourry**, en tant qu'ATER (2009) et stagiaire postdoctoral (projet SEBAC, pari scientifique, financement Région Pays-de-la-Loire, 2010-2011).

⁸¹ Les alkylolithiens commerciaux et le phényllithium sont dosés avant utilisation : Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 281.

⁸² Les essais réalisés avec les acides 2-méthoxy-1-naphtoïque (**3.28**) et 2,3-diméthoxy-1-naphtoïque (**3.29**) sont extraits des travaux de thèse d'**Ariane Coquel** (projet SEBAC, pari scientifique, financement Région Pays-de-la-Loire, Université du Maine, soutenance prévue en octobre 2013).

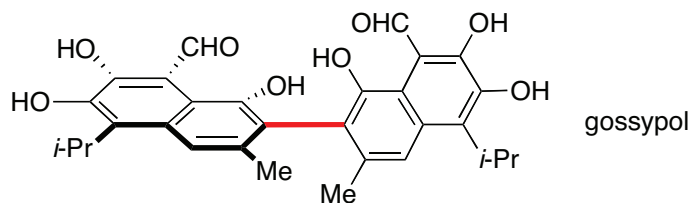
⁸³ Jane, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417.

⁸⁴ *The chemistry of Organomagnesium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I. Eds, John Wiley & Sons, 2008, p. 321.

⁸⁵ Résultat obtenu par Thi Thanh Hà Dao, stage de recherche de master 2 (2011), Université d'Angers, Laboratoire SONAS, Faculté de Pharmacie.

⁸⁶ (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R. M.; Schreiber, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2225. (b) Bringmann, G.; Menche, D.; Kraus, J.; Mühlbacher, J.; Peters, K.; Peters, E. M.; Brun, R.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5595. (c) Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Kraus, J.; Wuzik, A.; Schulz, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2517. (d) Bringmann, G.; Wuzik, A.; Breuning, M.; Henschel, P.; Peters, K.; Peters, E. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3025.

⁸⁷ Le, T. T.; Chau, N. T. T.; Nguyen, T. T.; Brien, J.; Thai, T. T.; Nourry, A.; Castanet, A.-C.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 601.



⁸⁸ Belaud-Rotureau, M.; Le, T. T.; Phan, T. H. T.; Nguyen, T. H.; Aissaoui, R.; Gohier, F.; Derdour, A.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2406.

- ⁸⁹ *Nucleophilic Aromatic Substitution* Crampton, M. R. in *Organic Reaction Mechanisms*, Knipe, A. C. Ed., John Wiley & Sons, 2008, pp. 189-198.
- ⁹⁰ (a) Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5409. (b) Carini, D. J. et al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2525.
- ⁹¹ Un accès régiosélectif aux 1,2-dihydronaphtalènes 1,1,2- et 1,2,2-trisubstitués faisant intervenir l'addition conjuguée d'organolithiens à des acides 1- et 2-naphtoïques suivi par un piégeage par divers électrophiles: ref⁵⁴.
- ⁹² Un mécanisme de type S_RN_1 semble peu plausible dans la mesure où l'addition de pièges à radicaux (tétraphénylhydrazine ou dimère du 2-méthyl-2-nitrosopropane) à un mélange d'acide 2-fluorobenzoïque et $LiNEt_2$ conduit seulement à une faible réduction du produit de réaction. Voir réf⁸⁸.
- ⁹³ Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.
- ⁹⁴ Tomioka, K.; Shioya, Y.; Nagaoka, Y.; Yamada, K.-i. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7051.
- ⁹⁵ Meyers, A. I.; Brown, J. D.; Laucher, D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5279.
- ⁹⁶ Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14.
- ⁹⁷ (a) Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Nourry, A.; Belaud-Rotureau, M. WO2011101604A1 (2011). (b) Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Belaud-Rotureau, M. WO2011101599A1 (2011).
- ⁹⁸ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755.
- ⁹⁹ (a) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*; Wiley: Chichester, 2nd Edition, 2002. (b) See also: *The chemistry of Organomagnesium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I. Eds, John Wiley & Sons, 2008.
- ¹⁰⁰ Thi Thanh Hà Dao, rapport de recherche de master 2, Université d'Angers, Faculté de pharmacie, 2011.
- ¹⁰¹ Huisgen, R.; Zirngibl, L. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1438.

- ¹⁰² Mortier, J.; Vaultier, M.; Plunian, B.; Sinbandhit, S. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 98.
- ¹⁰³ Gabard, J.; Dvolaitzky, M.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 27.
- ¹⁰⁴ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *Synthesis* **1983**, 105.
- ¹⁰⁵ Shindo, M.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 752.
- ¹⁰⁶ Rao, R. A.; Rao, R. R. *Ind. J. Chem.* **1967**, *5*, 610.
- ¹⁰⁷ Vishnumurthy, K.; Makriyannis, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 664.
- ¹⁰⁸ *Synthesis of Biaryls*; Cepanec, I., Elsevier : Amsterdam, Netherlands, 2004.
- ¹⁰⁹ Iguchi, M.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Topics Organomet. Chem.* **2003**, *5*, 37.

Annexe

Le présent travail a fait l'objet de deux publications :

Aissaoui, R.; Nourry, A.; Coquel, A.; Dao, T. T. H.; Derdour, A.; Helesbeux, J. J.; Duval, O.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. “*Ortho-Lithium/Magnesium Carboxylate-Driven Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions on Unprotected Naphthoic Acids*” *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 718.

Belaud-Rotureau, M.; Le, T. T.; Phan, T. H. T.; Nguyen, T. H.; **Aissaoui, R.;** Gohier, F.; Derdour, A.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. “*Synthesis of N-Aryl and N-Alkyl Anthranilic Acids via S_NAr Reaction of Unprotected 2-Fluoro and 2-Methoxybenzoic Acids by Lithioamides*” *Org. Lett.* **2010**, 12, 2406.

ortho-Lithium/Magnesium Carboxylate-Driven Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions on Unprotected Naphthoic Acids

Regadia Aissaoui,^{†,‡} Arnaud Nourry,[†] Ariane Coquel,^{†,§} Thi Thanh Hà Dao,[§] Aicha Derdour,[‡] Jean-Jacques Helesbeux,[§] Olivier Duval,[§] Anne-Sophie Castanet,[†] and Jacques Mortier^{*,†}

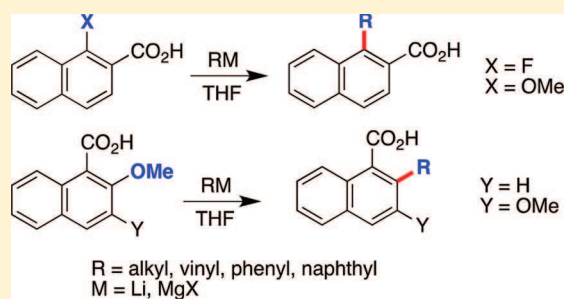
[†]Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UMR 6011), Faculté des Sciences, Université du Maine and CNRS, avenue Olivier Messiaen, 72085 Le Mans Cedex 9, France

[‡]Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Université d'Oran Es-Senia, Oran 31000, Algeria

[§]Laboratoire SONAS, Faculté de Pharmacie, Université d'Angers, 49100 Angers, France

Supporting Information

ABSTRACT: Substitution of an *ortho*-fluoro or methoxy group in 1- and 2-naphthoic acids furnishing substituted naphthoic acids occurs in good to excellent yields upon reaction with alkyl/vinyl/aryl organolithium and Grignard reagents, in the absence of a metal catalyst without the need to protect the carboxyl (CO₂H) group. This novel nucleophilic aromatic substitution is presumed to proceed via a precoordination of the organometallic with the substrate, followed by an addition/elimination.



Functionalization of naphthalenes has become a prominent route by which many important organic compounds are accessed.¹ The 1,1'-binaphthyl unit has enjoyed extensive use in the design and syntheses of chiral catalysts for carbon–carbon or carbon–hydrogen bond-making reactions and of chiral reagents for reducing ketones to optically active alcohols.¹ Gossypol, which is based on the 2,2'-binaphthalene system, is a major constituent of cottonseed pigment which displays multiple pharmacological applications.² *ortho*-Phenylnaphthalene carboxylic acid is the core unit of more complex bioactive compounds such as gilyvocarcin antibiotics.^{3,4}

Because of the significance and prevalence of these classes of compounds, considerable efforts have been undertaken to develop efficient methods for their synthesis. The approaches are characterized by their conceptual diversity and can be divided into two major classes:

(1) Catalytic aryl–aryl couplings such as the Suzuki, Stille, and Negishi coupling^{5,6} and the transition-metal-catalyzed direct arylation of aromatic C–H bonds⁷ are hampered by several restrictions. Metallic impurities used in the manufacturing processes can either be present in active pharmaceutical ingredients (API) in the original form of the metal catalyst or as the form of the metallic element changed by downstream chemical processing. The guideline set by the European Medicines Agency recommends maximum acceptable concentration limits for metal residues arising from the use of metal catalysts or metal reagents in the synthesis of pharmaceutical substances.⁸ On a practical level, when a synthetic scheme requires the use of a metal of significant safety concern, such as Pd,⁹ and that the standards of metal content permitted in the

API are exceeded, it is necessary to find empirically a disposal method, which is costly in time and money.¹⁰

(2) Conventional wisdom indicates that the nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reaction of fluoro and alkoxy naphthoic acids requires steps of protection and deprotection of the carboxyl group (CO₂H) which acts as an essential carbon anchor group for subsequent chemical transformations.¹¹ Among a variety of methods for effecting this construction, the carboxyl group was converted into an oxazoline,¹² a bulky ester group,¹³ or an imino group¹⁴ for activation of the *ortho*-fluoro/methoxy group for S_NAr reaction with aryl Grignard and aryllithium reagents as well as for protection of the carbonyl group from the nucleophilic attack by the aryl carbanion species. These methods have suffered from several limitations, the most severe being most certainly the difficulty removing the protecting group to restore the carboxyl moiety, especially in the case of 2,6-disubstituted benzoates which are inert to hydrolysis.^{12,15}

In pursuit of our contributions to the development of polar organometallic chemistry centered around the versatile *unprotected* carboxylic acid moiety,¹⁶ we report that alkyl as well as aryl substitution can be readily accomplished in generally excellent yields via a nucleophilic mode by displacement of an *ortho*-fluoro or methoxy group in unprotected naphthoic acids with lithium and Grignard reagents in the absence of a metal catalyst.

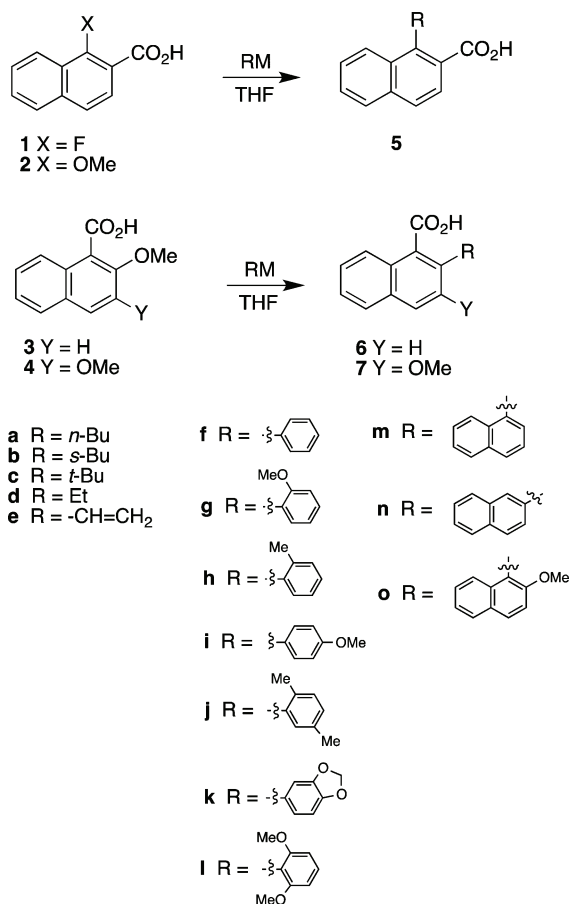
1-Fluoro-2-naphthoic acid (1), 1-methoxy-2-naphthoic acid (2), 2-methoxy-1-naphthoic acid (3), and 2,3-dimethoxy-1-

Received: October 5, 2011

Published: November 22, 2011

naphthoic acid (**4**) served as suitable starting material for various organometallic reactions (Scheme 1).¹⁷ Alkyl lithium

Scheme 1. Nucleophilic Aromatic Substitution of Unprotected 1- and 2-Naphthoic Acids 1–4 with RM (M = Li, MgX)



reagents typically gave good to excellent yields, whether primary, secondary, or tertiary at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entries 1–8, Table

Table 1. Reactions of Alkyl lithium and Grignard Reagents^a

| entry | cpd | RM (2–4 equiv), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ | R | yield (%) |
|-------|-----|---|---------------------------------|-----------|
| 1 | 1 | <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Bu- | 87 [5a] |
| 2 | 1 | <i>s</i> -BuLi | <i>s</i> -Bu- | 86 [5b] |
| 3 | 1 | <i>t</i> -BuLi | <i>t</i> -Bu- | 92 [5c] |
| 4 | 2 | <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Bu- | 86 [5a] |
| 5 | 2 | <i>s</i> -BuLi | <i>s</i> -Bu- | 92 [5b] |
| 6 | 2 | <i>t</i> -BuLi | <i>t</i> -Bu- | 87 [5c] |
| 7 | 3 | <i>s</i> -BuLi | <i>s</i> -Bu- | 95 [6b] |
| 8 | 3 | <i>t</i> -BuLi | <i>t</i> -Bu- | 87 [6c] |
| 9 | 1 | <i>n</i> -BuMgBr | <i>n</i> -Bu- | 81 [5a] |
| 10 | 2 | EtMgBr | Et- | 93 [5d] |
| 11 | 2 | $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, Δ^b | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$ | 85 [5e] |

^aSee Supporting Information. Yields refer to purified product by column chromatography. ^bRefluxing in THF.

1). Displacement of a fluoro or a methoxy group occurs with equal efficacy. The methoxide displacement is described more frequently in the literature most certainly due to the greater availability of the appropriate substrates, whereas the fluoride group often allows coupling at more sterically congested sites.¹¹

The absence of *ortho*-lithiation was confirmed by quenching the reaction product with MeI after addition of *n*-BuLi, *s*-BuLi, and *t*-BuLi.

It is noteworthy that the use of $\text{C}(\text{sp}^3)$ organometallics in Pd-catalyzed cross-coupling reactions normally suffers from spontaneous decomposition by LiM (β -) elimination or slow transmetalation.¹⁸ Thereby, it is usually required to identify complex combinations of ligands, metals, and conditions to promote effectively the cross-coupling reaction. Alkyl Grignard reagents EtMgBr and *n*-BuMgBr proved to be very reactive at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, while vinyl magnesium bromide required refluxing in THF (entries 9–11).¹⁹

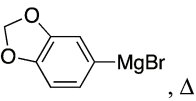
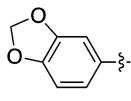
The method provides excellent latitude with respect to the synthesis of 1- and 2-phenylnaphthalenes, 1,1'-binaphthalenes, and 2,2'-binaphthalenes. The versatility of the process can be appreciated by examining the large variation in organometallic structures present in Tables 2 and 3. Naphthoic acids **1** and **2** were subjected to *ortho*-fluoro/methoxy displacement by phenyllithium and phenylmagnesium bromide affording 1-phenyl-2-naphthoic acid (**5f**) in good yields (Table 2, entries 1–3). Reaction of **3** with PhLi followed by quench with iodomethane provided as the sole product the *ortho* substitution compound **8** (Figure 1), whereas PhMgBr gave exclusive biaryl formation (entries 4 and 5). The reaction also proceeds efficiently when a vicinal methoxy group is present (entry 6).

It is interesting to note that, in those instances where the aryllithium reagents gave poor yields of coupling products, the corresponding Grignard reagents proved to be much more effective (compare entries 7,8 and 9,10). *o*-Tolylmagnesium bromide, *o*-tolylmagnesium bromide, (4-methoxyphenyl)magnesium bromide, (2,5-dimethylphenyl)magnesium bromide, and benzo- $[d][1,3]$ dioxol-5-ylmagnesium bromide smoothly displaced the fluoro/methoxy group *ortho* to the CO_2M group to give **5h–j** and **7k** (entries 11–16), while reaction of (2,6-dimethoxyphenyl)magnesium bromide proceeded with less efficiency presumably due to steric effects imparted by the two *ortho*-methoxy groups (entries 17–19). Above $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, the only other major products observed are the ketones **9** and **10**,²⁰ which were readily separated by column chromatography. Particularly useful is the phenylnaphthalene **5g** which allows for further elaboration after the coupling is performed. Deprotection of the methoxy group in **5g** followed by cyclization was realized with BBr_3 to afford 6*H*-naphtho[2,1-*c*]chromen-6-one (**11**) which was isolated in 97% yield (Figure 1). This lactone is the starting building block for the preparation of optically active atropisomers by enantioselective ring opening.⁴

An interesting facet of this reaction arose when it was found that 1,1'-binaphthyl derivative **5m** can be readily prepared from 1-naphthyllithium and 1-naphthylmagnesium bromide (entries 1–3, Table 3). 2-Naphthylmagnesium bromide reacted as well with **3** to afford 2,2'-binaphthalene **6n** (entry 4). Reaction of 2-methoxy-1-naphthylmagnesium bromide with **1** leading to **5o** proceeded in low yield (22%, entry 5), thus indicating the slowness of the process. This is not surprising in view of the large *ortho* substituents present in **5o**. Better results were obtained with a methoxy leaving group (40%, entry 6).

Other metal derivatives also appear to behave similarly in this substitution process. Thus, reaction of PhCH_2MgBr with **1** and **2** gave 1-benzyl-2-naphthoic acid **12** in 75 and 85% yield, respectively, while a variety of lithioamines smoothly displaced the methoxy group, affording anthranilic acid derivatives **13** and **14**.²¹

Table 2. Reactions of Phenyllithium/Grignard Reagents^a

| entries | cpd | RM (2-4 equiv) | R | yield (%) |
|---------|-----|--|---|-----------|
| 1 | 1 | PhLi, -30 °C | Ph- | 75 [5f] |
| 2 | 2 | PhLi, -30 °C | Ph- | 80 [5f] |
| 3 | 2 | PhMgBr, 0 °C | Ph- | 84 [5f] |
| 4 | 3 | 1) PhLi, -30 °C. 2) MeI ^c | Ph- | 86 [8] |
| 5 | 3 | PhMgBr, Δ ^b | Ph- | 67 [6f] |
| 6 | 4 | PhMgBr, Δ | Ph- | 81 [7f] |
| 7 | 1 | 2-MeOC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 53 [5g] |
| 8 | 2 | 2-MeOC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 20 [5g] |
| 9 | 1 | 2-MeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 60 [5g] |
| 10 | 2 | 2-MeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 64 [5g] |
| 11 | 1 | 2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeC ₆ H ₄ - | 85 [5h] |
| 12 | 2 | 2-MeC ₆ H ₄ Li, -30 °C | 2-MeC ₆ H ₄ - | 84 [5h] |
| 13 | 2 | 2-MeC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2-MeC ₆ H ₄ - | 81 [5h] |
| 14 | 2 | 4-MeOC ₆ H ₄ MgBr, rt | 4-MeOC ₆ H ₄ - | 83 [5i] |
| 15 | 2 | 2,5-diMeC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2,5-diMeC ₆ H ₄ - | 72 [5j] |
| 16 | 4 |  , Δ |  | 70 [7k] |
| 17 | 1 | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ Li, Δ | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ | 37 ° [5l] |
| 18 | 1 | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ | 13 [5l] |
| 19 | 2 | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ MgBr, Δ | 2,6-diMeOC ₆ H ₄ | 29 [5l] |

^aSee Supporting Information. Yields refer to purified product by column chromatography. ^bRefluxing in THF. ^cNMR yield.

In all previous observations involving F/OMe group displacement by organometallics, a mechanism has been invoked which involved complexation of the metal to both the F/OMe group and the “activating” group followed by 1,4-addition.^{11,12} If it is assumed that these reactions proceed via an addition–elimination sequence,^{22,23} then the σ complex **B** allows the carboxylate to orientate itself in a coplanar fashion with the aromatic ring while the metal (Li⁺ or Mg²⁺) forms a strong complex with the F/OMe group (complex-induced proximity effect, CIPE)²⁴ (Figure 2) similar to those proposed for the *ortho*-lithiation of benzoic acids.¹⁶ The transition state leading to **B** may be envisioned as forming from **A**, where the R group enters from the side almost perpendicular to the aromatic ring (to the π cloud). This is consistent with the lack of steric inhibition to addition by large groups such as *t*-Bu.

Understanding the factors governing regioselectivity is a long-standing challenge and essential for further development of this process.²⁵ The 1,2-(ketone formation) versus 1,4-(conjugate) selectivity has been shown to be dependent on the type of organometallic reagents²⁶ and the ion-pair structure of organometallic reagents.²⁷ It is apparent that the relative magnitude of the LUMO coefficient might be one of the major factors governing the substituent-dependent regioselectivity of the ambident naphthoic acids.²⁵

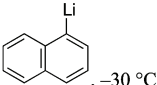

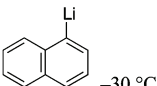

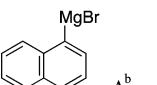

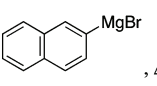

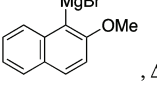

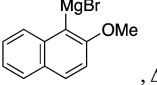

Studies are continuing to determine the scope of this novel nucleophilic substitution which also promises to provide a versatile approach to 1- and 2-arylnaphthalenes in a chiral form.²⁸

EXPERIMENTAL SECTION

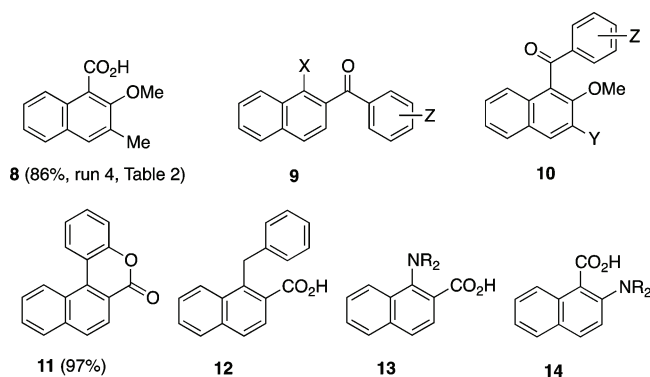
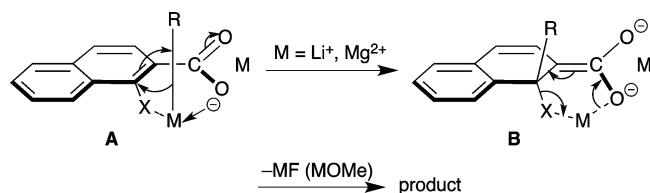
Grignard reagents were prepared according to standard working practice.²⁹ For the preparation of aryllithiums, the following procedure was followed: *t*-BuLi (1 equiv) was added dropwise to a solution of aryl bromide (1 equiv) in dry THF (1 mL/mmol of aryl bromide) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min before use.

1-*n*-Butyl-2-naphthoic acid (5a): General Procedures. Table 1, entries 1 and 4 (1,2 + *n*-BuLi). To a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (1.1 M in hexane, 6.0 mL, 6.6 mmol). After 2 h stirring at this temperature, the reaction mixture was quenched with water (20 mL) and allowed to warm to rt. The aqueous layer was acidified to pH 1 (2 M HCl) and extracted with ethylacetate (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Recrystallization (*n*-hexane/ethylacetate 9:1) afforded **5a** as a white solid (600 mg, 87% from **1**; 590 mg, 86% from **2**): mp 98–99 °C (lit.³⁰ 97.0–97.7 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59–7.55 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H),

Table 3. Reactions of 1- and 2-Naphthyllithium/Grignard Reagents

| entries | cpd | RM (2–4 equiv) | R | yield (%) ^a |
|---------|----------|--|---|------------------------|
| 1 | 1 |  , -30 °C |  | 87 [5m] |
| 2 | 2 |  , -30 °C |  | 91 [5m] |
| 3 | 2 |  , Δ ^b |  | 70 [5m] |
| 4 | 3 |  , Δ |  | 94 [6n] |
| 5 | 1 |  , Δ |  | 22 [5o] |
| 6 | 2 |  , Δ |  | 40 [5o] |

^aSee Supporting Information. Yields refer to purified product by column chromatography. ^bRefluxing in THF.

**Figure 1.** Substituted naphthoic acids **8** and **12–14**, ketones **9** and **10**, and naphthochromenone **11**.**Figure 2.** Aromatic nucleophilic substitution reactions on unprotected naphthoic acids. Proposed mechanism.

1.81–1.72 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 144.2, 135.7, 132.3, 128.8, 127.7, 126.7 (2), 126.4, 125.9, 125.6, 33.8, 29.3, 23.4, 14.0; IR (KBr, cm⁻¹) 1736, 1685, 1235, 1221, 1168, 1136, 1028, 937, 1069, 982, 768; HRMS calcd for C₁₅H₁₆O₂ ([M]⁺) 228.1150, found 228.1159. Anal. Calcd for C₁₅H₁₆O₂: C, 78.92; H, 7.06. Found: C, 78.75; H, 6.99.

1-sec-Butyl-2-naphthoic acid (5b). Table 1, entries 2 and 5 (**1,2** + *s*-BuLi). According to the general procedure, 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606

mg, 3.0 mmol) was allowed to react with *s*-BuLi (1.3 M in hexane, 5.1 mL, 6.6 mmol). Stirring was maintained at –78 °C for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) gave **5b** as a white solid (590 mg, 86% from **1**, 630 mg, 92% from **2**): mp 113–114 °C (lit.³¹ 117–118 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.7 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.75–7.71 (m, 2H), 7.55–7.48 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.9 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 144.5, 135.6, 131.8, 129.2 (2), 127.0, 126.9, 125.8, 125.4, 38.5, 29.8, 20.6, 13.4; IR (KBr, cm⁻¹) 2963, 1682, 1279, 1170, 886, 767; HRMS calcd for C₁₅H₁₆O₂ ([M]⁺) 228.1150, found 228.1153.

1-tert-Butyl-2-naphthoic acid (5c). Table 1, entries 3 and 6 (**1,2** + *t*-BuLi). According to the general procedure, 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 3.9 mL, 6.6 mmol) at –78 °C. Stirring was maintained at –78 °C for 2 h. Standard workup and recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded **5c** as a white solid (630 mg, 92% from **1**, 600 mg, 87% from **2**): mp 138–140 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.76 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.9, 143.7, 135.3, 132.3, 130.2, 129.4, 128.3, 127.4, 125.9, 125.0, 124.8, 38.1, 32.7 (3); IR (KBr, cm⁻¹) 3000, 1684, 1415, 1037, 938, 774; HRMS calcd for C₁₅H₁₆O₂ ([M]⁺) 228.1150, found 228.1163.

1-Ethyl-2-naphthoic acid (5d). Table 1, entry 10 (**2** + EtMgBr). According to the general procedure, 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) was treated with ethyl magnesium bromide (1.1 M in ether, 6.0 mL, 6.6 mmol). Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded **5d** as a white solid (560 mg, 93%): mp 147–149 °C (lit.³² 150 °C); ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93–7.90 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62–7.55 (m, 2H), 3.49 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ 170.0, 143.7, 136.0, 132.6, 129.5, 128.5, 128.0, 127.5, 127.1, 127.0, 125.9, 23.0, 16.1; IR (KBr, cm⁻¹) 3000, 1629, 1450, 1244, 869, 793; HRMS calcd for C₁₃H₁₂O₂ ([M]⁺) 200.0837, found 200.0843.

1-Vinyl-2-naphthoic acid (5e). Table 1, entry 11 (**2** + H₂C=CHMgBr). According to the general procedure, vinyl magnesium bromide (0.75 M in THF, 8.8 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) at rt. The mixture was then refluxed for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ether 1:3) afforded **5e** as a white solid (505 mg, 85%): mp 144–146 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 17.8$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 17.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 141.1, 135.7, 134.3, 131.6, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 126.5, 125.9, 125.1, 120.8; IR (ATR, cm⁻¹) 2798, 2510, 1687, 1558, 1459, 1409, 1277, 1248, 1165, 914, 831, 794, 756; HRMS calcd for C₁₃H₁₀O₂ ([M]⁺) 198.0681, found 198.0680.

1-Phenyl-2-naphthoic acid (5f). Table 2, entries 1 and 2 (**1,2** + PhLi). According to the general procedure, phenyllithium (1.0 M in dibutylether, 6.6 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (570 mg, 3.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at –30 °C. Stirring was maintained at this temperature for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (*n*-hexane/ethylacetate 1:3) afforded **5f** as a pale yellow solid (560 mg, 75% from **1**, 597 mg, 80% from **2**): mp 145–147 °C (lit.³³ 147–148.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.43–7.37 (m, 4H), 7.29–7.22 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 142.8, 138.7, 135.3, 132.8, 129.6 (2), 128.1, 128.0 (2), 127.9 (2), 127.8, 127.5, 126.7 (2), 125.9; IR (KBr, cm⁻¹) 3000, 1692, 1408, 1284, 873, 757; HRMS calcd for C₁₇H₁₂O₂ ([M]⁺) 248.0837, found 248.0869. Anal. Calcd for C₁₇H₁₂O₂: C, 82.24; H, 4.87. Found: C, 82.03; H, 4.85.

Table 2, entry 3 (**2** + PhMgBr). According to the general procedure, phenylmagnesium bromide (2.16 M in THF, 3.1 mL, 6.6 mmol) was

added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at 0 °C. Stirring was maintained this temperature for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (*n*-hexane/ethylacetate 1:3) gave **5f** as a pale yellow solid (630 mg, 84%).

1-(2-Methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (5g). Table 2, entries 7 and 8 (**1,2** + 2-MeOC₆H₄Li). According to the general procedure, (2-methoxyphenyl)lithium (8.0 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (380 mg, 2.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at -30 °C. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 30:70 → 0:1 and DCM/ethylacetate 95:5 → 0:1) afforded **5g** as a white solid (293 mg, 53% from **1**; 109 mg, 20% from **2**): mp 182–184 °C; ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.00–7.94 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.46–7.37 (m, 3H), 7.10–7.08 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ 169.0, 158.3, 139.3, 135.8, 133.6, 131.7, 129.8 (2), 129.0, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.3, 126.8, 121.0, 111.9, 55.8; IR (ATR, cm⁻¹) 2835, 1687, 1492, 1284, 910, 787, 756; HRMS calcd for C₁₈H₁₄O₃ ([M]⁺) 278.0943, found 278.0956.

1-(2-Methylphenyl)-2-naphthoic acid (5h). Table 2, entries 11 and 12 (**1,2** + 2-MeC₆H₄Li). According to the general procedure, *o*-tolyllithium (4.4 mmol) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (380 mg, 2.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at -30 °C. The reaction mixture was then stirred at this temperature for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 20:80 → 0:1 then DCM/ethylacetate 1:0 → 1:1) afforded **5h** as a white solid (446 mg, 85% from **1**, 437 mg, 84% from **2**): mp 136–138 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (br, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 3H), 7.29–7.21 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 142.8, 138.4, 136.7, 135.4, 132.6, 129.7, 129.3, 128.1, 127.8, 127.7, 126.9, 126.4, 126.2, 125.6, 20.0; IR (KBr, cm⁻¹) 2859, 1693, 1464, 1253, 942, 770, 755; HRMS calcd for C₁₈H₁₄O₂ ([M]⁺) 262.0994, found 262.0997.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (5i). Table 2, entry 14 (**2** + 4-MeOC₆H₄MgBr). According to the general procedure, 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with (4-methoxyphenyl)magnesium bromide (0.85 M in THF, 7.8 mL, 6.6 mmol) for 2 h at rt. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1 → 0:1) afforded **5i** as a white solid (691 mg, 83%): mp 177.5–180.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.02–6.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 159.1, 142.4, 135.2, 133.1, 130.8 (2), 130.7, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.0, 126.7, 125.9, 113.6 (2), 55.3; IR (ATR, cm⁻¹) 1698, 1675, 1504, 1463, 1329, 1285, 1238, 1175, 1034, 827, 769; HRMS calcd for C₁₈H₁₄O₃ ([M]⁺) 278.0943, found 278.0940.

1-(2,5-Dimethylphenyl)-2-naphthoic acid (5j). Table 2, entry 15 (**2** + 2,5-diMeC₆H₄MgBr). According to the general procedure, (2,5-dimethylphenyl)magnesium bromide (0.50 M in THF, 13.2 mL, 6.6 mmol) was allowed to react with 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at rt. The reaction mixture was refluxed for 2 h. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane) afforded **5j** as a white solid (600 mg, 72%): mp 165 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88–7.86 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.37–7.36 (m, 2H), 7.22–7.13 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 142.9, 138.1, 135.3, 134.8, 133.6, 132.5, 129.9, 129.5, 128.5, 128.0, 127.9, 127.6, 126.8, 126.3, 126.1, 21.0, 19.4; IR (KBr, cm⁻¹) 2916, 1673, 1410, 1279, 913, 771, 758; HRMS calcd for C₁₉H₁₇O₂ ([M + H]⁺) 277.1229, found 277.1234.

1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2-naphthoic acid (5l). Table 2, entries 18 and 19 (**1,2** + 2,6-diMeOC₆H₃MgBr). According to the general procedure, (2,6-dimethoxyphenyl)magnesium bromide (0.43 M in THF, 5.1 mL, 2.2 mmol) was added dropwise at rt to a solution of 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (190 mg, 1.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (202 mg, 1.0 mmol) in THF. After 2 h refluxing, standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclo-

hexane/ethylacetate 9:1 → 0:1) gave **5l** as a pale yellow solid (40 mg, 13% from **1**, 90 mg, 29% from **2**): mp 242–244 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92–7.87 (m, 2H), 7.58–7.33 (m, 4H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 6H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.5, 157.4 (2), 134.5, 134.3, 132.1, 129.5, 129.1, 127.9, 127.1, 127.0, 126.6, 126.4, 126.0, 115.8, 104.2 (2), 55.5 (2); IR (ATR, cm⁻¹) 2940, 1665, 1587, 1470, 1430, 1286, 1248, 1105, 910, 759, 724; HRMS calcd for C₁₉H₁₆O₄ ([M]⁺) 308.1049, found 308.1064.

[1,1'-Binaphthalene]-2-carboxylic acid (5m). Table 3, entries 1 and 2 (**1,2** + 1-naphthyllithium). According to the general procedure, naphthalen-1-ylolithium (4.4 mmol) was allowed to react with 1-fluoro-2-naphthoic acid (**1**) (380 mg, 2.0 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at -30 °C for 2 h for **1** and for 16 h for **2**. Standard workup and chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95:5 → 0:1) afforded **5m** as a white solid (516 mg, 87% from **1**, 544 mg, 91% from **2**): mp 180–182 °C (lit.³⁴ 177–184 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.95–7.89 (m, 4H), 7.54–7.49 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 141.4, 136.6, 135.2, 133.3, 133.2, 132.9, 128.3, 128.2 (2), 128.0 (2), 127.9, 127.3, 127.0, 126.8, 126.2, 126.1, 126.0, 125.7, 125.3; IR (ATR, cm⁻¹) 2922, 1691, 1461, 1251, 913, 795, 768; HRMS calcd for C₂₁H₁₅O₂ ([M + H]⁺) 299.1072, found 299.1077.

Table 3, entry 3 (**2** + naphthalen-1-ylmagnesium bromide). According to the general procedure, naphthalen-1-ylmagnesium bromide (0.66 M in THF, 10.0 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (606 mg, 3.0 mmol) in THF at -30 °C. The mixture was then refluxed for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 3:2) afforded **5m** as a white solid (630 mg, 70%).

2'-Methoxy-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acid (5o). Table 3, entry 6 (**2** + (2-methoxynaphthalen-1-yl)magnesium bromide). According to the general procedure, (2-methoxynaphthalen-1-yl)magnesium bromide (0.25 M in THF, 17.5 mL, 4.4 mmol) was added dropwise to a solution of 1-methoxy-2-naphthoic acid (**2**) (404 mg, 2.0 mmol) in THF at rt. The mixture was then refluxed for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1 → 0:1) afforded **5o** as a white solid (265 mg, 40%): mp 258–261 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32–7.19 (m, 3H), 7.17 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.2, 153.9, 135.7, 134.5, 133.3, 132.3, 130.1, 129.3, 128.5, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 126.8, 126.7, 126.3, 126.1, 124.3, 123.2, 121.2, 113.9, 56.1; IR (ATR, cm⁻¹) 1688, 1669, 1464, 1248, 1082, 1053, 913, 797, 765, 756, 737; HRMS calcd for C₂₂H₂₀NO₃ ([M + NH₄]⁺) 346.1443, found 346.1425.

2-sec-Butyl-1-naphthoic acid (6b). Table 1, entry 7 (**3** + *s*-BuLi). According to the general procedure, 2-methoxy-1-naphthoic acid (**3**) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with *s*-BuLi (0.90 M in hexane, 7.3 mL, 6.6 mmol) at -78 °C. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded **6b** as a white solid (650 mg, 95%): mp 168–170 °C (lit.³¹ 166–168 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.93 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50–7.43 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 1.83–1.69 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 142.5, 131.8, 130.4, 129.5, 129.1, 128.1, 127.2, 125.8, 124.8, 123.5, 35.1, 30.7, 22.1, 12.3; IR (KBr, cm⁻¹) 2850, 1695, 1400, 1253, 900, 780, 751; HRMS calcd for C₁₅H₁₆O₂ ([M]⁺) 228.1150, found 228.1170. Anal. Calcd for C₁₅H₁₆O₂: C, 78.92; H, 7.06. Found: C, 78.67; H, 7.14.

2-tert-Butyl-1-naphthoic acid (6c). Table 1, entry 8 (**3** + *t*-BuLi). According to the general procedure, 2-methoxy-1-naphthoic acid (**3**) (606 mg, 3.0 mmol) was reacted with *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 3.9 mL, 6.6 mmol) at -78 °C. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded **6c** as a white solid (600 mg, 87%): mp 120–123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.75 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83

(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 1.60 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 144.0, 131.4, 130.0, 129.5, 128.1, 127.9, 127.2, 126.1, 125.6, 124.6, 36.8, 31.8 (3); IR (KBr, cm^{-1}) 2950, 1685, 1464, 1103, 933, 770, 741; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 228.1150, found 228.1166. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 78.92; H, 7.06. Found: C, 78.73; H, 6.99.

2-Phenyl-1-naphthoic acid (6f). Table 2, entry 5 (3 + PhMgBr). According to the general procedure, 2-methoxy-1-naphthoic acid (3) (606 mg, 3.0 mmol) was allowed to react with phenyl magnesium bromide (0.20 M in THF, 33 mL, 6.6 mmol). The reaction mixture was then refluxed for 2 h. Standard workup followed recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded 6f as a white solid (540 mg, 67%): mp 118–120 °C (lit.³⁵ 114 °C); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.36–7.24 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.2, 141.4, 138.8, 132.4, 131.9, 129.8, 128.0 (2), 127.7 (2), 126.6, 126.3, 125.6; IR (ATR, cm^{-1}) 3049, 1693, 1463, 1333, 861, 759; HRMS m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 249.0916, found 249.0940.

[2,2'-Binaphthalene]-1-carboxylic acid (6n). Table 4, entry 4 (3 + 2-naphthylmagnesium bromide). According to the general procedure, naphthalen-2-ylmagnesium bromide (0.94 M in THF, 7.5 mL, 7 mmol) was added dropwise to a solution of 2-methoxy-1-naphthoic acid (3) (602 mg, 3.0 mmol) in THF. The reaction mixture was refluxed for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 1:0 \rightarrow 0:1) afforded 6n as a white solid (720 mg, 94%): mp 178–179 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11–7.95 (m, 7H), 7.75–7.54 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ 170.6, 139.3, 137.7, 134.3, 133.7, 133.3, 132.4, 130.6, 130.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6 (2), 128.5, 128.3, 127.8, 127.3 (2), 127.2, 126.1; IR (ATR, cm^{-1}) 2925, 1681, 1415, 1249, 809, 747; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 299.1072, found 299.1068.

3-Methoxy-2-phenyl-1-naphthoic acid (7f). Table 2, entry 6 (4 + PhMgBr). According to the general procedure, 2,3-dimethoxy-1-naphthoic acid (4) (150 mg, 0.64 mmol) in THF (4.5 mL) was treated with phenyl magnesium bromide (3 M in THF, 0.47 mL, 1.41 mmol) at rt for 2 h. Standard workup followed by chromatography on silica gel (DCM/MeOH/AcOH 10:0.2:0.05) afforded 7f as a beige solid (145 mg, 81%): mp 196–197 °C; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.54–7.43 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 154.6, 135.8, 134.0, 131.9, 131.1, 129.9, 127.8, 127.7, 126.8, 125.0, 124.9, 107.8, 107.7, 55.9; IR (KBr, cm^{-1}) 3449, 3025, 1692, 1412, 1248, 1058, 699; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 279.1021, found 279.1021.

3-Methoxy-2-(3',4'-methylenedioxyphenyl)-1-naphthoic acid (7k). Table 2, entry 16 (4 + 3,4-(OCH_2O) $\text{C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$). According to the general procedure, 2,3-dimethoxy-1-naphthoic acid (4) (155 mg, 0.67 mmol) in THF (4.5 mL) was allowed to react with benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmagnesium bromide (0.37 M in THF, 4 mL, 2.2 equiv) at rt for 2 h. Standard workup and chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 10:0.2:0.05) afforded 7k as a beige solid (150 mg, 70%): mp 227–229 °C; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.54–7.42 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (bs, 1H), 6.90–6.88 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 154.7, 147.4, 147.3, 134.0, 131.9, 130.7, 129.4, 126.8, 125.0, 124.9, 123.5, 110.8, 108.0, 107.8, 101.1, 56.0; IR (KBr, cm^{-1}) 3447, 2902, 1691, 1459, 1251, 1039; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_5$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 323.0919, found 323.0911.

2-Methoxy-3-methyl-1-naphthoic acid (8). Table 2, entry 4 (3 + PhLi/MeI). According to the general procedure with 2-methoxy-1-naphthoic acid (3) (606 mg, 3.0 mmol) and phenyllithium (1.80 M in dibutylether, 3.7 mL, 6.6 mmol) in THF at –30 °C. Stirring was maintained at –30 °C for 2 h after which iodomethane (1.0 mL, 16.1 mmol) was added. Stirring was then maintained for 30 min. Standard workup followed by recrystallization (cyclohexane/ethylacetate 1:3) gave 8 as a yellow solid (897 mg, 86%): mp 84–86 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.50 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74–7.70 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9,

155.7, 132.8, 130.9, 130.7, 129.8, 127.5, 126.9, 125.6, 124.5, 121.6, 62.3, 16.7; IR (ATR, cm^{-1}) 2948, 1689, 1448, 1244, 884, 748, 458; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ($[\text{M}]^+$) 216.0786, found 216.0788. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 72.21; H, 5.59. Found: C, 72.32; H, 5.63.

6H-Naphtho[2,1-c]chromen-6-one (11). To a solution of 1-(2-methoxyphenyl)-2-naphthoic acid (5g) (838 mg, 3.01 mmol) in dry DCM (30 mL) at –78 °C was added dropwise tribromoborane (1.0 M in DCM, 9.0 mL, 9.03 mmol). The reaction mixture was successively stirred overnight at –78 °C then 1 h at rt, quenched with water (30 mL), and extracted with DCM (3 \times 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 9:1 \rightarrow 6:4) afforded 11 as a pink solid (722 mg, 97%): ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.04–7.94 (m, 2H), 7.75–7.70 (m, 2H), 7.56–7.37 (m, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 151.4, 136.9, 134.1, 130.0, 129.5, 129.1, 128.9, 128.1, 127.8, 127.5, 127.0, 124.3, 124.1, 119.9, 118.6, 117.8; IR (ATR, cm^{-1}) 2924, 1721, 1596, 1465, 1287, 1244, 1217, 1086, 748; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 247.0759, found 247.0752.

1-Benzyl-2-naphthoic acid (12). According to the general procedure, 1-fluoro-2-naphthoic acid (1) (285 mg, 1.5 mmol) or 1-methoxy-2-naphthoic acid (2) (324 mg, 1.5 mmol) was allowed to react with benzylmagnesium bromide (0.54 M in ether, 6.1 mL, 3.3 mmol). The mixture was refluxed for 1 day. Standard workup followed by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethylacetate 95:5 \rightarrow 0:1) afforded 12 as a white solid (295 mg, 75% from 1; 335 mg, 85% from 2): mp 191–193 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 3H), 4.97 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169.8, 140.9, 137.1, 134.5, 131.8, 130.0, 128.5, 128.2 (2), 128.1 (2), 127.2, 127.0, 126.8, 125.8, 125.7, 125.6, 33.8; IR (ATR, cm^{-1}) 2926, 2853, 1687, 1405, 1282, 1253, 769, 756, 740; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 263.1072, found 263.1076.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Details of compound characterization. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: jacques.mortier@univ-lemans.fr. Fax: +33 (0) 243 83 39 02.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Région Pays-de-la-Loire (A.N. and A.C.), the Algerian Ministry of Research (R.A.), and Agence Universitaire de la Francophonie (T.T.H.D.) for doctoral and postdoctoral fellowships. We also express appreciation to Patricia Gangnery and Frédéric Legros (Université du Maine) for technical assistance.

REFERENCES

- (1) Pu, L., Ed. *1,1'-Binaphthyl-Based Chiral Materials*; Imperial College Press: London, 2010.
- (2) Le, T. T.; Chau, N. T. T.; Nguyen, T. T.; Brien, J.; Thai, T. T.; Nourry, A.; Castanet, A.-C.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 601–608.
- (3) Kharel, M. K.; Zhu, L.; Liu, T.; Rohr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3780–3781.
- (4) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- (5) (a) Cepanec, I., Ed. *Synthesis of Biaryls*; Elsevier Ltd.: Oxford, 2004. (b) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.

- (6) On large-scale applications of transition-metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals, see: (a) Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710. (b) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250.
- (7) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- (8) EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 (final), Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, 21 February 2008, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf, accessed on September 29, 2011.
- (9) The pharmaceutical industry generally needs to achieve less than 10 and 1 ppm for the permitted daily exposure of patients to palladium for oral and parenteral drug substances, respectively: see ref 8.
- (10) Techniques to purge product streams and effluents from metal contamination have been divided into (1) extraction and precipitation treatments and (2) solid phase treatments: (a) Mendonca, A. *Power of Functional Resins in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008. (b) Pink, C. J.; Wong, H. T.; Ferreira, F. C.; Livingston, A. G. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 589–595.
- (11) Crampton, M. R. Nucleophilic Aromatic Substitution. In *Organic Reaction Mechanisms*; Kniep, A. C., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2008; pp 189–198.
- (12) Review: Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413–2437. See also: (a) Fuson, R. C.; Wassmundt, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5409–5413. (b) Carini, D. J.; et al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2525–2547.
- (13) Hattori, T.; Shimazumi, Y.; Goto, H.; Yamabe, O.; Morohashi, N.; Kawai, W.; Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2099–2108.
- (14) Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732–8733.
- (15) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- (16) (a) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1919–1922. (b) Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 765–768. (c) Tilly, D.; Fu, J.-m.; Zhao, B.-p.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 68–71.
- (17) The requisite naphthoic acids **1** and **2** were prepared by lithiation of 1-fluoronaphthalene using *s*-BuLi in THF at $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ followed by quench with CO_2 (Rausis, T.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3351–3358) and by metalation of 1-methoxynaphthalene with *n*-BuLi/*t*-BuOK followed by carboxylation (Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 799–804). 2-Methoxy-1-naphthoic acid (**3**) and 2,3-dimethoxy-1-naphthoic acid (**4**) were synthesized from 2-methoxynaphthalene and 2,3-dimethoxynaphthalene, respectively, by bromination followed by Br-Li permutation and CO_2 quench (Gant, T. G.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1010–1015).
- (18) Jane, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- (19) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2008; p 321.
- (20) Jorgenson, M. J. *Org. React.* **1970**, *18*, 1–97.
- (21) Belaud-Rotureau, M.; Le, T. T.; Phan, T. H. T.; Nguyen, T. H.; Aissaoui, R.; Gohier, F.; Derdour, A.; Nourry, A.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2406–2409.
- (22) In earlier studies, we described a stereospecific route to 1,1,2- and 1,2,2-trisubstituted 1,2-dihydronaphthalenes that involves the nucleophilic conjugate addition of organolithium reagents to unprotected 1- and 2-naphthalenecarboxylic acids followed by trapping of the intermediate carboxylic acid dilithium enolates with several electrophiles: (a) Plunian, B.; Mortier, J.; Vaultier, M.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206–5207. See also: (b) Tilly, D.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 446–447.
- (23) The $\text{S}_{\text{RN}}1$ mechanism seems less plausible because the addition of radical scavengers (tetraphenylhydrazine or 2-methyl-2-nitropropane dimer) to a mixture of 2-fluorobenzoic acid and NET_2 gave only a slight lowering of the yield of the substitution product. See ref 21.
- (24) Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.
- (25) Tomioka, K.; Shioya, Y.; Nagaoka, Y.; Yamada, K.-i. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7051–7054.
- (26) Meyers, A. I.; Brown, J. D.; Laucher, D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5279–5282.
- (27) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14–15.
- (28) (a) Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Nourry, A.; Belaud-Rotureau, M. WO2011101604A1, 2011. (b) Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Belaud-Rotureau, M. WO2011101599A1, 2011.
- (29) (a) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, UK, 2002. (b) See also: *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*; Rappoport, Z., Marek, I., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2008.
- (30) Huisgen, R.; Zirngibl, L. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1438–1452.
- (31) Mortier, J.; Vaultier, M.; Plunian, B.; Sinbandhit, S. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 98–112.
- (32) Gabard, J.; Dvolaitzky, M.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 27–30.
- (33) Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *Synthesis* **1983**, 105–107.
- (34) Shindo, M.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 752–754.
- (35) Rao, R. A.; Rao, R. R. *Indian J. Chem.* **1967**, *5*, 610–612.
- (36) Vishnumurthy, K.; Makriyannis, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 664–669.

Synthesis of *N*-Aryl and *N*-Alkyl Anthranilic Acids via S_NAr Reaction of Unprotected 2-Fluoro- and 2-Methoxybenzoic Acids by Lithioamides

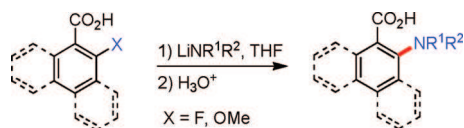
Mickaël Belaud-Rotureau,[†] Tin Thanh Le,^{†,‡} Thi Huong Thu Phan,^{†,‡} Thi Huu Nguyen,[†] Regadia Aissaoui,^{†,§} Frédéric Gohier,[†] Aïcha Derdour,[§] Arnaud Nourry,[†] Anne-Sophie Castanet,[†] Kim Phi Phung Nguyen,[‡] and Jacques Mortier^{*,†}

Université du Maine and CNRS, Unité de Chimie Organique Moléculaire and Macromoléculaire (UMR 6011), Faculté des Sciences, avenue Olivier Messiaen, 72085 Le Mans Cedex 9, France, Université Nationale de Ho-Chi-Minh-Ville, École des Sciences Naturelles, Laboratoire de Chimie Organique, 283/2 Nguyen Van Cu, arrondissement 5, Ho Chi Minh Ville, Viet Nam, and Université d'Oran Es-Senia, Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Faculté des Sciences, BP 1524 Es-Senia, Oran 31000, Algeria

jacques.mortier@univ-lemans.fr

Received April 1, 2010

ABSTRACT



Substitution of the fluoro or methoxy group in *unprotected* 2-fluoro- and 2-methoxybenzoic acids to afford *N*-aryl and *N*-alkyl anthranilic acids occurs upon reaction with lithioamides under mild conditions in the absence of a metal catalyst.

N-Aryl and *N*-alkyl anthranilic acids are very important synthetic intermediates which have been marketed as anti-inflammatory agents for the treatment of dysmenorrhea and rheumatic pain and as candidates for the therapy of neurodegenerative and amyloid diseases.¹ *N*-Aryl anthranilic acids are also synthetic precursors of acridines, which have been

utilized as antimalarial and anticancer drugs.² Traditionally, these compounds have been prepared by the copper-mediated coupling of amines with halobenzoic acids (the Ullmann reaction).³ The success of this reaction often requires strongly activated aryl halides and forcing reaction conditions. Anthranilic acids have also been prepared by Buchwald–Hartwig amination with alkyl 2-halobenzoates in the presence of base and palladium catalyst and subsequent ester cleavage.⁴

Due to potentially toxic contamination of pharmaceutical products, effective removal of Pd or Cu in active pharmaceutical ingredients (API) poses acute problems inasmuch as the limits set by health authorities are very low. Guidelines from the European Medicines Agency have set the permitted

[†] Université du Maine and CNRS.

[‡] Université Nationale de Ho-Chi-Minh-Ville.

[§] Université d'Oran Es-Senia.

(1) (a) Green, N. S.; Palaninathan, S. K.; Sacchetti, J. C.; Kelly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13404–13414. (b) Oza, V. B.; Smith, C.; Raman, B.; Koepf, E. K.; Lashuel, H. A.; Petrassi, H. M.; Chiang, K. P.; Powers, E. T.; Sacchetti, J.; Kelly, J. W. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 321–332.

(2) (a) Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowen, R. C.; Teclé, H.; Barrett, S. D.; Bridges, A.; Przybranowski, S.; Leopold, W. R.; Saltiel, A. R. *Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.)* **1999**, *5*, 810–816. (b) Barrett, S. D.; Kaufman, M. D.; Milbank, J. B.; Rewcastle, G. W.; Spicer, J. A.; Teclé, H. WO03062191, 2003.

(3) Wolf, C.; Liu, S.; Mei, X.; August, A. T.; Casimir, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3270–3273.

(4) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544.

daily exposure of patients to palladium, $100 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$ for oral doses and $10 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$ for parenterally administered drugs.⁵ On the basis of these guidelines, the pharmaceutical industry generally needs to achieve less than 10 and 1 ppm, for oral and parental drug substances, respectively. For large scale synthesis, it is best to avoid the use of Pd during the last three steps and place Pd-coupling reactions early in the process in hopes of reducing the amount of metal throughout the synthesis. On a practical level, when a synthetic scheme requires the use of a metal such as Pd at the end of a synthesis and the standards of metal content permitted in the API are exceeded, it is necessary to find empirically a disposal method such as nanofiltration or use scavenging agents, which is costly in time and money.⁶

Conventional wisdom indicates that the nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reaction of benzoic acids requires steps of protection and deprotection of the carbonyl which acts as an essential carbon anchor group for subsequent chemical transformations. Although there have been numbers of reports using aryloxazolines⁷ and 2,6-dialkylphenyl aryl-carboxylates⁸ to dictate the S_NAr reaction course, these methods have suffered from several limitations, the most severe being most certainly the difficulty of removal of the protecting carbonyl group. 2,6-Disubstituted benzamides and benzoates are especially inert to hydrolysis except in cases where anchimeric assistance by *ortho*-introduced electrophiles is capable of forming five- or six-membered-ring tetrahedral intermediates, which greatly enhances amide hydrolytic rates.^{9,10} Therefore, there is still a need to explore more efficient and concise methodologies.

While carrying out earlier work involving the coupling reactions of alkyllithium with unprotected fluoro-substituted benzoic acids,¹¹ we became aware that surprisingly only very few studies investigated the fluoro displacement reaction of 2-fluorobenzoic acid derivatives with lithioamides.^{12,13} Herein we report that this process is general, affords anthranilic acids, and does not require the use of a catalyst. It is also shown that subjecting 2-methoxy benzoic acids to lithioamides results in methoxide displacement.

(5) Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts, 2002. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Web site. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444600en.pdf> (accessed April 21, 2010).

(6) See, for instance: (a) Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 733–742. (b) Pink, C. J.; Wong, H. t.; Ferreira, F. C.; Livingston, A. G. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 589–595.

(7) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360.

(8) Hattori, T.; Satoh, T.; Miyano, S. *Synthesis* **1996**, 514–518.

(9) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.

(10) Deprotection of 2-aminated aryloxazolines requires acidic conditions (3 M HCl, 12–24 h, reflux) which are not compatible with delicate structures. Yields do not exceed 70%, and in many instances the deprotection only leads to degradation products. See: Meyers, A. I.; Gabel, R. J. *Org. Chem.* **1977**, *42*, 2653–2654.

(11) The reaction of 2-fluorobenzoic acid with *s*-BuLi and *t*-BuLi affords the *ipso*-attack product arising out of substitution of the fluorine atom by the alkyl group: (a) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1919–1922. Metalation reactions, recent references: (b) Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 765–768. (c) Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419–3429. (d) Tilly, D.; Fu, J.-m.; Zhao, B.-p.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 68–71.

The amino substituent was directly introduced in place of the *ortho*-fluoro/methoxy group in fair-to-excellent yields (Table 1).

LiNEt₂, LiN(CH₂CH₂)₂NMe, LiNMeBn, and LiNBn₂ readily displaced the fluorine of the lithium salt of 2-fluorobenzoic acid (**1**) at $-50 \text{ }^\circ\text{C}$ to give anthranilic acids **3–6** (entries 1–4). Lithium arylamides and diarylamides entered into the displacement reaction with benzoate **1** under somewhat forcing conditions ($50\text{--}60 \text{ }^\circ\text{C}$, entries 5 and 6). This may be attributed to lower pK_a values in comparison to dialkylamines.¹⁴ Most striking are those examples using so-called “nonnucleophilic” bases such as LDA and LiNH*t*-Bu, indicating that there are virtually no steric effects to inhibit fluoro displacement (entries 7 and 9). LDA which is commonly used as a strong base of scarce nucleophilicity due to steric congestion reacted with lithium benzoate **1** to afford the aminated product **9** in appreciable amount.¹⁵ In an attempt to introduce an *ortho*-NH₂ unit, **1** was treated with a THF solution of LiNH₂ (3.5 equiv) (entry 8). However, the amidation product **11** was the only isolable product from this reaction. LiNH*t*-Bu also led to **11** by rapid degradation of **12** during acidic workup.

In view of the efficiency of lithioamides in this reaction and the unlikelihood of their ability to proceed by electron transfer (ET) mechanisms, this reaction presumably proceeds through an addition–elimination sequence.^{16,17}

The closely related lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LTMP) exhibited a totally different behavior when exposed to **1** (entry 10 and Scheme 1). LTMP metalated the position adjacent to fluorine affording dianion **14** which partly

(12) Two recent papers described LiHMDS-promoted coupling of primary and *N*-substituted anilines with 2-fluorobenzoic acid (or amide) to give *N*-arylanthranilic acids and *N*-arylanthranilamides: (a) Chen, M. H.; Beylin, V. G.; Iakovleva, E.; Kesten, S. J.; Magano, J.; Vrieze, D. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 411–417. (b) Davis, E. M.; Nanninga, T. N.; Tjiong, H. I.; Winkle, D. D. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 843–846.

(13) Nucleophilic displacements of 2-fluorobenzoic acid derivatives are well known to occur readily in the presence of strong electron-withdrawing substituents (NO₂, CF₃, CN, F, ...). See: Crampton, M. R. *Organic Reaction Mechanisms*; A. C. Knipe, W. E. W., Ed.; John Wiley & Sons: UK, 2004; p 189.

(14) Lithium arylamides have weaker nucleophilic strengths than lithium dialkylamines but are more stable at higher temperature ($50\text{--}60 \text{ }^\circ\text{C}$).

(15) The synthesis of anthranilic acids using sterically hindered amines via a three-component coupling with arynes and CO₂ has been reported: Yoshida, H.; Morishita, T.; Ohshita, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3845–3847.

(16) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley- Interscience: New York, 2007; pp 853–864, and references cited therein. Addition of radical scavengers (tetraphenylhydrazine or 2-methyl-2-nitrosopropane dimer) to a mixture of **1** and LiNEt₂ gave only a slight decrease of yield of the substitution product **3**.

(17) If it is assumed that these reactions proceed via an addition–elimination sequence, then the σ complex **B** allows the carboxylate to orientate itself in a coplanar fashion with the aromatic ring while Li⁺ forms a strong complex with the fluoro/methoxy group and the carboxylate. For the complex-induced proximity effect, CIPE, see: Whisler, M. N.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225. The transition state leading to **B** may be envisioned as forming from **A**, where the NR¹R² group enters from the side almost perpendicular to the aromatic ring (to the π cloud). This is consistent with the lack of steric inhibition to addition by large groups.

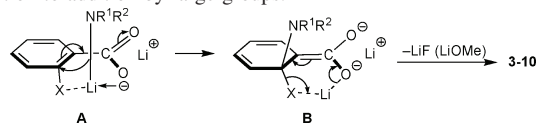
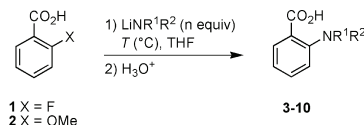
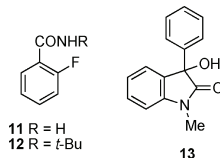


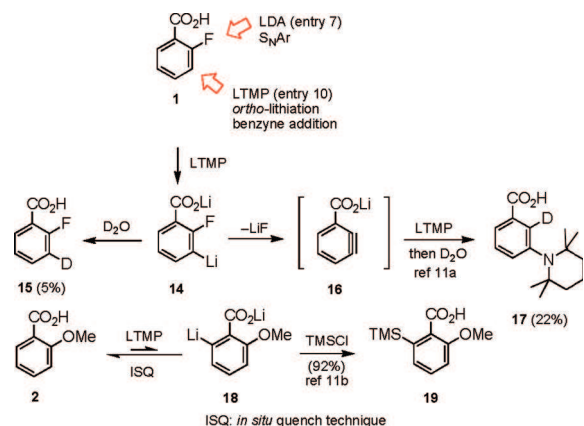
Table 1. Amination Reactions of 2-Fluoro- and 2-Methoxybenzoic Acids (**1** and **2**)

| entry | 1, 2 | LiNR ¹ R ² (equiv) ^a | temp (°C) | 3-10 % ^b | others |
|-------|------|--|-----------|---------------------|----------------------------|
| 1 | 1 | LiNEt ₂ (2.2) | -50 | 87 (73*) [3] | — |
| 2 | 1 | LiN(CH ₂ CH ₂) ₂ NMe (2.2) | -50 | 95 (88*) [4] | — |
| 3 | 1 | LiNMeBn (2.2) | -50 | 95 (85*) [5] | — |
| 4 | 1 | LiNBn ₂ (2.2) | -50 | 93 (80*) [6] | — |
| 5 | 1 | LiNMePh (2.2) | 50 | 100 (64*) [7] | — |
| 6 | 1 | LiNPh ₂ (2.2) | 60 | 72 [8] | — |
| 7 | 1 | LDA (2.2) | -50 | 33 (28*) [9] | — |
| 8 | 1 | LiNH ₂ (3.5) | 60 | 0 | 50 (40*) [11] |
| 9 | 1 | LiNH <i>t</i> -Bu (2.2) | 0 | 60 (36*) [10] | 30 (15*) [11] ^c |
| 10 | 1 | LTMP (2.2) | -50 | 0 | ^d |
| 11 | 2 | LiNEt ₂ (2.2) | -50 → 0 | 97 (93*) [3] | — |
| 12 | 2 | LiN(CH ₂ CH ₂) ₂ NMe (2.2) | 0 | 87 (70*) [4] | — |
| 13 | 2 | LiNMeBn (2.2) | -50 → 0 | 90 (65*) [5] | — |
| 14 | 2 | LiNMeBn (5) | -50 → 0 | 5 [5] | 95 (51*) [13] ^c |
| 15 | 2 | LiNBn ₂ (2) | 0 → rt | 50 (45*) [6] | — |
| 16 | 2 | LiNMePh (2.2) | 60 | 14 [7] | — |
| 17 | 2 | LiNPh ₂ (2.2) | 60 | 0 | — |
| 18 | 2 | LDA (2.2) | 0 | 5 [9] | — |
| 19 | 2 | LTMP (2.2) | -50 | 0 | ^d |



^a The lithioamides LiNR¹R² were prepared in situ by deprotonation of the corresponding amines with *n*-BuLi. ^b NMR yields (%). Isolated yields (recrystallized or chromatographed) are followed by an asterisk (*). All new compounds gave correct analytical data. See Supporting Information. ^c Deterbutylation of **12** led to amide **11**. ^d See Scheme 1. ^e See Scheme 2.

eliminated LiF to give the transient lithium benzyne-3-carboxylate (**16**). Electrophilic quenching of **14** with D₂O provided **15**, whereas reaction of benzyne **16** with the excess of LTMP followed by quench with D₂O gave **17**.

Scheme 1. Reactions of Benzoic Acids **1** and **2** with LTMP

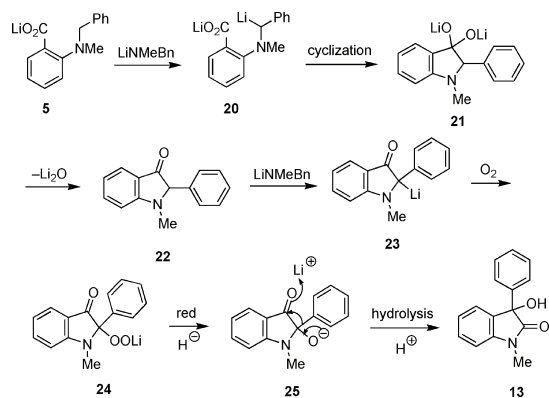
To our delight, the methoxy group was also found to be an efficient leaving group. Reaction of 2-methoxybenzoic acid (**2**) with LiNEt₂, LiN(CH₂CH₂)₂NMe, and LiNMeBn gave anthranilic acids **3–5** in good yields (entries 11–13). Increasing the amount of LiNMeBn to 5 equiv modified dramatically the course of the reaction (entry 14). The dioxindole **13** resulted as the main product.¹⁹

An attractive rationale for the formation of dioxindole **13** would involve initial benzylic deprotonation of **5** by the excess of LiNMeBn leading to **20** as outlined in Scheme 2. In an experiment to probe this question, **5** was allowed to react with 5 equiv of LiNMeBn to give a red solution which was hydrolyzed to **13**. It can be assumed that the benzylic lithiation of **5** is followed by an intramolecular nucleophilic addition of the carbanion to the carboxylate leading to indolin-3-one **22** by way of the geminal dilithio dialkoxide **21**.²⁰ Deprotonation by the excess of base in the presence of molecular oxygen contained in the nondegassed

(18) The base and TMSCl were premixed prior to addition of the acid. The deprotonation which produces a small concentration of the trappable aryllithium **18** is sufficiently rapid to make the process competitive with reaction of the hindered base with the *in situ* electrophile (TMSCl). See ref 11b.

(19) Structure of **13** was confirmed by NOESY and HMBC (see Supporting Information).

Scheme 2. Postulated Mechanism for the Formation of Dioxindole **13**



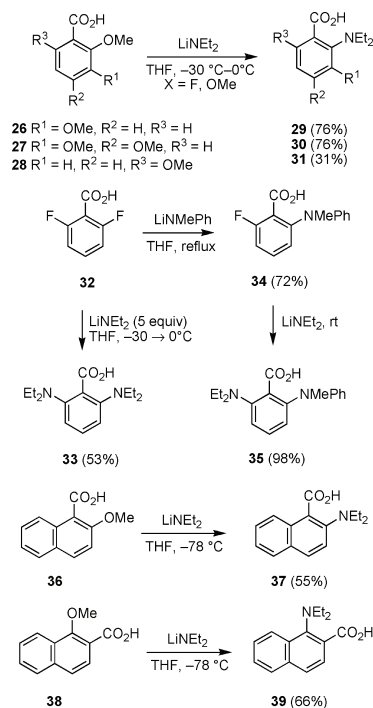
THF solution²¹ provides an organolithium peroxide species **24**.²² Reduction by a hydride ion transferred by LiNMeBn²³ affords alkoxide **25** which undergoes subsequent 1,2-phenyl shift²⁴ to dioxindole **13** after acidic hydrolysis.²⁵

The reaction of LiNBn₂ yielded anthranilic acid **6** (45%) (entry 15). LiNMePh, LiNPh₂, and LDA were almost unreactive toward **2**. Whereas 2-methoxybenzoic acid (**2**) did not react with LTMP after MeI addition (−50 °C) under external quench conditions (entry 19), in situ quenching (ISQ) with LTMP in the presence of TMSCl at −78 °C led to **19** (via **18**) free of any isomers (92%) (Scheme 1).¹⁸ It is well demonstrated that the fluoro group is a better leaving group and smaller in bulk than the methoxy.^{7,8}

Reaction of commercially available 2,3-dimethoxy, 2,3,4-trimethoxy, and 2,6-dimethoxybenzoic acids (**26**–**28**) with LiNEt₂ led to *ortho*-substituted derivatives **29**–**31** (Scheme 3).²⁶ Introduction of LiNEt₂ to the 2,6-dimethoxybenzoic acid **28** proceeded with less efficiency presumably due to steric effects. In an attempt to introduce two substituents *ortho* to the acid **32**, 5 equiv of NEt₂ was used, and a good yield of the 2,6-disubstituted product **33** was obtained (THF, −30 to 0 °C). In the presence of a weaker nucleophile such as LiNMePh (vide supra), the monosubstitution product **34** was formed exclusively, even in refluxing THF. These results suggest that it should be feasible to introduce two different amino groups. This indeed proved to be the case by the clean conversion of **34** to **35**.

In the literature, examples of direct amination reactions of a naphthalene are very scarce.^{7,8} Reaction of 2-methoxy-

Scheme 3. Amination Reactions of Methoxybenzoic Acids **26**–**28**, 2,6-Difluorobenzoic Acid **32**, and Naphthoic Acids **36** and **38**



1-naphthoic acid (**36**)²⁷ and 1-methoxy-2-naphthoic acid (**38**)²⁸ with LiNEt₂ provided the naphthalenes **37** and **39**.

We believe that the chemistry reported herein might become rapidly a preferable alternative to the oxazoline and BHA–ester systems. The carboxylic acid substituent which is one of the most reliable resources for introduction of various functionalities does not require protection/deprotection steps or the use of metal catalysts. These preliminary results indicate that the amination of *ortho*-fluoro- and *ortho*-methoxybenzoic acids may provide additional methodology to aromatic substitution, and further studies in this respect are in progress.²⁹ The biaryl skeleton can be reached by a process involving unprotected benzoic acid derivatives and aryllithium and aryl Grignard reagents. This work will be reported soon.

Acknowledgment. Helpful discussions with Dr. Sven Taylor and Dr. Gérard Moine (Hoffmann-La Roche Ltd., Basel) are gratefully acknowledged. M.B.R., T.T.L., and R.A. are indebted to the French Ministry of Research and Technologies, the Algerian Ministry of Research, and Soprema for doctoral fellowships. We also express appreciation to Patricia Gangnery (Université du Maine) for technical assistance.

Supporting Information Available: Details of compound characterization. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL1007586

(27) (a) Fuson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5409–5413. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1010–1015.

(28) Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Chem.—Eur. J.* **2002**, *8*, 799–804.

(29) A patent application was filed: Mortier, J.; Castanet, A.-S.; Belaud-Rotureau, M. patent pending, filing number FR201051226 (2010).

(20) The geminal dimetallo dialkoxide C(OM)₂ (M = Li, K) group is a good director of *ortho*-metalation: Tilly, D.; Samanta, S. S.; De, A.; Castanet, A.-S.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 827–830.

(21) Clayden, J.; Menet, C. *J. Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3059–3062.

(22) Rappoport, Z. *The Chemistry of Peroxides*; Wiley-Interscience: New York, 2006; Vol. 2, part 1.

(23) Majewski, M.; Gleave, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 1–16.

(24) Observations of a similar rearrangement, leading to dioxindoles, have been reported: Kafka, S.; Klasek, A.; Kosmrlj, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6394–6399.

(25) In deoxygenated medium, the reaction of **2** with LiNMeBn (5 equiv) led to **5** (> 90%). It is assumed that the reduction step leading to **25** is the first irreversible step in the pathway.

(26) All new compounds gave correct analytical data. See Supporting Information.

Abstract

Alkyl as well as aryl substitution can be readily accomplished in generally excellent yields via a nucleophilic mode by displacement of an ortho-fluoro or methoxy group in *unprotected* naphthoic acids with lithium and Grignard reagents *in the absence of a metal catalyst*.

Alkyl lithium reagents typically gave good-to-excellent yields, whether primary, secondary, or tertiary at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Displacement of a fluoro or a methoxy group occurs with equal efficacy. The absence of ortho-lithiation was confirmed by quenching the reaction product with MeI after addition of *n*-BuLi, *s*-BuLi and *t*-BuLi. Alkyl Grignard reagents EtMgBr and *n*-BuMgBr proved to be very reactive at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ while vinyl magnesium bromide required refluxing in THF.

The method provides excellent latitude with respect to the synthesis of 1- and 2-phenylnaphthalenes, 1,1'-binaphthalenes, and 2,2'-binaphthalenes. In those instances where the aryllithium reagents gave poor yields of coupling products, the corresponding Grignard reagents proved to be much more effective. *o*-Tolyl lithium, *o*-tolylmagnesium bromide, (4-methoxyphenyl)magnesium bromide, (2,5-dimethylphenyl)magnesium bromide and benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmagnesium bromide smoothly displaced the fluoro/methoxy group ortho to the CO₂M group to give the corresponding substitution products while reaction of (2,6-dimethoxyphenyl)magnesium bromide proceeded with less efficiency presumably due to steric effects imparted by the two ortho-methoxy groups. Particularly useful is 1-(2-methoxyphenyl)-2-naphthoic acid which allows for further elaboration after the coupling is performed. Deprotection of the methoxy group followed by cyclization was realized with BBr₃ to afford 6*H*-naphtho[2,1-*c*]chromen-6-one which was isolated in 97% yield. This lactone is the starting building block for the preparation of optically active atropisomers by enantioselective ring opening.

Key words

| | | |
|------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Aromatic nucleophilic substitution | Directed metalation | Benzoic acids |
| Formation of C-C bonds | Organolithiums | Grignard Reagents |
| Green chemistry | Naphthoic acids | Biaryls |

Résumé

Dans ce travail, il est montré que les alkyl/vinyl/aryl lithiens et magnésiens réagissent avec les acides C-1(F/OMe) naphthoïques en l'absence de catalyseur métallique. Cette nouvelle réaction de substitution nucléophile aromatique permet potentiellement de préparer n'importe quel biaryle tout en s'affranchissant des étapes de protection et de déprotection de la fonction acide (CO₂H). Les alkylolithiens linéaires et ramifiés réagissent avec la même efficacité que les alkylmagnésiens même à basse température (-78 °C). Le déplacement d'un fluor ou d'un méthoxy s'effectue avec la même facilité. L'absence d'ortho-lithiation est confirmée par le piégeage du milieu réactionnel en fin de réaction par l'iodométhane (après addition de *n*-BuLi, *s*-BuLi et *t*-BuLi). Le bromure de vinylmagnésium requiert un chauffage au reflux du THF.

La méthode étudiée permet de préparer extrêmement facilement des 1- et 2-phénylnaphtalènes, 1,1'-binaphtalènes et 2,2'-binaphtalènes. Dans les exemples où les aryllithiens donnent des rendements moyens-faibles en produits de couplage, les réactifs de Grignard sont beaucoup plus efficaces. Le *o*-tolyllithium, le bromure de *o*-tolylmagnésium, le bromure de (4-méthoxyphényl)magnésium, le bromure de (2,5-diméthylphényl)magnésium et le bromure de benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmagnésium déplacent facilement le groupe fluoro/méthoxy en ortho du groupe CO₂M pour donner les produits de substitution correspondants alors que la réaction du bromure de (2,6-diméthoxyphényl)magnésium est moins efficace sans doute en raison de l'encombrement stérique causé par les deux groupes ortho-méthoxy. L'acide 1-(2-méthoxyphényl)-2-naphthoïque est un produit particulièrement intéressant. La déprotection du groupe méthoxy suivie d'une cyclisation est réalisée par BBr₃ pour donner la 6*H*-naphtho[2,1-*c*]chromén-6-one qui est isolée avec un rendement de 97 %. Cette lactone est utile pour la préparation de composés atropoisomères optiquement actifs après ouverture énantiosélective du cycle lactone selon la technique mise au point par Bringmann.

Mots clés

| | | |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Substitution nucléophile aromatique | Métallation dirigée | Acides benzoïques |
| Formation de liaisons C-C | Organolithiens | Organomagnésiens |
| Chimie verte | Acides naphthoïques | Biaryles |