

THÈSE

Présentée à

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

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : *Chimie Fine - Chimie Organique*

par

David TILLY

**Contribution à l'étude mécanistique de la métallation à distance.
Mise en évidence de la formation intermédiaire d'un *gem*-
dialcoolate dimétallique (Li ou K), premier groupement *ortho*-
directeur doublement chargé**

Soutenue le 10 Décembre 2004 devant la commission d'examen

M. A. De	Professeur, Université de Jadavpur à Calcutta	<i>Rapporteur</i>
M. G. Bashiardes	Professeur, Université de Poitiers	<i>Rapporteur</i>
M. F. Huet	Professeur, Université du Maine	
M. G. Dujardin	Directeur de recherche, Université du Maine	
M. J. Mortier	Professeur, Université du Maine	

THÈSE

Présentée à

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

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : *Chimie Fine - Chimie Organique*

par

David TILLY

**Contribution à l'étude mécanistique de la métallation à distance.
Mise en évidence de la formation intermédiaire d'un *gem*-
dialcoolate dimétallique (Li ou K), premier groupement *ortho*-
directeur doublement chargé**

Soutenue le 10 Décembre 2004 devant la commission d'examen

M. A. De	Professeur, Université de Jadavpur à Calcutta	<i>Rapporteur</i>
M. G. Bashiardes	Professeur, Université de Poitiers	<i>Rapporteur</i>
M. F. Huet	Professeur, Université du Maine	
M. G. Dujardin	Directeur de recherche, Université du Maine	
M. J. Mortier	Professeur, Université du Maine	

AVANT-PROPOS

Ce travail a été réalisé au sein de l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UMR 6011) de l'Université du Maine. Cette thèse a été dirigée par le Professeur Jacques Mortier que je remercie vivement pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour m'avoir encadré pendant ces trois années. Je remercie également Dr Anne-Sophie Castanet pour ces conseils et son aide durant ce travail.

Je remercie le CNRS ainsi que la région Pays de Loire pour le financement de ma thèse par une bourse de docteur-ingénieur.

Monsieur A. De, Professeur à l'Université de Jadavpur à Calcutta (Inde), Monsieur G. Bashiardes, Professeur à l'Université de Poitiers, M. F. Huet, Professeur à l'Université du Maine, M. G. Dujardin, Directeur de recherche à l'Université du Maine, ont accepté de juger ce travail et de participer à cette commission d'examen, qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

Je remercie particulièrement Frédéric G. et Stéphanie L. pour leurs conseils et leur aide durant ces trois années de thèse. Je remercie également les membres du service RMN et Patricia pour leur travail et leur gentillesse. Enfin je tiens à remercier Thi Huu N. et Thanh C. pour leurs amitiés et les bons moments passés ensemble.

Merci à Ramzi, Delphine, Mai, Hien, Linh, Vu pour leur soutien amical. Merci également à Emmanuelle F., Jean-Baptiste V. Stéphane G. pour leur accueil chaleureux au sein du laboratoire. Aux membres permanents et aux étudiants de UCO2M, j'adresse enfin mes plus vifs remerciements pour les moments agréables passés ensemble.

Principales Abréviations

Arom	Aromatique
Ar	Aryle
CIPE	Complex Induced Proximity Effect
DMF	N,N-diméthylformamide
GoD	Groupe <i>ortho</i> directeur
Equiv.	Équivalent
Et	Éthyle
Pf	Point de fusion
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
LDA	Lithium diisopropylamide
LiTMP	Lithium 2,2,6,6-tetraméthylpiperidide
M	Masse Molaire
Me	Méthyle
MOM	Methoxymethyl
n	Nombre de mole
<i>n</i> -Bu	Butyllithium normal
Ph	Phényle
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentaméthyl-diéthylène-triamine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
<i>s</i> -Bu	Butyllithium secondaire
SET	Single Electron Transfer
TA	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	Butyllithium tertiaire
<i>t</i> -BuOK	<i>tertio</i> -butylate de potassium
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Tétraméthylsilane
TMSiCl	Chlorure de triméthylsilyle

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Chapitre I

Sélectivité optionnelle de site pour les métallations de composés aromatiques. Cas des déprotonations à distance de groupes directeurs de métallation

1. Introduction.....	3
2. Généralités.....	4
2.1 Les bases utilisées.....	5
2.1.1. Les alkyllithiens.....	5
2.1.2. Les amidures de lithium.....	6
2.1.3. Les bases LiCKOR.....	7
2.2 Les groupes directeurs de métallation.....	7
2.2.1. Groupes directeurs riches en électrons. Modèle de coordination.....	7
2.2.2. Groupes directeurs électronégatifs. Modèle acide – base.....	8
2.2.3. Groupes directeurs de métallation équivalents synthétiques de la fonction carbonyle.....	8
2.3 Mécanismes de déprotonation.....	9
2.3.1. L'effet CIPE.....	10
2.3.2. La métallation cinétiquement accélérée.....	11
2.3.3. Bilan.....	11
3. La sélectivité optionnelle de site.....	12
3.1 Généralités.....	12
3.2 Métallations régiosélectives d'acides carboxyliques aromatiques. Travaux de l'équipe.....	14
3.2.1. <i>Ortholithiation</i> de l'acide benzoïque.....	14
3.2.2. Déprotonation régiosélective d'acides benzoïques 3-substitués par les bases lithiées.....	15
3.2.3. Déprotonations régiosélectives d'acides benzoïques 2-substitués par des bases lithiées.....	16
3.2.4. Déprotonations régiosélectives d'acides benzoïques 4-substitués par des bases lithiées.....	17
3.2.5. Applications.....	19
4. Réactions de métallation à distance. Bibliographie.....	20
4.1 Métallations à distance suivies de cyclisation nucléophile.....	21
4.1.1. Métallation à distance des amides.....	21
4.1.2. Métallation à distance de <i>O</i> -carbamates.....	28
4.1.3. Métallation à distance d'acides carboxyliques et d'esters.....	31
4.2 Réactions de métallation à distance non suivies de piégeage intramoléculaire.....	34
4.2.1. Métallation à distance du 2,2-diméthyl- <i>N</i> -[2-(3-pyridyl)phényl]propanamide.....	34
4.2.2. Métallation en position C2' des diarylamines.....	35
4.3 Bilan.....	37

Chapitre II

Méallation en position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique. Mécanisme. Mise en évidence du pouvoir *orthodirecteur* de la fonction *gem*-dialcoolate C(OM)₂ (M = Li, K)

1. Introduction.....	38
2. Méallation en position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique par la base LiCKOR. Mise au point des conditions opératoires.....	39
3. Etude du mécanisme de cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one en présence de base LiCKOR.....	43
3.1 Introduction.....	43
3.2 Identification des espèces stables dans le milieu réactionnel avant hydrolyse.....	44
3.3 Etude de la stabilité de l'anion 2'M-2-biphénylcarboxylate de métal (M = Li, K).....	45
3.4 Identification des contre ions métalliques associés au <i>gem</i> -dialcoolate.....	47
3.4.1. <i>Gem</i> -dialcoolates de dilithium R ₁ R ₂ C(OLi) ₂ . Bibliographie.....	48
3.4.2. <i>Gem</i> -dialcoolates de dipotassium R ₁ R ₂ C(OK) ₂ . Bibliographie.....	48
3.4.3. <i>Gem</i> -dialcoolates mixtes de lithium et de potassium R ₁ R ₂ C(OL)(OK).....	49
3.5 Bilan intermédiaire.....	50
3.6. Mécanisme de cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one. Mise en évidence de l'effet <i>orthodirecteur</i> de la fonction <i>gem</i> -dialcoolate de dilithium C(OLi) ₂	50
3.6.1. Introduction.....	50
3.6.2. Mise en évidence de la déprotonation de la position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique par LiCKOR.....	50
3.6.3. Mise en évidence du pouvoir <i>orthodirecteur</i> de la fonction <i>gem</i> -dialcoolate C(OM) ₂ , (M = Li, K) pour la déprotonation de cycles aromatiques. Expériences de deutériolyse.....	51
3.7 Nature de la base méallante.....	59
3.8 Régiochimie de la déprotonation de l'acide 2-biphénylcarboxylique par la base LiCKOR.....	60
3.9 Mécanisme de formation du biphenyle.....	61
3.9.1. Monoalcoolate de lithium R ₁ R ₂ C(OLi)(OH). Bibliographie.....	61
3.9.2. Monoalcoolate de lithium R ₁ R ₂ C(OLi)(OR).....	62
3.10 Bilan du mécanisme.....	64
4. Application de la méallation en C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique à la synthèse de fluorén-9-ones fonctionnalisées en position 1.....	65
4.1 Introduction.....	65
4.2 Synthèse de fluorén-9-ones diversement substituées à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique par stratégie de méallation en C2' – cyclisation nucléophile – <i>orthoméallation</i> – substitution <i>one pot</i>	65
4.3 Stratégie <i>orthoméallation</i> combinée à la méallation en C2' pour la synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique.....	67
4.4 Synthèse de fluorén-9-ones polysubstituées par stratégie combinée d' <i>ortholithiation</i> – couplage de Stille – méallation en position C2'.....	69

4.5 Evaluation de la capacité <i>orthodirectrice</i> de la fonction <i>gem</i> -dialcoolate de dilithium : tentatives d' <i>ortholithiation</i> du <i>gem</i> -dialcoolate de dilithium 23 précurseur de benzophénone.....	71
4.6 Conclusion.....	74
5. Etude du mécanisme de métallation en position C2' – cyclisation nucléophile du <i>N,N'</i>-diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA.....	74
5.1 Introduction.....	74
5.2 Etude de la stabilité des intermédiaires présents.....	74
5.3 Mécanisme de cyclisation du <i>N,N'</i> -diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA.....	77
5.3.1. Introduction.....	77
5.3.2. Stabilité de l'intermédiaire 3Li- 13 à température ambiante.....	78
5.3.3. Mise en évidence de la position cinétiquement la plus acide du <i>N,N'</i> -diéthyl-2-biphénylcarboxamide.....	78
5.3.4. Etude du mécanisme de métallation de C2' par expériences de deutériolyse.....	79
5.3.5. Mécanisme de métallation en position C2' – cyclisation nucléophile du 2-biphénylcarboxamide 2 en fluorén-9-one 3. Bilan.....	81
5.4 Tentatives d' <i>ortholithiation</i> de l'intermédiaire α -aminoalcoolate.....	82
6. Réinterprétation des mécanismes de métallation à distance de groupes directeurs de métallation de la littérature.....	83
6.1 Introduction.....	83
6.2 Métallation à distance de groupes carbamates.....	84
6.3 Métallation à distance sur des chaînes latérales. Synthèse de 9-phénanthrols.....	85
6.4 Métallation en position C2' de 2-biphénylcarboxamides polysubstitués. Synthèse de kinobscurinone.....	86
6.5 Métallation en position C2' des acides 2-(pyridyl)benzoïques et des 2-(pyridyl)benzoates d'éthyle en azafluorén-9-ones.....	88
7. Révision du mécanisme d'autres réactions faisant intervenir une métallation à distance. Concernant le rôle de l'électrophile et de sa stabilité en présence de bases fortes.....	92
7.1 Introduction.....	92
7.2 Stabilité de l'électrophile en présence de bases fortes. Littérature.....	92
7.2.1. Généralités.....	92
7.2.2. Réactions d'échange halogène – lithium/méthylation.....	94
7.2.3. Réactions d'échange halogène – lithium/tritiation.....	96
7.2.4. <i>Ortholithiation</i> de l'acide 4-fluorobenzoïque avec LiTMP. L'électrophile initie une seconde métallation.....	97
7.3 Révision du mécanisme d'autres réactions faisant intervenir une métallation à distance. Influence de l'électrophile.....	98
7.3.1. Métallation/carboxylation de la dibenzodioxine.....	98
7.3.2. Métallation de carbamates de la phénothiazine et autres hétérocycles azotés.....	99
7.4 QUAsi-DiAnion Complex (QUADAC).....	108
8. Conclusion.....	110

9. Partie expérimentale.....	112
9.1 Généralités.....	112
9.2 Métallation en position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique 1 par la base <i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK. Etude de mécanisme.....	112
9.2.1. Mise au point des conditions réactionnelles. Modes opératoires (tableau II-1).....	112
9.2.2. Caractérisation des produits.....	114
9.2.3. Identification des espèces stables dans le milieu réactionnel avant hydrolyse.....	116
9.2.4. Etude de la stabilité de l'anion 2'M-2-biphénylcarboxylate de métal.....	118
9.2.5. Identification des contre ions métalliques associés au <i>gem</i> -dialcoolate 6	120
9.2.6. Mise en évidence de l'effet <i>orthodirecteur</i> de la fonction <i>gem</i> -dialcoolate de dilithium C(OLi) ₂	121
9.2.7. Application à la synthèse de fluorén-9-ones fonctionnalisées.....	124
9.2.8. Evaluation de la capacité <i>orthodirectrice</i> de la fonction <i>gem</i> -dialcoolate de dilithium : tentatives d' <i>ortholithiation</i> du <i>gem</i> -dialcoolate de 23 précurseur de la benzophénone (tableau II-6 et II-7).....	131
9.3 Métallation en position C2' du <i>N,N'</i> -diéthyl-2-biphénylcarboxamide par la base LDA. Etude de mécanisme.....	132
9.3.1. Mise au point des conditions de métallation en C2' du <i>N,N'</i> -diéthyl-2-biphénylcarboxamide par LDA.....	132
9.3.2. Identification des espèces stables dans le milieu réactionnel avant hydrolyse.....	133
9.3.3. Mécanisme de cyclisation du <i>N,N'</i> -diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA.....	136
9.3.4. Tentatives d' <i>ortholithiation</i> de l'intermédiaire 24 . Mode opératoire général.....	136
9.4 Réinterprétation des mécanismes de métallation à distance décrits dans la littérature.....	136
9.4.1. Métallations à distance des acides 2-(pyridyl)benzoïques et des 2-(pyridyl)benzoates d'éthyles en azafluorén-9-ones.....	136
9.4.2. Métallation de la phénothiazine suivie du piégeage avec D ₂ O.....	138
9.4.3. Métallation en position C2' du 2-aminobiphényle 81	139

Chapitre III

Réactions d'*ortholithiation* – substitution des acides 2-, 3- et 4-biphénylcarboxyliques et des acides naphthoïques

1. Introduction.....	140
2. <i>Ortholithiation</i> – substitution des biphenyles 2-substitués par des groupements équivalents synthétiques de la fonction acide carboxylique. Bibliographie.....	141
3. Optimisation des conditions d'<i>ortholithiation</i> – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique par des bases lithiées. Résultats.....	143
3.1 Description des résultats.....	144
3.2 Analyse des conditions de déprotonation.....	145

4. Application à la synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués et de fluorén-9-ones 1-substitués. Résultats.....	146
4.1 Synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués par <i>ortholithiation</i> – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique.....	146
4.2 Etude RMN de la molécule 3-tri- <i>n</i> -butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri- <i>n</i> -butylétain.....	149
4.3 Application à la synthèse de fluorén-9-ones 1-substitués par acylation de Friedel Crafts des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués en présence d'acide méthanesulfonique	154
5. Bilan.....	157
6. Extension aux réactions d'<i>orthométallation</i> – substitution des acides 3- et 4-biphénylcarboxyliques. Résultats.....	158
6.1 Introduction.....	158
6.2 Optimisation de la métallation de l'acide 3-biphénylcarboxylique par des bases lithiées – piégeage par D ₂ O. Résultats.....	159
6.2.1. Description des résultats.....	159
6.2.2. Analyse des conditions de déprotonation.....	163
6.3 Optimisation de l' <i>orthométallation</i> de l'acide 4-biphénylcarboxylique par des bases lithiées. Résultats.....	165
6.3.1. Description des résultats.....	165
6.3.2. Analyse des conditions de déprotonation.....	168
7. Extension à l'<i>orthométallation</i> des acides 1- et 2-naphtoïques. Résultats.....	169
7.1 Réactions des dérivés d'acides 1- et 2-naphtoïques avec les bases lithiées. Bibliographie.....	169
7.2 Optimisation des déprotonations en position <i>ortho</i> et péricyclique des acides 1- et 2-naphtoïques par des bases fortes. Résultats.....	172
7.2.1. Description des résultats.....	172
7.2.2. Analyse des conditions de déprotonation.....	175
7.3 Application à la synthèse d'acides 1-naphtoïques 2-substitués par <i>orthométallation</i> – substitution de l'acide 1-naphtoïque. Résultats.....	177
8. Conclusion.....	179
9. Partie expérimentale.....	180
9.1 Généralités.....	180
9.2 <i>Ortholithiation</i> – substitution électrophile de l'acide 2-biphénylcarboxylique par des bases lithiées.....	181
9.2.1. Optimisation des conditions d' <i>ortholithiation</i> de l'acide 2-biphénylcarboxylique 8 avec différentes bases lithiées.....	181
9.2.2. Application à la synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués.....	182
9.2.3. Couplage de Stille entre l'ester 3-tri- <i>n</i> -butylstannyl-2-biphénylcarboxylate de tri- <i>n</i> -butylétain 13 avec de l'iodobenzène : synthèse de l'acide métaterphényl-2'-carboxylique 12	188
9.2.4. Application à la synthèse de fluorén-9-ones 1-substitués par acylation de Friedel Crafts des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués en présence d'acide méthanesulfonique. Mode opératoire général (tableau III-7).....	189

9.3 <i>Ortholithiation</i> – substitution électrophile de l'acide 3-biphénylcarboxylique par des bases lithiées.....	193
9.3.1. Synthèse de l'acide 3-biphénylcarboxylique 21 par couplage de Suzuki.....	193
9.3.2. Optimisation des conditions d' <i>ortholithiation</i> de l'acide 3-biphénylcarboxylique avec différentes bases lithiées. Mode opératoire général (tableau III-8).....	193
9.3.3. Application à la synthèse de l'acide 4-chloro-3-biphénylcarboxylique 4Cl- 21	195
9.4 <i>Ortholithition</i> – substitution électrophile de l'acide 4-biphénylcarboxylique par des bases lithiées.....	196
9.4.1. Synthèse de l'acide 4-biphénylcarboxylique 24 par couplage de Suzuki.....	196
9.4.2. Optimisation des conditions d' <i>ortholithiation</i> de l'acide 4-biphénylcarboxylique avec différentes bases lithiées (tableau III-9).....	197
9.5 <i>Ortholithiation</i> – substitution électrophile de l'acide 1-naphtoïque par des bases lithiées.....	199
9.5.1. Optimisation des conditions d' <i>ortholithiation</i> de l'acide 1-naphtoïque avec différentes bases lithiées. Mode opératoire général (tableau III-11).....	199
9.5.2. Application à la synthèse d'acides 1-naphtoïques 2-substitués.....	200
Conclusion générale.....	204

Introduction générale

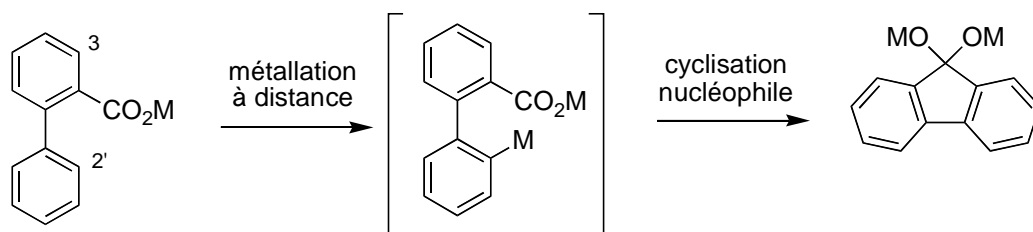
Les intermédiaires de synthèse et produits finis de l'industrie pharmaceutique et agrochimique comportent en général un ou plusieurs cycles aromatiques ou hétéroaromatiques substitués. Les réactions de métallation par les bases alkylolithiées permettent un accès large à ces molécules fonctionnalisées. En particulier, les composés aromatiques substitués de façon contiguë sont accessibles grâce à la réaction d'*ortholithiation*/substitution électrophile alors que la métallation à distance permet la préparation d'un grand nombre de composés aromatiques et hétéroaromatiques polycycliques.

Un objectif majeur et très actuel de la chimie aromatique des organolithiens consiste à modifier le site de métallation de manière régiosélective en changeant les conditions réactionnelles, notamment en jouant sur la base. Le concept est souvent désigné dans la littérature sous le terme « *sélectivité optionnelle de site* ».

La fonction acide carboxylique a pendant longtemps été considérée comme incompatible avec l'utilisation d'organolithiens. Pour cette raison, le groupe carbonyle est généralement protégé préalablement à l'étape de métallation du cycle aromatique. Des conditions opératoires permettant l'*ortholithiation* des acides benzoïques sans protection préalable de la fonction CO₂H ont été découvertes au laboratoire. L'objectif de l'équipe est de déterminer les paramètres qui gouvernent la sélectivité. Nous nous intéressons également aux aspects mécanistiques de ces transformations. L'objectif est de mettre au point des conditions expérimentales permettant de modifier le site de métallation et de proposer des synthèses régiosélectives de composés aromatiques diversement substitués.

Le premier chapitre de ce mémoire présente une sélection d'exemples représentatifs de la littérature décrivant la métallation sélective de composés aromatiques dirigée en positions *ortho* et à *distance*. Cette partie décrit également les réactions de métallation des acides benzoïques non protégés.

Le deuxième chapitre de ce manuscrit concerne l'étude du mécanisme de la déprotonation à distance suivie par une cyclisation nucléophile de l'anion intermédiairement formé sur le groupe directeur. Ces transformations interviennent comme étapes clés dans de nombreuses synthèses totales de produits naturels et d'agents physiologiquement actifs. Le mécanisme de ces réactions est mal connu. Nous avons mis au point des conditions qui permettent de métaller à distance l'acide 2-biphénylcarboxylique en présence de la base de Schlosser-Lochmann (*n*-BuLi/*t*-BuOK, ratio 1:1). Grâce à des expériences de deutériolyse, il est possible de mettre en évidence les différents intermédiaires qui se forment au cours de la transformation. Nous étendons par la suite l'étude aux birarylamide, phénothiazine et aminobiphényle et nous montrons que ces composés réagissent de façon analogue.



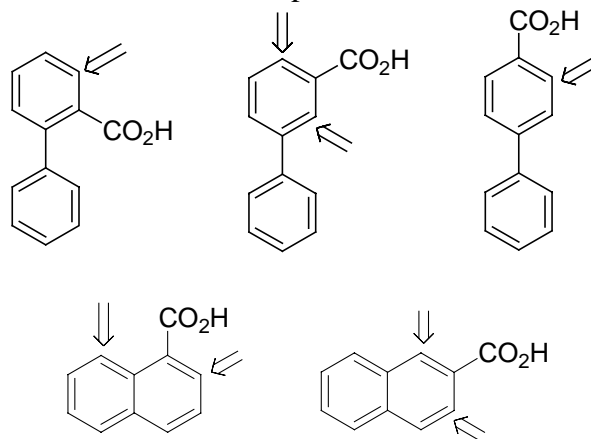
Un éclairage nouveau est ensuite apporté à la réactivité de l'électrophile en présence de bases fortes à basse température. Pour fonctionnaliser les carbanions, il existe deux grandes catégories d'électrophiles :

1) les composés présentant une réactivité faible vis-à-vis de l'agent métallant (e.g. Me₃SiCl, B(O*i*-Pr)₃...). Lorsque la déprotonation est incomplète au moment de l'addition de l'électrophile au milieu réactionnel, la réaction du substrat métallé avec l'électrophile est plus rapide que la réaction de l'agent métallant (en général un alkylolithien) avec l'électrophile (*In*

situ quench (ISQ) technique). L'équilibre est déplacé vers la formation exclusive de l'arylsilane ou de l'arylboronate ;

2) les électrophiles tels que D_2O , CO_2 , DMF, MeI... dont la réaction avec l'alkyllithien est toujours décrite comme étant extrêmement rapide. De tels électrophiles sont très généralement utilisés pour piéger (« *quench* » ou « *trap* » en anglais) les anions et servent souvent de marqueur de l'espèce organométallique. Nous montrons à partir de quelques exemples étonnants que ce principe n'est pas général. Des électrophiles réactifs tels que CO_2 ou le DMF (et peut-être même D_2O) sont capables d'initier des dimétallations ! La nature possible du complexe de prééquilibre et de l'état de transition est discutée.

Nous examinons dans le troisième chapitre la métallation des acides 2-, 3- et 4-biphénylcarboxyliques et des acides 1- et 2-naphtoïques. Alors que l'acide 2-biphénylcarboxylique est métallable en C2' par la base de Schlosser-Lochmann, nous avons trouvé des conditions qui permettent de métaller exclusivement la position C3 adjacente (*ortho*) à la fonction carboxylate. Un intermédiaire probable est proposé. L'acide 3-biphénylcarboxylique possède quant à lui deux positions *ortho* (C2 et C4) non équivalentes. Nous étudions la possibilité de métaller régiosélectivement ces sites en changeant les conditions de déprotonations. L'acide 4-biphénylcarboxylique ne présente qu'un seul site de déprotonation possible et sa réactivité avec les bases alkyllithiées et avec la base de Schlosser-Lochmann a également été étudiée. Alors que les acides 1- et 2-naphtoïques donnent des réactions d'addition conjuguée en présence d'alkyllithiens, nous avons mis au point des conditions qui permettent de métaller ces composés.



Chapitre I

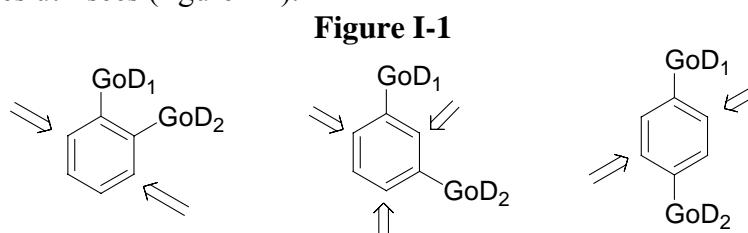
Etude bibliographique

Sélectivité optionnelle de site pour les métallations de composés aromatiques.
Cas des déprotonations à distance de groupes directeurs de métallation

1. Introduction

La métallation dirigée de cycles aromatiques est un outil très utile en synthèse organique¹ car cette réaction permet l'introduction régiosélective de substituants et offre l'accès le plus large aux composés aromatiques polysubstitués. Les métallations dirigées font l'objet de nombreuses études présentées dans des ouvrages récents² et de nombreuses revues.³ Le but ultime est de parvenir à mettre au point des méthodes régiosélectives et parfaitement contrôlées d'introduction de substituants variés sur les cycles aromatiques.

Le concept de sélectivité optionnelle de site dans les réactions de métallation désigne la possibilité de choisir le site de métallation sur une molécule de manière régiosélective en changeant les conditions de réaction, notamment en jouant sur les propriétés des bases et des groupes directeurs. Ainsi, une molécule substituée par deux groupes directeurs de métallation différents peut être déprotonée régiosélectivement en *ortho* de l'un de ces deux groupes selon les conditions basiques utilisées (figure I-1).



Dans ce chapitre, nous faisons dans un premier temps un rappel concernant les propriétés des bases, des groupes directeurs de métallation les plus connus et des mécanismes de déprotonation décrits dans la littérature. La connaissance de ces propriétés est essentielle afin de choisir judicieusement des conditions régiosélectives de déprotonation adaptées à chaque molécule.

Nous présentons dans un second temps quelques exemples de sélectivité optionnelle de site caractéristiques décrits dans la littérature. Nous nous intéresserons en particulier aux travaux de notre équipe concernant les métallations de cycles aromatiques dirigées par la fonction acide carboxylique.

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

² Références générales: a) Brandsma, L. *Preparative Polar Organometallic Chemistry* 2, 1^{re} éd., Springer, Berlin, **1990**. b) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Synthesis*, 1^{re} éd., Pergamon, Oxford, **1991**. c) Hanack, M. éd. *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, 4^e éd., Thieme, Stuttgart, **1993**, vol. E19d. d) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Wiley, Chichester, **1994**. e) Gray, M. ; Tinkl, M. ; Snieckus, V. ; *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Wilkinson, G. ; Stone, F. G. A. ; Abel, E. V. (éds.), Pergamon Press, Oxford, **1995**, vol 11, p. 1.f) Sapse, A.-M. ; von Ragué Schleyer, P. *Lithium Chemistry*, Wiley, New York, **1995**.

³ Revues a) Gilman, H. ; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, *8*, 258. b) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1. c) Narasimhan, N. S. ; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 957. d) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. e) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 879. f) Snieckus, V. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1994**, *7*, 95. g) Beak, P. ; Basu, A. ; Gallagher, D.J. ; Park, Y.S. ; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552. h) Salteris, C.S. ; Kostas, I.D. ; Micha-Screttas, M. ; Heropoulos, G.A. ; Screttas, C.G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5589. i) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. j) Turck, A. ; Plé, N. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. k) Whisler, M.C. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. ; Beak, P. *Angew. Chem. Int Ed.* **2004**, *43*, 2206.

Nous complétons cette partie bibliographique par la présentation d'un exemple particulier de sélectivité de site : les métallations de composés aromatiques à distance des groupes directeurs de métallation.

2. Généralités

Une molécule peut être substituée par plusieurs groupes directeurs de métallation qui suivent des mécanismes différents d'orientation de déprotonation. Il est possible de métalliser régiosélectivement ce type de molécules en choisissant judicieusement les conditions de déprotonation afin de favoriser un mécanisme particulier. Pour choisir des conditions de métallation régiosélectives, il faut connaître les propriétés des bases et les modes d'activation des groupes directeurs de métallation présents. Le but de la partie suivante est de donner les éléments permettant de choisir des conditions de métallation régiosélectives. Nous décrivons tout d'abord les propriétés caractéristiques des bases organométalliques utilisées en synthèse organique, puis les propriétés des groupes directeurs de métallation les plus utilisés de la littérature. Enfin nous présentons les mécanismes proposés dans la littérature pour expliquer la métallation dirigée de molécules aromatiques par des groupes directeurs hétéroatomiques en présence de bases lithiées.

2.1 Les bases utilisées

Les organolithiens forment des agrégats à l'état solide,^{4,2f} en solution⁵ et même en phase gazeuse.⁶ En solution, le degré d'agrégation de l'organolithien dépend de la température, du solvant et de l'encombrement stérique de la partie organique de la base. Les solvants coordinants abaissent le degré d'agrégation des bases.⁷

2.1.1. Les alkyllithiens

Le pKa des alkyllithiens se situe autour de 45 (pKa *n*-BuLi = 42). A basse température, les alkyllithiens électrodéficients se comportent comme des acides de Lewis,⁸ et coordinent les espèces riches en électrons. Les alkyllithiens complexent les éthers et les amines (TMEDA, DABCO...) en solution et forment des adduits de degré d'agrégation plus petits.⁹ Ainsi, l'addition de TMEDA ou la diminution de la température déplacent les équilibres entre agrégats vers une forme dimérique.¹⁰ Un autre moyen pour changer l'état d'agrégation des organolithiens est l'ajout de sels de lithium inorganiques (souvent des halogénures de lithium) qui peuvent donner des agrégats mixtes.^{11,2f}

⁴ a) Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1501. b) Williard, P.G. in "Comprehensive Organic Synthesis" Pergamon, New York **1991**, 1, 1. c) Setzer, W. N. ; von Ragué Schleyer, P. *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, 24, 353. d) Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 277.

⁵ a) Wakefield, B.J. in "The Chemistry of Organolithium Compounds" Pergamon, Oxford **1974**. b) Young, R.N. ; Quirk, R.P. ; Fetter, L.J. in "Advances in Polymer Science" Springer-Verlag, Berlin **1984**, 56, 1. c) Bergander, He, R. ; Chandrakumar, N. ; Eppers, O. ; Günther, H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 5861. d) Wehman, E. ; Jastrzebski, J. T. B. H. ; Ernsting, J. M. ; Grove, D. M. ; von Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 353, 145.

⁶ a) Berkowitz, J. ; Bafus, D. A. ; Brown, T. L. *J. Phys. Chem.* **1961**, 65, 1380. b) Plavsic, D. ; Srzic, D. ; Klasinc, L. *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 2075. c) Abdul-Sada, A.K. ; Greenway, A. M. ; Seddon, K. R. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 375, C17. d) Hartwell, G. E. ; Brown, T. L. *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 212.

⁷ Bauer, W. ; Winchester, W. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Organometallics* **1987**, 6, 2371.

⁸ Longuet-Higgins, H. C. *Quart. Rev.* **1957**, 11, 121.

⁹ Morrison, R. C. ; Rathman, T. L. United States Patent number 4,976,886.

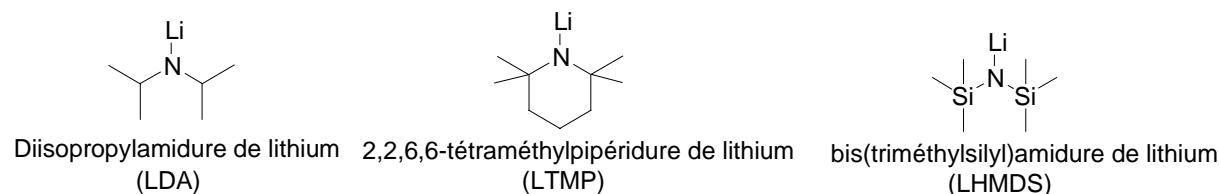
¹⁰ Seebach, D. ; Hassig, R. ; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 108.

¹¹ a) Rück, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 433. b) Clegg, W. ; Greer, J. C. ; Hayes, J. M. ; Mair, F. S. ; Nolan, P. M. ; O'Neil, P. A. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 258, 1. c) Beylen, M. v. ; Lierde, P. v. ; Simm, B. H. ;

Le degré d'agrégation et la solvation des composés alkyllithiens influent fortement sur la réactivité et la sélectivité des bases,^{12,3g} tout comme la présence d'agrégats mixtes. La différence de réactivité des organolithiens avec ou sans base de Lewis peut être très importante.^{13,11d} Les organolithiens coexistent sous plusieurs formes d'agrégats en solution lors des réactions et il est difficile d'identifier l'espèce réactive. Chaque agrégat présente une réactivité différente ce qui donne des cinétiques de réactions compliquées.^{14,12i} Généralement, les éthers et les amines diminuent la taille des agrégats ; l'augmentation de réactivité des alkyllithiens en présence d'éthers ou d'amines est attribuée à une très haute réactivité des petits agrégats par rapport aux gros agrégats. Cependant, dans les cas où la réactivité entre les différents agrégats peut être mesurée, les expériences montrent que cette dernière est relativement petite.¹⁵ La réactivité augmente seulement si le changement de l'état d'agrégation de la base permet la diminution de l'énergie d'activation de la réaction.^{13c,13d} Cela peut se réaliser soit en déstabilisant l'état fondamental ou, plus probablement en stabilisant l'état de transition.¹⁶ Les calculs d'orbitales moléculaires confirment cette dernière hypothèse.¹⁷ A basse température, les organolithiens déprotonent au voisinage immédiat du substituant le plus électrodonneur.¹⁸ (voir mécanismes de déprotonation paragraphe 2.3).

2.1.2. Les amidures de lithium

Figure I-2



Szwarc, M. S. *Macroc. Rapid Comm.* **1997**, *18*, 113 d) Thompson, A. ; Corley, E. G. ; Huntington, M. F. ; Grabowski, E. J. J. ; Remenar, J. F. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028.

¹² a) Williard, P. G. ; Hintze, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8602. b) Bach, R. D. ; Andres, J. L. ; Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 613. c) Juaristi, E. ; Beck, A. K. ; Hansen, J. ; Matt, T. ; Mukhopadhyay, T. ; Simson, M. ; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271. d) Wei Y., Bakthavachalan, R. ; Jin, X. M. ; Murphy, C. K. ; Davis, F. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3715. e) Reich, H. J. ; Green, D. P. ; Medina, M. A. ; Goldenberg, W. S. ; Gudmundsson, B. Ö. ; Dykstra, R. K. ; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7201. f) Jackman, L. M. ; Petrei, M. M. ; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3451. g) Schlosser, M. Guest Ed. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5845. h) Remenar, J. F. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5573. i) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624. j) O'Brien, P. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1998**, 1439. k) Bunn, B. J. ; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1993**, 3113. l) Bunn, B. J. ; Simpkins, N. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533. m) Majewski, M. ; Lazny, R. ; Novak, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5465. n) Sugawara, K. ; Shindo, M. ; Noguchi, H. ; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377. o) Toriyama, M. ; Sugawara, K. ; Shindo, M. ; Tokutake, N. ; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 567.

¹³ a) Leung, S. S. W. ; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10557. b) Bywater, S. *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 287. c) v. Eikema Hommes, N. J. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903. d) Abbotto, A. ; Leung, S. S. S. ; Streitwieser, A. ; Kilway., K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10807.

¹⁴ Charbonneau, L. ; Smith, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 808.

¹⁵ a) McGarrity, J. F. ; Ogle, C. A. ; Brich, Z. ; Loosli, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810. « Les espèces monomériques ne sont pas nécessairement plus réactives que les agrégats » b) Bernstein, M. P. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008.

¹⁶ Klumpp, G. W. ; Vos, M. ; de Kanter, F. J. J. ; Slob, C. ; Krabbendam, H. ; Spek, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8292 et références citées.

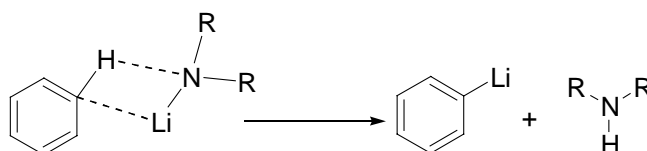
¹⁷ a) Houk, K. N. ; Randon, N. G. ; von Ragué Schleyer, P. ; Kaufmann, E. ; Clark, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2821. b) Kaufmann, E. ; von Ragué Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5560.

¹⁸ Maggi, R. ; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 16, 5430.

Les amidures de lithium (figure I-2) se présentent aussi sous forme d'agrégats en solution.¹⁹ Ils possèdent un caractère acide de Lewis beaucoup plus faible que les alkylolithiens. La basicité thermodynamique de ces bases est aussi plus faible avec des pKa mesurés autour de 30 et 40 dépendant de l'encombrement de l'amine (LDA = 36).²⁰

Une haute basicité cinétique est constatée due à la paire d'électrons libres sur l'azote. La coordination au substrat est générée à partir d'un état de transition à quatre chaînons. Le carbanion est ainsi stabilisé (schéma I-1).

Schéma I-1



Ce type de base intervient selon un mécanisme acide - base en raison du faible caractère acide de Lewis. Les réactions se déroulent de préférence sous contrôle thermodynamique (voir mécanismes de déprotonation, paragraphe 2.3.).

2.1.3. Les bases LiCKOR

Les bases LiCKOR²¹ sont des agrégats mixtes constitués de mélange de bases lithiées (alkylolithiens, amidures de lithium, énolates de lithium de cétones ou d'ester) et d'alcoolates de métaux alcalins lourds (Na, K, Rb, Cs). Ces bases sont peu complexantes et combinent une haute basicité à une faible nucléophilie.^{22,23} Elles sont utilisées en suspension dans des solvants apolaires ou en solution homogène dans le THF à des températures inférieures à -60 °C (attaque et dégradation du solvant par ces bases au dessus de -60 °C).

Les bases LiCKOR permettent la métallation efficace d'espèces hydrocarbonées faiblement acides, en particulier les alcènes, les cyclopropanes, mais aussi les positions benzyliques et aromatiques ainsi que les composés hydrocarbonés saturés.^{21d, 21e, 21c} Ces bases attaquent les positions aromatiques activées inductivement proches de l'hétéroatome le plus électronégatif.

Les bases LiCKOR sont utiles en synthèse organique, mais le mécanisme selon lequel ces bases réagissent est encore mal compris. Il existe une controverse sur la structure des bases LiCKOR en solution, et sur la nature des espèces réactives.^{21a, 21b, 24,23} Lors des réactions utilisant les bases LiCKOR, différents cations sont présents, ainsi qu'un anion alcoolate. L'espèce réactive peut être complexe car il existe une variété de modes d'agrégations possibles.

¹⁹ a) Romesberg, F. E. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198. b) Remenar, J. F. ; Lucht, B. L. ; Kruglyak, D. ; Romesberg, F. E. ; Gilchrist, J. H. ; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5748 et références citées.

²⁰ Fraser, R. R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3443.

²¹ Revues sur les réactions de composés organolithiens avec des alcoolates de métaux alcalins, et les réactions des superbases, voir : a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. b) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975. c) Schlosser, M. ; *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627. d) Schlosser, M. *Mod Synth. Methods* **1992**, *6*, 227. e) Kremer, T. ; Harder, S. ; Junge, M. ; von Ragué Schleyer, P. *Organometallics* **1996**, *15*, 585.

²² a) Cominetti, F. ; Deagostino, A. ; Prandi, C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14603 et références citées. (b) Mongin, F. ; Maggi, R. ; Schlosser, M. *Chimia* **1996**, *50*, 12, 650

²³ Les superbases sont peu nucléophiles : Comparer : {Venturello, P. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1992**, 1032 ; Prandi, C. ; Venturello, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5458 ; Deagostino, A. ; Prandi, C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4, 1433} et {Bailey, W. F. ; Zartun, D. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 34. Mioskowski, C. ; Manna, S. ; J. R. Falck. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 519}.

²⁴ Bauer, W. ; Lochmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7482.

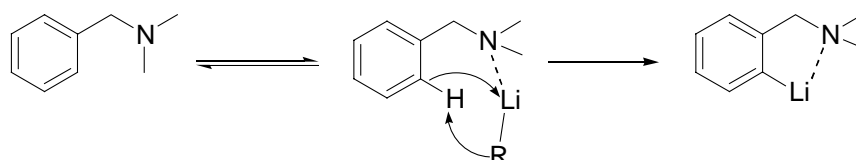
2.2 Les groupes directeurs de métallation

De nombreux groupes directeurs de métallation sont décrits dans la littérature. Selon leurs propriétés, les métallations sont dirigées avec des mécanismes différents. Afin de décrire les mécanismes intervenant dans les réactions de lithiation, plusieurs modèles limites ont été proposés.

2.2.1. Groupes directeurs riches en électrons. Modèle de coordination

Certains groupes directeurs de métallation se comportent essentiellement comme des bases de Lewis²⁵ (ligands électrodonneurs) à basse température et sont capables de complexer les bases lithiées.^{3b} La coordination de la base lithiée au groupe directeur de métallation permet la déprotonation régiosélective du proton à proximité. Par exemple, lors de la déprotonation de la benzylamine par une base alkylolithiée, l'effet inductif de l'amine benzylique diminue l'acidité du proton *ortho* voisin, mais la déprotonation a quand même lieu en position 2 grâce à la complexation de RLi par l'amine (schéma I-2).

Schéma I-2. Mécanisme de coordination

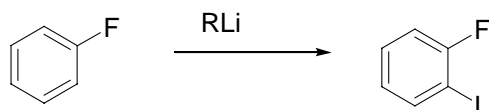


Les groupes amines, éthers, acétals dirigent les déprotonations essentiellement selon ce mécanisme.

2.2.2. Groupes directeurs électronégatifs. Modèle acide-base

Certains groupe directeurs de métallation^{3b} dirigent les déprotonation grâce à leurs effets inductifs²⁶ acidifiant les positions voisines. La déprotonation en *ortho* du fluorobenzène par des bases lithiées (schéma I-3) ne procède que par un mécanisme acide-base.²⁷ Le fluor est moins complexant pour l'atome de lithium que le THF et exerce un effet inductif $-I$ très important, acidifiant les protons voisins.

Schéma I-3. Mécanisme acide-base



Le chlore, le fluor, le trifluorométhyle dirigent les *orthométallations* essentiellement selon ce mécanisme.

²⁵ Screttas, C.G. ; Eastham, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3276.

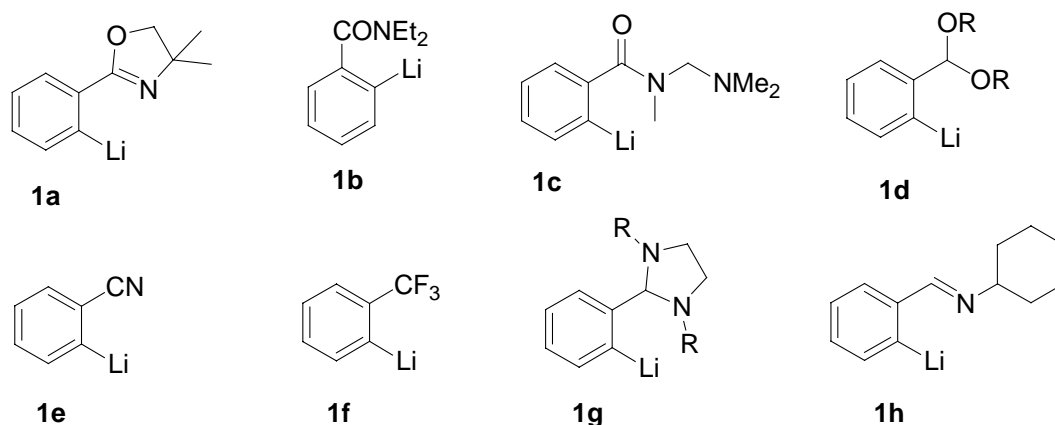
²⁶ Importance des effets inductifs pour expliquer les métallations dirigées : a) Maggi, R. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8797. b) Schlosser, M. ; Mongin, F. ; Porwisiak, J. ; Dmowski, W. ; Büker, H. H. ; Nibbering, N. M. M *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1279. c) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1497. d) Büker, H.H. ; Nibbering, N.M.M. ; Espinosa, D. ; Mongin, F. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8519.

²⁷ Les premiers exemples d'*orthométallations* étaient attribués à l'acidification du proton *ortho* par le groupe directeur de métallation : a) Roberts, J. D. ; Curtin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1658. b) Gilman, H. ; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109.

2.2.3. Groupes directeurs de métallation équivalents synthétiques de la fonction carbonyle

Les groupes directeurs de métallation équivalents synthétiques de la fonction carbonyle peuvent pour la plupart à la fois se comporter comme des bases de Lewis à basse température et acidifier les protons voisins par effets inductifs et mésomères. Ces groupes dirigent de manière très efficace les métallations. Gschwend²⁸ et Meyers^{29,30} ont décrit l'utilisation du groupe protecteur oxazolinyne **1a** qui permet de métaller très efficacement en *ortho* de la fonction carbonyle (figure I-3). La fonction *N,N*-diéthylamide **1b** utilisée d'abord par Beak est sans doute le groupe directeur de métallation qui a été le plus étudié.³¹ Cependant, cette fonction présente l'inconvénient majeur de s'hydrolyser difficilement³² en milieu acide (les *N,N*-diéthylbenzamides nécessitent un chauffage au reflux de 72 h dans HCl 6 N) ou basique. Les groupes directeurs de métallation équivalents synthétiques de la fonction carbonyle comprennent également les amides tertiaires portant une chaîne tétraméthylène diamine **1c**, les groupes acétal **1d**, nitrile **1e**, trifluorométhyle **1f** considéré comme un pseudo-halogène,³³ imidazolidine **1g** et cyclohexylimine **1h**.

Figure I-3. Groupes *ortho* directeurs protecteurs de la fonction carbonyle



Plusieurs groupes directeurs de métallation sont métallables sur leur chaîne latérale préalablement à la réaction d'*ortho* lithiation, conduisant à des espèces dilithiées (figure I-4). Les benzamides secondaires **2a** découverts par Hauser,³⁴ les benzamides secondaires complexés par un atome de chrome **2b**,³⁵ les thioamides secondaires **2c**,³⁶ les carbinolamines **2d** résultant de l'addition de dialkylamidures aux aldéhydes aromatiques,³⁷ les alcools benzyliques **2e**³⁸ et les imidazolines **2f**³⁹ appartiennent à cette classe.

²⁸ Gschwend, H. W. ; Hamdan, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2008.

²⁹ Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158.

³⁰ Reuman, M. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.

³¹ Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823.

³² Metallinos, C. ; Nerdinger, S. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **1999**, *1*(8), 1183.

³³ Mongin, F. ; Desponds, O. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2767.

³⁴ Puterbaugh, W. H. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853.

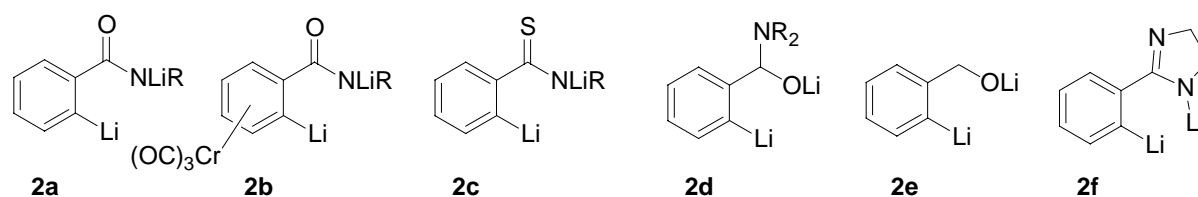
³⁵ a) Uemura, M. ; Nishikawa, N. ; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2069. b) Uemura, M. ; Nishikawa, N. ; Take, K. ; Ohnishi, M. ; Kirotsu, K. ; Higushi, T. ; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2349.

³⁶ Fitt, J. J. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4029.

³⁷ Comins, D. L. ; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078.

³⁸ a) Uemura, M. ; Tokuyama, S. ; Sakan, T. *Chem. Lett.* **1975**, 1195. b) Trost, B. M. ; Rivers, G. T. ; Gold, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1835. c) Winkle, M. R. ; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101. d) Taber, D. F. ; Dunn, B. S. ; Mack, J. F. ; Saleh, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1987.

³⁹ a) Houlihan, W. J. ; Parrino, V. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1549. b) Houlihan, W. J. ; Parrino, V. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5177. c) Ranade, A. C. ; Gopal, J. *Chem. Ind.* **1978**, 582.

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

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

2.3 Mécanismes de déprotonation

Les groupes directeurs de métallation permettent la déprotonation régiosélective des molécules substituées et accélèrent la vitesse des déprotonations^{40,27a} Le mécanisme des métallations dirigées par des groupes directeurs hétéroatomiques reste controversé sur deux points. Le premier point concerne la nécessité^{27b} ou non^{41, 13c} d'invoquer la formation de complexes intermédiaires comme première étape avant l'étape cinétiquement déterminante de déprotonation.⁴² Le second point concerne la structure de ces complexes^{3d} s'ils existent, et le mécanisme détaillé d'activation^{3e} de l'hydrogène déprotoné. Deux théories s'opposent pour expliquer le cours des métallations dirigées.

2.3.1. L'effet CIPE

Pour expliquer la régiosélectivité et l'accélération des déprotonations dirigées par des groupes directeurs hétéroatomiques, la première théorie suggère que la métallation se déroule en deux étapes successives.^{43, 3d, 3k} Dans un premier temps, un complexe de préliithiation de structure et d'énergie non définies se forme entre l'organolithien acide de Lewis et le groupe directeur de métallation base de Lewis. Cette complexation de la molécule avec l'organolithien électrodéficient bouleverse la structure électronique de la molécule, modifiant les effets inductifs, mésomères, stéréoélectroniques de cette molécule. La formation du complexe a pour effet de modifier l'acidité des protons, et la proximité engendrée entre l'alkyllithien et le site de déprotonation induit entropiquement et enthalpiquement une structure de transition cinétiquement favorable menant au produit de métallation. Dans le complexe formé, l'étape de déprotonation intramoléculaire est cinétiquement déterminante.^{3d}

Il existe de nombreuses preuves démontrant la coordination de l'atome de lithium des alkyllithiens aux hétéroatomes des groupes directeurs de métallation.^{44,45, 3k} L'atome de lithium est coordinativement insaturé et possède de fortes affinités avec l'oxygène.

⁴⁰ Beak, P. ; Hunter, J. E. ; Jun, Y. M. ; Wallin, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5403.

⁴¹ van Eikema Homes, N. J. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 755.

⁴² a) Resek, J. E. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405. b) Meyers, A. I. ; Dickman, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1263.

⁴³ Klumpp, G. W. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1986**, *105*, 1.

⁴⁴ Etudes cinétiques : a) Hay, D. ; Song, Z. ; Smith, S. G. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145. b) Warmus, J. S. ; Rodkin, M. A. ; Barkley, M. A. R. ; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1357. c) Gallagher, D. J. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092.

⁴⁵ a) Graybill, B. M. ; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1221. b) Ellison, R. A. ; Kotsonis, F. N. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4192. c) Ellison, R. A. ; Kotsonis, F. N. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 805. d) Al-Seer, M. ; Beak, P. ; Hay, D. ; Kempf, D. J. ; Mills, S. ; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2080. e) Meyers, A. I. ; Riecker, W.F. ; Fuentes, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2082. Preuves RMN : f) Gallagher, D. J., Du, H. ; Long, S. A. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391.

L'existence de ces complexes est utilisée comme preuve indirecte pour appuyer la théorie selon laquelle un complexe intervient sur le chemin réactionnel des déprotonations. Cependant, l'existence de complexes n'est mise en évidence que dans le cas de lithiations de positions benzyliques et il n'existe aucune preuve de formation de complexes concernant les lithiations de positions aromatiques dirigées par des hétéroatomes. Les preuves que les complexes préformés interviennent sur le chemin réactionnel des déprotonations des positions benzyliques sont limitées.^{42a, 42b, 46, 44, 47} Des études isotopiques appuient le concept de l'effet CIPE en montrant que les réactions d'*ortholithiation* de N-benzyl-N,N'-diméthylurées s'effectuent en plusieurs étapes.^{42a, 48} Ces études ne permettent pas de conclure sur les *ortholithiations* de composés aromatiques. Récemment, des études *ab initio* apportent des preuves théoriques de la nécessité de formation d'un complexe de préolithiation pour effectuer l'*ortholithiation* de composés aromatiques.⁴⁹

2.3.2. La métallation cinétiquement accélérée

Pour expliquer le cours des métallations dirigées par des groupes directeurs hétéroatomiques, une seconde théorie (« kinetically enhanced metalation ») est proposée par Schleyer. Selon cette théorie, l'effet directeur et accélérant des groupes directeurs de métallation ne peut pas s'expliquer *via* la formation de complexes de préolithiation. D'une part, la formation de complexes fortement liés entre la base et le groupe directeur de métallation serait contreproductive,⁵⁰ car la quantité d'énergie à fournir pour casser le complexe stable formé et parvenir à l'état de transition menant à l'espèce métallée serait plus importante que si le complexe n'existait pas. Les métallations dirigées se dérouleraient alors avec une cinétique de réaction lente. D'autre part, la formation de complexes faiblement liés entre la base lithiée et le groupe directeur n'impliquerait la complexation que d'une faible partie de la base et la régiosélectivité engendrée par un tel complexe serait faible.

L'accélération de la vitesse de déprotonation du substrat et la régiosélectivité observée lors des métallations dirigées par des groupes hétéroatomiques sont attribuées essentiellement à l'existence d'interactions stabilisantes {métal – hydrogène en position *ortho* - groupe directeur de métallation} dans la structure de transition menant à l'espèce métallée.^{41, 47, 51, 13c} Ces interactions abaisseraient l'énergie d'activation pour parvenir à l'état de transition. La complexation de la base au groupe directeur de métallation et le transfert de proton s'effectueraient en une seule étape cinétiquement déterminante. La géométrie⁵² et l'énergie d'activation de l'état de transition seraient plus importantes pour expliquer les métallations dirigées que la formation de complexes. Les études théoriques traitant du sujet ne permettent pas de conclure sur la justesse de la théorie car les outils utilisés lors de ces études surévaluent les interactions agostiques entre le métal et l'atome d'hydrogène dans l'état de transition menant au produit lithié (méthodes semiempiriques MNDO), ou ne tiennent pas compte de l'effet des solvants (étude *ab initio*).⁴⁹

⁴⁶ a) Meyers, A. I. ; Funetes, L. M. ; Reiker, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2082. b) Luijtes, F. J. J. de Kanter ; Schakel, M. ; Schmitz, R.F. ; Klumpp, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4179.

⁴⁷ La formation de complexes lors de l'*ortholithiation* de l'anisole peut diminuer la réactivité : Bauer, W. ; von Ragué Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191.

⁴⁸ a) N, N-diisopropylbenzamide et N-isopropylbenzamide: Anderson, D. R. ; Faibish, N. C. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7553 et références citées.

⁴⁹ Saà, J. M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 814-841.

⁵⁰ Démonstration de la contreproductivité par RMN dans le cas de l'*ortholithiation* de l'anisole : référence 47

⁵¹ a) Kremer, T. ; Junge, M. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 3345. b) Suner, G. A. ; Deya, P. M. ; Saà, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1467 et c) *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9093.

⁵² Bertini, K.M. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315.

2.3.3. Bilan

La plupart des exemples de métallations dirigées de la littérature n'offrent pas d'éléments permettant de choisir entre les mécanismes CIPE ou métallation cinétiquement accélérée. L'interprétation des réactions reste délicate. Néanmoins, une étude théorique récente plaide en faveur de mécanismes CIPE pour expliquer les métallations dirigées sur des cycles aromatiques.⁴⁹ D'autres éléments en faveur de l'existence d'un effet CIPE sont exposés dans une revue récente de Beak.^{3k} En outre, les effets d'agrégation⁵³ et de solvation^{54,55} sur la réactivité des organométalliques sont encore mal compris.^{56,12h}

3. La sélectivité optionnelle de site

3.1 Généralités

Les groupes directeurs de métallation peuvent acidifier les protons voisins par effets inductifs, ou par coordination avec les bases métallantes. Les bases alkylolithiées complexées ou non avec TMEDA sont sensibles aux phénomènes de coordination avec les groupes directeurs hétéroatomiques qui jouent le rôle de ligands électrodonneurs. Les complexes BuLi/PMDTA (*N,N,N',N'',N''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine) ou des bases polaires telles que LiCKOR déprotonent les positions acidifiées inductivement où la charge négative est stabilisée de manière efficace.^{57, 21d} Lorsqu'une molécule possède deux substituants activants différents, il est donc possible de métaller soit au voisinage du substituant le plus électronégatif ou le plus coordinant en changeant les réactifs, la température, le solvant. Cependant, les tentatives de métallations régiosélectives de molécules sont vouées à l'échec si l'un des sites de déprotonation est si favorisé que les autres sites n'ont aucune chance d'entrer en compétition.^{58, 18, 21b, 22b}

Quelques exemples représentatifs de sélectivité optionnelle de site sont présentés ci-dessous.

⁵³ a) Brown, T. L. *Pure Appl. Chem.* **1970**, 230, 447. b) Kaufmann, E. ; Raghavachari, K. ; Reed, A.E. ; von Ragué Schleyer, P. *Organometallics* **1988**, 7, 1597.

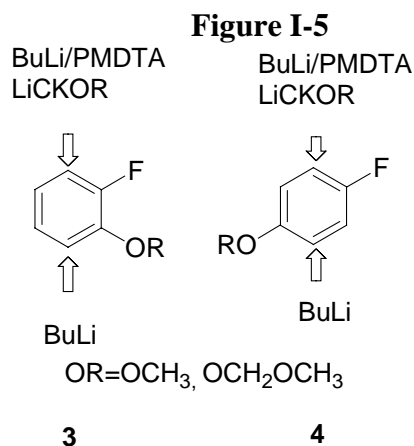
⁵⁴ Reichardt, C. "Solvent and Solvent Effects in Organic Chemistry", VCH, Weinheim, **1990**.

⁵⁵ Slocum décrit des cinétiques de métallations dépendantes du solvant : a) Slocum, D. W. ; Moon, R. ; Thompson, J. ; Coffey, D. S. ; Li, J. ; Slocum, M. G. ; Siegel, A. ; Gayton-Garcia, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 385. b) Slocum, D. W. ; Thompson, J. ; Friesen, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8171.

⁵⁶ a) Reich, H. J. ; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 14. b) Dolak, T. M. ; Bryson, T. A. ; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 1961. c) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448. e) Lucht, B. L. ; Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 1035.

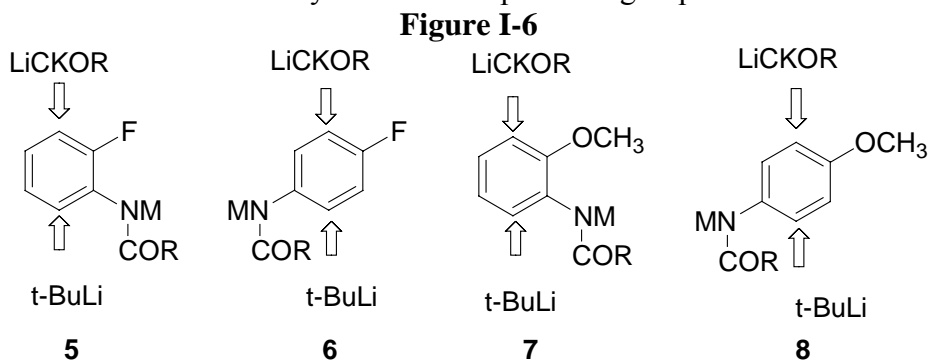
⁵⁷ a) Scheffold, R., Ed. Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G.-f. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1423.

⁵⁸ Revues traitant de la sélectivité optionnelle de site dans les réactions de déprotonations par des bases fortes : a) Maggi, R. ; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 1496. b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. f. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, 66(7), 1439.



En présence de bases peu complexantes telles que LiCKOR ou BuLi/PMDTA (2h, -75 °C, THF), les 2- et 4-fluoroanisoles **3** et **4** sont métallées régiospécifiquement au niveau de la position adjacente à l'atome d'halogène (80 %) (Figure I-5). Le fluor très électronégatif augmente l'acidité du proton voisin. BuLi déprotone exclusivement les positions adjacentes à l'oxygène (Rdt = 50 %).⁵⁹ La coordination de BuLi à l'atome donneur d'électrons au niveau de l'état de transition oriente la métallation en *ortho* de l'éther et diminue l'énergie d'activation de manière significative (effet CIPE). La même sélectivité est observée pour les O-méthoxy-méthoxy 2- et 4-fluorophénols.^{21b}

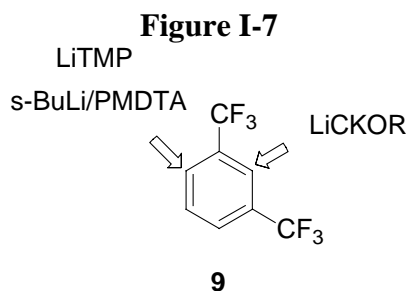
En jouant sur les mêmes propriétés des bases, il est possible d'orienter les métallations des N-*t*-butoxy 2- et 4-fluoroanilines⁶⁰ (**5** et **6**) et 2- et 4-anisidines¹⁸ (**7** et **8**) régiosélectivement en positions *ortho* de l'hétérosubstituant le plus électronégatif par la base LiCKOR (THF, 20h, -25 °C), ou en *ortho* de l'atome d'azote plus coordonnant (*t*-BuLi, Et₂O, 20h, -25 °C) (figure I-6). Le choix d'un solvant de réaction plus ou moins solvatant influe aussi sur la tendance de la base alkylolithiée à complexer le groupe directeur de métallation.



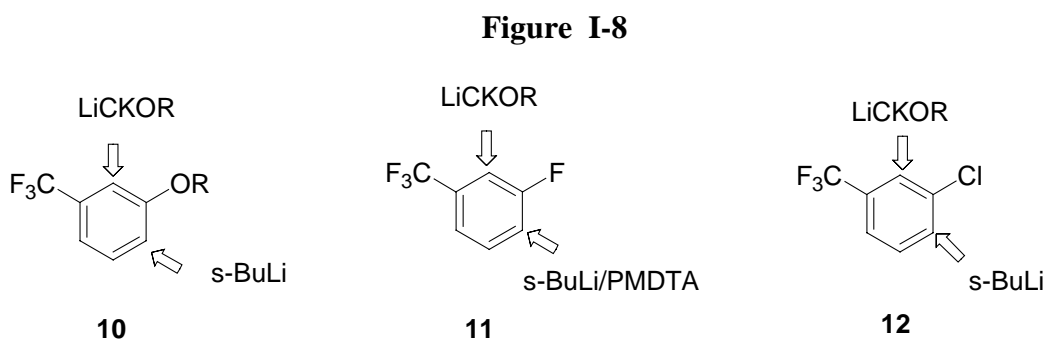
L'encombrement stérique des bases et des groupes directeurs de métallation peut aussi permettre la métallation régiosélective de molécules (figure I-7). Ainsi, la base LiCKOR (THF, -75 °C, 3h.) déprotone régiosélectivement la position *ortho* commune du 1,3-difluorométhylbenzène **9**, alors que *s*-BuLi/PMDTA (THF, 10h., -75 °C) déprotone la position 6. Le groupe CF₃ doit être considéré comme un groupe très encombrant stériquement.^{26b}

⁵⁹ Katsoulos, G. ; Takagishi, S. ; Schlosser, M. *Synlett* **1991**, 731.

⁶⁰ Takagishi, S. ; Katsoulos, G. ; Schlosser, M. *Synlett*. **1992**, 360.



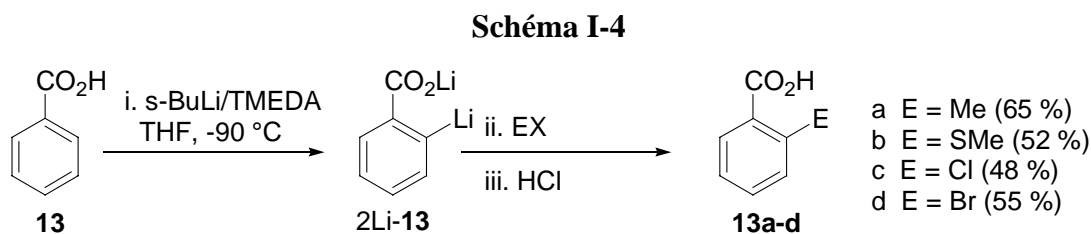
Le 3-(trifluorométhyl)phénol protégé par un groupe *O*-méthoxyméthoxy (**10**),^{21b} les 3-fluoro (**11**) et 3-chloro (trifluorométhyl)benzène (**12**)³³ traités avec la base LiCKOR sont déprotonés exclusivement en position *ortho* commune aux deux substituants électronégatifs (figure I-8). *s*-BuLi et LiTMP attaquent préférentiellement, voire exclusivement, la position 4 par rapport au groupe trifluorométhyle. Ces exemples illustrent l'influence de l'encombrement stérique de la base et du substituant sur la sélectivité des déprotonations. Les revues récentes de Schlosser reprennent en détail les réactions de sélectivité optionnelle de site de la littérature.^{21, 22b, 26, 58}



3.2 Métallations régiosélectives d'acides carboxyliques aromatiques. Travaux de l'équipe.

3.2.1. *Ortho* lithiation de l'acide benzoïque

En 1994, le pouvoir directeur de métallation de la fonction carboxylate de lithium est montré par la réaction d'*ortho*lithiation de l'acide benzoïque **13** dans les conditions {*s*-BuLi / TMEDA, 2.2 équiv., THF, -90 °C, mode d'addition inverse}.^{61,62} Le piégeage du 2-lithiobenzoate de lithium 2Li-**13** obtenu avec des électrophiles conduit aux acides benzoïques 2-substitués **13a-d** avec de bons rendements (schéma I-4).



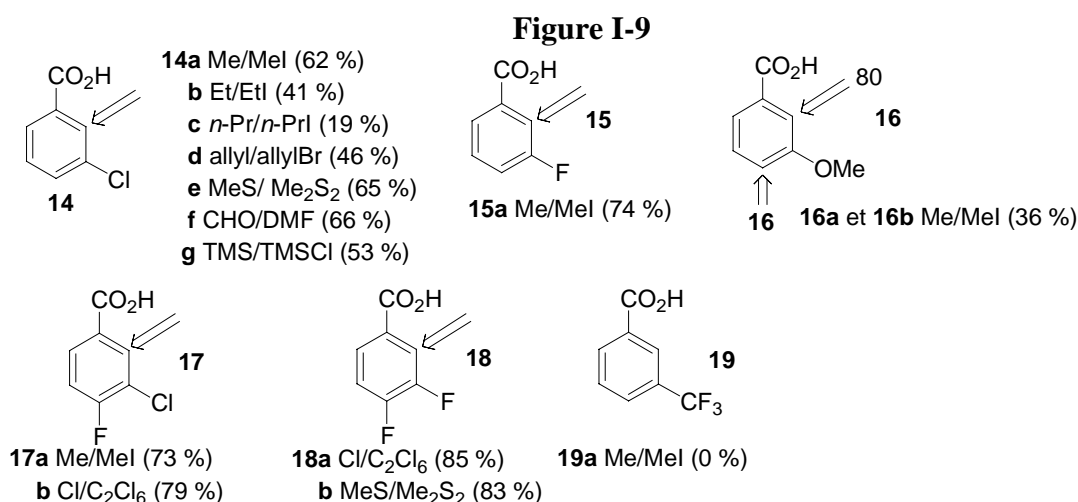
⁶¹ a) Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P.A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J. -L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265.

⁶² La fonction acide carboxylique a été considérée pendant longtemps comme incompatible avec l'utilisation d'organolithiens, à cause de l'électrophilie élevée de COOLi : a) Jorgenson, M. *J. Org. React.* **1970**, *18*, 1. b) Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 203.

Actuellement, l'équipe analyse sur le plan fondamental les métallations des acides benzoïques diversement substitués par des bases fortes telles que les amidures de lithium encombrés (LDA, LiTMP), les bases alkyllithiées et la base LiCKOR. Les objectifs sont de trouver des conditions expérimentales sélectives permettant de modifier les sites de métallation sur une même molécule (métallations régioajustables) et de proposer des méthodes de synthèses sélectives de composés aromatiques diversement substitués. Nous cherchons également à déterminer les paramètres qui gouvernent la sélectivité des déprotonations observées et nous nous intéressons aux aspects mécanistiques de ces transformations.

3.2.2. Déprotonation régiosélective d'acides benzoïques 3-substitués par les bases lithiées

Des études de déprotonation d'acides benzoïques 3-substitués en présence d'amidures de lithium et de bases alkyllithiées ont été réalisées au laboratoire (figure I-9). Il existe trois positions de déprotonations possibles C₂, C₄, C₆. Pour ces acides, un effet de coopération entre la fonction acide carboxylique et le substituant en position 3 favorise la déprotonation de la position 2. Lorsque l'acide 3-méthoxybenzoïque **16** est mis en présence de la base alkyllithiée {*s*-BuLi/TMEDA, -90 °C, THF} puis que le milieu réactionnel est piégé par MeI, un mélange d'acides 2-méthyl-3-méthoxybenzoïque et 4-méthyl-3-méthoxybenzoïque **16a** et **16b** sont obtenus (36 %, ratio 80 :20). Dans les mêmes conditions, les acides 3-chloro (**14**) et 3-fluoro benzoïques (**15**) sont déprotonés régiospécifiquement en position 2.

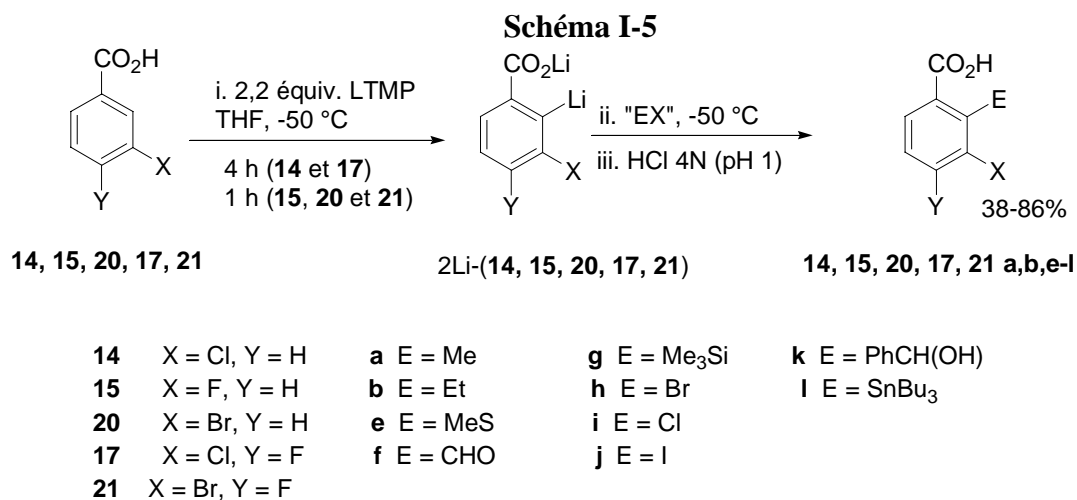


L'utilisation de bases alkyllithiées pour réaliser les déprotonations limite le choix des substituants possibles sur le cycle de l'acide benzoïque, ne permettant pas la présence d'atomes d'iode ou de brome par exemple, à cause des échanges halogènes métal compétitifs.⁶³ L'utilisation d'amidures de lithium encombrés (LDA, LiTMP) pour déprotoner ces systèmes permet d'éviter de telles réactions compétitives. Les acides 3-chloro (**14**), 3-bromo (**20**) et 3-fluorobenzoïques (**15**) sont déprotonés régiosélectivement en position 2 en présence d'amidures de lithium encombrés (LDA, LiTMP) à -50 °C dans le THF (schéma I-5). Les dianions résultant de cette déprotonation peuvent être piégés avec des électrophiles variés pour donner après traitements les acides 3-chloro (**14a-g**), 3-bromo (**20a**) et 3-fluorobenzoïques (**15a**) 2-substitués. Le 3-bromo-2-lithiobenzoate de lithium est moins stable que le dérivé chloré correspondant et LiBr est éliminé partiellement au cours de la réaction. Cela conduit à la formation des 2,3-et 3,4-déhydrobenzoates de lithium (benzynes).⁶⁴ La

⁶³ Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.

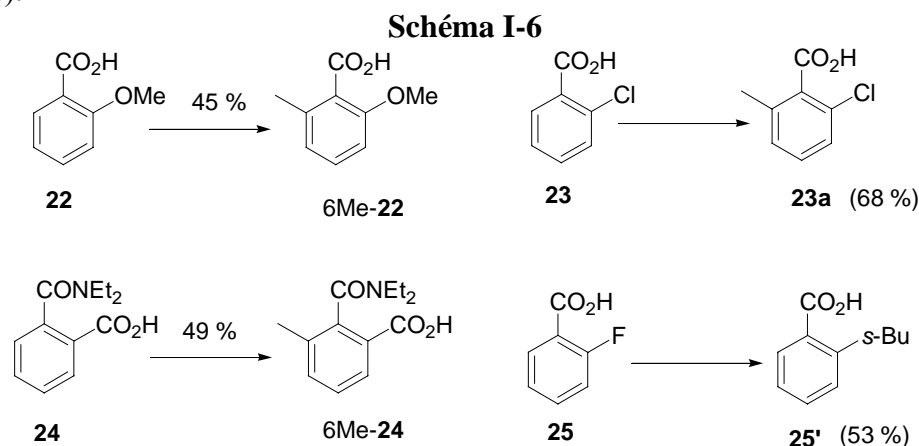
⁶⁴ Gohier, F. ; Mortier, J. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030.

méthode décrite permet un accès facile aux acides 3-chloro et 3-bromobenzoïques 2-substitués. Ces composés simples n'étaient pas connus de la littérature.



3.2.3. Déprotonations régiosélectives d'acides benzoïques 2-substitués par des bases lithiées

Les études des déprotonations d'acides benzoïques 2-substitués en présence d'amidures de lithium et de bases alkyllithiées ont aussi été réalisées au laboratoire. Ces acides présentent deux positions de déprotonation possibles en *ortho* soit de la fonction carboxylate, soit du substituant. Dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA, -90 °C, THF}, les acides 2-chloro (**23**) et 2-méthoxybenzoïques (**22**) sont déprotonés exclusivement en *ortho* de la fonction acide carboxylique, et donnent les acides *ortho* méthylés avec des rendements de 68 % et 45 % respectivement après piégeage du milieu réactionnel avec MeI (schéma I-6). La régiosélectivité des déprotonations observées est rationalisée par l'existence d'un complexe entre le carboxylate de lithium et le système basique rapprochant la base de la position *ortho* du carboxylate (effet CIPE). Dans les mêmes conditions, l'acide 2-*N,N'*-diéthylphthalimique (**24**) est déprotoné régiosélectivement en *ortho* de la fonction amide et donne le produit méthylé avec 49 % de rendement. L'amide tertiaire est un groupe directeur de métallation plus activant que la fonction acide carboxylique. En présence de bases alkyllithiées à -90 °C, l'acide 2-fluorobenzoïque (**25**) donne le produit issu de l'*ipso* substitution de l'atome de fluor (*s*-BuLi : 53 %).⁶⁵

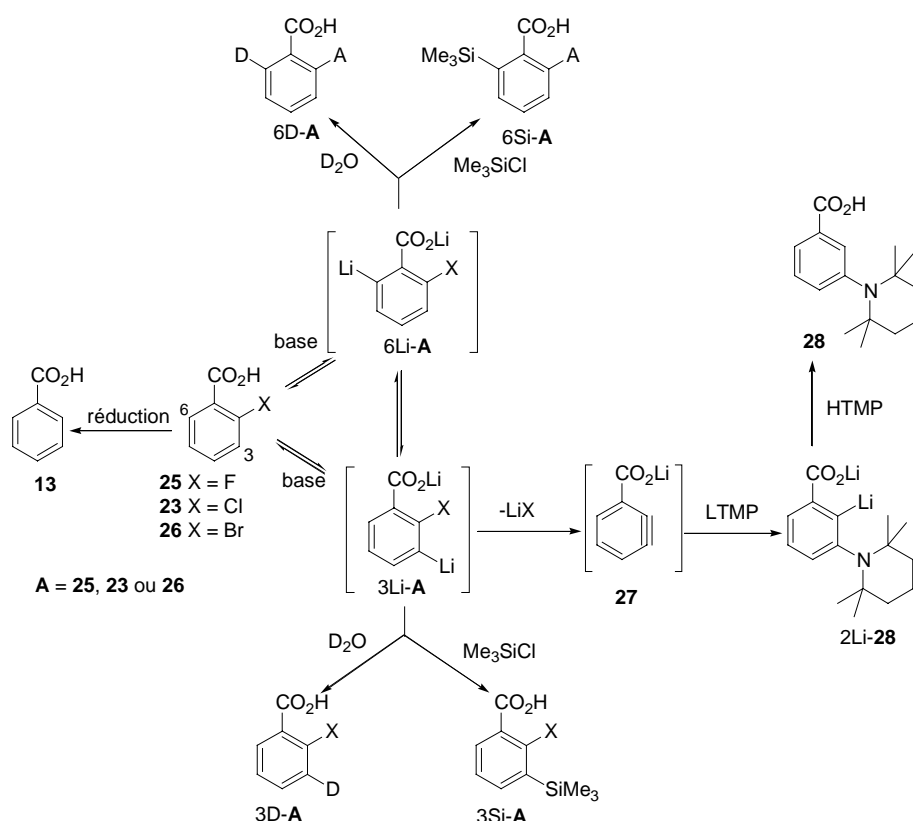


⁶⁵ Gohier, F. ; Castanet, A., -S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5(11), 1919.

Les réactions des acides 2-halobenzoïques (X=Cl **23**, Br **26**, F **25**) avec les amidures de lithium encombrés conduisent à des déprotonations régiosélectives en *ortho* du carboxylate ou en *ortho* de l'atome d'halogène.⁶⁵ La réaction de l'acide 2-fluorobenzoïque **25** avec 2.2 équivalents de LiTMP à $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ donne le produit 3-lithio-2-fluorobenzoate de lithium 3Li-**25** stable. Le piégeage du milieu réactionnel par D_2O donne l'acide 3-deutéro-2-fluorobenzoïque 3D-**25** (38 %). A plus haute température ($-50\text{ }^{\circ}\text{C}$), le dianion se dégrade partiellement par élimination de LiF. La réaction de cet acide avec LiTMP/TMSiCl (technique de piégeage *in situ*) permet l'obtention de l'acide 3-triméthylsilyl-2-fluorobenzoïque 3Si-**25** (74 %). La régiosélectivité de la déprotonation est due à l'effet inductif acidifiant de l'atome de fluor sur le proton voisin.

Les réactions des acides 2-chloro **23** et 2-bromobenzoïques **26** avec LiTMP à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ donnent les espèces lithiées en *ortho* du carboxylate qui peuvent être piégées *in situ* par TMSiCl (74 % de rendement pour les deux acides). La fonction acide carboxylique active le proton adjacent plus fortement que les atomes de chlore ou de brome. Lorsque la technique de piégeage *in situ* n'est pas utilisée, les acides 2-chloro et 2-bromobenzoïques ne réagissent pas avec LiTMP à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, les anions 6-lithio-2-chloro 6Li-**23** et 6-lithio-2-bromobenzoïques 6Li-**26** formés isomérisent en anions 3-lithio-2-chloro 3Li-**23** et 3-lithio-2-bromobenzoïques 3Li-**26** qui éliminent LiX pour donner des benzynes **27** (schéma I-7).

Schéma I-7

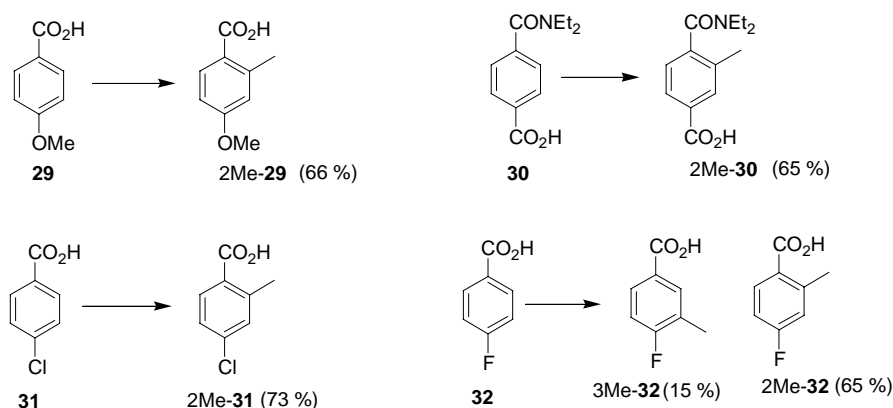


3.2.4. Déprotonations régiosélectives d'acides benzoïques 4-substitués par des bases lithiées

Des études de déprotonations d'acides benzoïques 4-substitués en présence d'amidures de lithium et de bases alkyllithiées ont aussi été réalisées au laboratoire. Les acides benzoïques 4-substitués présentent deux positions de déprotonation possibles en *ortho* soit de la fonction carboxylate, soit du substituant en 4.

Dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA, -90 °C, THF} puis piégeage du milieu réactionnel par MeI, l'acide 4-méthoxybenzoïque **29** donne régiosélectivement le produit méthylé en *ortho* de la fonction acide carboxylique (66 %) (schéma I-8). La régiochimie de déprotonation s'explique par un effet CIPE. L'acide *N,N'*-diéthyltéréphtalamique **30** donne exclusivement le produit méthylé en *ortho* de la fonction amide (65 %), la fonction amide possédant un pouvoir directeur de métallation supérieur à la fonction acide carboxylique. L'acide 4-fluorobenzoïque **32** est déprotoné non régiosélectivement par les bases alkyllithiées dans le THF à basse température en positions 2 et 3. La déprotonation de la position 2 est favorisée par un effet CIPE tandis que la déprotonation de la position 3 est permise grâce à l'effet acidifiant de l'atome de fluor sur le proton voisin. Le piégeage du milieu réactionnel par MeI permet d'obtenir les isomères acides 2-méthyl et 3-méthyl-4-fluorobenzoïques (base *s*-BuLi, -78 °C, 71 % (2Me-**32**) et 20 % (3Me-**32**) ; base *s*-BuLi/TMEDA, -78 °C, 65 % (2Me-**32**), 15 % (3Me-**32**). La fonction acide carboxylique possède un pouvoir *ortho* directeur moyen, ce qui permet la compétition entre les déprotonations des positions 2 et 3. L'acide 4-chlorobenzoïque **31** est déprotoné régiosélectivement en position 2 en présence de bases alkyllithiées dans le THF à basse température. Le piégeage de la réaction par MeI donne l'acide 2-méthyl-4-chlorobenzoïque 2Me-**31** (la base *s*-BuLi/TMEDA à -78 °C donne le produit 2-Me avec un rendement de 73 %). L'existence d'un effet CIPE entre la base alkyllithiée électrodéficiente et le carboxylate de lithium permet de rationaliser ces résultats.

Schéma I-8

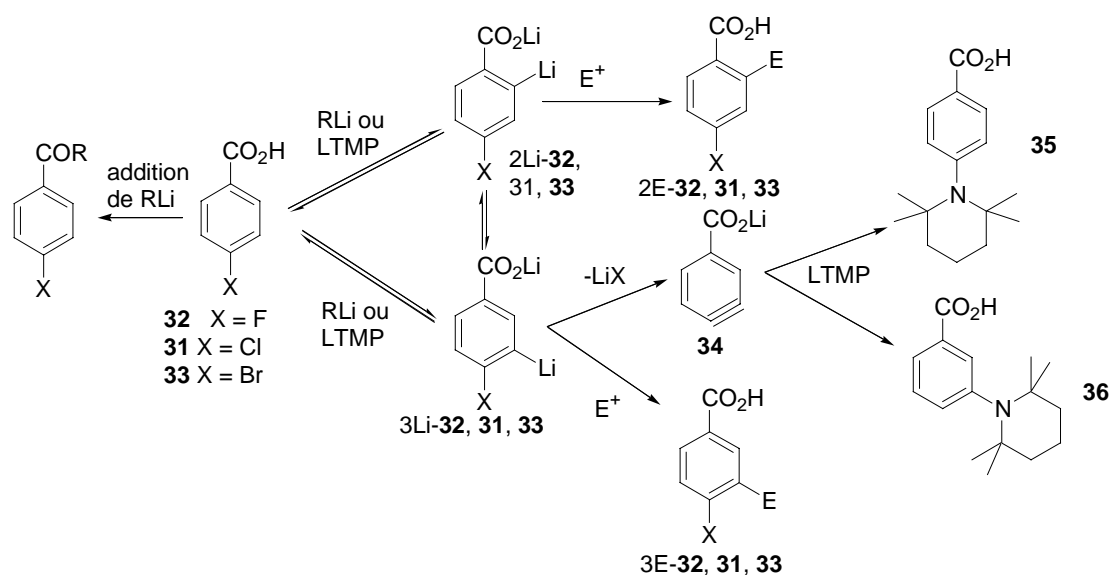


Conditions : *s*-BuLi/TMEDA, -90 °C

Les réactions des acides 4-halobenzoïques (X=Cl, Br) avec les amidures de lithium encombrés conduisent à des déprotonations non régiosélectives en *ortho* du carboxylate ou en *ortho* de l'atome d'halogène (schéma I-9).⁶⁶ L'intermédiaire 3-lithio-4-halobenzoïque n'est pas stable et élimine LiX pour donner du benzyne **34**.

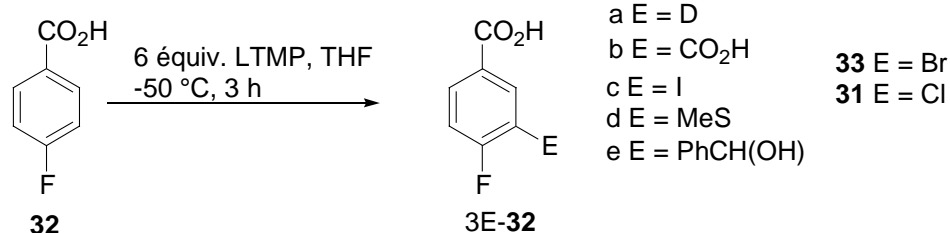
⁶⁶Thèse de doctorat de l'Université du Maine, Gohier, F. 2003.

Schéma I-9



La réaction de l'acide 4-fluorobenzoïque **32** avec 6 équivalents de LiTMP à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ donne l'anion 3-lithio-4-fluorobenzoate de lithium **3Li-32** stable. Cet anion peut être piégé par des électrophiles variés pour donner les acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués **3E-32** avec de bons rendements (schéma I-10).

Schéma I.10



59-89%

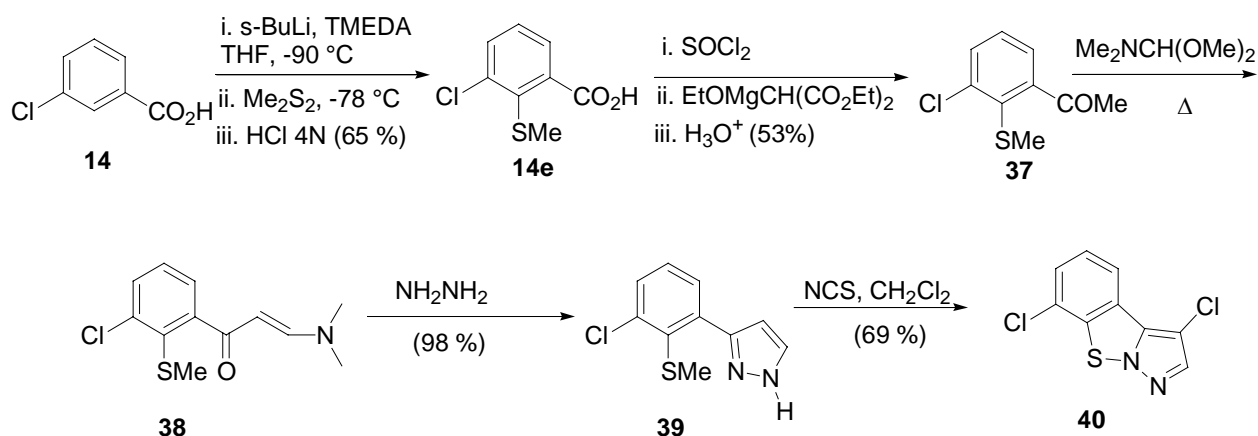
3.2.5. Applications

La réaction d'*ortho* lithiation des acides benzoïques s'est montrée très utile pour la synthèse de 3-aryl-4-chloropyrazoles et de pyrazolo[1, 5-b][1, 2]benzisothiazoles (schéma I-11),⁶⁷ composés dont l'activité antifongique a été démontrée.⁶⁸ La métallation de l'acide 3-chlorobenzoïque par *s*-BuLi / TMEDA et le piégeage par le diméthylsulfure conduit au produit soufré **14e** avec 65 % de rendement. La réaction du chlorure de cet acide avec EtOMgCH(CO₂Et)₂ dans l'éther, suivie de l'hydrolyse acide du cétomalonate résultant, donne l'acétophénone **37** avec un rendement de 57 %. Le traitement de **37** avec un excès du diméthylacétal de diméthylformamide conduit à la propénone **38** avec un rendement quantitatif. La cyclisation thermique de **38** en présence d'hydrazine donne le pyrazole **39**. Le fongicide 3-chloropyrazolo[1,5-b]benzisothiazole **40** est préparé par réaction du pyrazole **39** avec 2 équivalents molaires de N-chlorosuccinimide (69 %).

⁶⁷ Moyroud, J. ; Chêne, A. ; Guesnet, J. -L. ; Mortier, J. *Heterocycles* **1996**, *43*, 221.

⁶⁸ a) Cantegril, R. ; Croisat, D. ; Desbordes P. ; Guigues, F. ; Mortier, J. ; Peignier, R. ; Vors, J. P. WO 932287, **1993**. b) Cantegril, R. ; Mortier, J. ; Croisat, D. ; Peignier, R. WO 9602138, **1996**.

Schéma I-11



Le composé **39** possède aussi une activité antifongique,⁶⁸ le méthylthio pouvant être remplacé par d'autres groupes. Une autre application utilisant cette méthodologie est la synthèse des 4-benzylisoxazoles⁶⁹ utilisés comme herbicides.

4. Réactions de métallation à distance. Bibliographie

Les métallations à distance (« Directed remote Metalation reactions, DreM » dans la littérature) consistent en la déprotonation d'une position éloignée du groupe directeur de métallation par une base métallante. Ces réactions s'effectuent généralement sur des structures de type biaryles. Les métallations à distance sur des chaînes alkyles et sur des positions vinyliques ne sont pas traitées dans cette partie mais font l'objet de revues.^{3k} Les périlithiations ne sont pas traitées mais sont l'objet de publications.^{70, 3c} Il est possible de distinguer deux sortes de réactions de métallation à distance : les métallations à distance de groupes directeurs de métallation suivies d'additions nucléophiles intramoléculaires permettant une cyclisation de la molécule, et les métallations à distance de groupes directeurs non suivies de piégeage intramoléculaire de l'anion formé. Les premiers exemples de métallations à distance datent du début des années 1970.⁷¹ Il faut attendre les années 1990 pour voir ces réactions étudiées plus en détail et utilisées comme étapes clé en synthèse organique.

Quelques revues sur les métallations à distance de groupes amides et carbamates sont parues.^{72, 3k} Cependant, il n'existe aucune revue publiée reprenant l'ensemble des groupes directeurs de métallations capables de permettre des déprotonations à distance. L'objectif de la partie suivante est de donner une vision plus globale de ce type de métallation. Pour cela,

⁶⁹ Cain, P. A. ; Cramp, S. M. ; Little, G. M. EP 0470856, **1992**.

⁷⁰ a) Clayden, J. ; Frampton, C. S. ; McCarthy, C. ; Westlund, N. *Tetrahedron*, **1999**, 14161. Métallation sélective en position 8 du 1-méthoxynaphtalène et du 1-diméthylaminonaphtalène avec t-BuLi b) Barnes, R. A. ; Nehmsmann, L. J. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1939. c) Kirby, A. J. ; Percy, M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6903.

⁷¹ Métallations à distance non suivies de cyclisations nucléophiles intramoléculaires: a) Narasimhan, N. S. ; Alurhar, R. H. *Indian J. Chem.* **1969**, 7, 1280. b) Narasimhan, N. S. ; Chandrachood, P. S. *Synthesis* **1979**, 589. c) Narasimhan, N. S. ; Mali, R. S. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1005. d) Narasimhan, N. S. ; Chandrachood, P. S. ; Shete, N. R. *Tetrahedron* **1981**, 37, 825. Métallations à distance suivies de cyclisations nucléophiles intramoléculaires : e) Fouche, J. ; Leger, A. German Patent 2,202, 486, 1972 *Chem Abstr.* **1972**, 77, 152012. f) Fouche, J. ; Leger, A., German Patent 2,039,396, 1972 ; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 5379. g) Cartoon, M. E. K. ; Cheeseman, G. W. H. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 212, 1.

⁷² a) Fu, J. M. ; Zhao, B. -p. ; Sharp, M. J. ; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 227. b) Chauder, B. ; Green, L. ; Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71(8), 1521. c) Green, L. ; Chauder, B. ; Snieckus, V. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 1453.

des exemples de métallation à distance faisant intervenir divers groupes directeurs sont présentés. Pour chaque exemple, les explications données dans la littérature pour rationaliser la régiosélectivité des déprotonations sont reprises. De cette façon, un bilan des facteurs gouvernant les métallations à distance est dressé et l'intérêt de cette réaction en synthèse organique est mis en évidence.

4.1 Métallations à distance suivies de cyclisation nucléophile

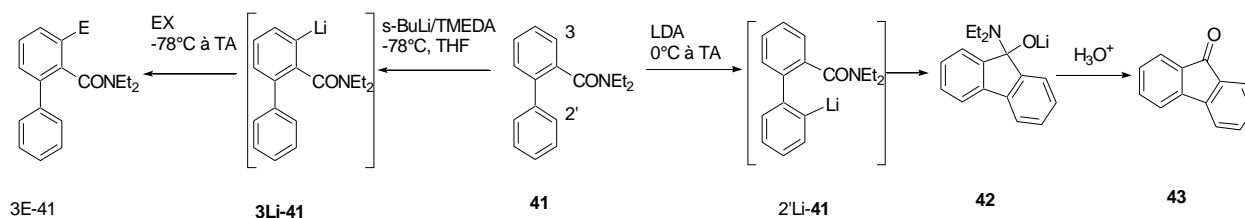
Dans la littérature, il existe de nombreux exemples de déprotonations de positions éloignées du groupe directeur de métallation suivies d'additions nucléophiles intramoléculaires. Les groupes directeurs de métallation impliqués dans ces réactions jouent aussi le rôle d'électrophiles internes dans la molécule. Les groupes directeurs pouvant orienter des métallations à distance puis subir une addition nucléophile sont pour la plupart des dérivés protégés de la fonction carbonyle. Un bilan des réactions de métallation à distance suivies de cyclisations nucléophiles est effectué ci-dessous pour les groupes directeurs amide, carbamate, acide carboxylique et ester.

4.1.1. Métallation à distance des amides

4.1.1.1 Métallation de la position C2' des 2-biarylamides-access aux fluorén-9-ones

Il est possible de déprotoner régiosélectivement le *N,N*-diéthyl-2-biphénylamide **41** en positions C3 ou C2' à l'aide de bases lithiées (schéma I-12).

Schéma I-12



Le *N,N*-diéthyl-2-biphénylamide **41** est déprotoné régiosélectivement en position *ortho* de la fonction amide dans les conditions *s*-BuLi/TMEDA, 2.2 équivalents, THF, -78 °C, et des *N,N*-diéthyl-2-biphénylamides 3-substitués 3E-**41** peuvent être obtenus avec de bons rendements par piégeage de l'anion lithié 3Li-**41** avec des électrophiles variés.⁷³ L'effet CIPE permet d'expliquer la régiochimie de la déprotonation.

Le *N,N*-diéthyl-2-biphénylamide **41** réagit avec 3 équiv. de LDA (base faiblement nucléophile) dans le THF entre 0 °C et la température ambiante pendant 12h. puis l'hydrolyse du milieu réactionnel conduit à la fluorén-9-one **43** (84 % de rendement).^{72a, 74} L'espèce lithiée en position C2' 2'Li-**41** serait selon Snieckus le précurseur organométallique stable de **42**.⁷⁵ 2'Li-**41** cyclise par addition nucléophile intramoléculaire sur la fonction amide pour former après hydrolyse du milieu réactionnel la fluorén-9-one **43**. Lors de cette réaction, la fonction amide joue à la fois le rôle de groupe directeur de métallation en position éloignée, et

⁷³ a) Cheng, W. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(43), 5097. b) Sharp, M. J. ; Cheng, W. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(43), 5093.

⁷⁴ Fu, J. -M. ; Zhao, B. -P. ; Sharp, M. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1683.

⁷⁵ Les tentatives de piégeage de l'intermédiaire lithié en C2' par divers électrophiles (MeI et TMSiCl) à -78 °C échouent.

le rôle d'électrophile interne à la molécule. La déprotonation à distance du *N,N*-diéthyl-2-biphénylamide **41** par LDA est présentée comme étant « régiosélective »^{3k} et conséquence directe d'un effet CIPE,^{72b, 3k, 76} bien que probablement assistée par d'autres facteurs.⁷⁷ La complexation de LDA avec la fonction amide et des facteurs entropiques induiraient la métallation à distance du *N,N*-diéthyl-2-biphénylamide **41** (en position C2') quantitativement dans une première étape, puis l'anion ainsi formé cycliserait en fluorén-9-one **43**.^{72a} Les étapes de déprotonation de la position C2' et de cyclisation nucléophile seraient indépendantes l'une de l'autre.⁷⁸

L'effet CIPE est généralement invoqué dans des transformations impliquant des organolithiens pour rationaliser la formation (a) de produits cinétiques au lieu des produits thermodynamiques attendus, et (b) pour rationaliser l'accélération de réactions normalement défavorisées.

Les métallations à distance sont présentées par la suite dans toutes les publications de Snieckus comme une extension de l'effet CIPE aux positions éloignées. Les groupes de recherche utilisant des métallations à distance en synthèse organique reprennent cette explication. Auparavant, l'effet CIPE n'avait été utilisé que pour justifier des déprotonations en position *ortho* du groupe directeur de métallation.

4.1.1.2 Influence de l'acidité relative des protons en position C2' sur la régiosélectivité des déprotonations à distance

Lorsque deux hydrogènes à distance du groupe directeur de métallation sont présents sur une molécule, la régiosélectivité des déprotonations à distance est déterminée par l'acidité relative de ces protons. Il est ainsi possible de réaliser des déprotonations à distance régiosélectives pour obtenir des produits de cyclisations ciblés. Par exemple, le diisopropyl-3-méthoxy-[1,1' ; 3,1'']terphényl-2'-carboxamide **44** donne la 1-méthoxy-8-phénylfluorén-9-one **45** avec 40 % de rendement en présence de *t*-BuLi dans le THF (schéma I-13). La régiosélectivité de la déprotonation est expliquée par l'effet inductif acidifiant du groupe méthoxy sur les protons en *ortho*. De même, le diisopropyl 3-pyridin-3-ylbiphényl-2-carboxamide **46** donne la 8-phényl-3-azafluorén-9-one **47** avec 55 % de rendement en présence de LDA à 0 °C dans le THF (pas d'autres isomères observés).⁷⁴ La déprotonation de la molécule est dirigée par l'acidité relative des protons du cycle de la pyridine.⁷⁹

La régiosélectivité des métallations à distance fait de ce type de réaction un complément utile aux réactions de Friedel-Crafts faiblement régiosélectives.

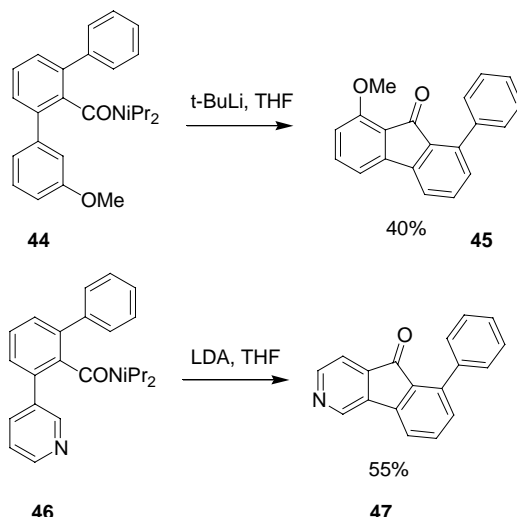
⁷⁶ L'utilisation de l'effet CIPE pour rationaliser les métallations à distance naît de la façon suivante: l'observation de la structure RX d'un 2-biarylamide suggère la possibilité de déprotoner la position à distance du *N,N*-diéthyl-2-biphénylamide par complexation d'une base métallante au DMG : en effet, dans le complexe formé, la base serait relativement proche du proton en position C2'. Expérimentalement, la déprotonation de la position à distance du *N,N*-diéthyl-2-biphénylamide se réalise, donc le raisonnement suivi au préalable serait vérifié. Aucune donnée scientifique ne vient appuyer le raisonnement précédent qui relève de l'intuition de chimiste organicien.

⁷⁷ Larkin, A. ; Snieckus, V. *fmc lithium link*, **Winter 2000**

⁷⁸ Mohri, S. i, Stefinovic, M., Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7072.

⁷⁹ a) Zoltewicz, J. A. ; Grahe, G. ; Smith, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5501. b) Verbeek, J. ; George, A.V. E. ; de Jong, R. L. P. ; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 257.

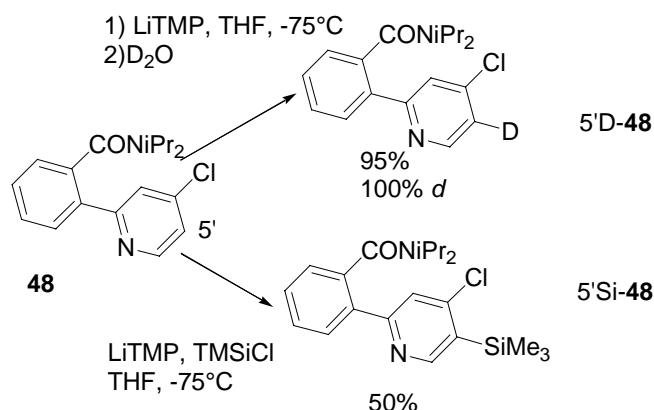
Schéma I-13



4.1.1.3 Influence de l'étape de cyclisation nucléophile sur la déprotonation en C2'

Le diisopropylamide-2-(4-chloro-2-pyridyl)benzamides **48** est déprotoné régiosélectivement en position C5' dans les conditions {LiTMP, 4 équivalents, -75 °C, puis piégeage du milieu réactionnel par D₂O}, ou par utilisation de la technique de piégeage *in situ* avec TMSiCl à -75 °C (schéma I-14).⁸⁰ La position de déprotonation cinétique semble être C5'. La déprotonation de cette position est dirigée par l'atome de chlore qui acidifie les positions en *ortho* et stabilise les dérivés lithiés obtenus. Il faut aussi tenir compte de l'encombrement stérique au niveau de la position C3' de **48**.

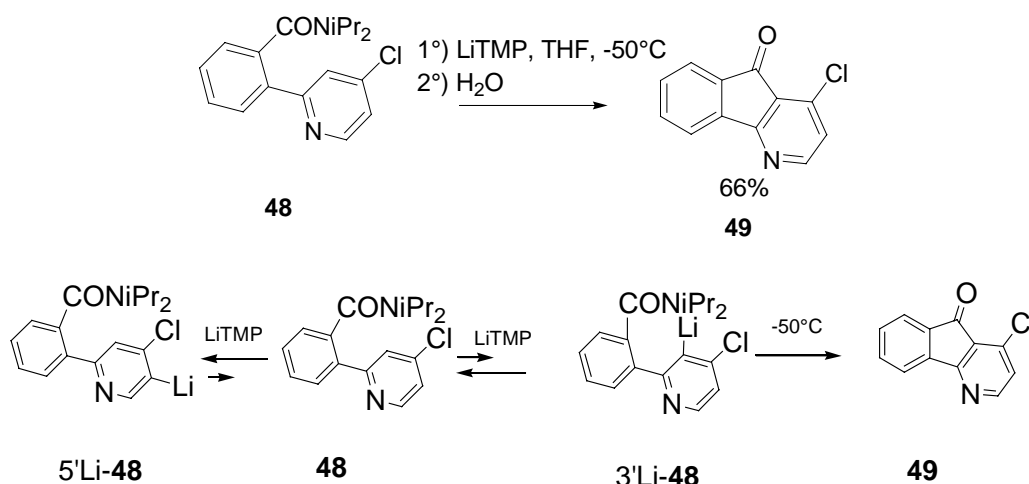
Schéma I-14



Cependant, l'amide **48** réagit à -50 °C avec 2 équivalents de LiTMP pour donner l'azafluorénone **49** (66 %). La cyclisation se réalise via la formation de l'anion en position C3'. Ce résultat expérimental est expliqué par l'existence d'une série d'équilibres entre les espèces lithiées dans le milieu réactionnel (schéma I-15). A -50 °C, l'addition nucléophile intramoléculaire de l'anion 3'Li-**48** sur la fonction amide devient possible alors que cette addition est inhibée à plus basse température. L'addition nucléophile intramoléculaire de l'anion 3'Li-**48** sur la fonction amide est irréversible et déplace la série d'équilibres vers la formation de l'anion lithié 3'Li-**48**. Dans ce cas, la déprotonation de la position à distance est permise par l'étape de cyclisation nucléophile irréversible permettant un déplacement des équilibres de déprotonation.

⁸⁰ Rebstock, A. -S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2181.

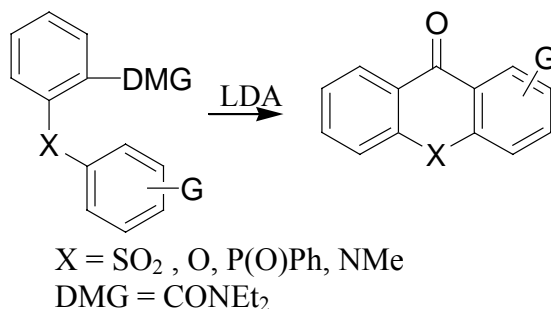
Schéma I-15



4.1.1.4 Métallation des positions C2' d'hétérobiaryles

La réaction de métallation à distance - cyclisation nucléophile est étendue aux systèmes hétérobiaryliques. Les réactions des hétérobiarylamides avec LDA dans le THF à 0 °C conduisent aux systèmes tricycliques (accès aux thioxanthénones, **81** xanthén-9-ones, **82** dibenzo[b,e]phosphorinones, **83** acridones, **84** sélénoxanthénones **85** à partir de diarylsulfones, diaryléthers, oxydes de triarylphosphanes, diarylamines et *N,N*-diéthyl-2-(3'-diméthylaminophénylsélénio)-4-diméthylaminobenzamide respectivement) (schéma I-16). Les intermédiaires proposés sont les espèces lithiées en position C2'. Ces intermédiaires cyclisent par addition nucléophile intramoléculaire. La métallation des positions C2' est expliquée par l'intervention d'un effet CIPE accompagné d'effets inductifs des hétéroatomes X formant les liaisons hétéroaromatiques.

Schéma I-16



4.1.1.5 Métallations à distance de biarylamides sur des chaînes latérales

Lorsqu'un groupe méthyle ou méthoxy est présent sur le cycle substituant en position C2', il est possible d'effectuer des métallations latérales à distance suivies de cyclisations nucléophiles (schéma I-17).^{86, 84}

⁸¹ Beaulieu, F. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1994**, *56*, 6508.

⁸² FAMILONI, O. B. ; Ionica, I. ; Bower, J. F. ; Snieckus, V. *Synlett.* **1997**, 1081.

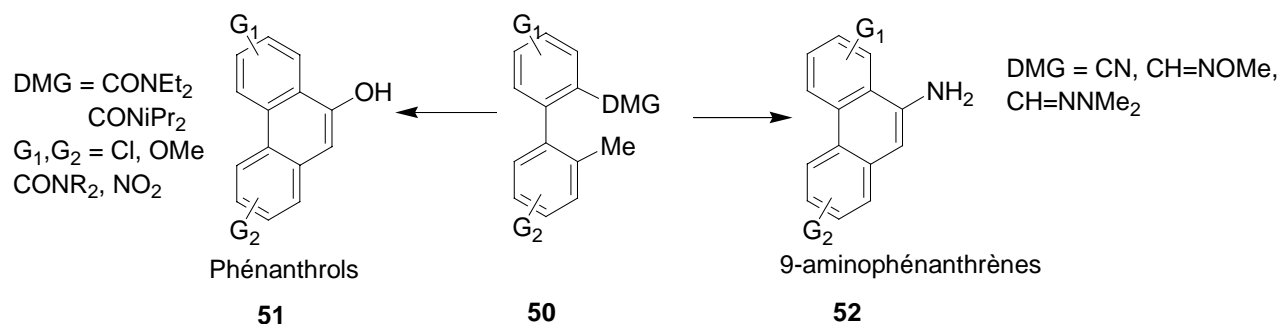
⁸³ Gray, M. ; Chapell, B. J. ; Taylor, N.J. ; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1558.

⁸⁴ McNeil, S. L. ; Gray, M. ; Briggs, L. E. ; Li, J. J. ; Snieckus, V. *Synlett.* **1998**, 419.

⁸⁵ Detty, M. R. ; Prasad, P. N. ; Donnelly, D. J. ; Ohulchanskyy, T. ; Gibson, S. L. ; Hilf, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2537.

⁸⁶ a) Fu, J.-m. ; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905. b) Benesch, L. ; Bury, P. ; Guillaneux, D. ; Houldsworth, S. ; Wang, X. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 961. c) Brandao, M.A. ; Braga de

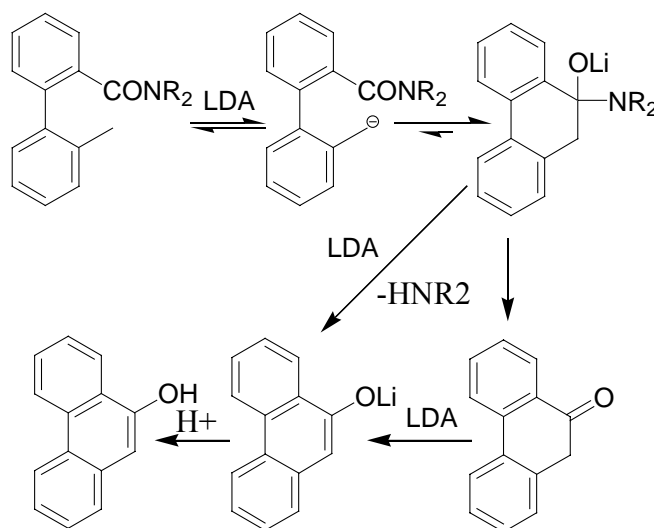
Schéma I-17



Dans les exemples présentés au schéma I-17, les produits de départ comportant un méthyle en position C2' sont obtenus par couplages de Miyaura - Suzuki. Les molécules de type **50** cyclisent en présence de LDA au reflux du THF pour donner des phénanthroles **51** (DMG = amides) ou des 9-aminophénanthrènes **52** (DMG = CN, CH=NOMe, CH=NNMe₂). L'intermédiaire proposé est l'espèce lithiée au niveau du méthyle.

La déprotonation du méthyle à distance est expliquée par la formation d'un complexe entre la base et le groupe directeur de métallation^{86a} (effet CIPE). De plus, le pKa de LDA est voisin de 36,²⁰ le pKa du 4-méthylbiphényle est supérieur à 40.⁸⁷ Il existe aussi un effet mineur d'acidité vinylique sur les hydrogènes du groupe méthyle au niveau du biaryle **50** (schéma I-18).

Schéma I-18

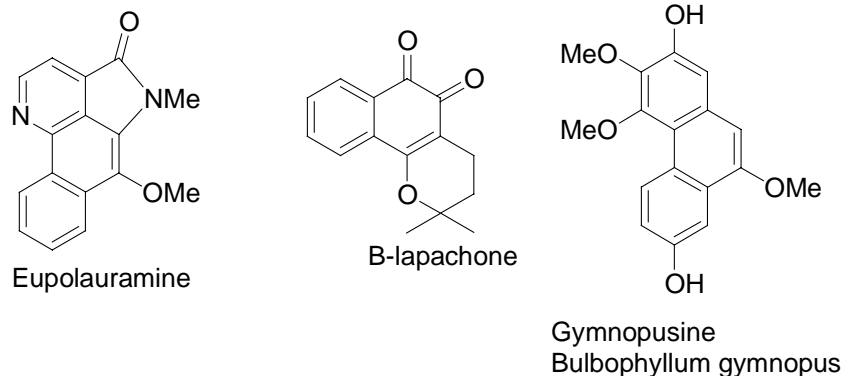


Les métallations à distance sur des chaînes latérales suivies de cyclisations nucléophiles sont utilisées comme étapes clés dans la synthèse de produits naturels (figure I-10).^{3k}

Oliveira, A. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(15), 2437 d) Wang, X. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(37), 4883. e) Zhao, B. -p. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(39), 5277.

⁸⁷ Streitwieser, A., Jr ; Guibe, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4532.

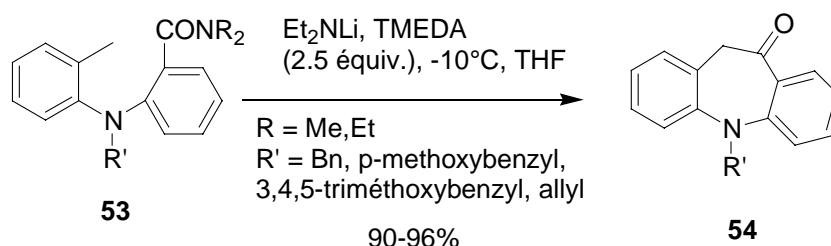
Figure I-10



4.1.1.6 Métallation à distance d'hétérobiarylamides sur des chaînes latérales

Les métallations à distance d'hétérobiarylamides sur des chaînes latérales sont utilisées notamment dans la synthèse d'oxcarbazepines par métallation à distance-addition nucléophile intramoléculaire de dérivés *N*-*o*-tolyl-anthranilamides protégés (schéma I-19).⁸⁸

Schéma I-19



Les *N*-*o*-tolyl-anthranilamides **53** protégés par des groupes benzyle, *p*-méthoxybenzyle, allyle cyclisent en azépinones **54** dans les conditions {LDA/TMEDA, 2.5 équiv., -10 °C, THF, 1 à 4h. puis hydrolyse} avec de bons rendements. Il est proposé que dans un premier temps, la base déprotone le groupe méthyle situé sur le cycle aromatique substituant puis l'anion formé cyclise par addition nucléophile intramoléculaire pour former l'azépinone **54** après hydrolyse. La fonction amide a un rôle de groupe directeur de métallation en position éloignée, et un rôle de nucléophile interne à la molécule. Il est remarqué que l'encombrement stérique au niveau de la fonction amide est un élément important pour parvenir à de bons rendements de cyclisation : lorsque R = *i*Pr et R' = benzyle, le rendement en produit cyclisé chute à 15 %. De plus, il est observé que les diméthylamides réagissent plus vite que les diéthylamides pour effectuer la réaction de métallation à distance-cyclisation nucléophile.⁸⁹ Habituellement, les diméthylamides ne sont pas de bons groupes directeurs de métallations car ils sont réactifs avec les bases fortes.^{72c}

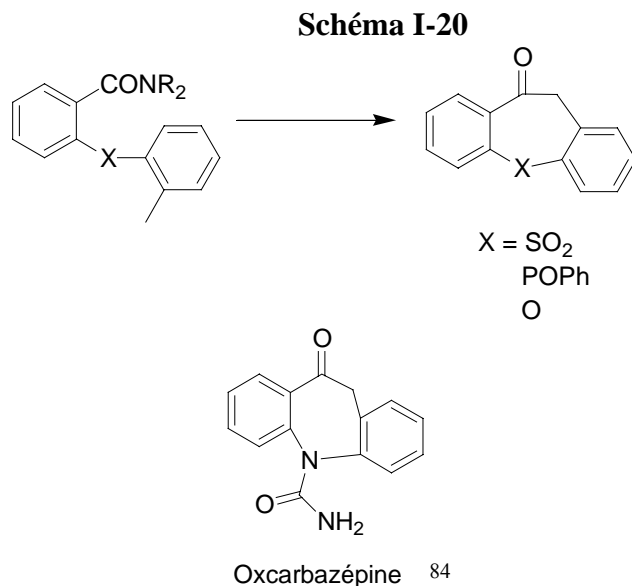
La différence de réactivité entre les méthylamides et les isopropylamides est expliquée en terme de conformation moléculaire. Dans le cas des méthylamides, la conformation d'énergie minimale de la molécule place le méthyle à 3.5 Å de la fonction amide, ce qui permettrait une déprotonation rapide du méthyle du cycle substituant après la complexation de la base avec l'amide (effet CIPE). Pour les isopropylamides, la conformation d'énergie

⁸⁸ Lohse, O. ; Beutler, U. ; Fünfschilling, P. ; Furet, P. ; France, P. ; Kaufman, D. ; Penn, G. ; Zaugg, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 385 (en collaboration avec V. Snieckus).

⁸⁹ Cette ordre de réactivité entre les amides (NMe₂ > NEt₂ > NiPr₂) dans les réactions de métallation à distance-cyclisation nucléophile intramoléculaire est déjà observée pour la synthèse d'acridones : voir référence 72c

minimale de la molécule place le groupe méthyle à 5.5 Å de la fonction amide. Cette distance serait trop élevée pour permettre une déprotonation efficace du méthyle à distance. L'effet CIPE est présenté comme principal responsable de la métallation à distance-cyclisation nucléophile de ces molécules.

Les métallations latérales à distance peuvent aussi être réalisées sur des systèmes hétérobiarylamides pour obtenir par exemple des dérivés de dibenzothiépinone,⁹⁰ dibenzophosphépinone,^{91, 83} de dibenzoxépinone⁸² avec de bons rendements (schéma I-20).



4.1.1.7 Application en synthèse organique de la métallation à distance de groupes amides

Snieckus développe une stratégie de synthèse efficace qui combine les *orthométallations*, les couplages de Suzuki-Miyaura et les métallations à distance d'amides pour réaliser la synthèse d'un grand nombre de fluorén-9-ones polysubstituées,⁹² de produits naturels^{93, 74, 78} (dengibsine alcaloïde naturel), d'agents physiologiquement actifs,^{94, 78} de cristaux liquides.⁹⁵ (schéma I-21, figure I-11)

⁹⁰ Moreau, P. ; Snieckus, V., résultats non publiés.

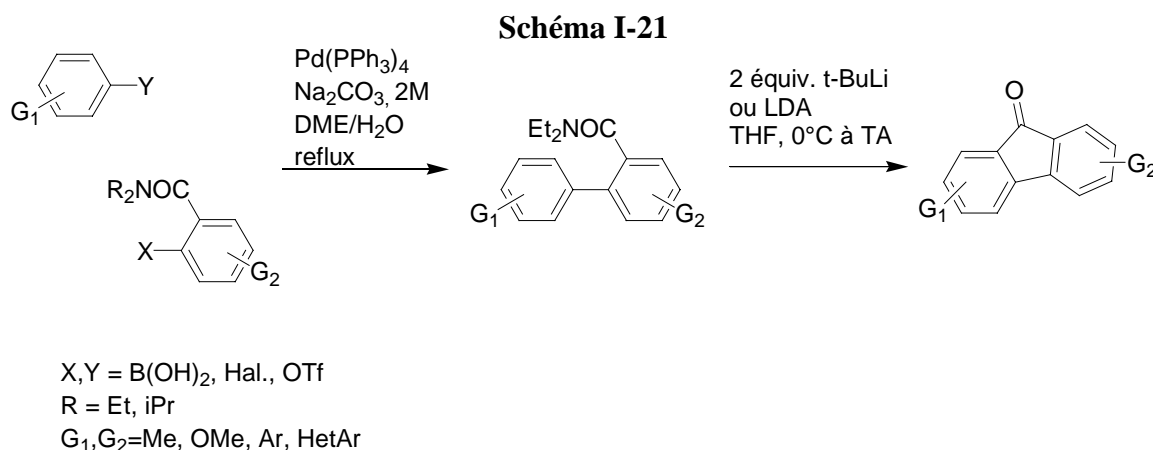
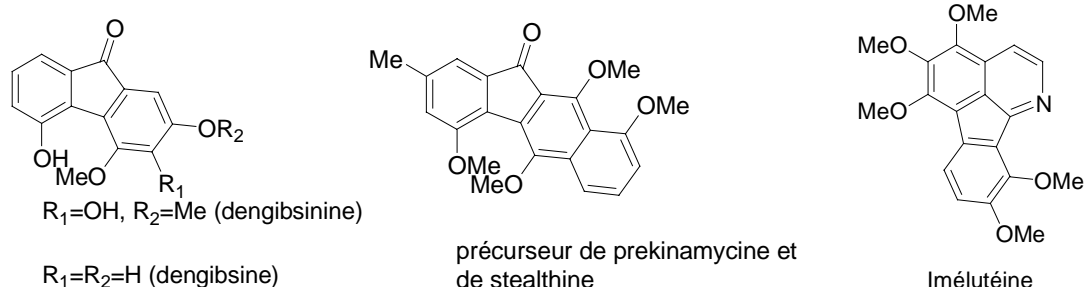
⁹¹ Gray, M. ; Chapell, B. J. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1609.

⁹² a) Jones, W. D. ; Ciske, F.C. *Synthesis* **1998**, 1195. b) Jones, W. D. ; Ciske, F. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3920. c) Sharp, M. J. ; M. Sc. Thesis, University of Waterloo, **1986**.

⁹³ a) Gould et al. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5720. b) Hauser et al. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5722. c) Gould et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 51.

⁹⁴ Kalinin, A. V. ; Reed, M. A. ; Norman, B. H. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5992.

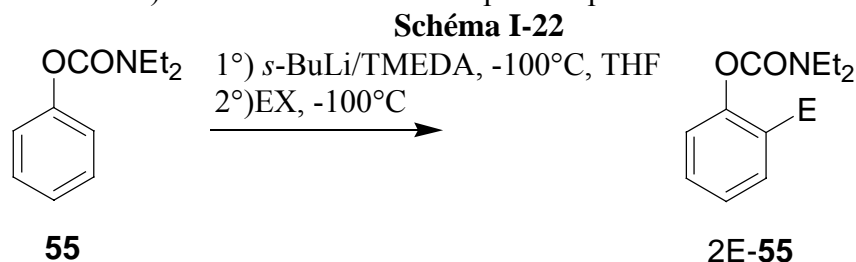
⁹⁵ McCubbin, J. A. ; Tong, X. ; Wang, R. ; Zhao, Y. ; Snieckus, V. ; Lemieux, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1161.

**Figure I-11**

4.1.2. Métallation à distance de *O*-carbamates

4.1.2.1. Généralités

Il est possible de déprotoner régiosélectivement les aryl *O*-carbamates **55**. Ces molécules sont *ortholithiées* efficacement dans les conditions *s*-BuLi/TMEDA, THF, -100°C ; les intermédiaires lithiés sont stables à -100°C et peuvent être piégés par une variété d'électrophiles pour donner des aryl *O*-carbamates *ortho* substitués 2E-**55** avec de bons rendements (schéma I-22).^{3e} L'effet CIPE est tenu pour responsable de ces *ortholithiations*.

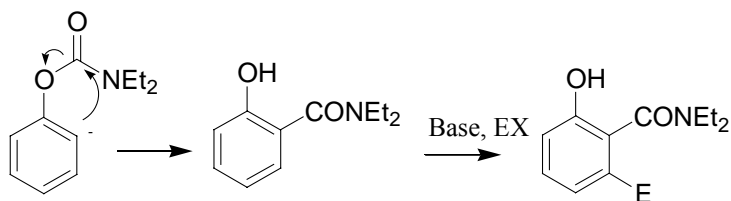


En présence de LDA dans le THF à température ambiante, les aryl *O*-carbamates **55** produisent des molécules issues d'un réarrangement *ortho*-Fries anionique.⁹⁶ Le groupe carbamate oriente dans un premier temps la déprotonation de la position *ortho* par effet CIPE, puis l'anion lithié 2Li-**55** formé en position *ortho* attaque par addition nucléophile intramoléculaire le groupe carbamate à proximité immédiate. Il résulte de cette attaque un transfert du groupe carbamoyle sur la position *ortho* (schéma I-23). Cette méthode est utilisée pour obtenir des cycles aromatiques substitués de manière contiguë grâce à la stratégie de

⁹⁶ Sibi, M. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935.

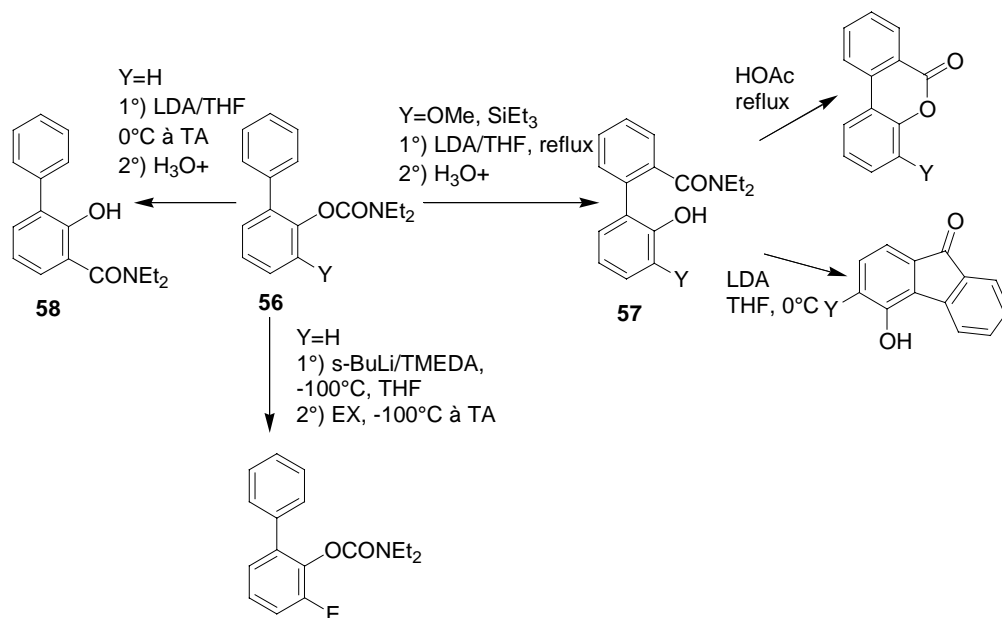
« walk around the ring ».^{97,72c,73a} En effet, le groupe amide nouvellement formé peut orienter une *orthométallation* dans une seconde étape.

Schéma I-23



Pour éviter le réarrangement anionique *ortho* Fries, il est nécessaire de protéger la position *ortho* du carbamate (par SiMe₃ ou OMe). Le biphenyl *O*-carbamate *ortho* protégé **56** donne en présence de LDA au reflux du THF la molécule **57** avec de hauts rendements (94 %, schéma I-24). L'intermédiaire proposé est l'espèce lithiée en position C2'. L'anion formé en C2' attaque par addition nucléophile intramoléculaire le groupe carbamate. Un transfert de groupe carbamoyle d'un cycle à l'autre du biaryle se réalise alors par réarrangement de type « remote anionic Fries ».⁹⁸

Schéma I-24



Pour expliquer le cours de la déprotonation à distance, Snieckus considère que « *par protection du site normal de métallation (position ortho), la déprotonation de la position à distance est thermodynamiquement favorisée par un effet CIPE ; la coordination de l'amidure de lithium avec le groupe directeur de métallation permet à la base d'identifier les liaisons CH éloignées faiblement acides pour les déprotoner* ».

4.1.2.2. Application en synthèse organique de la métallation à distance de systèmes biaryl-*O*-carbamates

Le groupe directeur de métallation *O*-carbamate peut être utilisé pour réaliser la synthèse de dibenzo[*b,d*]pyranones substituées^{99, 72a} ou de fluorénones substituées (lorsque la

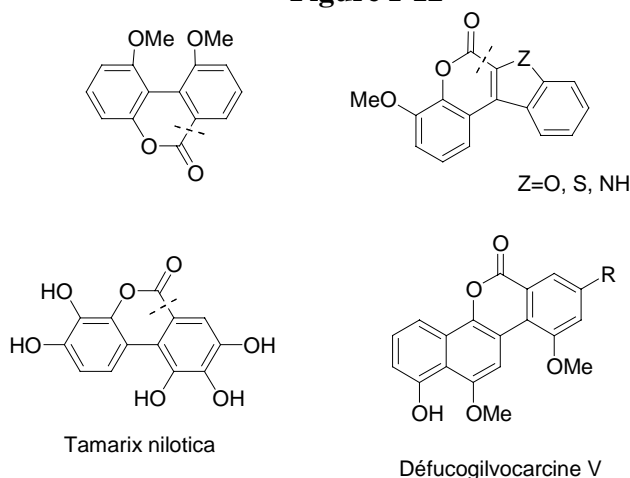
⁹⁷ Sengupta, S. ; Leite, M. ; Raslan, D. S. ; Quesnelle, C. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4066.

⁹⁸ Wang, W ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424.

⁹⁹ a) James, C. A. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(47), 8149. b) Chauder, B. A. ; Kalinin, A. V. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 1528. c) *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1435.

position *ortho* du carbamate est protégée)^{100, 99a, 78} en utilisant les réactions de métallations (*ortho* et à distance) combinées aux réactions de couplages de Suzuki-Miyaura entre des *O*-arylcarnabates 2-acides boroniques et des halogénures d'aryles ou des aryltriflates (figure I-12).

Figure I-12

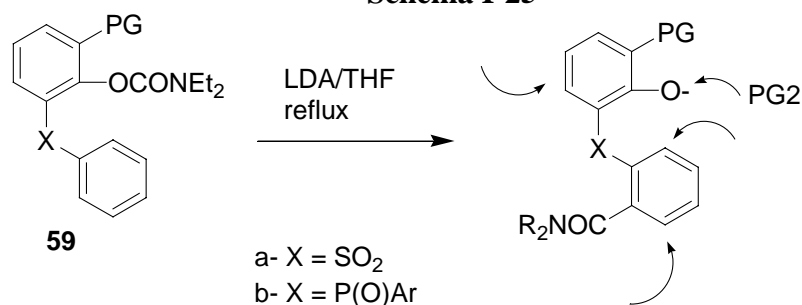


4.1.2.3. Métallation de *O*-carbamates hétéroaromatiques en position C2'

Lorsque le groupe directeur de métallation est un *O*-carbamate, il est nécessaire de protéger tout d'abord la position *ortho* du carbamate pour éviter le réarrangement anionique *ortho*-Fries. Les hétérobiaryl *O*-carbamates *ortho* protégés **59** donnent les produits de réarrangement anionique Fries en position C2' en présence de LDA dans le THF à température ambiante. Le transfert du groupe carbamoyle est rapporté pour les systèmes hétérobiaryles où X = SO₂⁸¹, et X = P(O)Ar.⁸³ L'intermédiaire proposé est l'espèce lithiée en position C2' (schéma I-25).

Le produit résultant de la migration du groupe carbamoyle porte une fonction amide en position C2'. Cette fonction amide peut à son tour servir de groupe directeur de métallation pour réaliser des déprotonations en position *ortho* ou à distance et ainsi conduire à des espèces polysubstituées.

Schéma I-25



« Des effets électroniques, de conformations et de manière certaine l'effet CIPE jouent un rôle important pour expliquer le cours de ces réactions ».⁸⁴ La base complexerait le groupe directeur de métallation et par effet de proximité déprotonerait la position éloignée C2'. Cette déprotonation serait favorisée par les effets inductifs des hétéroatomes X formant les liaisons hétéroaromatiques acidifiant les protons voisins.^{3e,101}

¹⁰⁰ Antcil, E. J. -G. ; Snieckus, V. J. *Organomet. Chem.* **2002**, 653, 150.

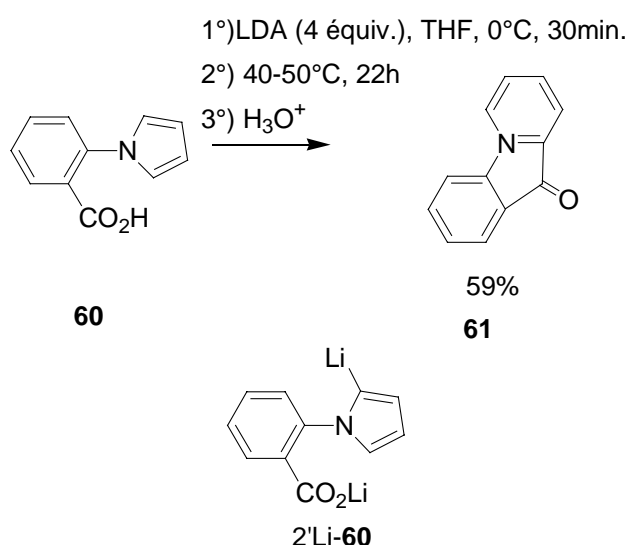
¹⁰¹ Remarquons que le 2-diéthylamidebiphényléther subit une réaction d'*ortholithiation* dans les conditions *s*-BuLi/TMEDA, THF, -78 °C, 1h : Kalinin, A.V. ; Bower, J. F. ; Riebel, P. ; Snieckus, V. J. *Org. Chem.* **1999**, 64,

4.1.3. Métallation à distance d'acides carboxyliques et d'esters

4.1.3.1. Métallation du 1-(2'carboxyphényl)pyrrole en position C2'

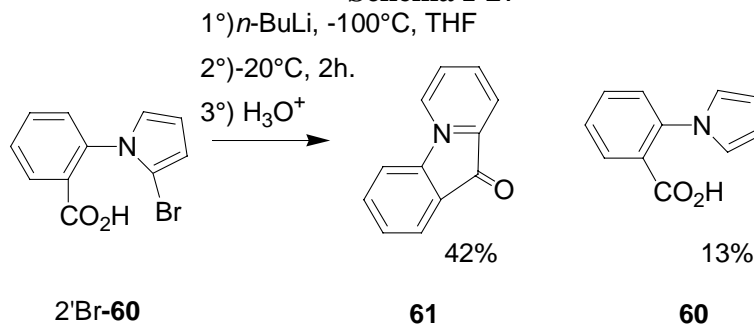
Le 1-(2'carboxyphényl)pyrrole **60** donne le 9-céto-9H-pyrrolo[1,2-a]indole **61** avec 59 % de rendement en présence de 4 équivalents de LDA entre 0 °C et 50 °C dans le THF (1981).^{71g} (schéma I-26) La réaction s'effectue vraisemblablement via la formation de l'anion en position C2' qui cyclise par addition nucléophile intramoléculaire sur le carboxylate de lithium. La base déprotone tout d'abord la fonction acide carboxylique en carboxylate de lithium, puis déprotone le cycle pyrrole en position C2'. L'espèce 2'Li-**60** est instable et cyclise alors par addition nucléophile intramoléculaire pour donner après hydrolyse le 9-céto-9H-pyrrolo[1,2-a]indole **61**. La déprotonation de la position à distance est facilitée par l'acidité relative des protons sur le cycle du pyrrole.

Schéma I-26



L'échange brome lithium sur l'acide bromé 2'Br-**60** dans les conditions {*n*-BuLi, THF, -100 °C puis -20 °C, 2h} conduit à la formation de cétone **61** (42 %), et l'acide débromé **60** (13 %) est aussi récupéré (schéma I-27). Les tentatives de piégeage de l'anion à distance 2'Li-**60** par des électrophiles variés (benzophénone, éthyldibromoacétate) échouent. L'anion formé en position éloignée effectue une addition nucléophile intramoléculaire sur la fonction carboxylate de lithium après sa formation, lors de la remontée du milieu réactionnel en température. Cet anion cyclise rapidement et de manière irréversible (pas de piégeage de l'anion possible avec des électrophiles externes).

Schéma I-27



2986. Les réactions de déprotonations de systèmes hétérobiaryles peuvent donc s'effectuer de manière très régiosélectives seulement en changeant les conditions de réaction (sélectivité optionnelle de site).

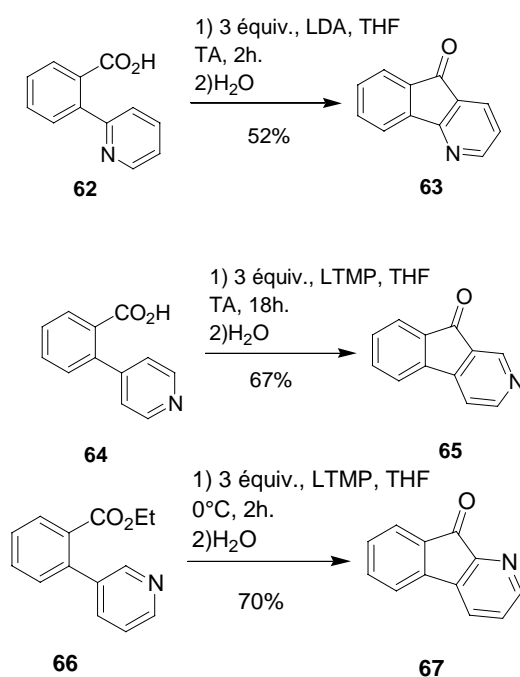
Enfin, le traitement de l'ester éthylique du 1-(2'-carboxyphényl)pyrrole par 4 équivalents de LDA dans le THF entre 0 °C et 50 °C pendant 22h. donne la 9-céto-9H-pyrrolo[1,2-a]indole **61** avec 1 à 7 % de rendement seulement, accompagné de la formation de produits de dégradations en quantité importante. Cette observation expérimentale n'est pas expliquée.

4.1.3.2. Métallation des acides pyridylbenzoïques et des éthyl-2-(pyridyl)benzoates en position C2'-accès aux azafluorénones

L'acide 2-(2-pyridyl)benzoïque **62** cyclise en 4-azafluorénone **63** (52 %) par réaction avec 3 équivalents de LDA à température ambiante puis par hydrolyse du milieu réactionnel (schéma I-28).¹⁰² La réaction s'effectue vraisemblablement par cyclisation nucléophile de l'anion formé en position C2'. L'isomère 2-(4-pyridyl)benzoïque **64** cyclise en 2-azafluorénone **65** (67 %) en présence de 3 équivalents de LiTMP à température ambiante. L'utilisation d'une base de pKa plus fort (pKa LiTMP=37.3, pKa LDA=35.7) et un temps de réaction plus long sont nécessaires pour réaliser la réaction. L'isomère 2-(3-pyridyl)benzoïque ne réagit pas ou se dégrade en présence d'amidures de lithium selon les conditions réactionnelles.

L'ester éthylique de l'acide 2-(3-pyridyl)benzoïque **66** cyclise en 1-azafluorénone **67** (70 %) en présence de 3 équivalents de LiTMP dans le THF à 0 °C pendant 2h puis par hydrolyse du milieu réactionnel (schéma I-28). La 1-azafluorénone **67** se forme par piégeage intramoléculaire du dérivé lithié en position C2' (dérivé cinétique, chélation de l'atome de lithium de la base à la fois par la fonction ester et l'azote du cycle de la pyridine) par la fonction ester avant que l'isomérisation en dérivé lithié en position C4' plus stable (répulsions électroniques inexistantes entre le carbanion et la paire d'électrons libres de l'atome d'azote de la pyridine) n'ait lieu. Les esters éthyliques des acides 2-(2-pyridyl)benzoïque et 2-(4-pyridyl)benzoïque ne réagissent pas ou donnent des produits de dégradation en présence d'amidures de lithium.

Schéma I-28

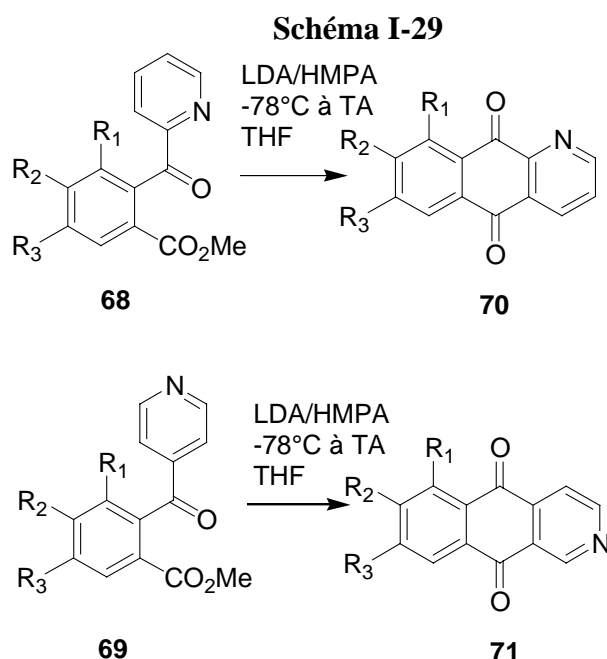


¹⁰² Rebstock, A. -S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4973.

L'explication proposée pour justifier la déprotonation à distance des acides 2-(pyridyl)benzoïques est que le carboxylate de lithium complexe l'atome de lithium de la base amidure au cours de la réaction (effet CIPE), puis stabilise le dérivé lithié à distance formé. La fonction ester entre difficilement en compétition avec l'azote du cycle de la pyridine pour chélater l'atome de lithium de la base amidure.¹⁰³ De ce fait, un effet CIPE ne peut pas permettre la déprotonation à distance pour les esters éthyliques des acides 2-(2-pyridyl)benzoïque et 2-(4-pyridyl)benzoïque.

4.1.3.3. Métallation d'hétérobiarylacides et esters en position C2'

Les *orthopyridoyl*benzoates de méthyle **68** et **69** cyclisent en aza-anthra-5,10-quinones **70** et **71** en présence de LDA/HMPA dans le THF entre -78°C et température ambiante avec des rendements moyens de l'ordre de 40 % (schéma I-29).¹⁰⁴



La déprotonation de la position éloignée est expliquée par la combinaison de l'effet directeur de métallation à distance de la fonction ester de méthyle¹⁰⁵ et de l'effet *orthodirecteur* du groupe carbonyle¹⁰⁶, cette déprotonation est aussi favorisée par l'acidité relative des protons du cycle de la pyridine.

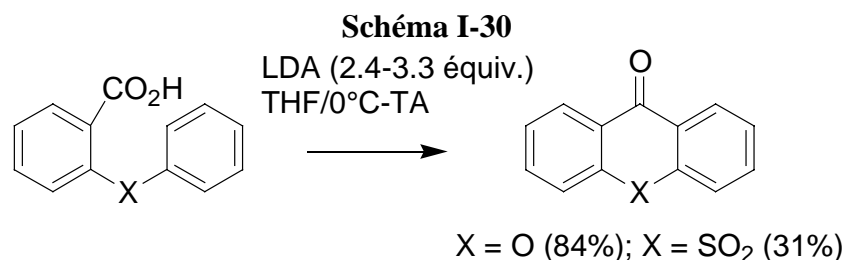
Des exemples de métallations à distance en position C2' de systèmes biaryles hétéroaromatiques sont décrits pour des acides carboxyliques. L'acide 2-(1,1'-oxybis[benzène])carboxylique **72a** est converti en xanthone **73a** dans les conditions {LDA, THF, 0°C à température ambiante} (Rdt = 84 %). L'acide 2-(1,1'-sulfonylbis[benzène])carboxylique **72b** est converti en thioxanthèn-9-one 10,10-dioxyde **73b** dans les mêmes conditions réactionnelles avec 31 % de rendement.⁸² La cyclisation de l'acide carboxylique dérivé de l'oxyde de triphénylphosphine⁸³ est aussi décrite (schéma I-30).

¹⁰³ La formation de complexes LDA-esters est fortement improbable : a) Sun, X. ; Kenkre, S. L. ; Remenar, J. F. ; Gilchrist, J. H. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4765. b) Sun, X. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2452.

¹⁰⁴ Epszajn, J. ; Jozwiak, A. ; Krysiak, J. K. ; Lucka, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*(33), 11025.

¹⁰⁵ Ferles, M. ; Silhanova, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, *44*, 3137

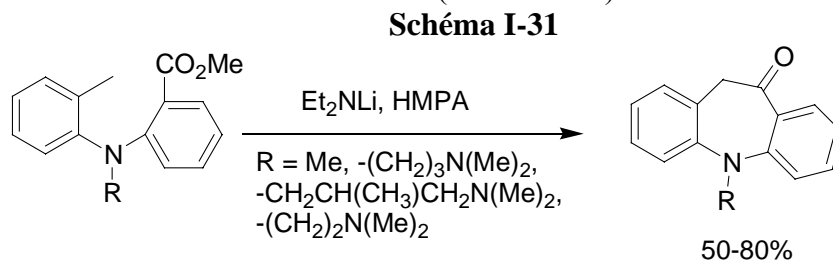
¹⁰⁶ Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187.



LDA déprotone la fonction acide carboxylique puis forme l'anion lithié à distance en position C2'. La cyclisation par addition nucléophile intramoléculaire suivie de l'hydrolyse acide du milieu réactionnel conduit à la formation des produits de cyclisation. La déprotonation de la position à distance du carboxylate de lithium est vraisemblablement due à la combinaison de facteurs tels que l'acidité thermodynamique du proton en position C2' (assistance de l'oxygène en *ortho* PhOPh pKa = 38.5¹⁰⁷) et l'effet CIPE (complexation de LDA avec le carboxylate de lithium).

4.1.3.3. Métallation à distance de biarylacides et biarylestes sur une chaîne latérale

A notre connaissance, le premier exemple de métallation à distance sur une chaîne latérale¹⁰⁸ suivi de cyclisation nucléophile est rapporté dans un brevet Rhône Poulenc de 1972. Ce brevet concerne la synthèse d'esters *N*-alkyl, *N*-(*o*-tolyl)anthraniliques,^{71e, 71f} et de cétones dérivées de dihydro-10,11-dibenzo[b,f]azépine.^{71e} Cette réaction est donc décrite dans la littérature bien avant les travaux de Snieckus (schéma I-31).



4.2 Réactions de métallation à distance non suivies de piégeage intramoléculaire

Dans la littérature, il n'existe que peu d'exemples de déprotonations à distance de groupes directeurs de métallation et non suivies d'additions nucléophiles intramoléculaires. Ces exemples sont généralement des cas particuliers.

4.2.1. Métallation à distance du 2,2-diméthyl-*N*-[2-(3-pyridyl)phényl]propanamide

La métallation du 2,2-diméthyl-*N*-[2-(3-pyridyl)phényl]propanamide¹⁰⁹ **74** par la technique de piégeage *in situ* dans les conditions {LiTMP/TMSiCl (5 équiv.), THF, 0 °C} donne un mélange (66 :34) de molécules silylées en positions C6' et C2'. Lorsque les

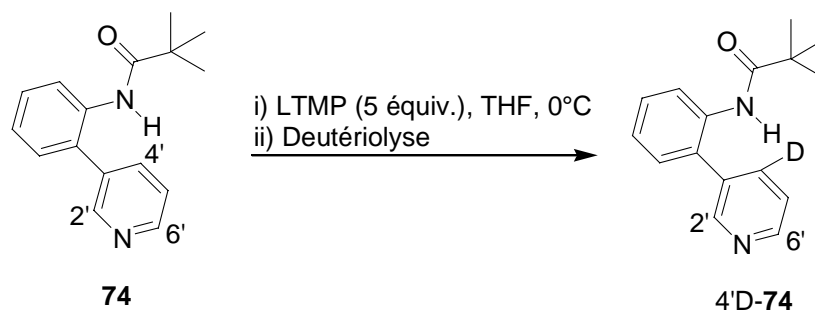
¹⁰⁷ Fraser, R. R. ; Bresse, M. ; Mansour, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7790.

¹⁰⁸ Revue sur les *ortho* métallations sur des chaînes latérales : Clark, R. D. ; Jahangir, A. *Organic Reactions*, Paquette L. A., Ed. ; Vol.47, John Wiley & Sons : New York, **1995**, p.1.

¹⁰⁹ Rebstock, A. -S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3064.

conditions de métallations sont {LiTMP, 5 équiv., THF, 0 °C, 2h. puis deutériolyse}, le produit 4'D-74 deutéré en position C4' est obtenu régiosélectivement (schéma I-32).

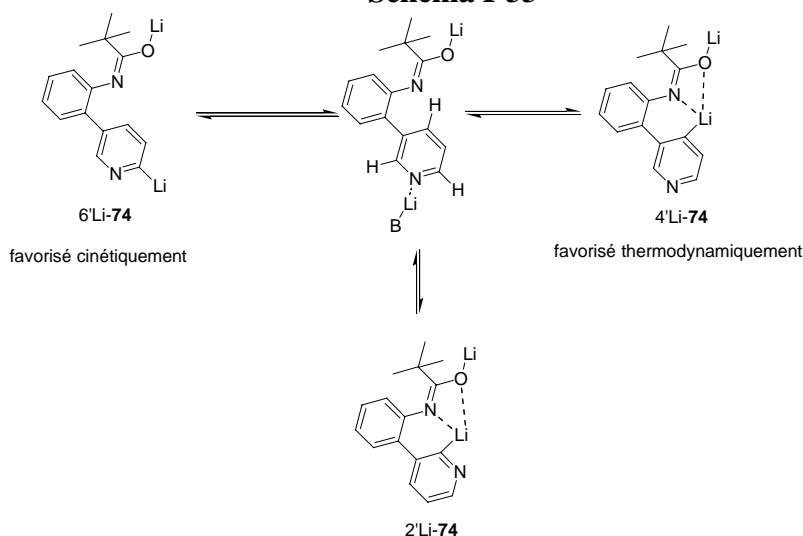
Schéma I-32



L'explication avancée pour expliquer ces résultats implique un effet CIPE. La chélation de l'atome de lithium de la base LiTMP par l'atome d'azote de la pyridine entraîne la déprotonation des positions C6' et/ ou C2', puis les 6-et 2-lithiopyridines¹¹⁰ 6'Li-74 et 2'Li-74 isomérisent en 4-pyridyllithium 4'Li-74 (stabilisation par chélation du métal avec le groupe directeur de métallation et absence de répulsion électronique entre le carbanion et la paire d'électrons de l'azote de l'azine).(schéma I-33).

Dans cet exemple, le doublet libre de l'atome d'azote du cycle de la pyridine dirige seul la déprotonation du cycle pyridine par effet CIPE. La fonction amide secondaire intervient seulement dans un second temps pour stabiliser l'isomère 4-pyridyllithium 4'Li-74. Cet exemple de métallation « à distance » de l'amide secondaire doit donc être considéré comme un cas très particulier, la fonction amide secondaire ne jouant qu'un rôle de stabilisation d'un anion déjà formé.

Schéma I-33



4.2.2. Métallation en position C2' des diarylamines

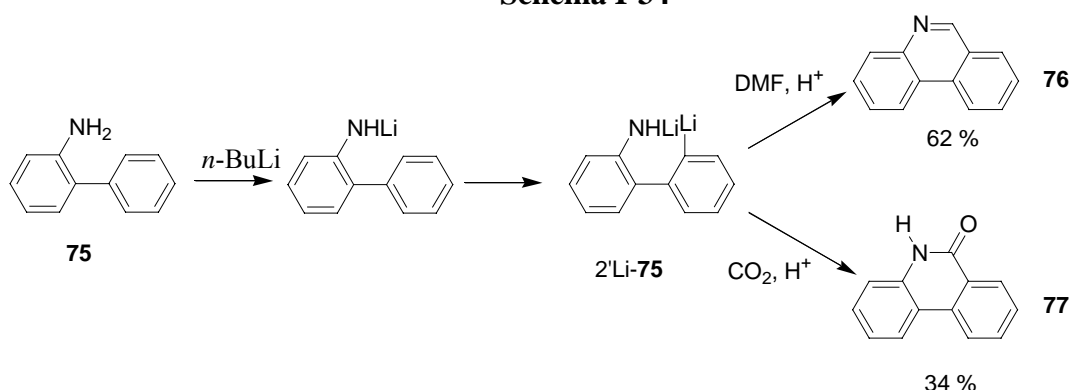
La réaction du 2-aminobiphényle 75 avec *n*-BuLi (4.5 équiv.) dans l'éther diéthylique pendant 2 jours suivi du piégeage du milieu réactionnel par CO₂ ou DMF conduit à la formation des produits 76 et 77.⁷¹ L'intermédiaire de réaction proposé est l'espèce lithiée 2'Li-75 formée quantitativement en position C2' (schéma I-34).¹¹¹ Le piégeage du milieu

¹¹⁰ Gros, P. ; Chopin, S. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2243.

¹¹¹ BuLi peut aussi lithier le 1-aminonaphtalène et des dibenzophénothiazines en position péri du substituant amino : a) Eaborn, C. ; Golborn, P. ; Taylor, R. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 171. b) Shirley, D. A. ; Gilmer, J. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4421.

réactionnel par d'autres électrophiles que CO₂ ou DMF n'est pas rapporté, ce qui ne permet pas de confirmer l'existence de l'intermédiaire lithié en C2'.

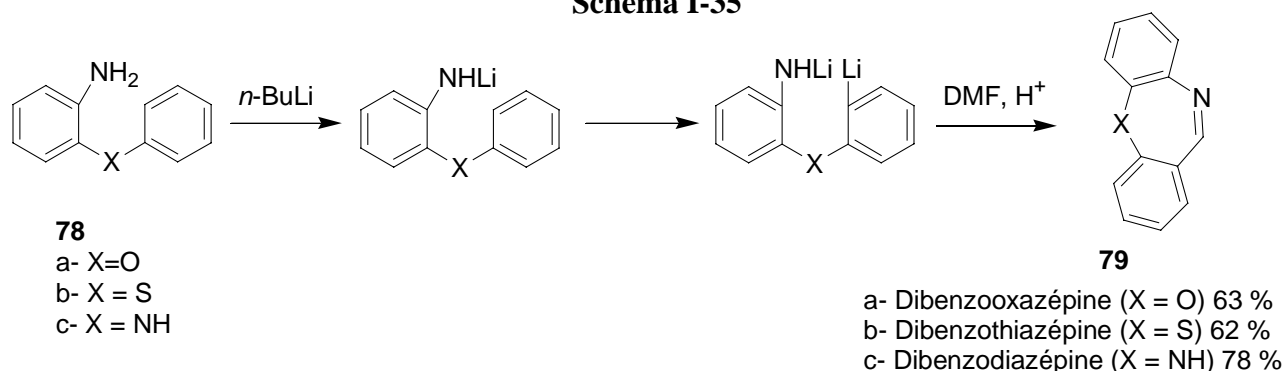
Schéma I-34



L'explication de l'orientation de la métallation du 2-aminobiphényle **75** à distance du groupe amino donnée par Narasimhan fait intervenir l'effet CIPE : une réaction séquentielle implique tout d'abord la complexation de l'agent de lithiation avec le groupe donneur d'électrons présent sur la molécule, la déprotonation de l'atome d'hydrogène « le plus acide » de la position stériquement proche^{71c} du groupe amino se réalise par la suite.

Les dérivés hétérobiaryliques du type **78** (X = O, S, NH) présentent la même réactivité que le 2-aminobiphényle : dans les conditions *n*-BuLi puis piégeage avec DMF (schéma I-35), les produits de cyclisation **79** sont obtenus avec de bons rendements.^{71d,112} La position éloignée du groupe directeur de métallation NHLi peut être déprotonée quantitativement dans un premier temps, puis le piégeage du milieu réactionnel par DMF conduit aux structures de type **79**. Ces structures cycliques sont présentes dans de nombreux composés présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes (neurotrope, psychotrope).¹¹³

Schéma I-35



L'effet CIPE est présenté comme responsable de la déprotonation à distance de ces molécules. L'assistance des hétéroatomes (O, S, N) en position *ortho* du proton à distance facilitent de plus la déprotonation. Le piégeage de ces réactions avec d'autres électrophiles que CO₂ et DMF n'est pas rapporté dans la littérature. Les réactions de piégeage avec d'autres électrophiles auraient permis de confirmer la formation unique de l'intermédiaire lithié en position C2'.

¹¹² X=O, SO₂, piégeage par RCO₂R₁, voir: Chopra, A. ; Dorton, D. C. ; Ogle, C. A. *Main Group Metal Chemistry* **1998**, 21(1), 25.

¹¹³ C. Kaiser, C. L. Zirkle, *Medicinal Chemistry*, 3rd Edit., A. Burger ed., Part II, Wiley-Interscience, New York, **1970**, 1481

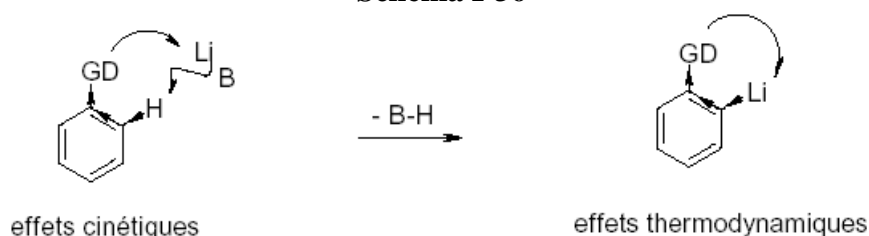
4.3 Bilan

Les métallations à distance de groupes directeurs sont connues depuis le début des années 1970, mais ne sont réellement développées et n'ont été exploitées en synthèse organique qu'à partir des années 1990. Les intermédiaires réactionnels de ces transformations sont vraisemblablement des anions en position éloignée du groupe directeur de métallation. Dans le cas des métallations à distance suivies de cyclisations, les anions en position éloignée n'ont jamais pu être piégés par ajout d'électrophiles externes (D_2O , MeI, TMSiCl), car ces anions réagissent avec le groupe directeur de métallation qui joue aussi le rôle d'électrophile interne. Les métallations à distance sont influencées par plusieurs facteurs : l'acidité relative des protons sur le cycle substituant permet de réaliser des déprotonations à distance régiosélectives et faciles ; la température des réactions de déprotonation à distance doit être suffisamment élevée sinon la réaction ne s'effectue pas ; la nature du groupe directeur de métallation (amide plus ou moins encombré, acide, ester, amine) permet de réaliser des métallations à distance plus ou moins efficacement.

Le mécanisme des métallations à distance est mal connu. Les hypothèses avancées par les différents groupes de recherche exploitant cette réaction en synthèse organique utilisent l'effet CIPE. La formation d'un complexe entre la base lithiée et le groupe directeur de métallation permettrait la déprotonation de la position éloignée par effet de proximité. Si l'existence d'un complexe en prééquilibre est bien documenté pour les réactions d'*ortholithiation* (études isotopiques, cinétiques, infrarouges, RMN, modélisation moléculaire,...), il n'existe aucune preuve expérimentale de l'existence d'un tel complexe sur le chemin réactionnel des métallations à distance.⁷⁶

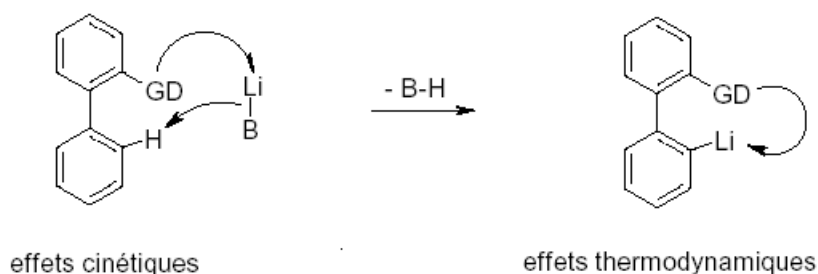
Les métallations en *ortho* de groupes directeurs reposent sur des effets chélatants et aussi sur des effets électroinducteurs acidifiant les protons voisins (schéma I-36).

Schéma I-36



En ce qui concerne la métallation à distance, les effets électroinducteurs du groupe directeur de métallation acidifient très faiblement les protons éloignés. Un effet complexant du groupe directeur peut éventuellement permettre l'approche de la base à proximité de l'hydrogène situé sur le cycle adjacent. Cependant, il est difficilement compréhensible que dans le complexe {base – groupe directeur de métallation} formé, la base déprotone la position à distance non acidifiée alors que le proton *ortho* à proximité est acidifié par des effets inductifs du groupe directeur (schéma I-37). L'effet CIPE ne nous semble donc pas être une explication suffisante pour justifier des métallations à distance.

Schéma I-37



Si les métallations à distance sont des réactions surprenantes, car les positions déprotonées sont éloignées du groupe directeur de métallation et souvent peu acides, l'utilisation de l'effet CIPE comme explication universelle de transformations impliquant des organolithiens est une solution de facilité. Il est nécessaire de réaliser des études méthodologiques dans le but de mieux comprendre le mécanisme des métallations à distance, de manière à fournir par la suite des outils efficaces applicables en synthèse organique. En particulier, les étapes de déprotonation de la position éloignée et de cyclisation nucléophile sont généralement considérées séparément dans la littérature. Il n'est pas certain qu'il soit possible de considérer séparément ces deux étapes parties d'une même transformation chimique

L'intérêt des métallations à distance en synthèse organique est d'ors-et-déjà clairement démontré, notamment par les travaux de Snieckus sur les arylamides et les arylcarbammates. Les métallations à distance sont des réactions polyvalentes (métallations latérales, métallations sur des cycles aromatiques, métallations efficaces de molécules fonctionnalisées). Elles interviennent comme étapes clés de nombreuses synthèses totales de produits naturels et d'agents physiologiquement actifs. La bonne régiosélectivité généralement observée des déprotonations à distance fait de cette réaction une parade efficace aux réactions de Friedel-Crafts faiblement régiosélectives.

Chapitre II

Métallation en position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique. Mécanisme. Mise en évidence du pouvoir *orthodirecteur* de la fonction *gem*-dialcoolate C (OM)₂ (M = Li, K)

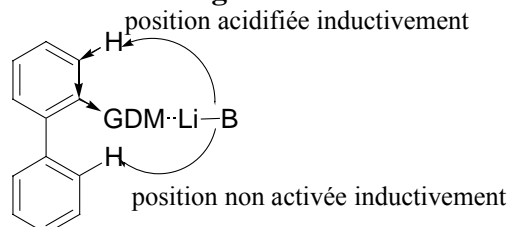
1. Introduction

Les déprotonations de positions à distance de groupes directeurs de métallation suivies de cyclisations par addition nucléophile intramoléculaire interviennent comme étapes clés dans de nombreuses synthèses totales de produits naturels et d'agents physiologiquement actifs. L'utilité des métallations à distance de groupes directeurs de métallation en synthèse organique est clairement démontrée, notamment par les travaux de Snieckus sur les diarylamides et les diarylcarbammates.¹ Les métallations à distance de groupes directeurs de métallation sont des réactions polyvalentes (métallations sur des cycles aromatiques, métallations sur des chaînes latérales, métallations efficaces de molécules fonctionnalisées), réputées régiosélectives et constituent une parade efficace aux réactions de Friedel-Crafts généralement faiblement régiosélectives.

Cependant, le mécanisme des métallations à distance de groupes directeurs de métallation est actuellement mal connu. Les différents groupes de recherche utilisant cette réaction en synthèse organique utilisent l'effet CIPE pour rationaliser la déprotonation de la position à distance du groupe directeur de métallation. Néanmoins, il n'existe aucune preuve expérimentale de l'existence d'un complexe substrat – base métallante sur le chemin réactionnel des métallations à distance.²

Lors des métallations de biaryles à distance du groupe directeur de métallation, les effets électroinducteurs du groupe directeur de métallation acidifient très faiblement les protons éloignés et plus fortement les protons *ortho*. Un effet complexant du groupe directeur peut éventuellement permettre l'approche de la base à proximité de l'hydrogène situé sur le cycle adjacent, mais il est difficilement compréhensible que dans le complexe base – groupe directeur de métallation formé, la base déprotone le proton à distance du groupe directeur non acidifié alors que le proton *ortho* est acidifié par des effets inductifs (figure II-1). L'effet CIPE ne nous semble donc pas être une explication suffisante pour justifier des métallations à distance de groupes directeurs.

Figure II-1



La compréhension du mécanisme des métallations à distance de groupes directeurs suivies de cyclisations nucléophiles nécessite la réalisation d'études méthodologiques ; cela permettra d'utiliser par la suite plus efficacement cette réaction en synthèse organique. Notamment, les étapes de déprotonation de la position éloignée et de cyclisation nucléophile sont généralement considérées séparément dans la littérature. Il n'est pas certain qu'il soit possible de considérer séparément ces deux étapes qui font partie d'une même transformation

¹ Whisler, M. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206 et références citées.

² L'utilisation de l'effet CIPE pour rationaliser les métallations à distance naît de la façon suivante : l'observation de la structure RX d'un 2-biarylamide suggère la possibilité de déprotoneur la position à distance du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide par complexation d'une base métallante au DMG : en effet, dans le complexe formé, la base serait relativement proche du proton en position C2'. Expérimentalement, la déprotonation de la position à distance du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide se réalise, donc le raisonnement suivi au préalable serait vérifié. Aucune donnée scientifique ne vient appuyer le raisonnement précédent qui relève de l'intuition de chimiste organicien. Fu, J.-M.; Zhao, B.-P.; Sharp, M. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1683.

chimique. Des études cinétiques ne sont pas aisées à réaliser pour ce type de réactions du fait de la présence d'agrégats organométalliques qui réagissent chacun à des vitesses différentes.

Dans le cadre des travaux du groupe sur les métallations régiosélectives d'acides carboxyliques aromatiques par des bases lithiées, nous étudions dans ce chapitre la métallation en position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1**.

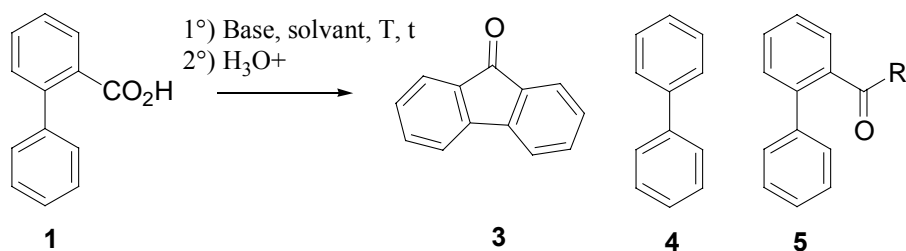
Dans un premier temps, nous déterminons les conditions optimales de déprotonation régiosélective de l'acide 2-biphénylcarboxylique en position C2' par des bases fortes. Nous montrons que la base LiCKOR déprotone la position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique dans le THF ou le benzène puis une cyclisation nucléophile de l'espèce C2' métallée donne la fluorén-9-one après hydrolyse du milieu réactionnel.

Dans un second temps, nous étudions le mécanisme de la métallation en position C2' – cyclisation nucléophile de l'acide 2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one en présence de base LiCKOR. A l'aide d'expériences de marquage isotopique, nous mettons en évidence les différents intermédiaires présents dans le milieu réactionnel et montrons pour la première fois la capacité *orthodirectrice* du groupe *gem*-dialcoolate C (OM)₂, (M = K, Li) dans les réactions de déprotonation de systèmes aromatiques.

Nous étendons par la suite notre étude de mécanisme aux métallations des *N,N'*-dialkyl-2-biphénylcarboxamides **2** en position C2'. Nos travaux nous amènent enfin à réinterpréter les résultats de la littérature concernant les métallations à distance suivies de cyclisations nucléophiles.

2. Métallation en position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique par la base LiCKOR. Mise au point des conditions opératoires.

Dans ce paragraphe, les conditions de déprotonation régiosélective de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en position C2' par des bases fortes sont mises au point. Pour ce faire, l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** est mis en réaction avec différentes bases fortes dans les conditions résumées dans le tableau II-1.

Tableau II-1 : Réactivité de l'acide 2-biphénylcarboxylique 1 avec les bases fortes

Entrée	Base ^a	Equiv (N)	Solvant	Add ^{b,c}	T (°C)[t (h)]	1 ^d %	3 %	4 %	5a, b %
1	LDA	2.2	THF	N	-78	90	0	0	0
2	LDA	3.5	THF	N	0	85	0	0	0
3	LiTMP	2.2	THF	N	-78	84	0	0	0
4	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	THF	R	-78 [2]	57	32	0	0
5	<i>t</i> -BuOK puis <i>n</i> -BuLi ^e	3.5	THF	N	-78 [2]	90	10	0	0
7	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	THF	R	-78 [2] → -50 [3]	63	32	0	0
8	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	THF	R	-78 [2] → -20 [4]	38	49	0	0
9	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	THF	R	-78 [2] → -20 [3]	32	54	0	0
10	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	THF	R	-78 [2] → -45 [5]	31	57	0	0
11	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	2.2	THF	R	-78 [2] → -20 [5]	83	12	0	0
12	<i>s</i> -BuLi puis <i>t</i> -BuOK ^f	2.2	THF	R	-78 [2] → -25 [15]	84	7	0	0
13	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	C ₆ H ₆	N	10 [5]	60	40	0	0
14	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	C ₆ H ₆	N	60 [5]	12	76	8	0
15	<i>t</i> -BuOK puis <i>n</i> -BuLi ^g	3.5	C ₆ H ₆	N	60 [5]	5	62	22	6
16	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK [ratio 1 : 3]	3.5	C ₆ H ₆	N	60 [8]	32	55	8	0
17	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	2.2	C ₆ H ₆	N	60 [5]	83	14	4	0
18	<i>n</i> -BuLi	2.1	C ₆ H ₆	N	60 [15]	19	0	9	54
19	C ₆ H ₅ K ³	3.5	C ₆ H ₆	N	60 [4]	78	0	22	0

a- Pour *n*-BuLi/*t*-BuOK, ratio molaire 1 : 1 utilisé sauf noté.

b- Mode opératoire général pour *n*-BuLi/*t*-BuOK. Mode d'addition normal (N) : sous atmosphère d'azote, *n*-BuLi est ajouté lentement à *t*-BuOK à -78 °C dans le THF anhydre ou à température ambiante dans le benzène

³ Préparation de C₆H₅K, voir Erhart, G. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2042.

anhydre. Le mélange est agité 5 min puis est versé sur l'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) dissous dans du THF/benzène anhydre à la température T . L'agitation est maintenue pendant t heures à la température T avant hydrolyse du milieu réactionnel. Mode d'addition inverse (R) : L'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) est ajouté goutte à goutte à la solution de base LiCKOR préformée.

c- En fin de réaction, 25mL d'eau sont ajoutés à température T . La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2×30 mL), puis est acidifiée à pH 1 (HCl 1M). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3×30 mL). Pour les composés **3**, **4**, et **5a**, **b**, les rendements indiqués dans le tableau sont des rendements purifiés par chromatographie (cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10).

d- Acide 2-biphénylcarboxylique de départ (**1**). Rendement brut déterminé à partir du spectre RMN ^1H de la phase organique contenant l'acide.

e- L'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) et t -BuOK sont mélangés dans le THF à température ambiante avant l'addition lente de n -BuLi à -78°C .

f- Après 2 h à -78°C , t -BuOK (2.2 equiv.) est ajouté à une solution de THF contenant le dianion préformé 3Li-**1**. Le mélange est ensuite réchauffé à température ambiante et agité pendant 15 h avant hydrolyse.

g- L'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) et t -BuOK sont mélangés dans le benzène à température ambiante avant l'addition lente de n -BuLi à -78°C .

Dans le THF, LDA et LiTMP ne réagissent pas avec l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** entre -78 et 0°C (tableau II-1, entrées 1 à 3). L'addition de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** à 3.5 équivalents de base LiCKOR préformée (par mélange de quantités équimolaires de n -BuLi et de t -BuOK dans le THF à -78°C ^{4, 5}) puis l'agitation du milieu réactionnel pendant 2h. à -78°C suivie de son hydrolyse acide à -78°C conduit à la formation de fluorén-9-one **3** (32 %, entrée 4). Les conditions de réactions sont modifiées pour améliorer le rendement de formation de la fluorén-9-one **3**.⁶ Lorsque le sel 2-biphénylcarboxylate de potassium est formé par mélange à -78°C de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** et t -BuOK (4.5 equiv.) puis que n -BuLi (3.5 equiv.) est additionné lentement au milieu réactionnel pour former *in situ* la base LiCKOR, la fluorén-9-one **3** se forme avec un rendement de 10 % (entrée 5). Le rendement de formation de fluorén-9-one **3** est augmenté significativement lorsque la température du milieu réactionnel préparé comme indiqué entrée 4 est augmentée avant l'étape d'hydrolyse (entrées 6 à 9). La température du milieu réactionnel doit être maintenue à 45°C pendant 5h pour obtenir la fluorén-9-one **3** avec un rendement correct dans le THF (57 %, entrée 9). La cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** s'effectue vraisemblablement *via* le dianion 2'M-**1** (M = Li ou K) qui cyclise intramoléculairement pour donner le squelette carboné de la fluorén-9-one (schéma II-1).⁷ Une géométrie favorable de l'état de transition facilite la fermeture de cycle 5-exo-trig.⁸

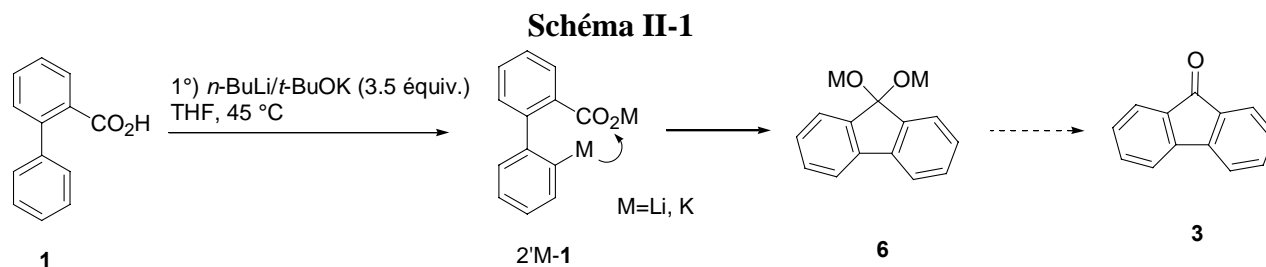
⁴ Revues récentes sur les réactions de composés organolithiens avec des alcoolates de métaux alcalins et les réactions des superbases, voir : (a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. (b) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975.

⁵ Les sels de potassium des acides 3-méthoxy et 3,5-diméthoxy benzoïques sont déprotonés régiospécifiquement en position para du groupe carboxylate lorsque ceux-ci sont traités par la base LiCKOR dans le THF à -78°C : Sinha, S. ; Mandal, B. ; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3157.

⁶ a) Lochmann, L. ; Jakubov, H. ; Brandsma, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1993**, *58*, 1445. b) Schlosser, M. ; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741.

⁷ De tels intermédiaires métallés à distance sont proposés pour expliquer la cyclisation du système analogue N, N-diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA : voir référence 2, et plus généralement pour expliquer les métallations à distance suivies de cyclisations nucléophiles intramoléculaires (cf. partie bibliographie chapitre I).

⁸ Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**; 734.



L'utilisation de seulement 2.2 équivalents de base LiCKOR réduit la quantité de fluorén-9-one **3** formée (12 %, entrée 10). Lorsque l'espèce 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium $3Li-1^9$ est mise en réaction avec *t*-BuOK à $-78\text{ }^\circ C$ puis que le mélange est placé à température ambiante avant hydrolyse acide, l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** est récupéré majoritairement, la fluorén-9-one **3** est aussi formée à l'état de traces (7 %, entrée 11).

Lorsque le solvant de réaction est le benzène,^{10, 11} la réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** avec 3.5 équivalents de base LiCKOR à $10\text{ }^\circ C$ pendant 5h conduit au squelette de la fluorén-9-one **3** avec un rendement de 40 % (entrée 12).¹² Le chauffage du milieu réactionnel à $60\text{ }^\circ C$ permet la formation efficace de fluorén-9-one **3** (76 %, entrée 13).¹³ Un rendement plus faible est obtenu lorsque *n*-BuLi est ajouté au milieu réactionnel contenant l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** et *t*-BuOK (62 %, entrée 14). Le biphenyle **4** est isolé (22 %), l'acide *n*-pentanoïque **8a** est détecté par RMN 1H et la cétone **5a** (6 %) résultant de l'addition nucléophile de *n*-BuLi sur la fonction carboxylate^{14, 15} est aussi formée. Le dialcoolate **7a** est très vraisemblablement le précurseur commun du biphenyle (cf. paragraphe 3.9.), de la cétone **5** et de l'acide *n*-pentanoïque **8**.^{16, 17} La cétone résulte de l'hydrolyse de **7a** non dégradé en **4** et **8a** (schéma II-2).

n-BuLi ou *t*-BuOK pris isolément ne sont pas responsables de la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** : la réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** avec de 3.5 équiv. de *n*-BuLi dans le benzène à $60\text{ }^\circ C$ pendant 18h. puis l'hydrolyse du mélange donne de la 2-biphénylpentan-1-one **9** (54 %) accompagnée de produit de départ (19 %) et de biphenyle **4** (9 %) ; la réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique avec 3.5 équiv. de *t*-BuOK à $60\text{ }^\circ C$ dans le benzène pendant 15h puis hydrolyse ne donne que du produit de départ (91 %).

⁹ Obtenue par traitement de l'acide 2-biphénylcarboxylique avec 2.2 équivalents de base *s*-BuLi dans le THF à $-78\text{ }^\circ C$ pendant 2 heures, voir chapitre III de cette thèse.

¹⁰ Le benzène est déprotoné par le mélange *n*-BuLi/*t*-BuOK pour donner du phénylmétal ($M = Li, K\ 1 : 4$), la pureté de ce phénylmétal dépend fortement des conditions de réaction. Dans le THF, la base *n*-BuLi/*t*-BuOK utilisée en quantité stoechiométrique permet la monométallation du benzène. Voir : (a) Lochmann, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1987**, *52*, 2710. b) Schlosser, M.; Choi, J.H.; Takagishi, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5633.

¹¹ LiCKOR s'utilise habituellement dans des solvants apolaires : a) Lochmann, L. ; Trekoval, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 76. ou dans le THF : b) Schlosser, M. ; Hartmann, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4674. c) Stäle, M. ; Hartmann, J. ; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1730.

¹² L'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en présence de 3.5 équiv. de base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans l'heptane à $60\text{ }^\circ C$ donne 20 % de fluorén-9-one accompagnée de produit de départ.

¹³ Purification sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10). Point de fusion : $80-82\text{ }^\circ C$. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, 2H, $J = 7.4\text{ Hz}$) ; 7.43-7.57 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, $J = 7.4\text{ Hz}$ et $J = 2\text{ Hz}$). ^{13}C RMN (100MHz, $CDCl_3$) δ 193.9 (CO) ; 144.3 (2C) ; 134.6 (2C) ; 134.0 (2C) ; 129.0 (2C) ; 124.2 (2C) ; 120.2 (2C).

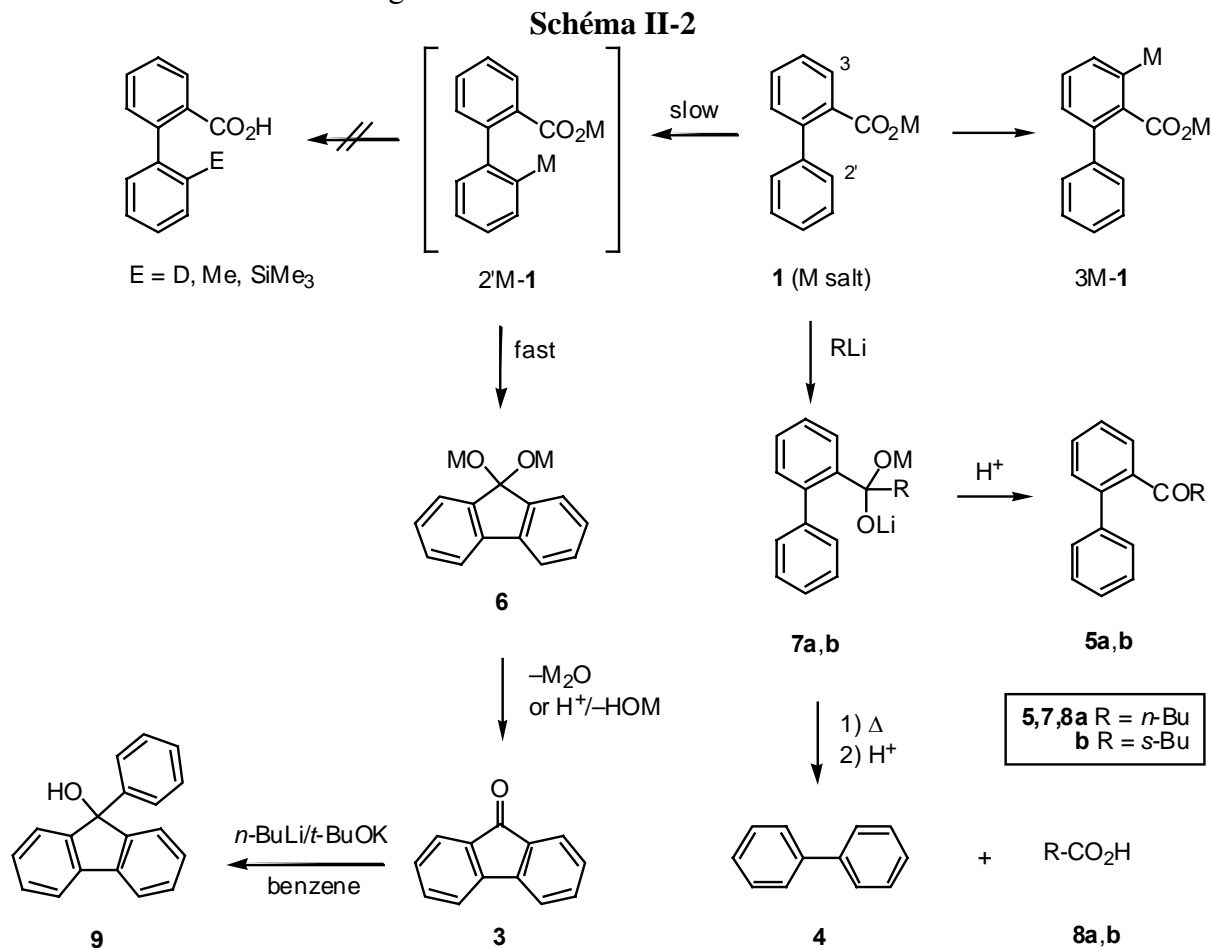
¹⁴ (a) Jorgenson, M. *J. Org. React.* **1970**, *18*, 1. (b) Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 203. Voir aussi : (c) Plunian, B. ; Mortier, J. ; Vaultier, M. ; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206.

¹⁵ Le ratio en produits **4**, **5** et **8** dépend de l'ordre d'addition des réactifs. Une surconcentration locale en réactif *n*-BuLi, à la fin de l'addition de l'alkyllithien à la solution hydrocarbonée contenant le sel 2-biphénylcarboxylate de potassium, au point d'impact de la goutte pourrait rendre l'addition de *n*-BuLi sur CO_2K plus facile.

¹⁶ Hodge, P. ; Perry, G.M. ; Yates, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 680.

¹⁷ $3Li-1$ n'est pas converti en biphenyle **4** par chauffage ($40\text{ }^\circ C$)

La littérature rapporte qu'un excès d'alcoolate de potassium (3 fois plus) par rapport à l'alkyllithien permet d'augmenter la réactivité des bases LiCKOR dans les réactions de déprotonation.^{4a} Lorsque le *ratio* de *n*-BuLi/*t*-BuOK (3.5 équiv.) passe de 1 : 1 à 1 : 3 (entrée 15), ou lorsque la quantité de superbases est réduite à 2.2 équivalents (entrée 16), le rendement de fluorén-9-one **3** diminue significativement.



Les meilleures conditions trouvées pour réaliser la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** sont l'utilisation de 3.5 équivalents de base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le benzène à 60 °C pendant 5h (entrée 13).

3. Etude du mécanisme de cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one en présence de base LiCKOR

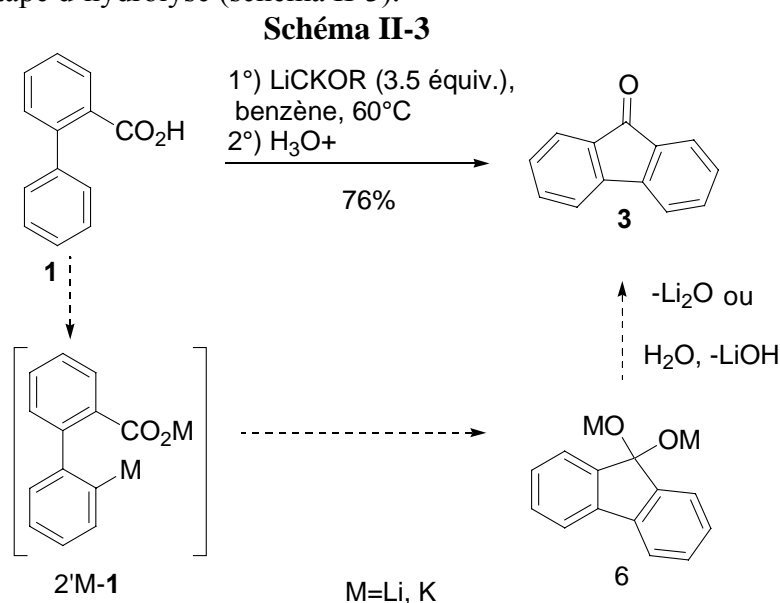
3.1 Introduction

Dans les paragraphes suivants, l'étude du mécanisme de la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** dans les conditions {LiCKOR (3.5 équiv.), benzène, 60 °C} est présentée. Dans un premier temps, nous identifions des intermédiaires présents sur le chemin réactionnel menant à la fluorén-9-one **3** et examinons leur stabilité. Dans un second temps, des expériences de marquage isotopique sont présentées. Ces expériences permettent de comprendre plus finement le mécanisme de cyclisation anionique

de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** et permettent de mettre en évidence pour la première fois le pouvoir *orthodirecteur* de la fonction *gem*-dialcoolate C(OM)₂, (M = Li, K). Enfin, nous évaluons le potentiel de la métallation de l'acide 2-biphénylcarboxylique en position C2' pour des applications en synthèse organique.

3.2 Identification des espèces stables dans le milieu réactionnel avant hydrolyse

L'acide 2-biphénylcarboxylique **1** cyclise en fluorén-9-one **3** en présence de 3.5 équivalents de base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le benzène à 60 °C pendant 5h. Cette cyclisation s'effectue vraisemblablement *via* la formation du dianion 2'M-**1** (M = Li ou K) qui cyclise pour donner le squelette carboné de la fluorén-9-one. L'intermédiaire tétrahédrique issu de l'addition nucléophile de l'anion 2'M-**1** sur le carboxylate de métal peut donner la fluorén-9-one **3** soit lors de l'étape d'hydrolyse de la réaction, soit par élimination de Li₂O au cours de la réaction avant l'étape d'hydrolyse (schéma II-3).^{14a, 18}



Des tentatives de piégeage de l'intermédiaire métallé en position C2' par divers électrophiles (MeI, TMSiCl, D₂O) entre 0 °C et 60 °C dans le THF et le benzène avant hydrolyse du brut réactionnel ont été réalisées sans succès : la fluorén-9-one **3** est récupérée uniquement. La déprotonation de la position C 2' semble être l'étape lente de la réaction, tandis que la cyclisation de l'espèce 2' métallée en intermédiaire dialcoolate tétrahédrique **6** est rapide et irréversible.^{14a, 14b, 19}

Lorsque la fluorén-9-one **3** pure est traitée avec la base LiCKOR (3.5 équiv.) dans le benzène à 60 °C, l'alcool **9** est formé avec un rendement de 40 % (schéma II-4).^{20, 21} Par addition inverse, l'alcool **9** est obtenu avec un rendement de 75 %. Puisque l'alcool **9** n'est pas isolé dans les conditions standard de cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en

¹⁸ a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edtn; N.Y. : John Wiley, **1992**, 931. b) O'Neill, B.T.; *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost B.M.; Fleming, I.; Schreiber, S.L. Eds., Vol 1, N.Y. : Pergamon Press, **1991**, 397. c) Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6058.

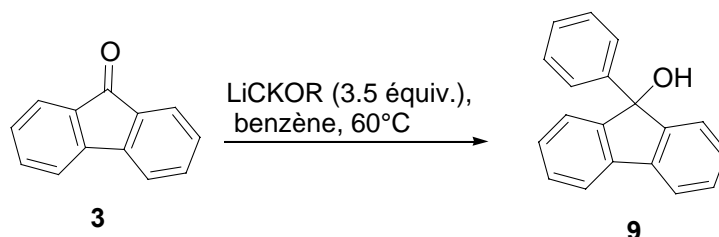
¹⁹ a) Rubottom, G. M.; Kim, C.-w. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1550. b) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 133.

²⁰ *n*-BuLi/*t*-BuOK (1 : 1) déprotonne le benzène pour donner un mélange PhM (M = K, Li; 4 : 1) référence 10b et Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9.

²¹ PhM [(M = K, Li; metal analysis 31.2 : 0.37) formé par métallation du benzène avec le mélange *n*-BuLi et potassium (-) (1*R*)-menthoxyde] est nucléophile car peut être piégé par CO₂ pour donner 74 % d'acide benzoïque : Lochmann, L.; Lim, D. *J. Organomet. Chem.* **1971**; 28, 153-158.

fluorén-9-one **3** (LiCKOR, benzène, 60 °C), le dialcoolate est l'espèce stable avant hydrolyse du milieu réactionnel.²²

Schéma II-4

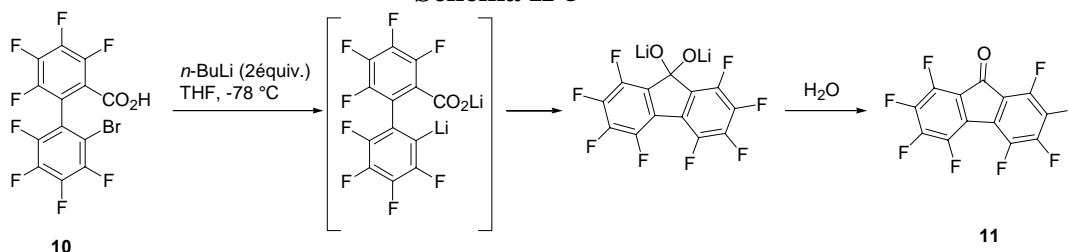


3.3 Etude de la stabilité de l'anion 2'-M-2-biphénylcarboxylate de métal (M=Li, K)

Lors de la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** en présence de base LiCKOR, nous ne réussissons pas à piéger l'intermédiaire 2'-M-**1** avec des électrophiles.²³ La stabilité de cet intermédiaire réactionnel en fonction de la température est examinée.

Dans la littérature, l'octafluorofluorén-9-one **11** est formée par échange brome – lithium entre l'acide 2'-bromo-octafluoro-2-biphénylcarboxylique **10** et *n*-BuLi dans l'éther diéthylique à -78 °C²⁴ (53 %) (schéma II-5). Cependant, l'analogue non fluoré acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique **12** ne cyclise pas en fluorén-9-one **3** dans les mêmes conditions de réaction. Il est suggéré que pour l'espèce perfluorée, la fluorén-9-one perfluorée **11** est obtenue car le groupe tétrafluorophényle augmente l'électrophilie du groupe carbonyle, ce qui rend l'addition nucléophile intramoléculaire de l'anion lithié en position 2' sur le carboxylate de lithium possible. Dans le cas de l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique **12**, cette addition nucléophile intramoléculaire n'est pas possible à cause de l'électrophilie trop faible du carboxylate de lithium à -78 °C.

Schéma II-5



Cette explication ne nous paraît pas satisfaisante et nous montrons ci-dessous que la différence de réactivité observée entre le dérivé perfluoré **10** et l'acide **12** dépend d'un autre facteur : la plus ou moins grande facilité d'échange brome – lithium. Pour cela, nous reproduisons quelques expériences.

Le 2,2'-dibromobiphenyle **14** est préparé à partir du 1,2-dibromobenzène **13** selon le mode opératoire décrit dans la littérature.²⁵ L'échange brome-lithium effectué sur le 2,2'-dibromodiphényle **14** dans les conditions {*n*-BuLi, Et₂O, -20 °C} suivi du piégeage du milieu

²² Dans les conditions [*n*-BuLi (1.1 equiv), 0 °C à TA, THF, 1 h], *n*-BuLi additionne la fonction carbonyle de la fluorénone dans le THF pour donner l'alcool correspondant (51 %).

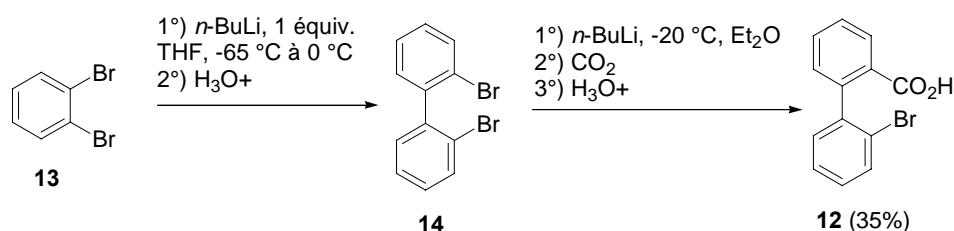
²³ Comme nous, Snieckus n'arrive pas à piéger l'intermédiaire métallé à distance lors de la cyclisation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide en présence de LDA par différents électrophiles : voir référence 2.

²⁴ Filler, R.; Fiebig, A. E.; Pelister, M. Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1290.

²⁵ Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 447.

réactionnel par la carboglace donne l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique **12** (35 %).²⁶ (schéma II-6)

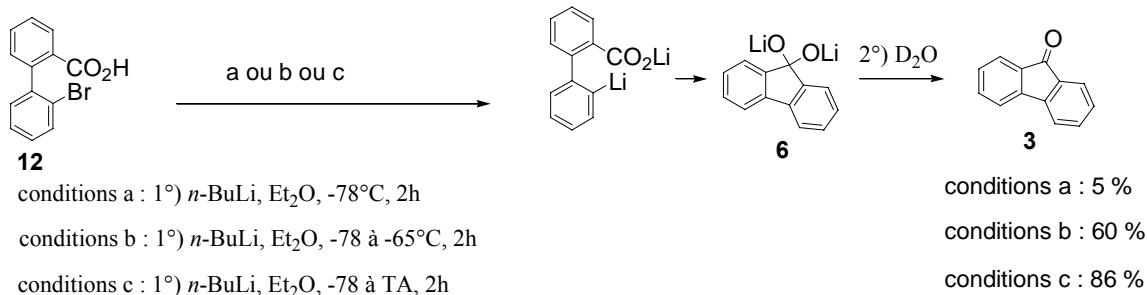
Schéma II-6



L'acide **12** dans l'éther réagit avec 2.2 équiv. de *n*-BuLi à -78 °C pendant 2 h puis est traité par D₂O à cette même température. La fluorénone **3** est obtenue avec un rendement très faible (≈ 5 %), la plus grande partie du produit de départ (70 %) est récupérée inchangée. L'acide 2-biphénylcarboxylique 2'D-**1**, résultant de la reprotonation de 2'Li-**1** n'est pas formé dans ces conditions.

Lorsque *n*-BuLi (2.2 équiv.) est ajouté au goutte-à-goutte à l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (**12**) en solution dans l'éther à -78°C, puis que la température du mélange est amenée à -65 °C avant piégeage du milieu réactionnel par D₂O, la fluorénone **3** est obtenue avec un rendement de 60 %. Seule une petite fraction de l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique **12** (12 %) n'a pas réagi. L'acide 2-biphénylcarboxylique 2'D-**1** n'est pas récupéré dans ces conditions. Lorsque le milieu réactionnel est amené à température ambiante, le rendement en fluorénone est satisfaisant (86 %) (schéma II-7).

Schéma II-7



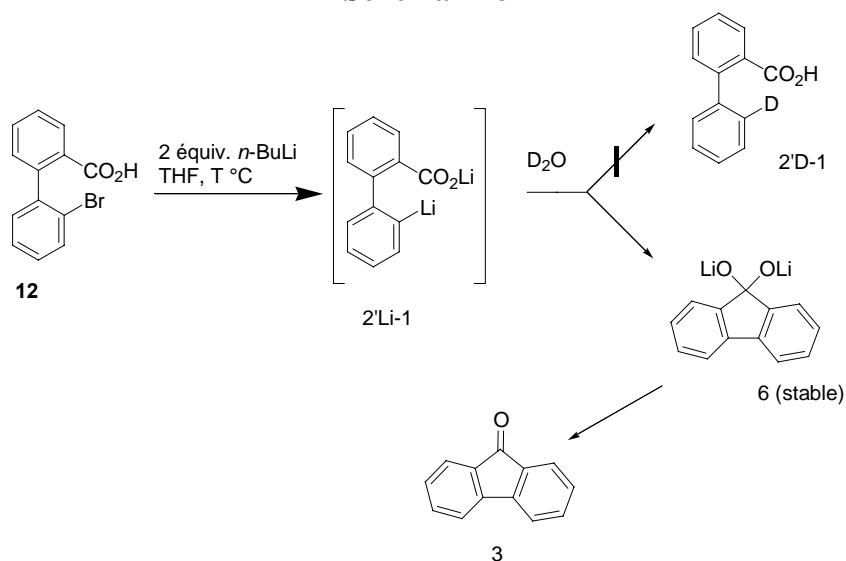
L'interprétation suivante peut être donnée à ces résultats. L'anion 2'Li-**1** n'est pas stable et sa formation par échange Br-Li s'effectue difficilement à basse température. Dès que 2'Li-**1** se forme, cet anion cyclise instantanément (même à basse température (-65 °C)) pour donner l'espèce métallique *gem*-dialcoolate **6** stable dans le milieu (schéma II-8). La réaction de cyclisation de 2'Li-**1** est plus rapide que la réaction intermoléculaire du dianion 2'Li-**1** avec D₂O. Le groupement carboxylate joue dans ces transformations un rôle d'électrophile interne à la molécule. La cyclisation de 2'Li-**1** est immédiate et irréversible²⁷ : l'acide deutérié 2'D-**1** ou reprotoné **1** n'est jamais récupéré en fin de réaction. Dans le cas de l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique perfluoré (**12**),²⁴ la présence d'atomes de fluor en *ortho* du

²⁶ Gilman, H.; Gorisch, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2217.

²⁷ Hodge a étudié la réaction entre le benzoate de lithium et le phényllithium. Zook et al. isolent le sel dilithié formé et montre que le sel pur peut être chauffé 12 h à 100 °C avec une décomposition négligeable [Bluhm, H. F.; Donn, H. V.; Zook, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4406]. Il a été démontré par des expériences utilisant des traceurs que le sel dilithié est formé de manière irréversible. Un excès de benzoate de lithium [cycle-¹⁴C] est utilisé et, après traitement, l'activité spécifique de l'acide benzoïque récupéré est mesurée et comparée avec celle de l'acide utilisé pour préparer le benzoate de lithium marqué. Si le sel de lithium s'était dégradé en produit de départ, l'acide benzoïque récupéré serait moins actif que l'acide benzoïque de départ. Dans toutes les réactions étudiées, l'activité de l'acide benzoïque reste inchangée. Voir : référence 16.

brome favorise l'échange brome-lithium à plus basse température ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) en stabilisant l'anion lithié.²⁸ L'électrophilie du carboxylate a un rôle important dans les deux cas mais la différence ne semble pas jouer un effet déterminant dans ces transformations.

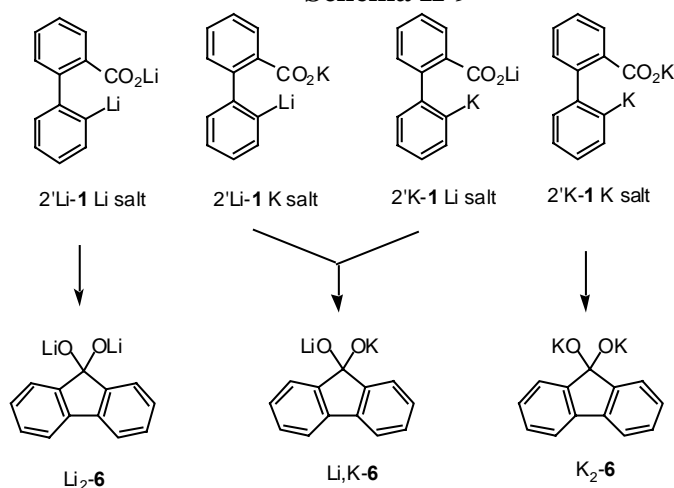
Schéma II-8



3.4 Identification des contre ions métalliques associés au gem-dialcoolate

Lors de la réaction de l'acide 2-biphénylecarboxylique **1** avec LiCKOR dans le benzène pour donner la fluorén-9-one **3**, un ou plusieurs des quatre intermédiaires réactionnels ci-dessous sont sur le chemin réactionnel (schéma II-9). Ces intermédiaires peuvent aussi former des agrégats. Ces quatre dianions peuvent *a priori* cycliser pour donner des gem-dialcoolates Li₂-**6** ; Li, K-**6** et K₂-**6**.

Schéma II-9



Dans la partie qui suit, nous présentons les références de la littérature qui décrivent la préparation et la stabilité des espèces chimiques tétrahédriques **6**. Nous décrivons également

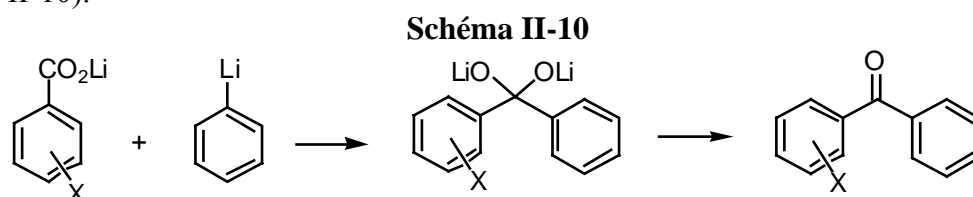
²⁸ Concernant l'effet des substituants en position ortho sur la facilité d'échange brome lithium, voir : Andrews, I. P.; Kitteringham, J.; Voyle, M. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2323.

les expériences qui nous permettent de déterminer la nature des sels dialcoolates intervenant dans la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one.²⁹

3.4.1. Gem-dialcoolates de dilithium $R^1R^2C(OLi)(OLi)$. Bibliographie.

L'intérêt en synthèse organique des réactions d'addition nucléophile d'organolithiens à des fonctions carbonyles est bien établi.³⁰ La réaction des organolithiens avec les acides carboxyliques constitue un procédé général de synthèse de cétones.^{14a, 18} Il est généralement admis que le premier équivalent de base permet la formation du carboxylate de lithium. Le second équivalent réagit avec le carboxylate (addition 1,2) et donne un gem-dialcoolate de dilithium tétrahédrique généralement stable. L'hydrolyse lors du traitement donne la cétone résultant de l'élimination de LiOH.

Dans la littérature, le phényllithium réagit avec les benzoates de lithium diversement substitués pour donner des gem-dialcoolates de dilithium¹⁶ hydrolysables en benzophénones (schéma II-10).^{16, 31, 32, 33}



La stabilité des gem-dialcoolates aromatiques dilithiés $PhC(OLi)_2Ar$ est fonction du noyau aromatique. Il a été montré que ces gem-dialcoolates $PhC(OLi)_2Ar$ sont stables lorsque $Ar = 4$ -tolyle, 4- ou 2-méthoxyphényle, phényle. Lorsque $Ar = 2$ -thiényle, 2-furyle, 2, 6-diméthoxyphényle, les gem-dialcoolates se décomposent avec rupture de la liaison C-Ar.^{16, 34a, 34b, 35} Le sel de dilithium est instable seulement si le groupe partant $[Ar^1$ dans $Ar^1C(OLi)_2Ar^2]$ donne un carbanion Ar^{1-} plus stable que le gem-dialcoolate de dilithium de départ. L'effet des substituants présents sur les cycles aromatiques détermine en général la liaison qui est clivée.^{34c}

3.4.2. Gem-dialcoolates de dipotassium $R^1R^2C(OK)_2$. Bibliographie.

Les gem-dialcoolates de dipotassium sont moins stables que les gem-dialcoolates de lithium. L'atome de lithium donne des interactions fortes avec l'oxygène alors que le potassium forme avec celui-ci une paire d'ions plus dissociée donc plus instable. La stabilité des gem-dialcoolates alcalins dépend également du solvant.³⁶ Ce dernier affecte le degré

²⁹ Hodge dans sa conclusion p. 682 discute de façon complète la stabilité des sels de dilithium en fonction de la nature du contre ion [référence 16].

³⁰ a) Weidman, B., Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 31. b) Reetz, M.T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556.

³¹ Gilman, H.; Van Ess, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1258.

³² Le sel dilithié de la benzophénone est stable à 100 °C pendant 12 h : Bluhn, H. F.; Donn, H. V.; Zook, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4406.

³³ Le gem-dialcoolate $(CF_3)_2C(OLi)_2$ a été isolé et parfaitement caractérisé : Ogden, P. H.; Nicholson, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3553

³⁴ a) Gassman, P. G., Lumb, J. T., Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 946. b) Rawson, G.; Wynberg, H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, 90, 46. c) Davies, D. G., Derenberg, M., Hodge, P. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 455.

³⁵ Des cas similaires sont observés pour des acides aliphatiques halogénés : a) McGrath, T.F.; Levine, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3634, 3656 et 4168. b) Jones, E.; Moodie, I.M. *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 1195. c) Talalaeva, R.V., Kazennikova, G.V.; Kocheshkov, K.A. *J. Gen. Chem. (USSR)* **1959**, 29, 1566. Acide triphénylacétique : d) Tomboulia, P.; Stehower, K. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1509. Acide phénylpropioïque : référence 14a.

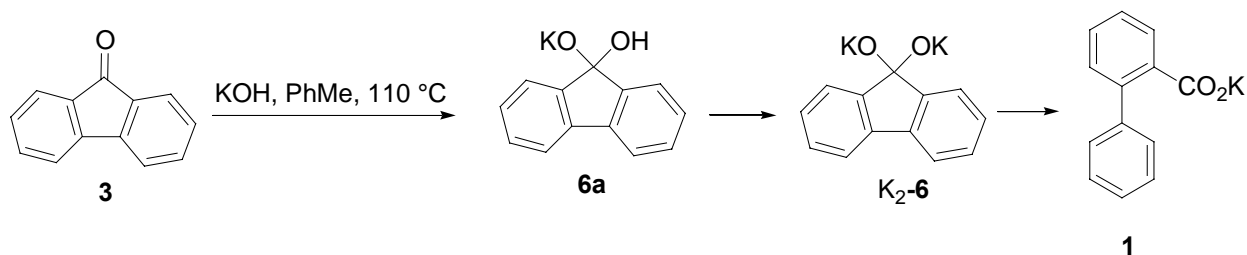
³⁶ Gilday, J. P.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (36), 4505.

d'association³⁷ et le degré de polarité³⁸ de la liaison C-M, ce qui influe sur la réactivité nucléophile de l'espèce organométallique.

Alors que le sel $\text{PhC}(\text{OLi})_2\text{Ph}$ est stable à 100 °C pendant 12 h,³² le sel dipotassique $\text{PhC}(\text{OK})_2\text{Ph}$ dans les mêmes conditions se dissocie rapidement en PhK et PhCOOK .^{34a, 39, 16, 34c}

La fluorénone **3** traitée par de la potasse en poudre (KOH) dans le toluène au reflux (110 °C) pendant 4 h donne le biphénylcarboxylate de potassium avec un rendement de 97 % (schéma II-11). La transformation s'effectue *via* l'espèce monopotassique **6a** résultant de l'addition de l'ion hydroxyde à la fonction carbonyle. Un second équivalent de base réagit avec **6a** pour donner le sel dipotassique **K₂-6**. Le clivage est favorisé par la tension de cycle et par l'existence de paires d'ions dissociées. L'ouverture de cycle s'effectue *via* un transfert concerté d'électrons au niveau du cycle aryle et de la source de protons.⁴⁰

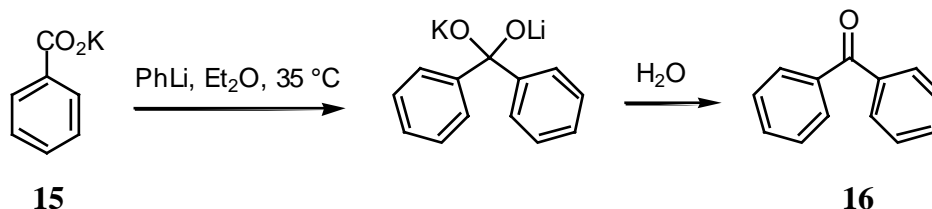
Schéma II-11



3.4.3. Gem-dialcoolates mixtes de lithium et de potassium $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{OLi})(\text{OK})$

À notre connaissance, aucune étude ne traite de manière détaillée de la stabilité des *gem*-dialcoolates mixtes de lithium et de potassium. Les essais suivants ont été réalisés au laboratoire. L'addition de PhLi sur le sel PhCO_2K dans l'éther à 35 °C pendant 24 h. donne après hydrolyse la benzophénone **16** avec un rendement de 67 % (schéma II-12).

Schéma II-12



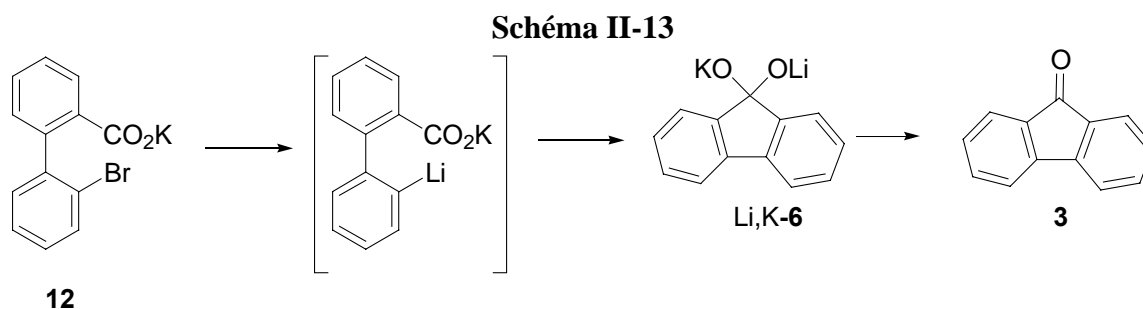
Dans notre travail, le 2'-bromo-2-biphénylcarboxylate de potassium, formé par réaction d'un équivalent de KOH avec l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (**12**), est traité par *n*-BuLi (1.2 équiv) dans l'éther (-78 °C à TA), puis le milieu réactionnel est hydrolysé. La fluorénone **3** est obtenu avec un rendement de 41 % (schéma II-13). En conséquence, les sels mixtes de potassium et de lithium sont susceptibles de cycliser en fluorénone.

³⁷ a) Brown, T. L.; Gerteis, D. A.; Bofus, D. A.; Ladd, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2135. b) McKeever, L. D.; Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3244. c) West, P.; Waack, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395. d) Brown, T. L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 23.

³⁸ a) Waack, R.; McKeever, L. D.; Doran, M. A. *Chem. Commun.* **1969**, 117. b) McKeever, L. D.; Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1057.

³⁹ Swan, G. A. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1408.

⁴⁰ Voir aussi : Kenner, G. W.; Robinson, M. J. T.; Tylor, C. M. B.; Webster, B. R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1756.



3.5 Bilan intermédiaire

Les différentes expériences décrites ont permis de trouver des conditions optimales de formation de fluorén-9-one **3** à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** avec la superbasse LiCKOR (*n*-butyllithium/potassium *t*-butoxide, 3.5 equiv) dans le THF ou le benzène à 20-60 °C. La réaction s'effectue vraisemblablement *via* un intermédiaire dianion carboxylate métallé en position C2'.⁴¹ Cet intermédiaire a une durée de vie trop courte pour pouvoir être piégé par les réactifs électrophiles externes ; une cyclisation rapide et irréversible conduisant à la fluorénone parente est observée. La réactivité de l'intermédiaire 2'-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium 2'Li-**1** est étudiée par échange brome – lithium à partir de l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique **12** ; cette étude confirme la grande réactivité des anions métallés en position C2' qui cyclisent immédiatement et irréversiblement même à basse température en intermédiaire tétrahédrique précurseur de fluorén-9-one **3**. Ces intermédiaires tétrahédriques sont les espèces stables dans le milieu réactionnel avant hydrolyse. Des travaux complémentaires permettent de montrer que les deux cations associés au niveau de l'intermédiaire organométallique sont soit deux atomes de lithium soit un atome de lithium et un atome de potassium.

3.6 Mécanisme de cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one. Mise en évidence de l'effet orthodirecteur de la fonction *gem*-dialcoolate de dilithium C(OLi)₂

3.6.1. Introduction

Les paragraphes suivants présentent des expériences permettant de comprendre plus finement le mécanisme de cyclisation anionique de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3**. Des expériences de marquage isotopique mettent en évidence pour la première fois le pouvoir *orthodirecteur* de la fonction *gem*-dialcoolate C(OM)₂, (M = Li, K).

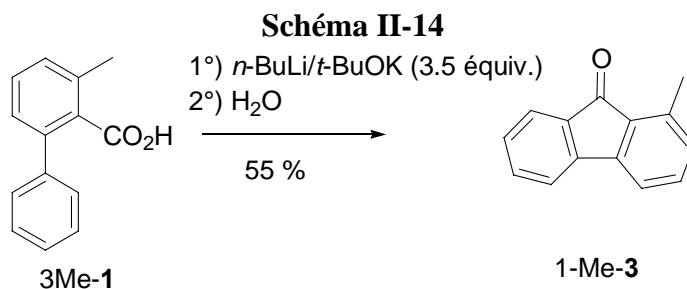
3.6.2. Mise en évidence de la déprotonation de la position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique par LiCKOR

La réaction de l'acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique 3Me-**1**⁴² avec 3.5 équivalents de base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le benzène à 60 °C pendant 2h puis l'hydrolyse du milieu réactionnel conduit à la formation de 1-méthylfluorén-9-one 1Me-**3** (55 %) accompagnée de produits de dégradation (schéma II-14). Lorsque la position 3 de l'acide 2-

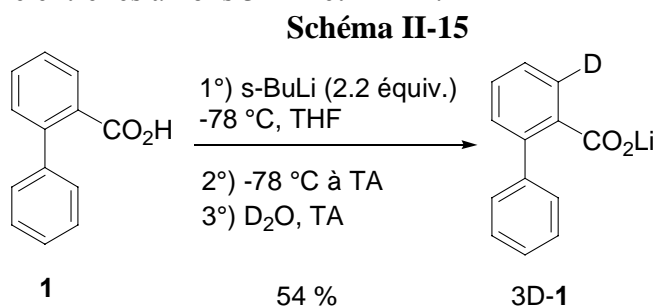
⁴¹ De tels intermédiaires sont proposés pour expliquer la cyclisation du système analogue *N,N*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA : voir référence 2, et pour expliquer les métallations à distance suivies de cyclisations nucléophiles intramoléculaires en général.

⁴² Les conditions d'ortholithiation – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique en acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués sont mises au point au chapitre 3 de cette thèse.

biphénylcarboxylique **1** est protégée, la déprotonation de l'acide en position 2' se réalise également. Ce résultat montre que la base LiCKOR peut déprotoner directement la position 2' de 3H-1 sans passer par un intermédiaire 3M-1.



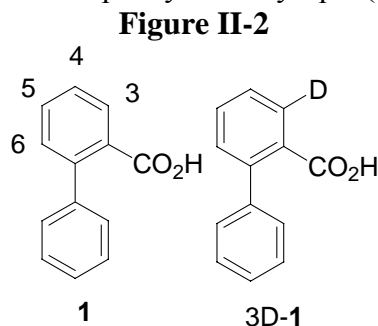
En outre, le piégeage du dianion 3Li-1 (obtenu par traitement de **1** avec 2.2 équiv. de *s*-BuLi dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2h.) avec D₂O à température ambiante, donne l'espèce 3D-1 avec un rendement de 54 %, accompagné de 3H-1 (36 %). Aucune trace de fluorén-9-one **3** n'est détectée (schéma II-15). Ce résultat nous indique que le dianion 3Li-1 présente une bonne stabilité thermique et ne s'autocondense pas pour donner des diarylcétones.⁴³ Il n'existe pas d'équilibre entre les anions 3Li-1 et 2'Li-1.



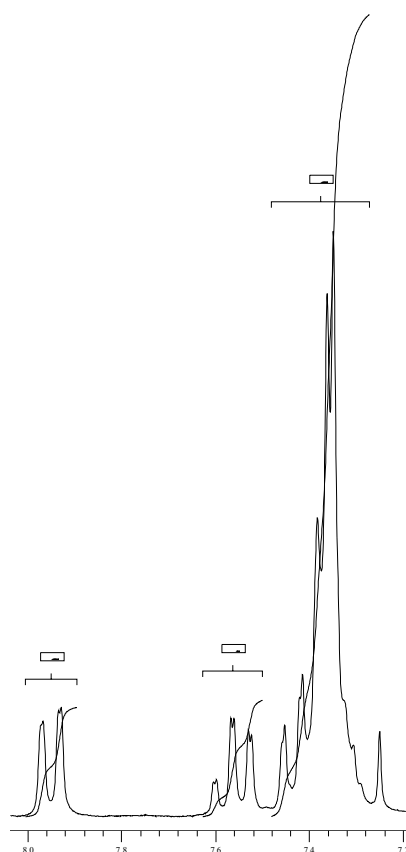
3.6.3. Mise en évidence du pouvoir *orthodirecteur* de la fonction *gem*-dialcoolate C(OM)₂, (M = Li, K) pour la déprotonation de cycles aromatiques. Expériences de deutériolyse

3.6.3.1 Mise au point de méthodes de dosage isotopique par RMN ¹H

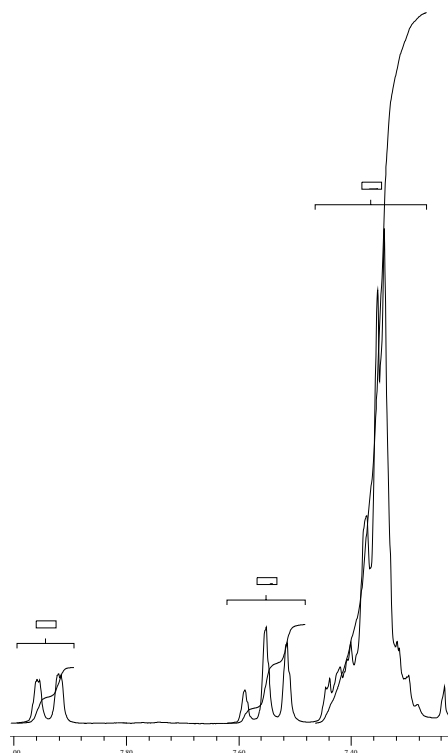
La quantité de deutérium présent en position 3 de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** dans des échantillons contenant un mélange des acides 2-biphénylcarboxylique **1** et 3-deutéro-2-biphénylcarboxylique 3D-1 est évaluée par RMN ¹H. Pour illustrer la technique de dosage utilisée, considérons un échantillon composé d'un mélange des acides 2-biphénylcarboxylique et 3-deutéro-2-biphénylcarboxylique (figure II-2).



⁴³ L'anion lithié en ortho du benzoate de lithium autocondense à partir de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$: Parham, W. E.; Sayed, Y. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2051. Voir chapitre 3.

Acide 2-biphénylcarboxylique **1**7.94 (d, 1H, H₃ J = 7.3Hz)7.55-7.56 (m, 1H, H₅)

7.28-7.46 (m, 7H)

Mélange des acides 3D-**1** et 3H-**1**7.94 (d, 0.5H, H₃ J = 7.3Hz)7.55-7.56 (m, 1H, H₅)

7.28-7.46 (m, 7H)

Le spectre RMN ¹H de l'échantillon est le suivant : ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (1H, COOH) ; 7.94 (d, 0.5H, H₃ J = 7.3Hz) ; 7.55-7.56 (m, 1H, H₅) ; 7.28-7.46 (m, 7H).⁴⁴ Lors de l'intégration des pics du spectre RMN ¹H, il est attribué une intensité correspondant à un proton au multiplet situé à 7.55 ppm : ce pic correspond en effet au proton H₅ des acides 3-deutério-2-biphénylcarboxylique 3D-**1** et 2-biphénylcarboxylique **1**. Ce pic sert de référence pour calculer les intégrations des autres multiplets du spectre de l'échantillon. L'intégration des autres massifs du spectre RMN ¹H indique 7H pour le multiplet à 7.28-7.46 ppm, et 0.5H pour le doublet à 7.94 ppm. La diminution de l'intensité du pic à 7.94 ppm est due à la présence d'un atome de deutérium en position 3 d'une partie du mélange d'acides 2-biphénylcarboxyliques.

Le taux de deutériation de l'échantillon peut être déterminé par mesure des intégrations à partir du spectre RMN ¹H du mélange brut réactionnel à l'aide de l'équation :

$$3\text{-D} (\%) = 100 - ((H_3 \text{ résiduel}) / (H_5) \times 100)$$

H₃ résiduel correspond à l'intégration du proton H₃ appartenant à l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** non déprotoné alors que H₅ représente la quantité de proton H₅ des composés deutérié et de départ dans le mélange. Nous déduisons du spectre ¹H que la composition de l'échantillon est la suivante : d₀ = 50 %, d₁ = 50 %. Remarquons que le

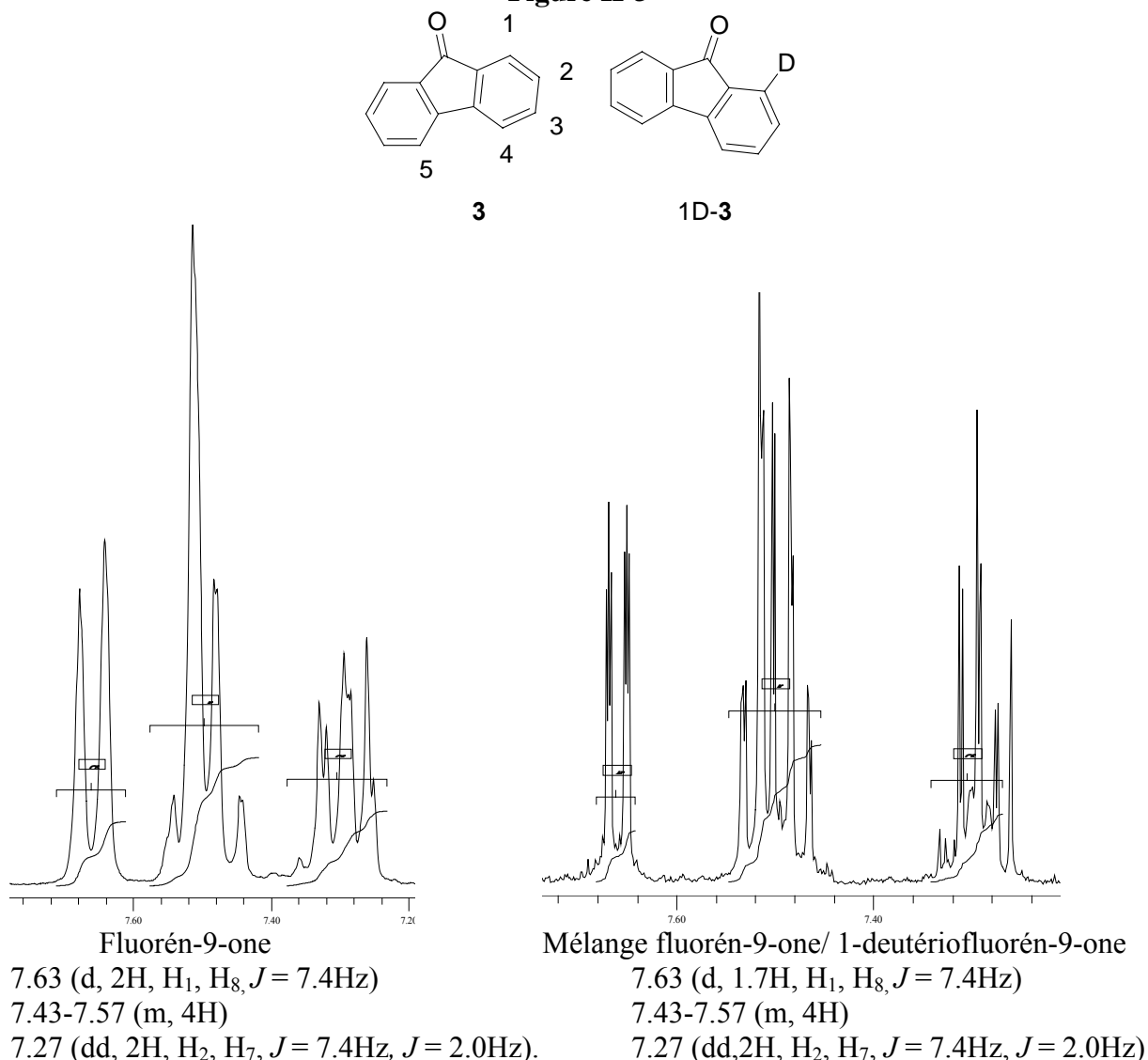
⁴⁴ L'analyse RMN COSY ¹H-¹H de l'acide 2-biphénylcarboxylique pur permet l'attribution sans ambiguïté des protons aromatiques : ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (1H, COOH) ; 7.94 (d, 1H, H₃ J = 7.3Hz) ; 7.55-7.56 (m, 1H, H₅) ; 7.36 (m, 7H).

dosage isotopique du même échantillon par spectrométrie de masse haute résolution est effectué au CRMPO de Rennes. Le dosage de l'échantillon est effectué à 70 eV sur l'ion moléculaire avec une perte d'un hydrogène de 54 % (valeur calculée sur la base du produit non deutérié). La température d'introduction est de 35 °C. Les résultats du dosage isotopique de l'échantillon sont les suivants : $d_0 = 48.5\%$, $d_1 = 46\%$, $d_2 = 4.5\%$.

Des exemples de dosage de la quantité de deutérium incorporé dans des échantillons par RMN ^1H sont déjà décrits dans la littérature.⁴⁵ Il est généralement admis que la technique RMN ^1H donne des intégrations fiables à $\pm 5\%$. Par la suite, les dosages isotopiques des mélanges des acides 3-deutério-2-biphénylcarboxylique 3D-1 et 2-biphénylcarboxylique 1obtenus lors des réactions du tableau II-2 sont effectués par RMN ^1H (sauf noté), car cette méthode est plus rapide que le dosage par spectrométrie de masse haute résolution, et est moins coûteuse.

La quantité de deutérium présent en position 1 de la fluorén-9-one **3** dans des échantillons contenant un mélange des fluorén-9-one et 1-deutérofluorén-9-one 1D-3 est évaluée par RMN ^1H . Pour illustrer la technique utilisée, considérons échantillon composé d'un mélange de ces deux molécules (figure II-3).

Figure II-3



⁴⁵ Harris, N.J. ; Gajewski, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6121.

Le spectre RMN ^1H de l'échantillon est le suivant : ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.63 (d, 1.7H, H_1 , H_8 , $J = 7.4\text{Hz}$) ; 7.43-7.57 (m, 4H) ; 7.27 (td, 2H, H_2 , H_7 , $J = 7.4\text{Hz}$, $J = 2.0\text{Hz}$).⁴⁶ Lors de l'intégration des massifs du spectre RMN ^1H , il est attribué une intensité correspondant à quatre protons au multiplet situé à 7.43-7.57 ppm : ce multiplet correspond en effet aux protons $\text{H}_{3,4,5,6}$ des fluorén-9-one **3** et 1-deutérofluorén-9-one 1D-**3**. Ce pic sert de référence pour calculer les intégrations des autres pics du spectre de l'échantillon. L'intégration des autres pics du spectre RMN ^1H indique 2H pour le multiplet à 7.27 ppm, et 1.7H pour le doublet à 7.63 ppm. La diminution de l'intensité du pic à 7.63 ppm est due à la présence d'un atome de deutérium en position 1 d'une partie du mélange de fluorén-9-ones. Le taux de deutérioration de l'échantillon peut être déterminé par mesure des intégrations à partir du spectre RMN ^1H du mélange brut réactionnel à l'aide de l'équation :

$$1\text{-D} (\%) = 100 - ((\text{H}_1 \text{ résiduel}) / (\text{H}_{3,4,5,6}/4) \times 100)$$

H_1 résiduel correspond à la quantité de proton H_1 appartenant à la fluorén-9-one non deutériée **3** alors que $\text{H}_{3,4,5,6}$ représente la quantité de protons $\text{H}_{3,4,5,6}$ des composés deutériés et de départ dans le mélange. Nous déduisons du spectre ^1H que la composition de l'échantillon est la suivante : $d_0 = 71\%$, $d_1 = 29\%$. Remarquons que le dosage isotopique du même échantillon par spectrométrie de masse haute résolution est effectué au CRMPO de Rennes. Le dosage de l'échantillon est effectué à 70eV sur l'ion moléculaire avec une perte d'un hydrogène de 0.3 % (valeur calculée sur la base du produit non deutérié). La température d'introduction est de 35 °C. Les résultats du dosage isotopique de l'échantillon sont les suivants : $d_0 = 77.5\%$, $d_1 = 21.4\%$, $d_2 = 1.4\%$.

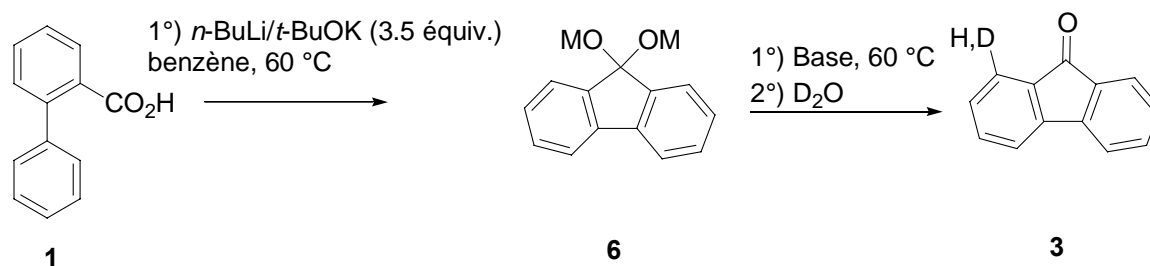
Par la suite, les dosages isotopiques des mélanges des 1-deutérofluorén-9-one 1D-**3** et fluorén-9-one **3** obtenus lors des réactions du tableau II-2 sont effectués par RMN ^1H , sauf noté

3.6.3.2 Métallation de l'acide 3H-1/piégeage par D_2O

Dans le but de déterminer les intermédiaires anioniques présents dans le milieu réactionnel et ainsi connaître le mécanisme de la réaction, les expériences décrites dans le tableau II-2 sont réalisées.

⁴⁶ L'analyse RMN COSY ^1H - ^1H de la fluorén-9-one pure permet l'attribution sans ambiguïté des protons aromatiques : ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.63 (d, 2H, H_1 , H_8 , $J = 7.4\text{Hz}$) ; 7.43-7.57 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H_2 , H_7 , $J = 7.4\text{Hz}$, $J = 2.0\text{Hz}$).

Tableau II-2 : mise en évidence du pouvoir *orthodirecteur* de la fonction *gem*-dialcoolate C(OM)₂, (M = Li, K) pour la déprotonation de cycles aromatiques. Expériences de marquage isotopique⁴⁷



Entrée	Acide	Conditions	% (1D-3 : 1H-3)	% (3D-1 : 3H-1)
1	3H-1	1) LiCKOR (3.5 équiv), benzène, 60 °C, 1 h 2) D ₂ O	76 (41 : 59)	10 (20 : 80)
2	3H-1	1) LiCKOR (3.5 équiv), benzène, 60 °C, 1 h 2) <i>t</i> -BuLi (2 equiv), 60 °C, 2 h 3) D ₂ O	72 (73.7 : 26.3)	0
3	3H-1	1) LiCKOR (3.5 équiv), benzène, 60 °C, 1 h 2) <i>n</i> -BuLi (2 equiv), 60 °C, 2 h 3) D ₂ O	70 (100 : 0)	0
4	3H-1	1) LiCKOR (5 équiv), benzène, 60 °C, 3 h 2) D ₂ O	60 (100 : 0)	0
5	3H-1	1) <i>s</i> -BuLi (2.2 équiv), THF, -78 °C, 2 h 2) LiCKOR (3.5 equiv), -78 °C → 20 °C, 2 h 3) D ₂ O	71 (77 : 23)	28 (71 : 29)
6	3D-1	1) LiCKOR (3.5 équiv), benzène, 60 °C, 1 h 2) H ₂ O	76 (70 : 30)	7 (46 : 48.5) ⁴⁸

L'acide 3H-1 est mis en réaction avec 3.5 équivalents de base *n*-BuLi/*t*-BuOK à 60 °C dans le benzène pendant une heure puis le milieu réactionnel est piégé par D₂O. Cette réaction conduit au mélange des fluorénone 1D-3 et 1H-3 avec un rendement de 76 % (ratio deutérié : non deutérié 41 : 59 tableau II-2, entrée 1). L'acide de départ est récupéré très minoritairement (10 %) sous sa forme deutériée 3D-1 et non deutériée 3H-1 (20 : 80 ratio).

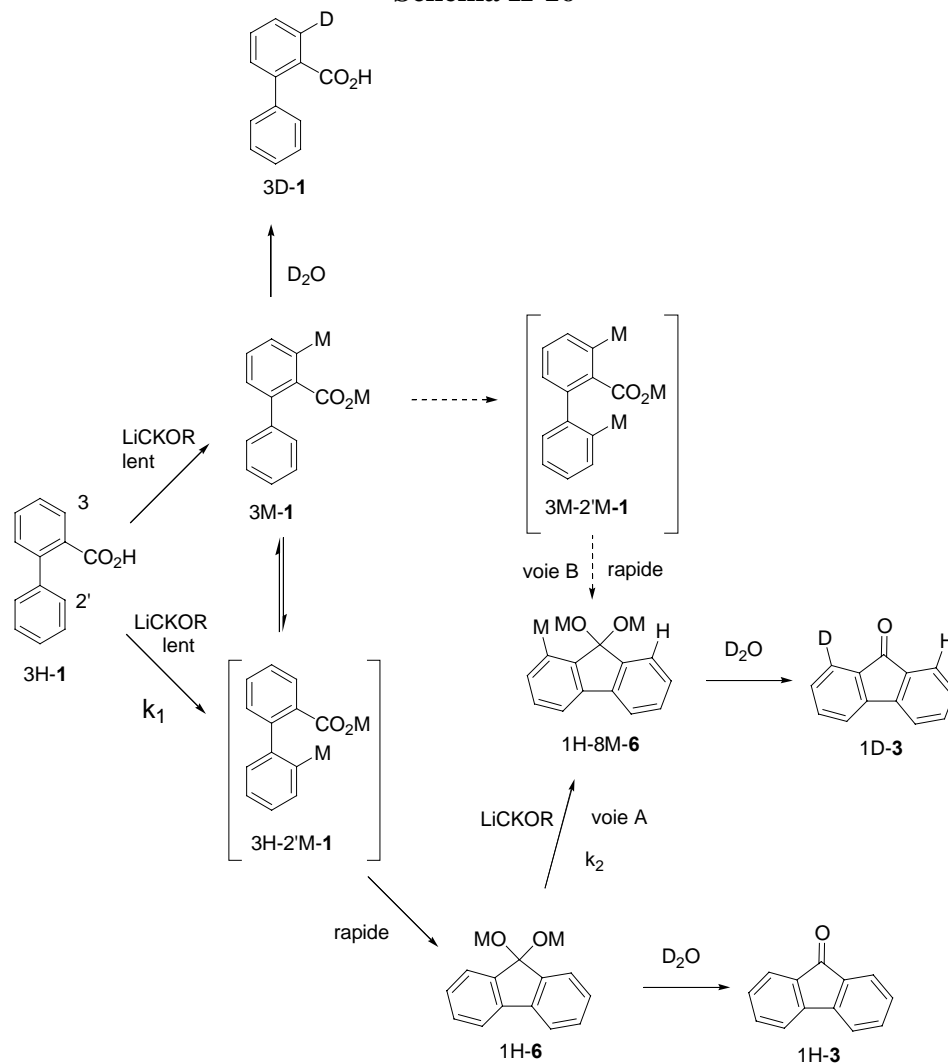
La fluorénone 1D-3 est le produit de la deutériation du trianion 1H-8M-6 (M = Li ou K) alors que 1H-3 provient du *gem*-dialcoolate 1H-6. Le trianion 1H-8M-6 résulte soit de l'*ortho*-métallation du *gem*-dialcoolate 1H-6 induite par la fonction C(OM)₂ (voie A, schéma II-16), soit de la cyclisation du trianion 3M-2'M-1 lui-même formé par métallation en position C2' du dianion benzoate *ortho*-métallé 3M-1 (voie B, schéma II-16). Le dianion 1H-6 est le produit de la réaction de cyclisation du dianion 3H-2'M-1. Enfin, 3M-1 et 3H-2'M-1 résulte de la métallation non régiosélective — nécessairement irréversible — du substrat de

⁴⁷ En fin de réaction, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau (20 mL) puis extrait par de l'acétate d'éthyle (3 × 30 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), concentrée puis chromatographiée sur colonne de silice (cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10). Le ratio 1D-3 : 1H-3 est déterminé par ¹H NMR des fluorénone chromatographiées. Le ratio 3D-1 : 3H-1 est également déterminé par ¹H NMR, sauf indication contraire, après acidification de la phase aqueuse (HCl 1M), extraction à l'éther (3 × 30 mL), séchage et évaporation du solvant.

⁴⁸ Dosages isotopiques effectués au CRMPO, Université Rennes 1. Acide de départ : 3D-1 : 3H-1 98.8 : 0.2. Acide d'arrivée : 3D-1 : 3H-1 46 : 48.5. Comme la RMN ¹H donne des résultats voisins de ceux obtenus en SM avec une précision supérieure à 90 %, les dosages ont été effectués par ¹H RMN.

départ respectivement dans les positions 3 et 2'. (Les déprotonations réalisées avec la base *n*-BuLi/*t*-BuOK sont irréversibles. En effet, lorsque la base LiCKOR arrache un proton, du butane est formé irréversiblement).

Schéma II-16



Le trianion 1H-8M-6 stable avant hydrolyse car piégeable par D₂O peut être formé par métallation du *gem* dialcoolate 1H-6 en position 1 (voie A) ou par cyclisation du trianion 3M-2'M-1 (voie B).⁴⁹

Afin de déterminer si la voie A est possible, les expériences suivantes ont été réalisées. Après traitement de 3H-1 avec la superbasse LiCKOR (3.5 equiv),⁵⁰ *t*-BuLi (2 equiv) est ajouté au milieu réactionnel à 60 °C (entrée 2). Le piégeage par D₂O donne la fluorénone deutériée 1D-3 avec un rendement meilleur que dans l'entrée 1. Si l'on remplace *t*-BuLi par *n*-BuLi (entrée 3), 1D-3 est obtenu isotopiquement pur avec un rendement satisfaisant (70 %). Dans ces deux expériences, l'acide 2-biphenylcarboxylique 3H-1 a totalement réagi. Enfin,

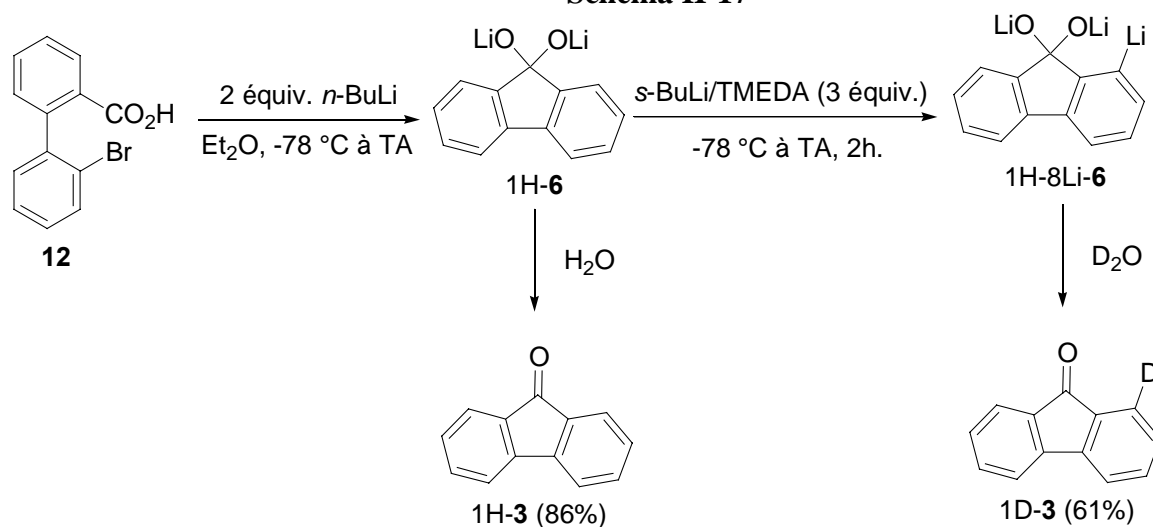
⁴⁹ Les trianions 3M-2'M-1 et 1H-8M-6 pourraient représenter deux formes mésomères d'une même entité chimique.

⁵⁰ Cette étape permet l'obtention de l'intermédiaire tétrahédrique 6 avec 76 % de rendement (entrée 10 tableau II-1)

lorsque 5 equiv de base LiCKOR sont utilisés, 1D-3 est également l'unique produit formé (60 %, entrée 4, tableau II-2).⁵¹

Nous avons montré précédemment que 1H-6 peut être obtenu par une réaction d'échange brome-lithium en traitant l'acide 2'-bromobiphénylcarboxylique **12** avec *n*-BuLi (2 equiv) dans l'éther à -78 °C (Schéma II-7). Par hydrolyse (H₂O), la fluorénone 1H-3 est isolée avec un rendement de 86 %. Lorsque 3 équivalents supplémentaires de *n*-BuLi sont ajoutés au milieu réactionnel avant hydrolyse, le trianion 1H-8Li-6 est formé. Son piégeage par D₂O conduit à 1D-3 avec un rendement de 54 % accompagné de 1H-3 (36 %). Avec le complexe *s*-BuLi/TMEDA, le résultat est encore meilleur puisque la fluorénone deutériée 1D-3 est obtenue isotopiquement pure avec un rendement de 61 % (schéma II-17).

Schéma II-17



Ces expériences montrent que 1H-6 est le précurseur probable du trianion 1H-8M (Li)-6 (voie A). Ces expériences ne permettent pas d'exclure la voie B.

Remarquons que la réaction modèle d'échange brome – lithium de **12** suivie de la cyclisation nucléophile puis de la déprotonation de l'intermédiaire tétrahédrique dilithié 1H-6 peut suivre un schéma réactionnel différent de la métallation de la position C2' suivie de l'*orthométallation* observée lors de la réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** avec la base LiCKOR. L'espèce organométallique 2'M-1 produite lors de la réaction de **1** avec la base LiCKOR peut faire partie d'un agrégat qui présente une réactivité différente de 2'Li-1. L'espèce 1M-6 (M = Li, K) formée en présence de base LiCKOR peut aussi faire partie d'un agrégat qui implique LiCKOR et qui présente une réactivité différente de l'espèce 1Li-6.

Afin de déterminer si la voie B fait partie du chemin réactionnel, l'expérience suivante apporte une information nouvelle intéressante (schéma II-18). Nous avons montré précédemment que le dianion dilithié 3Li-1 est stable à température ambiante. Préparé dans les conditions usuelles à partir de l'acide 2-biphényl carboxylique **1** (*s*-BuLi, THF, -78 °C)⁵² puis mis en réaction avec la superbasse LiCKOR (3.5 equiv) (-78 °C à 20 °C) (entrée 5), 3Li-1 conduit après piégeage par D₂O à la fluorénone **3** avec un rendement de 71 % (1D-3 : 1H-3 77 : 23).⁵³ L'acide de départ récupéré en fin de réaction (28 %) a la composition suivante : 3D-1 : 3H-1 71 : 29.⁵⁴ Les résultats de cette dernière expérience montre qu'il peut exister soit un

⁵¹ Des produits de dégradation sont également obtenus.

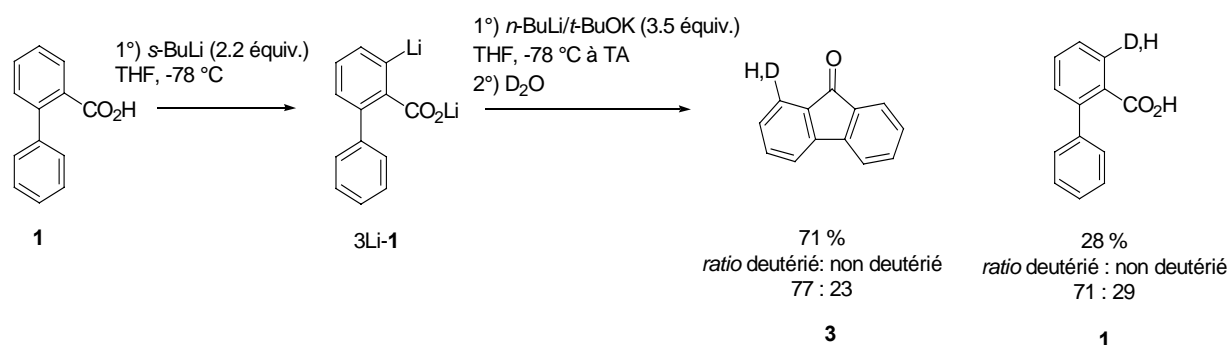
⁵² Chapitre 3 de cette thèse

⁵³ Déterminé par RMN ¹H.

⁵⁴ Dosage isotopique (Spectroscopie de Masse haute résolution) de l'acide de départ : 3D-1 : 3H-1 98.8 : 0.2.

équilibre entre les dianions 3M-1 et 3H-2'M-1, soit un passage par un trianion 3M-2'M-1 (voie B) pour mener à l'espèce 1H-8M-6. Les deux possibilités peuvent aussi coexister.

Schéma II-18



L'existence d'un équilibre entre les espèces 3M-1 et 3H-2'M-1 s'effectuerait vraisemblablement *via* une réaction intermoléculaire comme déjà observé dans le cas des sulfonates.⁵⁵ Alors que 3M-1 ne pourrait pas évoluer dans le milieu, la cyclisation de 3H-2'M-1 en 1H-6 serait rapide (3H-2'M-1 n'est pas piégé par les électrophiles), et irréversible. L'équilibre 3M-1 \rightleftharpoons 2'M-1 serait totalement déplacé vers la formation de 3H-2'M-1. Comme le dianion 3Li-1 est stable à température ambiante, il est probable que ce dianion échange initialement dans le milieu un atome de potassium pour donner l'espèce 3K-1 en équilibre avec 2'M-1 (schéma II-16).

Selon l'autre voie (voie B), le trianion 3M-2'M-1 serait formé par métallation en 2' de 3M-1 par l'excès de base LiCKOR présent dans le milieu réactionnel. Le trianion serait très réactif et cycliserait lors d'une étape rapide et irréversible en 1H-8M-6.

Ces différents essais permettent de mettre en évidence pour la première fois *le pouvoir ortho-directeur de la fonction gem-dialcoolate C(OM)₂ (M = Li or K)*. A notre connaissance, ce groupe directeur de métallation dichargé n'a jamais été décrit dans la littérature.⁵⁶

3.6.3.3 Métallation de l'acide 3D-1/ piégeage par H₂O

La réaction de l'acide 3-deutério-2-biphénylcarboxylique avec la base *n*-BuLi/*t*-BuOK (3.5 equiv) à 60 °C dans le benzène pendant une heure puis le piégeage du milieu réactionnel par H₂O donne des informations intéressantes. Un mélange de fluoren-9-ones 1D-3 et 1H-3 est formé avec un rendement de 76 % (*ratio* 70 : 30), et du produit de départ (7 %) est aussi récupéré à la fois sous forme deutériée 3D-1 et non deutériée 3H-1 (*ratio* 46 : 48.5)⁵⁷ (tableau II-2, entrée 6).⁵⁸

La fluorénone 1D-3 résulte de la protonation du dianion 1D-6 lors de l'hydrolyse ou du trianion 1D-8M-6. La fluorénone 1H-3 ne peut être formée qu'à partir de 1H-8M-6. Le trianion 1H-8M-6 peut être obtenu de deux façons différentes. Nous privilégions la formation par la voie A selon laquelle 1D-6 donne 1H-8M-6 par une réaction d'*orthométallation* induite par le groupe *gem-dialcoolate* C(OM)₂ (schéma II-19). Dans cet exemple, le pouvoir *orthodirecteur* de la fonction C(OM)₂ est à nouveau mis en évidence. La voie B moins

⁵⁵ Alo, B. I.; FAMILONI, O. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1611.

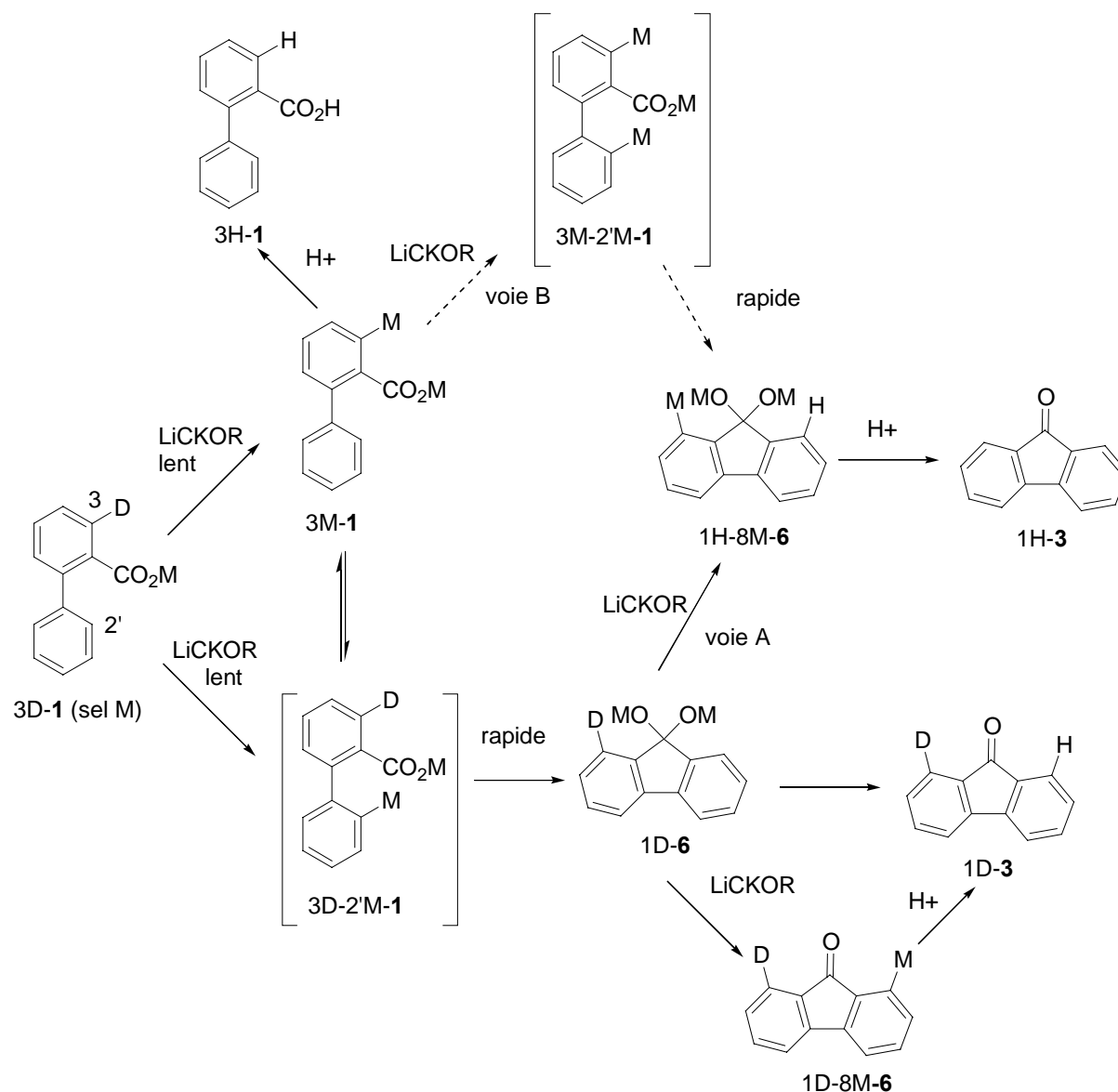
⁵⁶ La réaction d'un amidure avec une cétone (conduisant à un "aminoalcoolate") est bien connue. Voir par exemple a) Demeter, A.; Timári, G.; Kotschy, A.; Bérces, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5219 cité plus haut. Voir également b) Comins, D. L.; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078. c) Comins, D. L. *Synlett* **1992**, 615. d) Comins, D. L.; Brown, J. D.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3979).

⁵⁷ Il y a aussi 5.5 % de produit dideutéié

⁵⁸ Dosages isotopiques effectués au CRMPO, Université Rennes 1. Acide de départ : 3D-1 : 3H-1 98.8 : 0.2. Acide d'arrivée : 3D-1 : 3H-1 46 : 48.5.

probable consistant à former le trianion $3M-2'M-1$ pour donner $1H-8M-6$ par réaction de cyclisation ne peut pas être exclue. L'acide $3H-1$ provient de la protonation de l'anion $3M-1$. La présence de cet anion dans le milieu réactionnel montre que la base LiCKOR déprotone non régiosélectivement les positions 2' et 3 de **1**.

Schéma II-19



3.7 Nature de la base métallante

Les bases LiCKOR sont très utiles en synthèse organique mais le mécanisme selon lequel ces bases réagissent est encore mal compris. Il existe une controverse concernant la structure des bases LiCKOR en solution et la nature des espèces réactives.^{59, 60, 4} Lors des

⁵⁹ (a) Bauer, W.; Lochmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7482. (b) Kremer, T.; Harder, S.; Junge, M.; von Ragué Schleyer, P. *Organometallics* **1996**, *15*, 585.

⁶⁰ Réactivité différente des bases alkyllithiées et LiCKOR, comparer par exemple : {Venturello, P. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1992**, 1032; Prandi, C.; Venturello, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5458; Deagostino, A.; Prandi,

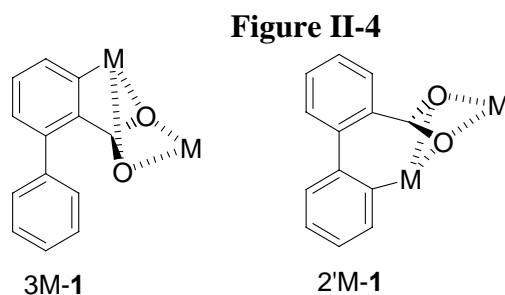
réactions utilisant la base LiCKOR, des cations lithium et potassium sont présents, ainsi qu'un anion alcoolate. L'espèce réactive peut être complexe car il existe une variété de modes d'agrégation possibles. Dans nos conditions de réaction, du phénylpotassium est aussi présent dans le milieu réactionnel.^{10b, 20, 61, 62} La nature de la base responsable de la métallation de la position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** est probablement plus complexe dans le benzène que la structure des bases observées habituellement lors des métallations utilisant LiCKOR dans le THF ou dans des solvants hydrocarbonés autres.

Si la base LiCKOR réagit dès $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec le THF,⁶³ l'utilisation de cette base n'est pas exclue à températures plus élevées : les réactions de LiCKOR avec la molécule de départ et le solvant sont compétitives. Si la réaction de LiCKOR avec la molécule est la plus rapide que la réaction avec le solvant, il est possible d'utiliser la base LiCKOR à des températures supérieures à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La différence de réactivité observée lorsque 2.2 équiv. et 3.5 équiv. de base LiCKOR sont utilisés pour réaliser la métallation de la position C2' – cyclisation nucléophile de l'acide 2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one **3** est probablement due à l'existence d'un agrégat au niveau de l'état de transition qui incorpore une quantité supérieure à 3 équivalents de base LiCKOR.

3.8 Régiochimie de la déprotonation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** par la base LiCKOR

D'un point de vue général, plus un anion est stabilisé (par des effets de chélation, des effets inductifs, des effets mésomères...), plus la formation de cet anion est facile. Pour l'acide 2-biphénylcarboxylique **1**, si l'on considère uniquement les effets électroniques et de chélation à l'intérieur de cette molécule et si l'on ne tient pas compte de la nucléophilie des anions formés, seuls les anions 3-M-**1** et 2'-M-**1** (métal = lithium ou potassium) peuvent être stabilisés par chélation du métal avec les oxygènes du groupe carboxylate voisin (figure II-4). L'anion 3-métal est plus facilement formé grâce aux effets inductifs acidifiants de la fonction carboxylate. Des anions formés en d'autres positions que les positions 3 et 2' ne sont pas stabilisés. Selon ce raisonnement, les positions les plus acides du 2-biphénylcarboxylate de métal sont les positions 3 et 2'. L'acidité de la position 2' est néanmoins vraisemblablement faible.



C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4, 1433} avec {Bailey, W.F. ; Zartun, D.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 34. Mioskowski, C.; Manna, M. ; Falck., J.R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 519}.

⁶¹ PhK n'est pas responsable de la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** : l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en présence de 3 équiv. de PhK (préparé à partir de PhBr et K, mode opératoire : référence 3) dans le benzène à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 12h. donne exclusivement le produit de départ (73 %) et des produits de dégradation.

⁶² PhK n'additionne pas sur PhCOOM, M = Li, K au reflux de THF ($65\text{ }^{\circ}\text{C}$) pendant 70h.; l'explication avancée est la faible solubilité de PhK dans le THF : référence 16.

⁶³ a) Lehman, R., Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25 (7), 745. b) Schlosser, M. *Pure Appl Chem* **1988**, 60, 1627.

Pour confirmer l'ordre d'acidité des protons du 2-biphénylcarboxylate de métal, des calculs d'acidité des protons de la molécule par modélisation moléculaire sont en cours en utilisant des méthodes *ab initio*.

Il est envisageable que la base *n*-BuLi/*t*-BuOK utilisée dans le benzène à 60 °C déprotone d'autres positions que les positions 2' et 3. Néanmoins, lors du piégeage du milieu réactionnel par différents électrophiles, les produits issus de la formation d'anions en d'autres positions que les positions 3 et 2' ne sont pas isolés. Cela ne permet pas d'exclure des déprotonations à l'état de traces.

La détection de la formation d'anions en d'autres positions que les positions 3 et 2' ne peut pas se réaliser *via* la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique perdeutérié puis de l'hydrolyse du milieu réactionnel par de l'eau. En effet, si l'acide est déprotoné en d'autres positions que 3 et 2', il s'agit de déprotonations à l'état de traces et le manque de sensibilité de la technique RMN ne permettra pas d'identifier les positions où un hydrogène a été incorporé.

3.9 Mécanisme de formation du biphenyle

Nous avons décrit la stabilité des *gem*-dialcoolates de dilithium, des *gem*-dialcoolates de dipotassium et des *gem*-dialcoolates de lithium et de potassium aux paragraphes 3.4. Tandis que les sels des *gem*-dialcoolates de dilithium sont relativement stables, les sels dipotassium sont instables et conduisent au clivage de liaisons C-C. Le biphenyle **4**, obtenu comme sous-produit dans nos transformations (entrée 15, tableau II-1) résulte vraisemblablement de la décomposition thermique (60 °C) du *gem*-dialcoolate **7**. L'acide pentanoïque **8** est également détecté par RMN ¹H dans ces conditions.

Le biphenyle **4** peut aussi se former lors de l'étape d'hydrolyse du milieu réactionnel. Cette possibilité s'appuie sur l'étude de la stabilité des monoalcoolates de lithium R¹R²C(OLi)(OH) et des R¹R²C(OLi)(OR) rapportés dans la littérature et présentés ci-dessous.

3.9.1. Monoalcoolate de lithium R¹R²C (OLi) (OH). Bibliographie.

Lorsqu'on traite un acide carboxylique R²CO₂H avec un excès d'organolithien R¹Li (Schéma II-20), l'alcool (R¹R¹R²COH) résultant de la double addition nucléophile de R¹Li au carboxylate R²CO₂Li est fréquemment formé comme sous-produit.^{18b} Cet alcool provient de l'addition de R¹Li à la cétone R¹COR² qui s'est formée dans le milieu *avant* l'étape d'hydrolyse. La cétone R¹COR² résulte de la perte de LiOH par le sel monolithié R¹R²C(OLi)(OH). Le sel dilithié R¹R²C(OLi)₂ est généralement stable et ne peut donc pas être le précurseur de la cétone par perte de Li₂O.

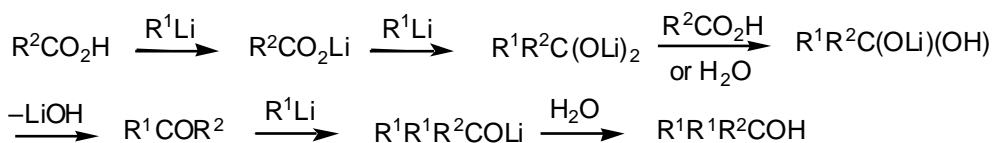
La formation du sel monolithié R¹R²C(OLi)(OH) dépend des conditions expérimentales.^{14a} Lors de l'addition de l'organolithien à l'acide carboxylique, si le milieu réactionnel n'est pas homogène, par exemple parce que la vitesse d'agitation n'est pas suffisante, le sel dilithié R¹R²C(OLi)₂ peut se former alors que l'acide carboxylique de départ n'a pas complètement réagi. R²CO₂H est alors capable de protoner R¹R²C(OLi)₂ pour donner R¹R²C(OLi)(OH). Lorsque la température d'addition de l'organolithien est supérieure à 20 °C, l'addition nucléophile de R¹Li à la fonction CO₂H peut même devenir compétitive avec la déprotonation de l'acide.⁶⁴

Pour minimiser la formation de sel monolithié R¹R²C(OLi)(OH), le carboxylate de lithium R²CO₂Li peut être préparé par réaction initiale de l'acide R²CO₂H avec LiH ou LiOH.

⁶⁴ a) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2771. Voir aussi b) Beak, P.; Pfeifer, C.A. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**; 10 (7); 537-541.

R^2CO_2Li isolé est alors mis en réaction avec R^1Li .^{14a} Le sel monolithié $R^1R^2C(OLi)(OH)$ peut également être formé lors de l'hydrolyse, lors de l'addition des premières gouttes d'eau.^{19a, 65} Il est possible alors d'hydrolyser le milieu en mode inverse par addition lente du milieu réactionnel à de l'eau, sous forte agitation.

Schéma II-20

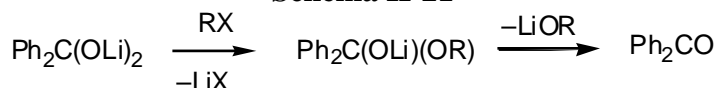


Cette étude bibliographique montre que lors de l'ajout des premières gouttes d'eau au milieu réactionnel lors de l'hydrolyse de celui-ci (entrée 15 tableau II-1), le *gem*-dialcoolate **7** peut conduire instantanément à la cétone **5** par perte de LiOH.

3.9.2. Monoalcoolate de lithium $R^1R^2C(OLi)(OR)$

La réaction du sel dilithié de la benzophénone $Ph_2C(OLi)_2$ avec les réactifs électrophiles (iodométhane, bromoéthane, disulfure de diméthyle et chlorure de benzyle) conduit à la benzophénone Ph_2CO avant hydrolyse de la réaction.³² Le remplacement d'un atome de lithium par un groupe alkyle conduit au sel instable $Ph_2C(OLi)(OR)$ qui perd LiOR pour donner la benzophénone (schéma II-21).

Schéma II-21

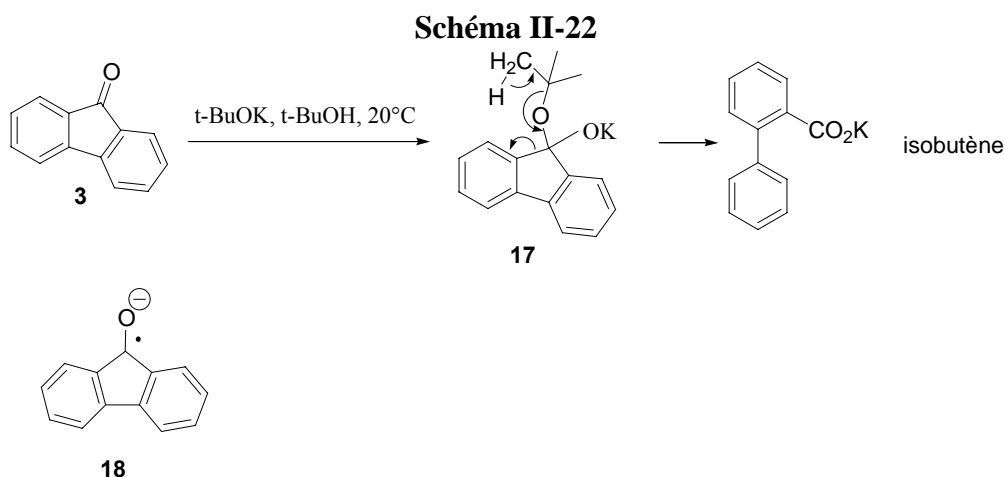


Il a été montré par Hodge que la fluorénone **3** conduit au 2-biphénylcarboxylate de potassium par ouverture de cycle en présence de *t*-BuOK.¹⁶ Nous avons pu confirmer ces résultats au laboratoire. L'ester *t*-butylique de l'acide 2-biphénylcarboxylique n'est pas formé dans ces conditions. Un mécanisme d'ouverture de cycle faisant intervenir un radical anion **18** (détecté par ESR immédiatement après introduction de *t*-BuOK à une solution de fluorénone dans le *t*-butanol à 20 °C) a été proposé (schéma II-22).⁶⁶ Si l'existence de radicaux anions dans le milieu est prouvé par cette expérience, leur implication sur le chemin réactionnel menant à l'ouverture de cycle n'est pas démontrée. Le mécanisme de cette transformation pourrait également faire intervenir une addition nucléophile du *t*-butylate de potassium (*t*-BuOK) au groupe carbonyle de la fluorénone **3**, conduisant au *gem*-dialcoolate **17**, suivie d'une ouverture, *via* un état de transition à 6 chaînons, donnant le biphénylcarboxylate de potassium et de l'isobutène.⁶⁷

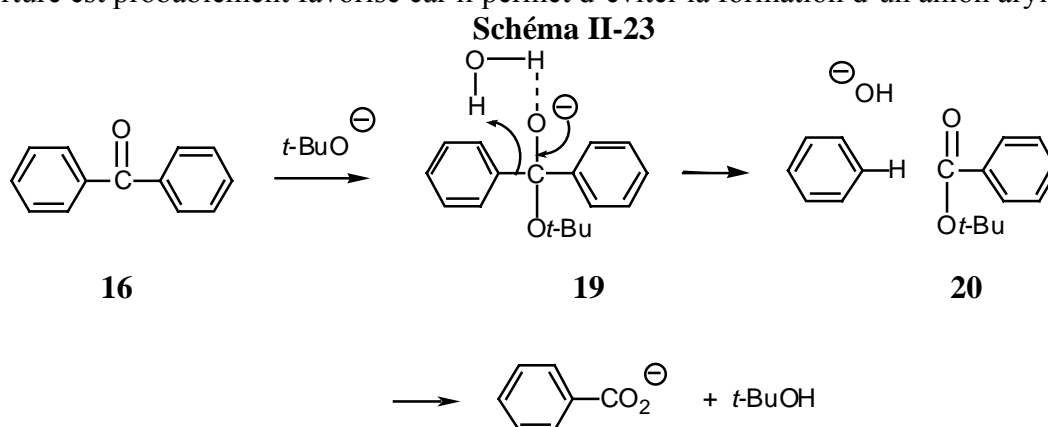
⁶⁵ Ce résultat montre que la déprotonation de l'eau par l'organolithien s'effectue plus lentement que l'addition au carbonyle. a) Levine, R.; Karten, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1176. b) Nicodem, D. E., Marchiori, M. L. P. M. *C. J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3928.

⁶⁶ Davidson, R. S.; Lambeth, P. F.; Younis, F. A.; Wilson, R. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2203.

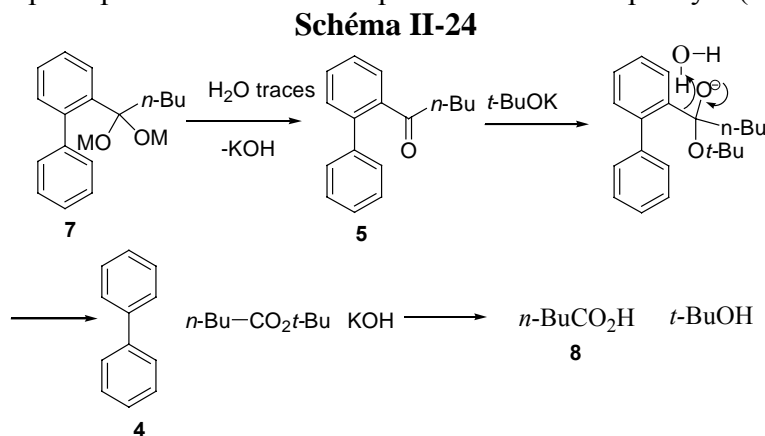
⁶⁷ Les analogues thiophène de la fluorénone sont également clivés par *t*-BuOK :référence 34b.



Swan a montré que le mélange *t*-butylate—eau—éther permet le clivage des benzophénones en acides benzoïques et — de façon présumée — en arènes.³⁹ Un ratio *t*-butylate/eau 3 : 1 permet d'avoir des conditions de réaction optimales. Le mécanisme proposé par Swan fait intervenir l'attaque initiale de l'ion *t*-butylate sur la benzophénone pour conduire à l'intermédiaire hydraté **19** qui est ultérieurement clivé pour donner l'ion hydroxyde, le benzène et le *t*-butyl benzoate **20** (schéma II-23). Il est proposé que le *t*-butyl benzoate **20** réagit avec les ions hydroxydes pour donner l'acide benzoïque et le *t*-butanol. Ce mode d'ouverture est probablement favorisé car il permet d'éviter la formation d'un anion aryle.



En conclusion, un second mécanisme de formation du biphenyle **4** peut être proposé. Lors de l'addition des premières gouttes d'eau au milieu réactionnel, le *gem*-dialcoolate de métal alcalin peut conduire à la formation de la cétone **7**. Cette cétone serait ensuite attaquée par addition nucléophile par *t*-BuOK en excès pour conduire au biphenyle (schéma II-24).



3.10 Bilan du mécanisme

Les travaux présentés ci-dessus constituent le premier exemple d'étude détaillée d'un mécanisme de métallation à distance de groupes directeurs de métallation.⁶⁸

Les différentes expériences décrites précédemment mettent en évidence la déprotonation **non régiosélective et irréversible** de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** par la base LiCKOR (3.5 équiv., benzène, 60 °C) en positions 3 et 2'.

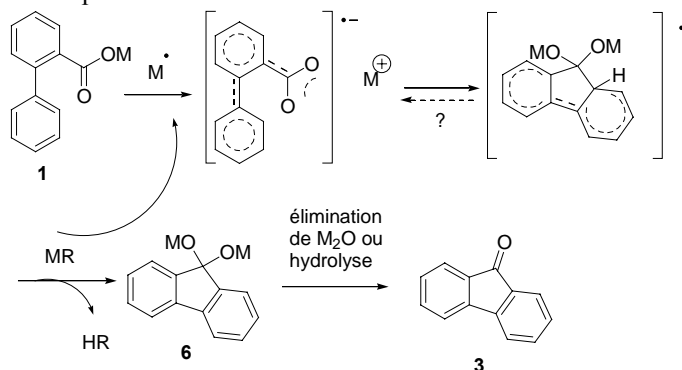
Lorsque l'espèce 2'M-**1** est formée, cette espèce cyclise lors d'une étape rapide et irréversible par addition nucléophile intramoléculaire en 1H-**6**. L'intermédiaire tétrahédrique **6** est l'espèce stable dans le milieu réactionnel avant hydrolyse. Cet intermédiaire tétrahédrique est soit une espèce dilithiée, soit une espèce lithiée et potassée. Ces espèces peuvent aussi se présenter sous forme d'agrégats.

Lorsque l'espèce 3M-**1** est formée, nous montrons que cette espèce peut aussi former les anions 1M-**6** et 1H-**6**. Le passage de 3M-**1** aux espèces 1M-**6** et 1H-**6** peut se faire soit *via* un trianion 3M-2'M-**1** (la base LiCKOR serait suffisamment basique pour métaller la position 2' de 3M-**1**), soit *via* un équilibre chimique entre les espèces 3M-**1** et 3H-2'M-**1**. La coexistence de ces deux voies est également possible. Si l'on admet que l'équilibre entre 3M-**1** et 3H-2'M-**1** est présent, la cyclisation de 2'M-**1** menant à **3** est rapide et irréversible, et l'équilibre entre 3M-**1** et 2'M-**1** est déplacé vers la formation de 2'M-**1** (principe de Le Châtelier). Comme 3Li-**1** est stable à température ambiante, le cation potassium est vraisemblablement impliqué pour réaliser l'équilibre entre les formes 3M-**1** et 2'M-**1**.

Quelle que soit la position de déprotonation initiale de **1**, la superbasse est capable d'amener toutes les espèces réactionnelles présentes dans le milieu vers la formation du *gem*-dialcoolate **6**. La cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** est due en grande partie à la capacité de la base LiCKOR à déprotoner irréversiblement les sites faiblement acides de molécules.

Le pouvoir *orthodirecteur* de la fonction *gem*-dialcoolate C(OM)₂, (M = Li, K) est mis en évidence pour la première fois sur le système tétrahédrique **6** précurseur de la fluorén-9-one **3**. A notre connaissance, il s'agit du premier exemple de groupe directeur de métallation doublement chargé négativement.

⁶⁸ La possibilité selon laquelle la métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** par la base *n*-BuLi/*t*-BuOK implique un mécanisme par transfert d'électrons est aussi considérée et en cours d'étude.



4. Application de la métallation en C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique à la synthèse de fluorén-9-ones fonctionnalisées en position 1

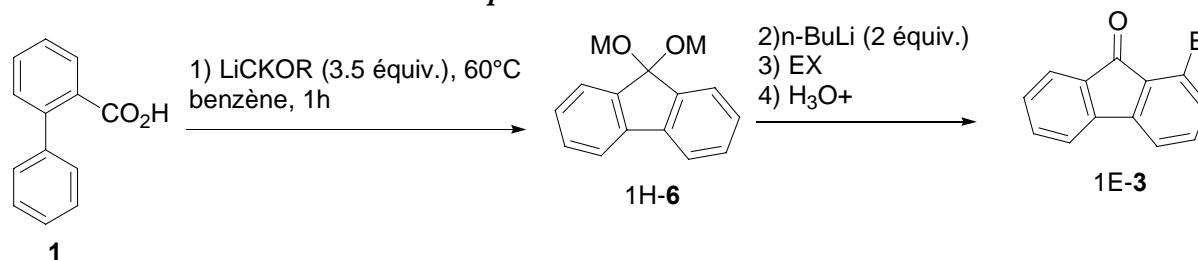
4.1 Introduction

Nous avons mis en évidence la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** par utilisation de la base LiCKOR. Dans la partie suivante, nous évaluons le potentiel de cette méthode pour des applications en synthèse organique.

4.2 Synthèse de fluorén-9-ones diversement substituées à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique par stratégie de métallation en C2' – cyclisation nucléophile – orthométallation – substitution *one pot*

Nous avons montré que le *gem*-dialcoolate 1H-**6** précurseur de la fluorénone **3**, préparé par réaction de **1** avec la base LiCKOR dans le benzène à 60 °C, peut être métallé en *ortho* de la fonction *gem*-dialcoolate C (OM)₂, (M = Li, K) par addition de *n*-BuLi (2 equiv) au milieu réactionnel. Le piégeage du trianion intermédiaire 1H-8M-**6** par des réactifs électrophiles variés conduit aux fluorénones 1-substituées 1E-**3** (Tableau II-3.).

Tableau II-3 : Synthèse de fluorén-9-ones diversement substituées à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique par stratégie de métallation en C2' – cyclisation nucléophile – orthométallation – substitution *one pot*⁶⁹



Entrée	EX/E	Yield ^a	Pf (°C)	Pf Litt. (°C)
1	D ₂ O/D	70	80-82 ^b	80-82 ⁷⁰
2	Me ₂ S ₂ /MeS	49	167-168	-
3	C ₂ Cl ₆ /Cl	30	138-139 ^c	137-138 ⁷¹
4	C ₂ Br ₂ Cl ₄ /Br	48	132-134 ^d	134-134.5 ⁸⁸
5	I ₂	43	147-148 ^e	144-145 ⁸⁸

a- Rendements en produits purifiés par chromatographies sur colonnes de gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10).

La réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** avec 3.5 équivalents de base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le benzène à 60 °C pendant 1h, suivie de l'addition de 2.2 équivalents de base *n*-BuLi et l'agitation du milieu réactionnel à 60 °C pendant 2h et enfin le piégeage du mélange résultant avec divers électrophiles dissous dans le benzène à température ambiante suivie de l'hydrolyse du milieu réactionnel conduit aux fluorén-9-ones 1-substituées **1E-3** avec des rendements moyens (tableau II-3). Ainsi, en mode d'addition normal, le piégeage par D₂O donne la fluorén-9-one isotopiquement pure avec un rendement de 70 % (déterminé par RMN-¹H). Le piégeage du milieu réactionnel par du diméthylsulfure conduit à la 1-méthylsulfanylfluorén-9-one **1MeS-3** avec un rendement de 49 %. Le piégeage du milieu réactionnel par l'hexachloroéthane, le 1, 2-dibromotétrachloroéthane, l'iode conduisent aux fluorén-9-ones 1-halogénées avec des rendements de 30, 48 et 43 % respectivement.

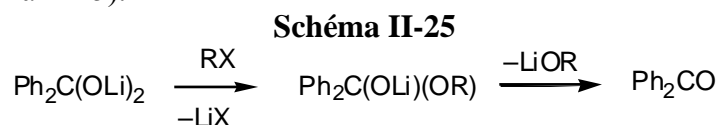
Le piégeage du milieu réactionnel par MeI et EtI en mode d'addition normale ou en mode d'addition inverse donne les fluorénones 1-substituées avec des rendements faibles (≈ 10 %). Des produits de dégradation sont obtenus en quantité importante. Dans la littérature,³² la

⁶⁹Mode opératoire général. Du *t*-butylate de potassium (792 mg, 7.07 mmol) est mis en suspension dans du benzène (10 mL) puis *n*-butyllithium (4.5 mL, 7.8 mmol) est ajouté à TA. Le milieu réactionnel est agité 5 min puis est transféré dans un ballon contenant l'acide 2-biphénylcarboxylique (400 mg, 2.02 mmol) en solution dans du benzène (5 mL). Le mélange est alors agité pendant 1 h à 60 °C puis est ramené à TA. *n*-butyllithium (2.5 mL, 4.05 mmol) est ajouté puis le mélange est agité à 60 °C pendant 2 h. La température est amenée à TA et le mélange est versé sur l'électrophile en excès (40.4 mmol) en solution dans le benzène (6 mL). Après une nuit d'agitation, le milieu est hydrolysé par 30 mL d'eau, la phase organique est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 × 30 mL). La phase aqueuse est acidifiée, extraite par de l'éther (3 × 30 mL), séchée et concentrée sous pression réduite. La purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 90 : 10).

⁷⁰Gannon S.M., Krause J.G., *Synthesis*, **1987**, 915-917

⁷¹Huntress, E.H. ; Pfister, K. ; Pfister, K.H.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1942** ; *64* ; 2845-2849

réaction du sel dilithié de la benzophénone $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OLi})_2$ avec MeI, EtBr, $(\text{MeS})_2$, PhCH_2Cl donne *avant* hydrolyse la benzophénone **16**. Le remplacement d'un atome de lithium par un groupe alkyle conduit à un sel instable $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OLi})(\text{OR})$ qui perd LiOR pour donner la benzophénone (schéma II-25).

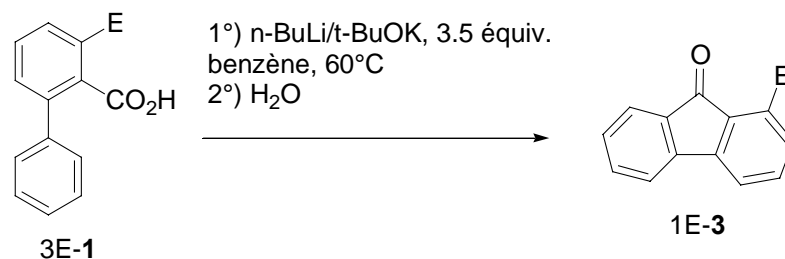


Ce type de réaction est probablement également observé avec les fluorénones dans les réactions étudiées. L'ajout de iodométhane au mélange conduirait à la formation d'une fonction carbonyle dans le mélange. Cette fonction carbonyle serait attaquée par addition nucléophile intramoléculaire par les anions 1M-6 toujours présents n'ayant pas réagi avec MeI (ou EtI). De plus, la base LiCKOR déprotonne facilement les protons benzyliques.¹⁶ LiCKOR est susceptible de déprotoner les 1-méthyl et 1-éthylfluorén-9-one formées pour donner les produits de dégradation observés si cette base réagit moins vite que les autres espèces anioniques du mélange avec l'électrophile.

4.3 Stratégie *orthométallation* combinée à la métallation en C2' pour la synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique

Les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués sont obtenus par *ortholithiation* – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique dans les conditions $\{s\text{-BuLi, THF, -78 } ^\circ\text{C}\}$ puis piégeage du milieu réactionnel à $-78 ^\circ\text{C}$ par différents électrophiles.⁷² La cyclisation des acides 3-méthyl, 3-éthyl, 3-méthylsulfanyl, 3-chloro, 3-triméthylsilyl –2-biphénylcarboxyliques en fluorén-9-ones 1-substituées par métallation en position C2' – addition nucléophile intramoléculaire est étudiée. Les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués sont mis en réaction avec 3.5 équivalents de base $n\text{-BuLi}/t\text{-BuOK}$ (1 : 1) dans le benzène à $60 ^\circ\text{C}$ pendant 5h, puis le milieu réactionnel est hydrolysé. Les résultats des réactions sont présentés dans le tableau II-4.

⁷² Travail rapporté au chapitre 3 de cette thèse.

Tableau II-4 : Synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées par métallation en C2' d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués

Entrée	E	Rdt (%) ^a
1	Me	54
2	Et	58
3	SMe	0 ^b
4	Cl	39 ^c
5	SiMe ₃	46 (E = H)

a- Rendements en produits purifiés par colonnes chromatographiques sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10).

b- Seul des produits de dégradations oligomères sont récupérés.

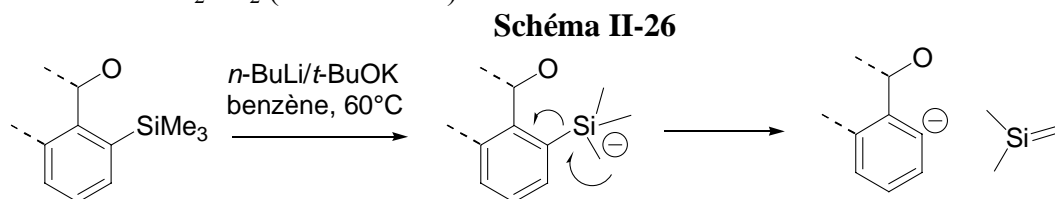
c- L'acide 2-biphénylcarboxylique (18 %), l'acide 3-chloro-2-biphénylcarboxylique (16 %) et le biphenyle (17 %) sont aussi récupérés.

Les acides 3-méthyl- et 3-éthyl 2-biphénylcarboxyliques 3Me-1 et 3Et-1 donnent les produits de cyclisation 1-méthyl et 1-éthylfluorén-9-ones 1Me-3 et 1Et-3 avec des rendements de 54 % et 58 % respectivement, accompagnés de produits de dégradations vraisemblablement issus de la déprotonation des protons benzyliques (tableau II-4). Lorsque l'acide 3-méthylsulfényl-2-biphénylcarboxylique 3MeS-1 réagit avec 3.5 équivalents de base LiCKOR, seuls des produits de dégradations sont récupérés. La déprotonation du groupe SMe par la base LiCKOR est décrite comme facile dans la littérature.⁷³ La présence de fonctions carbonyles dans le mélange réactionnel permet vraisemblablement des autocondensations intermoléculaires. La réaction de la base LiCKOR sur l'acide 3-chloro-2-biphénylcarboxylique 3Cl-1 conduit à un mélange de fluorén-9-one non substituée **3** (39 %), d'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (18 %) et d'acide 3-chloro-2-biphénylcarboxylique 3Cl-1 (16 %). Du biphenyle **4** (17 %) est aussi récupéré. La réduction de l'acide de départ est constatée, la fluorén-9-one **3** peut provenir de la cyclisation anionique de l'acide réduit et/ou de la réduction de l'intermédiaire tétrahédrique **6** chloré. La présence d'un atome de chlore en position *ortho* de l'acide 2-biphénylcarboxylique n'est pas compatible avec l'utilisation de base LiCKOR à 60°C.

L'acide 3-triméthylsilyl-2-biphénylcarboxylique 3Si-1 est mis en réaction pendant une heure en présence de 3.5 équivalents de base LiCKOR à 60°C dans le benzène puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution tampon pH 7 pour donner de la fluorén-9-one **3** (45 %), de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (35 %) et du produit de départ 3Si-1(17 %). La

⁷³ Déprotonation du groupe méthylsulfanyl substituant d'un phényle par la base LiCKOR : Cabiddu, M. G. ; Cabiddu, S. ; Cadoni, E. ; Cannas, R. ; De Montis, S. ; Fattuoni, C. ; Melis, S. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 620, 263.

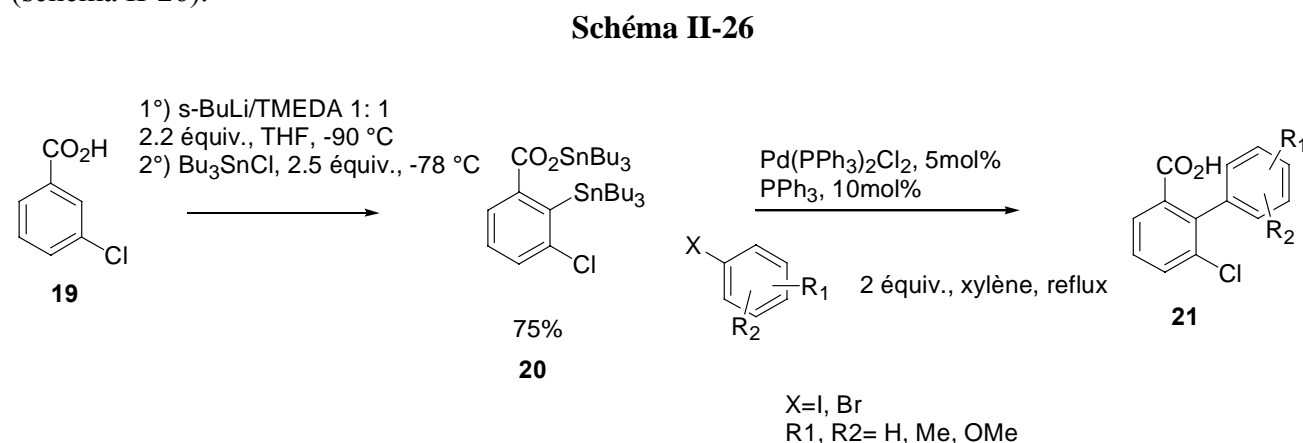
désilylation des molécules est complète après 2h de réaction (60 % de fluorén-9-one **3** récupérée). L'utilisation de 2.1 équivalents de base ne permet pas la cyclisation en fluorén-9-one. La désilylation des molécules ne s'effectue pas lors de l'étape d'hydrolyse par protodésilylation, mais s'effectue vraisemblablement *via* une déprotonation d'un méthyle puis élimination de SiMe₂CH₂ (schéma II-26).



La déprotonation de méthyles portés par des groupes triméthylsilyles liés à un cycle aromatique est déjà rapporté dans la littérature.⁷⁴

4.4 Synthèse de fluorén-9-ones polysubstituées par stratégie combinée d'*ortholithiation* – couplage de Stille – métallation en position C2'

Dans le cadre de travaux de DEA réalisés au laboratoire en 2002-2003, Jean-Baptiste Véron a étudié la synthèse d'acides 6-chloro-2-biphénylcarboxyliques substitués par *ortholithiation* combinée au couplage de Stille. Cette stratégie de synthèse utilise comme intermédiaire clé un dérivé stannylé formé à partir de l'acide 3-chlorobenzoïque **19** par *ortholithiation*. Ce dérivé stannylé est ensuite utilisé dans des réactions de couplages de Stille (schéma II-26).

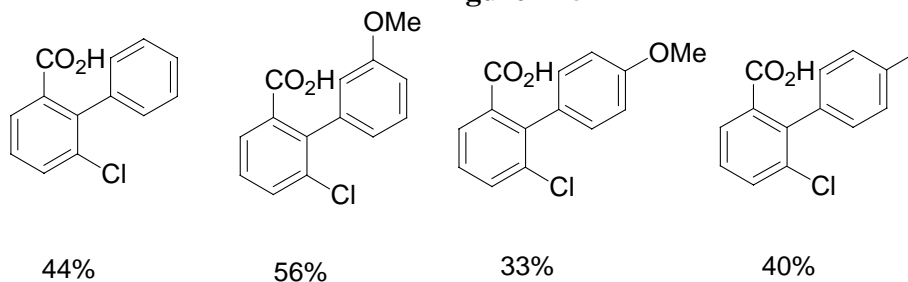


L'acide 3-chlorobenzoïque **19** donne en présence de 2.2 équivalents de *s*-BuLi/TMEDA (1 : 1) dans le THF à -78 °C (mode d'addition inverse) l'espèce 2-lithio-3-chlorobenzoate de lithium stable.⁷⁵ Cette espèce est piégée par 2.5 équivalents de chlorotributylétain *n*-Bu₃SnCl à -78 °C puis le mélange est remonté à température ambiante. L'évaporation des solvants et l'élimination de l'électrophile en excès par utilisation du four à boules conduit au 2-tributylstannyl-3-chlorobenzoate de tributylstannane **20** (75 %) très sensible à l'humidité. Ce dérivé stannylé est engagé dans des réactions de couplages de Stille en présence de 5 mol % de catalyseur Pd (PPh)₃Cl₂, de 10 mol % de triphénylphosphine, au reflux du xylène. Par cette stratégie, les acides suivants sont synthétisés (figure II-5):

⁷⁴ a) Wang, G. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424. b) Brough, P.A. ; Fisher, S. ; Zhao, B.-P.; Thomas, R.C.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2915. c) Mohri, S.-I.; Stefinovic, M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7072. d) Yoshida, J.-I. ; Itami, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2001**, *59*, 1086. e) Itami, K. ; Nokami, T. ; Ishimura, Y. ; Mitsudo, K. ; Kamei, T. ; Yoshida, J.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577. f) Itami, K. ; Mitsudo, K. ; Nishino, A.; Yoshida, J.I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* , 2645.

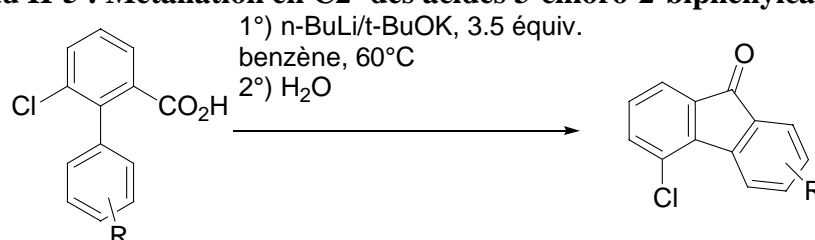
⁷⁵ Bennetau, B.; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, *10*, 1265.

Figure II-5



Dans ce travail, ces acides 3-chloro-2-biphénylcarboxyliques substitués sont cyclisés en fluorén-9-ones polysubstituées par métallation en position C2'. Les résultats de ces cyclisations sont présentés dans le tableau II-5.

Tableau II-5 : Métallation en C2' des acides 3-chloro-2-biphénylcarboxyliques



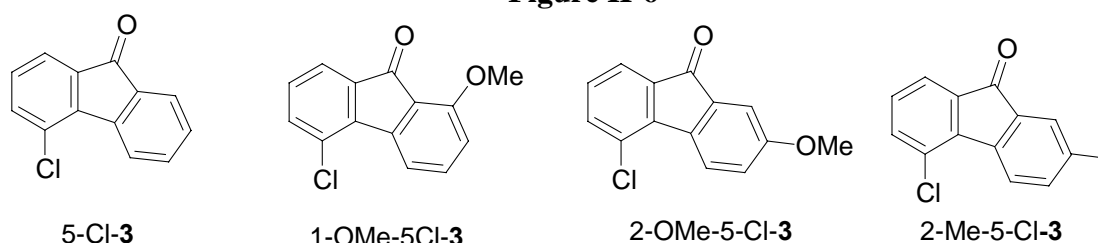
Entrée	acide	base	solvant	Rdt (%) ^b
1	6Cl-1	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (3.5 équiv., 60°C) ^a	benzène	39
2	3'OMe-6Cl-1	LiTMP (5 équiv., 0 à TA)	THF	60 ^c
3	4'OMe-6Cl-1	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (3.5 équiv., 60°C) ^a	benzène	42
4	4'Me-6Cl-1	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (3.5 équiv., 60°C) ^a	benzène	20

a- Pour *n*-BuLi/*t*-BuOK, ratio molaire 1 : 1.

b- Rendements en produits purifiés par colonne chromatographie.

c- Seul l'isomère 5-chloro-1-méthoxyfluorén-9-one est formé.

Figure II-6

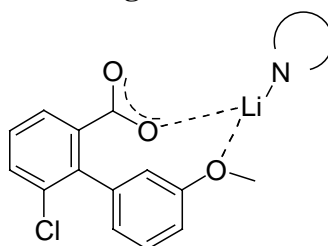


L'acide 6-chloro-2-biphénylcarboxylique 6Cl-1 donne la 5-chlorofluorén-9-one 5Cl-3 (39 %) en présence de la base *n*-BuLi/*t*-BuOK (3.5 équiv.) dans le benzène à 60°C pendant 3h, accompagnée de produits de dégradation provenant vraisemblablement de la réduction partielle du chlore en position 6 avec la base à 60°C (figure II-6).

L'acide 6-chloro-3'-méthoxy-2-biphénylcarboxylique 6Cl-3'OMe-1 donne la 1-méthoxy-5-chlorofluorén-9-one 1-OMe-5Cl-3 exclusivement (60 %) par réaction avec LiTMP (5 équiv.) dans le THF entre 0 °C et température ambiante pendant 12h puis hydrolyse du

milieu réactionnel. Cette fluorénone est issue de la déprotonation régiosélective du proton 2' acidifié inductivement par le groupe méthoxy voisin. La déprotonation régiospécifique de cette position illustre l'avantage que présente les cyclisations par métallation à distance de groupes directeurs de métallation par rapport aux acylations de Friedel Crafts faiblement régiosélectives.⁷⁶ Pour cet acide, la base LiTMP est suffisamment forte pour réaliser la déprotonation sur le cycle adjacent. Les déprotonations à distance de groupes directeurs de métallation sont dirigées par l'acidité relative des protons présents sur le cycle adjacent et sont d'autant plus faciles que les protons de ce cycle sont acides (en *ortho* de OMe, figure II-7).

Figure II-7



6Cl-3'OMe-1

Les réactions des acides 6-chloro-4'-méthyl 6Cl-4'Me-1 et 6-chloro-4'-méthoxy-2-biphénylcarboxyliques 6Cl-4'OMe-1 avec *n*-BuLi/*t*-BuOK (3.5 équiv.) à 60 °C dans le benzène conduisent aux 2-méthyl-5-chlorofluorén-9-one 2Me-5Cl-3 et 2-méthoxy-5-chlorofluorén-9-one 2OMe-5Cl-3 avec des rendements de 20 % et 42 % respectivement, accompagnés de produits de dégradations. Ces produits de dégradations proviennent vraisemblablement de la non compatibilité de liaisons C-Cl avec la base LiCKOR à 60 °C. LiCKOR est aussi capable de déprotoner les protons benzyliques.⁷⁷

4.5 Evaluation de la capacité *orthodirectrice* de la fonction *gem*-dialcoolate de dilithium : tentatives d'*ortholithiation* du *gem*-dialcoolate de dilithium 23 précurseur de benzophénone

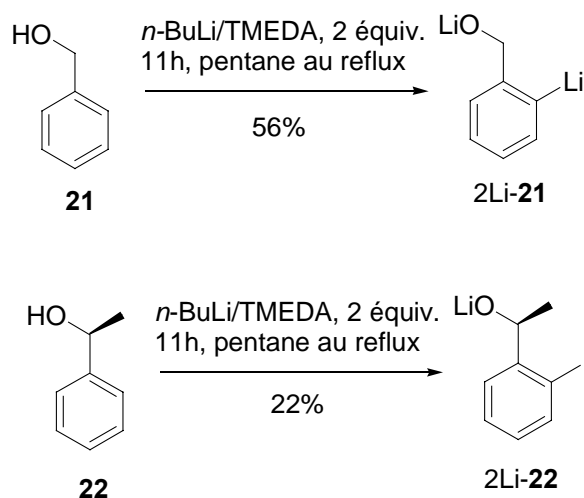
Le groupe C(OLi) possède un pouvoir *orthodirecteur* de déprotonation de cycles aromatiques. En 1980, Seebach décrit par exemple l'*ortholithiation* du phénylméthanol 21 par deux équivalents du complexe *n*-BuLi/TMEDA au reflux du pentane pendant 11 h (schéma II-28).⁷⁸

⁷⁶ Olah, G.A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Wiley Interscience : New York, 1964; Vol.3. Voir aussi Leber, J.D.; Elliott, J.D. *Tetrahedron Lett.* 1989 ; 30 ; 6849.

⁷⁷ LiCKOR déprotonne les protons benzyliques : référence 63b. et M. Schlosser, *Modern Synthetic Methods* Ed. R. Sheffold Vol. 6 1992, 227.

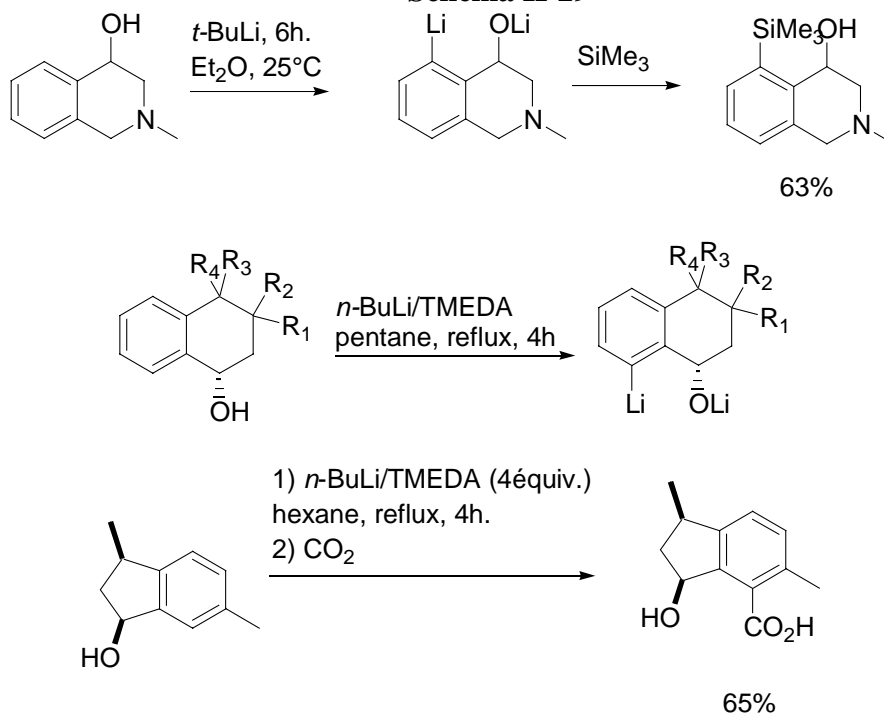
⁷⁸ Meyer, N. ; Seebach, D. *Chem. Ber.* 1980, 113, 1304.

Schéma II-28



Le groupe directeur C(OLi) est peu utilisé, car il conduit à des rendements d'*ortholithiation* moyens (schéma II-29).^{79,80}

Schéma II-29



Par ailleurs, la fonction α -aminoalcoolate est un groupement directeur d'*ortholithiation* connu de systèmes aromatiques. Ce groupe est faiblement *orthodirecteur* et déprotonne les positions du cycle aromatique relativement acides.^{56c}

Nous avons étudié le pouvoir directeur de métallation de la fonction *gem*-dialcoolate de dilithium C(OLi)₂ en recherchant les conditions d'*ortholithiation* du *gem*-dialcoolate Li₂-**23** précurseur de la benzophénone dans différents solvants. La synthèse du *gem*-dialcoolate Li₂-**23** précurseur de la benzophénone se fait par réaction de l'acide benzoïque avec le

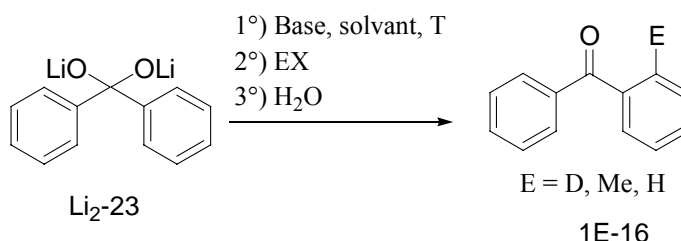
⁷⁹ Schlosser, M. ; Simig, G. ; Geneste, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9023.

⁸⁰ Overman, L.E. ; Ricca, D.J. ; Tran, V.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12031.

phényllithium (2.5 équiv) dans le solvant donné pendant 24 h à TA.^{65b, 81} Le *gem*-dialcoolate est ensuite mis à T puis la base est ajoutée au milieu réactionnel. Après t à T, le mélange est piégé avec MeI ou D₂O.

Dans le THF, les résultats des expériences sont présentés dans le tableau II-6.

Tableau II-6 : réaction du *gem*-dialcoolate Li₂-23 avec différentes bases lithiées dans le THF.



Entrée	Base	T (°C)	EX	Benzophénone isolée (%)
1	<i>n</i> -BuLi/TMEDA (2 éq)	-78 à 0	D ₂ O	61 (94 <i>d</i> ₀ , 6 <i>d</i> ₁) ^a
2	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2 éq)	-78 à 0	D ₂ O	67 (98 <i>d</i> ₀ , 2 <i>d</i> ₁) ^a
3	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (2 éq)	-78 à 0	D ₂ O	69 (92 <i>d</i> ₀ , 8 <i>d</i> ₁) ^a
4	<i>s</i> -BuLi (2 éq)	-78 à 0	MeI	43
5	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (2 éq)	-78 à 0	MeI	71
6	<i>n</i> -BuLi (1.5 éq)	-50	MeI	65
7	<i>s</i> -BuLi (1.5 éq)	-50	MeI	40
8	<i>n</i> -BuLi/TMEDA (1.5 éq)	-50	MeI	50
9	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (1.5 éq)	-50	MeI	47
10	<i>t</i> -BuLi (1.5 éq)	-50	MeI	32
11	<i>n</i> -BuLi (1 éq)	TA, 12h	MeI	33
12	<i>n</i> -BuLi/TMEDA (1 éq)	TA, 12h	MeI	25
13	<i>s</i> -BuLi (1 éq)	TA, 12h	MeI	39
14	<i>s</i> -BuLi/TMEDA (1 éq)	TA, 12h	MeI	20
15	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (1 éq)	TA, 12h	MeI	22

a- Les dosages isotopiques sont effectués par spectrométrie de masse haute résolution au CRMPO. La température d'introduction de l'échantillon est de 35 °C. Le dosage isotopique est effectué à 70 eV sur l'ion moléculaire avec une perte d'hydrogène de 15 % (valeur calculée sur la base de la benzophénone non deutériée).

La réaction du *gem*-dialcoolate Li₂-23 avec des bases fortes entre -78 °C et 0 °C puis le piégeage du milieu réactionnel avec D₂O conduit à la benzophénone deutériée avec de faibles rendements (entrée 3, tableau II-6, 6 %). La réaction du *gem*-dialcoolate Li₂-23 avec des bases fortes à -50 °C puis le piégeage du milieu réactionnel avec MeI conduit à la benzophénone non substituée 16 uniquement avec des rendements moyens. Les réactions du *gem*-dialcoolate Li₂-23 avec des bases fortes à TA puis le piégeage du mélange avec MeI donnent la benzophénone non substituée 16 avec de faibles rendements, accompagnés de produits de dégradation.

Dans l'heptane, le *gem*-dialcoolate Li₂-23 est mis en réaction avec des bases fortes au reflux pendant 5h puis le mélange est piégé avec MeI. Après traitement du milieu réactionnel, la benzophénone non méthylée 16 est isolée uniquement (tableau II-7).

⁸¹ Levine, R. ; Karten, M.J. ; Kadunce, W.M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1770 et références citées.

Tableau II-7 : réaction du *gem*-dialcoolate **23 avec différentes bases lithiées dans l'heptane**

Entrée	Base	T (°C)	EX	Benzophénone 16 isolée (%)
1	<i>n</i> -BuLi	Reflux	MeI	49
2	<i>s</i> -BuLi	Reflux	MeI	41
3	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	Reflux	MeI	49
4	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	Reflux	MeI	40

Nous n'avons pas trouvé de conditions optimales d'*ortholithiations* du système *gem*-dialcoolate de dilithium Li₂-**23**.

4.6 Conclusion

Une nouvelle méthode de synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées **1E-3** a été mise au point par application de la stratégie nouvelle métallation en position C2'- cyclisation nucléophile – *orthométallation* – substitution à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1**. Cette stratégie nous a permis de mettre en évidence l'existence d'un nouveau groupe directeur de métallation dichargé *gem*-dialcoolate de métal. Cette méthode permet l'accès aux fluorén-9-ones 1-substituées **1E-3** avec des rendements moyens en fonction des électrophiles utilisés. La synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées **1E-3** est aussi réalisée par utilisation de la stratégie *ortholithiation* – substitution – métallation en position C2' à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1**. Enfin, l'utilisation d'une stratégie combinant le couplage de Stille aux réactions d'*ortholithiation* et de métallation en position C2' permet la synthèse de fluorén-9-ones polysubstituées.

La base LiCKOR est très basique et peu nucléophile. Cette base permet la déprotonation de la position C2' des acides 2-biphénylcarboxyliques dans le THF ou le benzène entre 20 et 60 °C. Cependant, l'utilisation de la base LiCKOR dans de telles conditions ne permet pas de cycliser des molécules halogénées avec de hauts rendements, car cette base est peu sélective dans les conditions de réaction. Dès que le proton en position 2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** est suffisamment acide (activé inductivement par des substituants tels que OMe), l'utilisation de bases plus sélectives et moins basiques (LiTMP) rend possible la cyclisation d'acides fonctionnalisés en fluorénones polysubstituées.

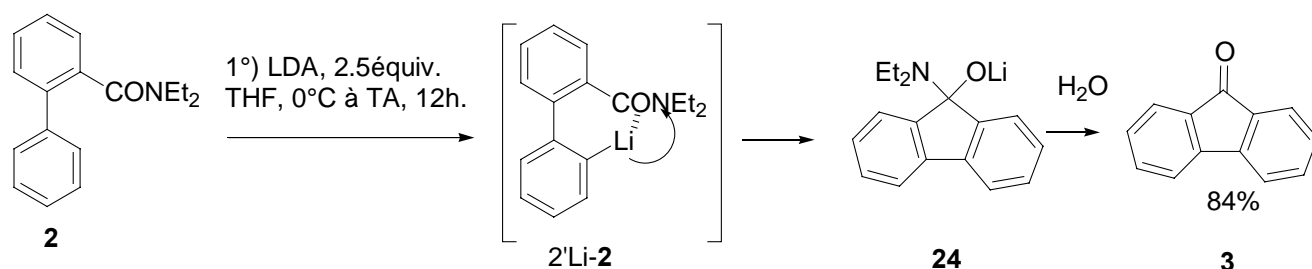
5. Etude du mécanisme de métallation en position C2' – cyclisation nucléophile du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA

5.1 Introduction

Snieckus décrit la cyclisation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3** (84 %) dans les conditions {LDA (2.5 équiv.), THF, 0 °C à TA, 12h puis H₂O}.² Snieckus explique que la formation de fluorén-9-one **3** avec un bon rendement montre la déprotonation régiosélective¹ et stoechiométrique du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en position C2'. L'intermédiaire 2'-lithio-*N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 2'Li-**2** serait formé dans une première étape et serait stabilisé par chélation du lithium avec l'oxygène de la fonction amide. Lors d'une seconde étape, l'anion 2'Li-**2** cycliserait par addition nucléophile

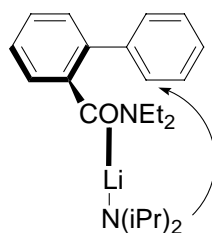
intramoléculaire sur la fonction amide pour donner après hydrolyse la fluorén-9-one **3** (schéma II-30). Les deux étapes seraient indépendantes l'une de l'autre.⁸²

Schéma II-30



La régiosélectivité de la déprotonation en position C2' est attribuée à un effet CIPE¹,^{83,2} bien que probablement assistée par d'autres facteurs.⁸⁴ LDA complexerait la fonction amide à 0 °C dans un premier temps, puis dans le complexe formé, LDA serait capable d'identifier les protons faiblement acides de la molécule et déprotonerait la position 2' régiosélectivement à cause de facteurs entropiques (effet de proximité) (figure II-8). Cette explication est reprise par la suite dans toutes les publications du groupe traitant des métallations à distance.

Figure II-8



Pour les raisons exprimées en introduction de ce chapitre, l'effet CIPE ne nous semble pas être une explication suffisante pour justifier le cours de la réaction. Le mécanisme de la cyclisation du *N,N*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3** en présence de LDA n'a jamais été étudié. Cette réaction présente de fortes similitudes avec la cyclisation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** en fluorén-9-one **3** en présence de base LiCKOR. Pour ces raisons, nous étudions dans cette partie le mécanisme de la cyclisation du *N,N*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3** en présence de LDA.

5.2 Etude de la stabilité des intermédiaires présents

Nous faisons réagir le *N,N*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** avec 3 équivalents de LDA (0.5 équivalents de plus que Snieckus) dans le THF entre 0 °C et température ambiante pendant 12h. L'hydrolyse du milieu réactionnel donne la fluorén-9-one **3** (93 %). Un intermédiaire de réaction est vraisemblablement l'anion 2'Li-**2** qui cyclise pour donner le squelette carboné de la fluorén-9-one.

Dans le but de mettre en évidence la présence de l'intermédiaire 2'Li-**2** dans le milieu réactionnel, Snieckus tente sans succès le piégeage des espèces organométalliques présentes avant hydrolyse lors de la réaction entre l'amide **2** et LDA dans le THF à -78 °C avec MeI et TMSiCl.² Nous reproduisons les mêmes essais et nous récupérons quantitativement le produit

⁸² Dans le cas où l'étape de cyclisation nucléophile intramoléculaire ne s'effectue pas, Snieckus affirme qu'il doit être possible de piéger l'anion 2'Li formé stoechiométriquement avec des électrophiles : référence 74c, note 25.

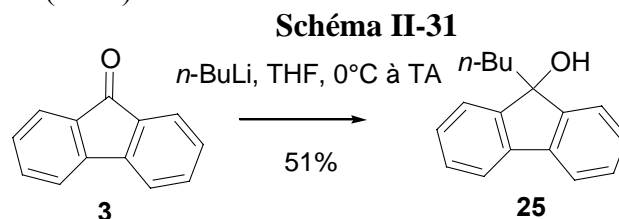
⁸³ Chauder, B. ; Green, L.; Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71 (8), 1521.

⁸⁴ Larkin, A.; Snieckus, V. *fmc lithium link*, **Winter 2000**

de départ **2**. La déprotonation de la position 2' de l'amide **2** par LDA ne s'effectue pas à -78 °C, ou s'effectue à l'état de traces, et l'addition nucléophile intramoléculaire de l'anion formé en position C2' sur la fonction amide n'est pas observée (inhibée à basse température).

La réaction du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** avec 3 équivalents de LDA à 0 °C dans le THF pendant 12h puis le piégeage du milieu réactionnel à 0 °C par MeI ou TMSiCl donne la fluorén-9-one non substituée **3** exclusivement (90 %)(Snieckus utilise 2.5 équivalents de LDA). Il n'est pas possible de piéger l'intermédiaire 2'Li-**2** par des électrophiles externes dans ces conditions de réaction. La déprotonation de la position 2' de l'amide **2** est vraisemblablement l'étape lente de la réaction, tandis que l'anion 2'Li-**2** cyclise instantanément et de manière irréversible dès sa formation en intermédiaire α -aminoalcoolate tétrahédrique **24**. L'étude de la stabilité de l'espèce 2'-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium 2'Li-**1** en fonction de la température présentée au paragraphe 3.3. offre un argument en faveur de cette observation.

Afin d'étudier la stabilité de l'intermédiaire α -aminoalcoolate **24** formé lors de l'addition nucléophile de l'anion 2'Li-**2** sur la fonction amide, le *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** est mis en réaction avec 3 équivalents de LDA entre 0 °C et TA dans le THF pendant 12h, puis *n*-BuLi (2.5 équivalents)⁸⁵ est ajouté au milieu réactionnel à -20 °C (schéma II-31). Le mélange est ensuite remonté à température ambiante pendant 2h avant d'être piégé par MeI. La fluorén-9-one **3** est obtenue avec un rendement de 93 %. Cette expérience montre que l'espèce stable dans le milieu réactionnel avant hydrolyse est l'intermédiaire tétrahédrique α -aminoalcoolate **24**. En effet, aucune trace de 9-butyl-9*H*-fluorén-9-ol **25** n'est détectée par RMN ¹H. Or, dans les conditions {*n*-BuLi (1.1 équiv), 0°C à TA, THF, 1h}, *n*-BuLi additionne la fonction carbonyle de la fluorén-9-one **3** donner le 9-butyl-9*H*-fluorén-9-ol **25** (51 %).

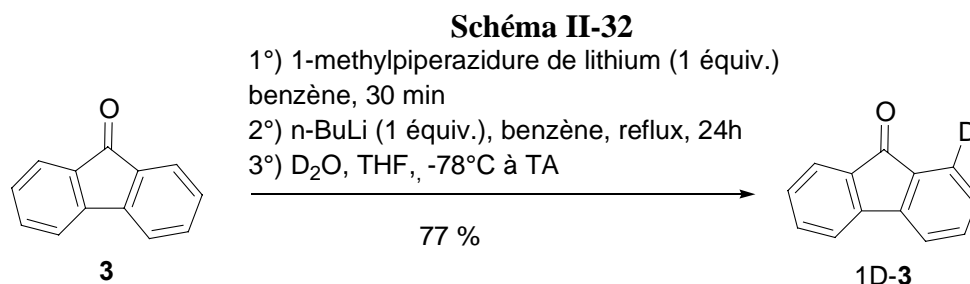


Dans la littérature, la synthèse de fluorén-9-one 1-substituée par un groupe borate à partir de la fluorén-9-one est décrite (schéma II-32). La fluorén-9-one **3** réagit dans un premier temps avec le *N*-méthylpipérazidure de lithium (1 équiv) dans le benzène à température ambiante pendant 30 minutes pour former un α -aminoalcoolate (groupe directeur de métallation). Ce dernier réagit avec *n*-BuLi (1 équiv.) dans le benzène au reflux pendant 24 h, puis le tributylborate (5 équiv.) est ajouté à -78 °C dans le THF et la température est amenée à TA pendant la nuit.^{56a} En fin de réaction, la fluorén-9-one 1-substituée par un groupe borate est obtenue avec un bon rendement (74 %). Le tributylborate réagit très lentement avec les amidures de lithium encombrés à basse température (-78 °C).⁸⁶ La formation stoechiométrique de l' α -aminoalcoolate de la 1-lithio-fluorén-9-one n'est pas clairement démontrée en raison de la compatibilité de l'électrophile utilisé avec les amidures de lithium. Nous reprenons les conditions expérimentales décrites pour cette réaction et piégeons le milieu réactionnel avec D₂O. Nous obtenons la 1-deutérofluorén-9-one 1D-**3**(77 %). Ce résultat montre à la fois l'*ortholithiation* de l' α -aminoalcoolate de la fluorén-9-one **3**

⁸⁵ L'utilisation de 2.5 équivalents est nécessaire pour éviter l'effet du proton caché (HDA issu de la déprotonation de l'amide 13 en position 2' par LDA est une source de protons) : a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624 section 4.1 et références citées. b) *Chim. Acta.* **1985**, *68*, 155. c) Seebach, D. ; Laube, T.; Dunitz, J.D. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 1373.

⁸⁶ a) Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155. b) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054.

et la stabilité de l' α -aminoalcoolate de la fluorén-9-one **3** au reflux du benzène pendant des heures.



En résumé, au cours de la réaction du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** avec 3 équivalents de base LDA dans le THF entre 0 °C et TA, l'intermédiaire 2'Li-**2** est formé. Cet intermédiaire est instable et cyclise dès sa formation en espèce tétrahédrique α -aminoalcoolate **24**. La cyclisation de 2'Li-**2** en α -aminoalcoolate **24** est une étape rapide et irréversible. L' α -aminoalcoolate est stable à température ambiante dans le THF et donne la fluorén-9-one **3** seulement lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel.

5.3 Mécanisme de cyclisation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA

5.3.1. Introduction

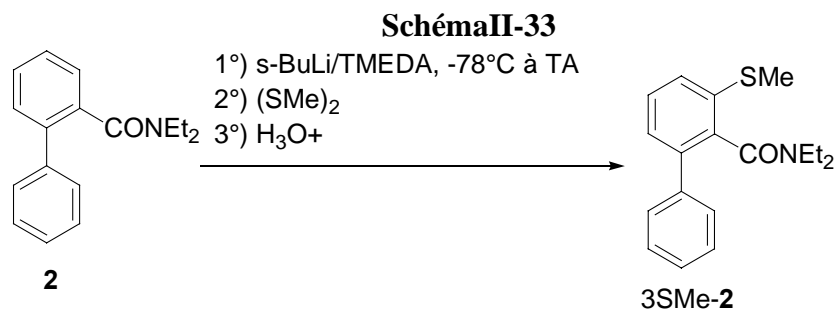
Dans la partie qui suit, l'étude du mécanisme de la cyclisation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3** en présence de LDA est effectuée. Dans un premier temps, nous montrons que l'effet CIPE ne permet pas à lui seul d'expliquer la déprotonation de la position 2' de l'amide. Dans un second temps, des expériences de marquage isotopique sont décrites. Ces expériences permettent de comprendre plus finement le mécanisme de cyclisation anionique du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3**.

5.3.2. Stabilité de l'intermédiaire 3Li-**13** à température ambiante

Nous décidons d'examiner la stabilité de l'anion 3Li-**2** en fonction de la température pour déterminer s'il existe un équilibre entre les formes 3Li-**2** et 2'Li-**2**.

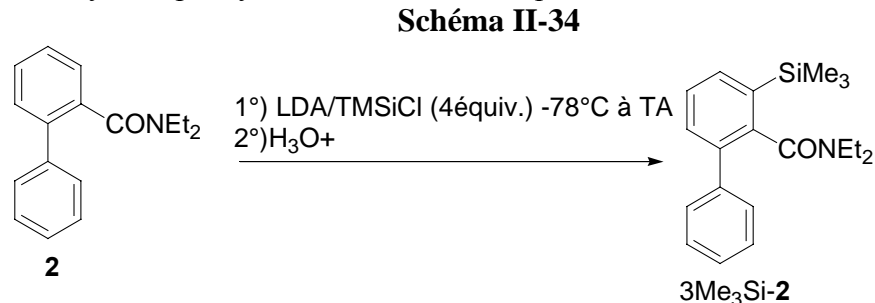
Dans la littérature, l'anion 3Li-**2** est formé à -78 °C à partir de 3H-**2** dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA, -78 °C, THF, 2h}.⁸⁷ Cet anion est stable à -78 °C et il peut être piégé par différents électrophiles à cette température. Au laboratoire, les mêmes conditions expérimentales sont utilisées pour réaliser la synthèse de l'anion 3Li-**2** à -78 °C puis la température du mélange est ramenée à température ambiante (3h.). Le milieu réactionnel est ensuite piégé à TA par addition de diméthylsulfure. Le 3-méthylsulfényl-*N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 3MeS-**2** est obtenu avec un rendement de 81 % après traitement de la réaction, et la fluorén-9-one **3** n'est pas isolée (schéma II-33). Cette expérience montre que l'anion 3Li-**2** est stable à température ambiante ; il ne subit pas d'autocondensation, et ne se transforme pas en espèce 2'Li-**2** par réaction intermoléculaire comme il est déjà observé dans le cas des sulfonates.⁵⁵ *Il n'existe pas d'équilibre direct entre les formes 3Li-**2** et 2'Li-**2**.*

⁸⁷ Ortholithiation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA, THF, -78 °C} : Sharp, M.J.; Cheng, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (43), 5093.



5.3.3. Mise en évidence de la position cinétiquement la plus acide du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide

La réaction de l'amide 3H-2 avec le système basique LDA/TMSiCl (4 équiv.) (technique de piégeage *in situ*)^{88, 86a, 89, 90} à -78 °C dans le THF pendant 30 min. suivie de la remontée à température ambiante du mélange puis de l'hydrolyse du milieu réactionnel à TA conduit à la formation régiosélective du 3-triméthylsilyl-*N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 3 Me₃Si-2 avec un rendement de 65 % (schéma II-34). Rappelons que la réaction de l'amide 2 avec LDA à -78 °C puis le piégeage externe de la réaction à -78 °C avec MeI ou TMSiCl donne seulement le produit de départ. A -78 °C, LDA déprotone donc la position 3 de 3H-2 à l'état de traces, et un déplacement des équilibres de déprotonation permis par la technique de piégeage *in situ* conduit à l'obtention du produit 3-Me₃Si-2. LDA métalle la position 3 de l'amide 2 régiosélectivement dans les conditions de réaction. La régiosélectivité de cette déprotonation est vraisemblablement due à un effet CIPE. La position cinétiquement la plus acide du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 2 est la position 3.



La réaction suivante apporte une information intéressante. La réaction de 3H-2 avec LDA (3 équiv.) entre -78 °C et température ambiante (notre travail) puis le piégeage du milieu réactionnel par différents électrophiles (MeI, TMSiCl, D₂O) conduit à la fluorén-9-one non substituée 3 uniquement (90 %). La fluorén-9-one 3 est issue de l'espèce 2'Li-2. La formation de 2'Li-2 ne peut provenir que de la déprotonation de 2 par LDA en position 2'. En effet, nous avons montré au paragraphe 5.3.2. qu'il n'existe pas d'équilibre direct entre les

⁸⁸ Avec la technique de piégeage *in situ*, lorsque la déprotonation est incomplète au moment de l'addition de l'électrophile au milieu réactionnel, la réaction de la molécule métallée avec l'électrophile est plus rapide que la réaction de l'agent métallant avec l'électrophile. L'équilibre est déplacé vers la formation exclusive l'arylsilane : Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1919.

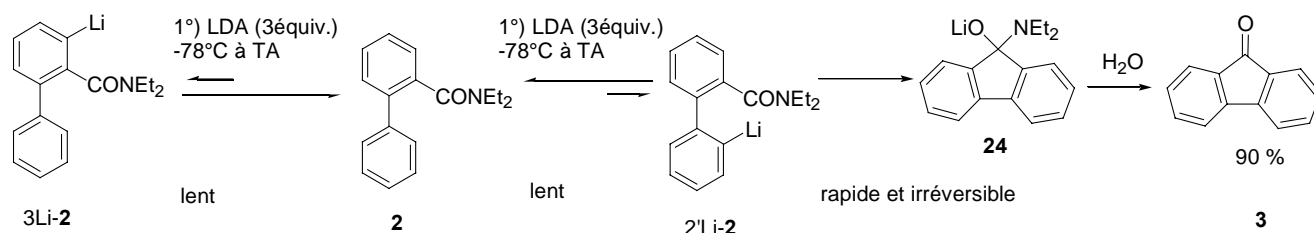
⁸⁹ (a) Marsais, F. ; Laperdrix, B. ; Gungör, T. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Res., Miniprint* **1982**, 2863.

(b) Lipschutz, B.H. ; Wood, M.R. ; Lindsley, C.W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4385.

⁹⁰ Diméthylchlorosilane, triméthyl et triisopropylborates, hexafluorocétone peuvent aussi être utilisés en piégeage *in situ* avec LiTMP : référence 86. Le diméthylsulfate et *n*-BuLi sont compatibles à -78 °C dans le THF : a) Nwokogu, G.C. ; Hart, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5725. TMSiCl est compatible à -78 °C avec *t*-BuLi et *n*-BuLi : (b) Schlosser, M. ; Guio, L. ; Leroux, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3822.

espèces 3Li-2 et 2'-Li-2. Bien que la position cinétiquement la plus acide de **2** soit la position 3, LDA déprotonate la position C2 'dans les conditions utilisées. La déprotonation de **2** en position 2' est permise grâce à l'existence d'une étape rapide et irréversible d'addition nucléophile intramoléculaire déplaçant les équilibres de déprotonation vers la formation de fluorén-9-one **3**. La fluorén-9-one **3** n'est pas obtenue à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$: soit LDA ne déprotonate pas la position C2' de l'amide à cette température, soit l'addition nucléophile intramoléculaire de l'anion en C2' sur la fonction amide est inhibée à basse température, ce qui ne permet pas le déplacement des équilibres de déprotonation du mélange (schéma II-35).

Schéma II-35



5.3.4. Etude du mécanisme de métallation en C2' par expériences de deutériolyse

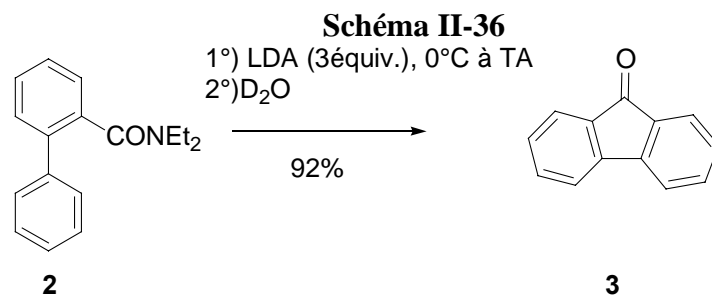
Des expériences de marquage isotopique sont réalisées pour comprendre plus finement le mécanisme de métallation en position C2' – cyclisation nucléophile du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3** en présence de LDA. Ces expériences sont présentées ci-dessous.

Tableau II-8 : Expériences de marquage isotopique. Métallation en C2' du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2 en fluorén-9-one **3** en présence de LDA**

Entrée	Amide	Conditions	% (1D-3 : 1H-3)
1	3H-2	1°) LDA (3 équiv.), THF, 0 °C à TA, 12h 2°) D ₂ O	92 (0 : 100)
2	3D-2	1°) LDA (3 équiv.), THF, 0 °C à TA, 12h 2°) H ₂ O	83 (21 : 77)
3	3H-2	1°) LDA (3 équiv.), THF, 0 °C à TA, 12h 2°) <i>n</i> -BuLi (2.5 équiv.), THF, -20 °C à TA, 2h. 3°) MeI	93

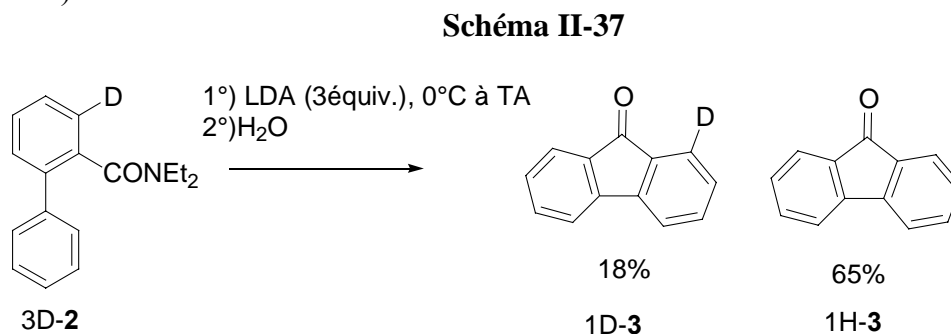
5.3.4.1. Métallation de l'amide 3H-2/ piégeage par D₂O

La réaction du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 3H-2 avec 3 équivalents de LDA dans le THF entre 0 °C et TA pendant 12h puis l'hydrolyse du milieu réactionnel par D₂O conduit à la formation de fluorén-9-one non deutériée 1H-3 avec un rendement de 92 % (tableau II-8, entrée 1). Cette expérience montre l'absence des espèces 3Li-2 et 1H-8Li-24 dans le milieu réactionnel avant hydrolyse (schéma II-36).



5.3.4.2. Métallation de l'acide 3D-2/ piégeage par H₂O

La réaction du 3-deutério-*N,N*'-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 3D-2^{91,92} avec 3 équivalents de LDA dans le THF entre 0 °C et TA pendant 12h puis l'hydrolyse du milieu réactionnel par H₂O conduit à la formation des fluorénones deutériée et non deutériée 1D-3 et 1H-3 avec des rendements de 18 et 65 % respectivement (tableau II-8, entrée 2).⁹³ (distribution isotopique déterminée par dosage de spectrométrie de masse au CRMPO) (schéma II-37).



La fluorénone 1D-3 provient de l'hydrolyse de l' α -aminoalcoolate 1D-24, lui-même issu de la cyclisation irréversible de 3D-2'Li-2. La fluorén-9-one non deutériée 1H-3 ne provient pas de l'espèce 1H-8Li-24 : en effet, il est montré entrée 1 que l'espèce 1H-8Li-24 ne se forme pas dans les conditions de réaction. Par ailleurs, cet intermédiaire 1H-8Li-24 semble difficile à former. En effet, bien que le groupe α -aminoalcoolate soit connu pour ses propriétés *orthodirectrices* dans les déprotonations de systèmes aromatiques,^{56c} la réaction de 1H-24 (formée par cyclisation de l'amide 3H-2 avec LDA entre 0 °C et TA dans le THF) avec *n*-BuLi (2.5 équivalents) entre -20 °C et TA pendant 2h puis le piégeage du milieu réactionnel par MeI donne la fluorén-9-one non substituée 3 exclusivement (93 %, entrée 3). En conséquence, la fluorén-9-one 1H-3 ne peut provenir que de l'hydrolyse de l' α -aminoalcoolate 1H-24, lui-même issu de la cyclisation irréversible de 3H-2'Li-2. 3H-2 provient de la déprotonation de 3D-2 en 3Li-2 puis la reprotonation de 3Li-2 en 3H-2. Cette dernière transformation est expliquée dans le paragraphe suivant.

⁹¹ Cet amide est obtenu à partir de l'acide deutérié 3D-1 selon un mode opératoire standard de la littérature (68 %) : Girard, G.; Tranchand, I.; Niors, P. A.; Hercovivi, J. *Synlett* **2000**, 11, 1577.

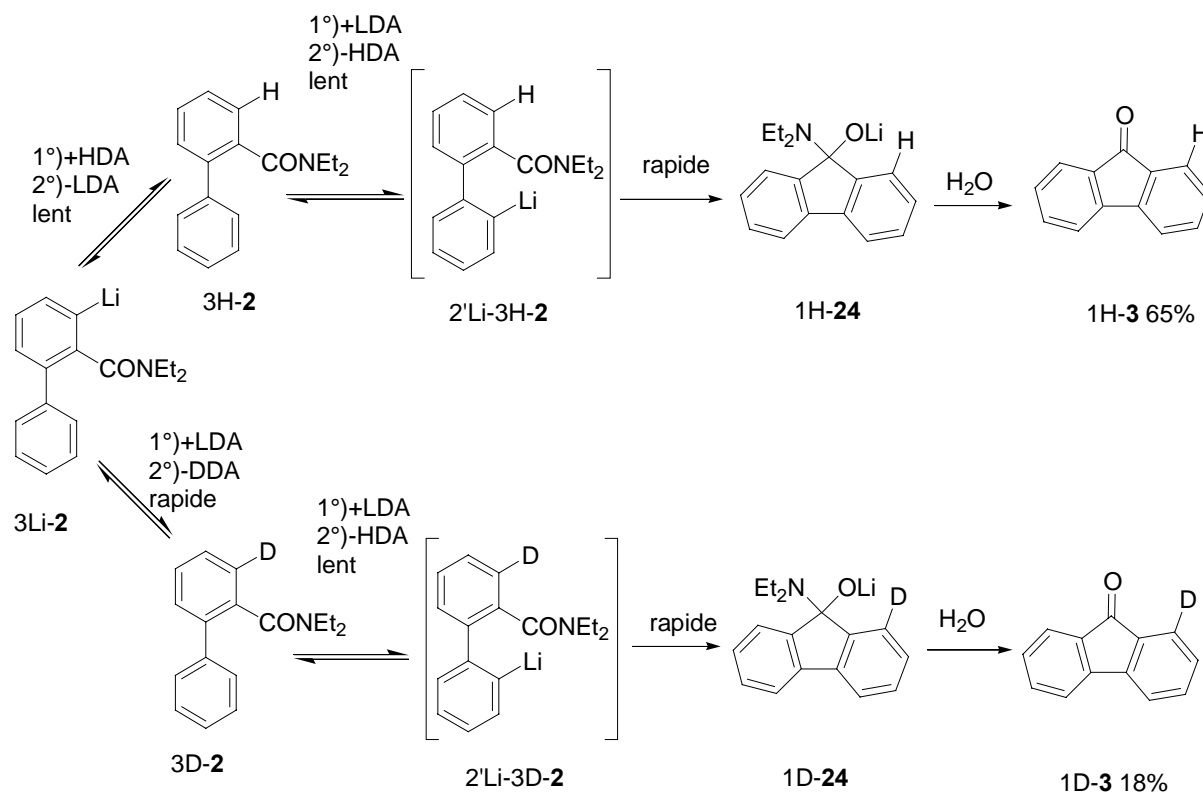
⁹² Mode opératoire : l'amide deutérié 3D-2 (516 mg, 2.03 mmol) est dissous dans le THF (20 mL) à 0 °C puis LDA (6.08 mmol, 3 équiv.) dans le THF (5 mL) est ajouté lentement. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 12 h puis de l'eau (20 mL) est ajouté et le pH est ajusté à 2 par HCl 1M. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 \times 30 mL). La phase organique est séchée, concentrée et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 90 : 10).

⁹³ Pureté isotopique de la fluorén-9-one 3 déterminée par SM (CRMPO) : $d_0 = 77.5\%$, $d_1 = 21.4\%$, $d_2 = 1.4\%$. Le 3-deutério-2-biphénylcarboxamide 3D-2 est issu de la protection de l'acide 3-deutério-2-biphénylcarboxylique 3D-1, dont la pureté isotopique est déterminée par dosage isotopique au CRMPO, Université Rennes 1. Acide de départ : 3D-1 : 3H-1 98.8 : 0.2.

5.3.5. Mécanisme de métallation en position C2' – cyclisation nucléophile du 2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3**. Bilan

Les résultats de notre étude méthodologique permettent de proposer un mécanisme nouveau pour expliquer la cyclisation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3** en présence de LDA (schéma II-38).

Schéma II-38



Les déprotonations utilisant des amidures de lithium sont des réactions équilibrées entre les espèces protonées et les espèces anioniques. A 0 °C, LDA déprotonne non régiosélectivement les positions 3 et 2' de l'amide **3D-2**. Ces déprotonations s'effectuent à l'état de traces (il n'est pas possible de piéger d'espèces anioniques lors de la réaction de **2** avec LDA à -78 °C par piégeage externe). La déprotonation de la position 3 est favorisée cinétiquement (l'expérience de piégeage *in situ* permet de l'affirmer) tandis que **l'existence d'une étape rapide et irréversible de cyclisation nucléophile permet de déplacer les équilibres de déprotonation en faveur de la formation l'espèce 2'Li-2 puis de 24.**⁹⁴ La fonction amide se comporte comme un électrophile interne à la molécule et opère un piégeage *in situ* de l'anion 2'Li-2 dès sa formation.

La déprotonation de la position 2' de **3D-2** entraîne la formation de HDA source de protons et de l'espèce 2'Li-3D-2 très instable. 2'Li-3D-2 cyclise rapidement et irréversiblement en aminoalcoolate **1D-24**. L'aminoalcoolate **1D-24** est stable dans le milieu réactionnel et reste latent dans le milieu réactionnel pour donner **1D-3** lors de l'hydrolyse.

La déprotonation de la position 3 de **3D-2** entraîne la formation de DDA et de l'anion **3Li-2**. Cet anion est stable à température ambiante et ne s'isomérise pas en espèce 2'Li-2. L'anion **3Li-2** est en équilibre avec les formes **3D-2** et **3H-2** par reprotonations en utilisant les

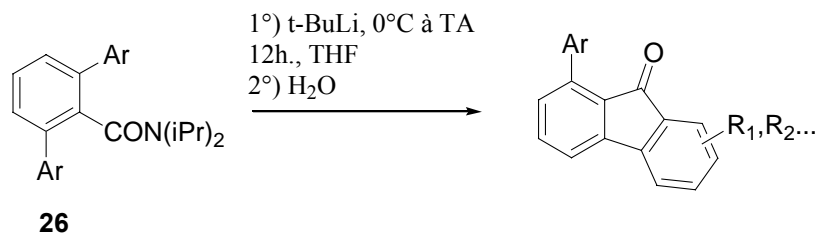
⁹⁴ Espenson, J. H. In *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*, 2nd Ed, McGraw-Hill Series in Advanced Chemistry 1995

sources de protons et de deutérium HDA (issu de la déprotonation de la position 2') et DDA (issu de la déprotonation de la position 3) présentes dans le milieu réactionnel⁹⁵. L'existence d'une étape rapide et irréversible sur le chemin réactionnel déplace les équilibres entre 3Li-2 et les formes 3H-2 et 3D-2 vers la reprotonation en 3H-2 et 3D-2. La métallation de 3H-2 en position 2' conduit à la formation de HDA et de 2'Li-3H-2 qui cyclise rapidement et irréversiblement vers l'aminoalcoolate 1H-24 stable jusqu'à hydrolyse.

La distribution isotopique des produits issus de la cyclisation montre la formation préférentielle de fluorén-9-one non deutériée 1H-3 (65 %) (fluorén-9-one deutériée 1D-3 : 28 %). La déprotonation de la position 3 de l'amide 3D-2 est donc grandement favorisée par rapport à la position 2'. Lorsque 3Li-2 est formé, cet anion réagit plus vite avec HDA que avec DDA à cause d'un effet isotopique du deutérium. Cela conduit à la distribution isotopique observée.

Snieckus décrit aussi la métallation en C2' de 3-aryl-*N,N'*-diéthyl-2-arylcaboxamides **26** par la base *t*-BuLi (schéma II-39). Snieckus réserve l'utilisation de la base *t*-BuLi aux amides 3-substitués par des groupes aryles.² Les déprotonations utilisant des bases alkylolithiées sont irréversibles.

Schéma II-39



Les positions 2' sont les seules positions faiblement acides présentes sur les amides 3-substitués par des groupes aryles **26** ; il n'y a plus de protons en position 3 (protons dont la déprotonation serait favorisée par effet CIPE). Pour réaliser la métallation en C2' de 3-aryl-2-biphénylcarboxamides **26**, il suffit de choisir une base de faible nucléophile pour éviter l'addition sur la fonction amide, et suffisamment forte pour déprotoner les positions à distance de l'amide peu acides. L'existence d'un complexe entre *t*-BuLi (base alkylolithiée) et la fonction amide est possible – la base utilisée est un alkylolithien – mais il n'est pas certain que l'effet CIPE joue un rôle fondamental pour expliquer la métallation en C2' de ces molécules.

5.4 Tentatives d'ortholithiation de l'intermédiaire α -aminoalcoolate

Nous avons développé précédemment une stratégie de métallation en position C2' – cyclisation nucléophile – orthométallation – substitution à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** pour former des fluorén-9-ones 1-substituées 1E-3. Cette stratégie utilise le groupe *gem*-dialcoolate C(OM)₂ (M=Li, K) comme groupe *orthodirecteur* (tableau II-3).

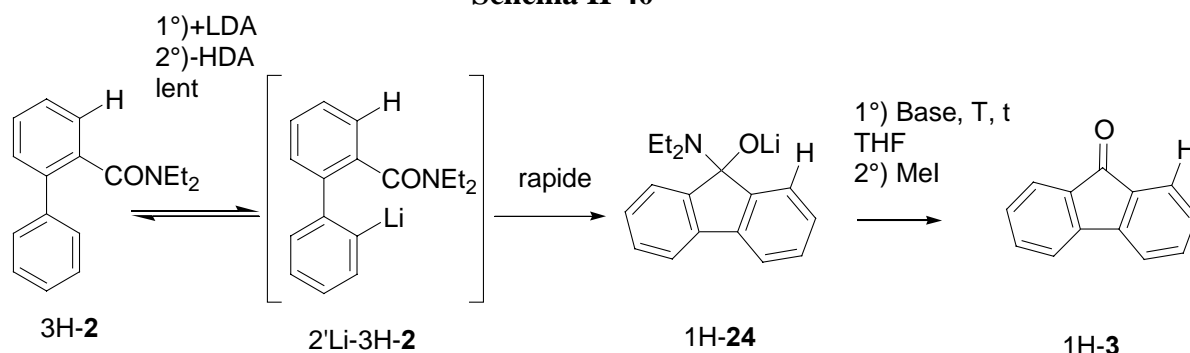
La métallation en C2' du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** suivie de cyclisation nucléophile donne un intermédiaire α -aminoalcoolate **24** stable avant hydrolyse du milieu réactionnel. La propriété *orthodirectrice* des α -aminoalcoolates pour la déprotonation de

⁹⁵ Lors des déprotonations utilisant des amidures de lithium, les amines formées par abstraction d'hydrogène peuvent redonner leur proton au cours de la réaction et se comporter comme source de protons cachés dans le milieu réactionnel, voir : a) référence 85a b) *Chim. Acta.* **1985**, 68, 155. c) Seebach, D. ; Laube, T. ; Dunitz, J.D. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, 68, 1373. d) Firestone, R. A. ; Schelechow, N. ; Johnson, D. B. R. ; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 375. e) Firestone, R. A. ; Maciejewicz, N. S. ; Ratcliffe, R. W. ; Christensen, B. G. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 437. f) Firestone, R. A. ; Christensen, B. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 288.

systèmes aromatiques est connue.^{56b, 56a} Nous avons donc étudié la possibilité de développer la même stratégie en partant de l'amide **2**. Pour cela, l'intermédiaire tétrahédrique α -aminoalcoolate **24** (formé à partir de **2** par déprotonation à distance de l'amide suivie de cyclisation nucléophile dans les conditions {LDA (3 équiv.), THF, 0 °C à TA, 12h}) est mis en présence de différentes bases à différentes températures dans le THF (conditions basiques testées : {Base (3 équiv.), THF, 0°C à TA, 12h., base = *n*-BuLi, *n*-BuLi/TMEDA, *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA, *t*-BuLi}. {*s*-BuLi/TMEDA (3équiv.), THF, -78°C à TA }. {*s*-BuLi/TMEDA (3équiv.), reflux THF, 4h et 8h}). Le milieu réactionnel est ensuite piégé par MeI. Après traitement de la réaction, les solvants de la phase organique sont évaporés et le résidu brut obtenu est analysé par RMN ¹H (schéma II-40).

Aucun des essais réalisés n'a permis de détecter la 1-méthylfluorén-9-one 1Me-**3**, seule la fluorén-9-one non substituée 1H-**3** est récupérée avec de bons rendements (supérieurs à 80 %).

Schéma II-40



6. Réinterprétation des mécanismes de métallation à distance de groupes directeurs de métallation de la littérature

6.1 Introduction

Depuis 1991, un nombre impressionnant de travaux mettant en jeu des métallations à distance de groupes directeurs de métallation lors de synthèse de molécules ont été publiés. Cela montre de manière évidente l'intérêt pratique de ces transformations en synthèse organique. En particulier, Snieckus combine judicieusement des séquences d'*ortho*-métallation, de couplage de Suzuki-Miyaura et de métallation à distance du groupe directeur de métallation à l'aide de LDA pour réaliser la synthèse d'un grand nombre de molécules aromatiques naturelles et bioactives (cf ; chapitre I, paragraphe 4).

Au niveau de l'interprétation théorique de cette réaction, Snieckus et Beak font systématiquement intervenir un effet CIPE (complexation du groupe diéthylamide avec l'amidure) pour expliquer l'orientation de la métallation.^{96, 1} Cependant, cette interprétation est purement spéculative et n'est pas étayée expérimentalement. Dans la suite du chapitre, nous examinons quelques réactions de métallations à distance de groupes directeurs décrits dans la littérature et rediscutons l'interprétation fournie par les auteurs à la lumière de nos résultats.

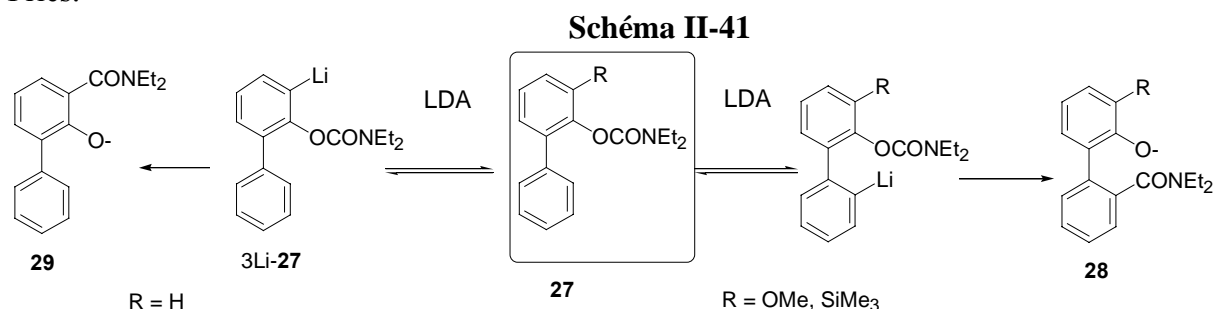
⁹⁶ Des facteurs entropiques (« thermodynamically controlled process ») pourraient être également responsables de la régiosélectivité observée : Fu, J.-M.; Zhao, B., -P; Sharp, M.J.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 227.

6.2 Métallation à distance de groupes carbamates

En présence de LDA dans le THF à température ambiante, les biaryl *O*-carbamates **27** produisent des molécules issues d'un réarrangement anionique *ortho*-Fries.⁹⁷ Le groupe carbamate oriente dans un premier temps la déprotonation de la position *ortho* par effet CIPE, puis l'anion lithié formé en position *ortho* attaque par addition nucléophile intramoléculaire le groupe carbamate à proximité immédiate. Il résulte de cette attaque un transfert de groupe carbamoyle sur la position *ortho*.

Pour éviter le réarrangement anionique *ortho* Fries, il est nécessaire de protéger la position *ortho* du carbamate (par SiMe₃ ou OMe). Le biphenyl *O*-carbamate *ortho* protégé **27** donne en présence de LDA au reflux du THF la molécule **28** avec un haut rendement (94 %) (schéma II-41). L'intermédiaire proposé est l'espèce lithiée en position C2'. L'anion formé en C2' attaque par addition nucléophile intramoléculaire le groupe carbamate. Un transfert de groupe carbamoyle d'un cycle à l'autre du biaryle se réalise alors par réarrangement anionique de type Fries à distance.^{74a}

Pour expliquer le cours de la déprotonation à distance du carbamate, Snieckus considère que « *par protection du site normal de métallation (position ortho), la déprotonation de la position à distance est thermodynamiquement favorisée par un effet CIPE ; la coordination de l'amidure de lithium avec le groupe directeur de métallation permet à la base d'identifier les liaisons CH éloignées faiblement acides pour les déprotoner* ». Les explications de Snieckus ne tiennent pas compte de l'existence d'étapes rapides et irréversibles sur le chemin réactionnel menant aux produits de réarrangements anioniques Fries.



Nous proposons l'interprétation suivante. Les déprotonations à distance des biphenylcarbamates **27** rapportées par Snieckus s'effectuent invariablement par utilisation de base amidure de lithium LDA. Cette base autorise la formation d'équilibres chimiques entre les divers anions et molécules protonées présentes dans le milieu réactionnel. LDA déprotonerait – vraisemblablement à l'état de traces seulement - la position 3 du biphenylcarbamate **27** à température ambiante. La position 3 est acidifiée par des effets inductifs du carbamate voisin, un effet de complexation de la base avec le carbamate (effet CIPE) n'est pas à exclure. La déprotonation de la position 3 formerait l'espèce 3Li-**27** instable qui serait piégée par addition nucléophile intramoléculaire irréversible et rapide. Ce piégeage intramoléculaire déplacerait les équilibres de déprotonation vers la formation du produit de réarrangement *ortho* Fries **29**.

Lorsque la position 3 de **27** est protégée, la déprotonation de la position 2' serait difficile (il faut chauffer à reflux du THF) et entraînerait la formation de l'anion 2'Li-**27** (traces) instable qui cycliserait instantanément de manière irréversible pour donner le produit issu du réarrangement anionique Fries à distance. Le piégeage intramoléculaire rapide et irréversible de l'anion 2'Li-**27** par le carbamate déplacerait les équilibres de déprotonation vers la formation du produit de réarrangement Fries à distance. La participation d'un effet CIPE qui placerait la base lithiée à proximité du proton en position C2' et faciliterait la

⁹⁷ Sibi, M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*; 1935-1937.

déprotonation de cette position n'est pas à exclure bien que la formation d'un complexe entre un amidure de lithium avec un carbamate au reflux du THF soit peu vraisemblable.

6.3 Métallation à distance sur des chaînes latérales- Synthèse de 9-phénanthrols

Dans un article paru en 2000,⁹⁸ Snieckus décrit une nouvelle synthèse de phénanthrols **33** utilisant comme étape clé la métallation à distance du 2'-méthyl-2-biphényl *N,N'*-diéthylamide **30** à l'aide du LDA. Compte tenu des valeurs de pK_a du LDA (36)⁹⁹ et du méthyle en position benzylique de **30** (40.2),⁹⁹ il est indiqué que l'anion benzylique **31** se forme à faible concentration grâce à une complexation entre l'amide et le LDA (effet CIPE). La valeur de pK_a du méthyle en position benzylique est élevée parce que les deux cycles benzéniques sont « twistés ».¹⁰⁰ Snieckus considère que l' α -amino alcoolate **32** n'est pas stable et que l'équilibre $\mathbf{30} \rightleftharpoons \mathbf{31}$ est déplacé vers la droite suite à l'aromatization de la molécule conduisant à **33** (schéma II-42). Deux voies sont proposées pour expliquer la formation de **33** à partir de **32**. L'aminoalcoolate **32** est susceptible de perdre LiNEt_2 pour conduire *in situ* à la cétone instable **34** qui serait immédiatement déprotonée par le LDA (voie A). L'énolate ainsi formé **35** serait l'espèce moléculaire stable avant hydrolyse acide conduisant à **33**. Selon l'autre voie (voie B), l'énolate **35** pourrait être formé à partir de **32** instable par déprotonation (LDA) puis élimination de HNEt_2 .^{101, 102}

Nous privilégions une 3^e voie qui n'a pas été envisagée par Snieckus (voie C). L'équilibre $\mathbf{30} \rightleftharpoons \mathbf{31}$ n'est pas déplacé vers la droite en raison de l'aromatization du substrat mais plutôt parce que **31** instable cyclise *de façon irréversible* en **32**. Lors du traitement acide, **32** est transformé en cétone **34** qui par prototropie céto-énolique conduit au phénanthrol **33**.¹⁰³

⁹⁸ Fu, J.-m.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905.

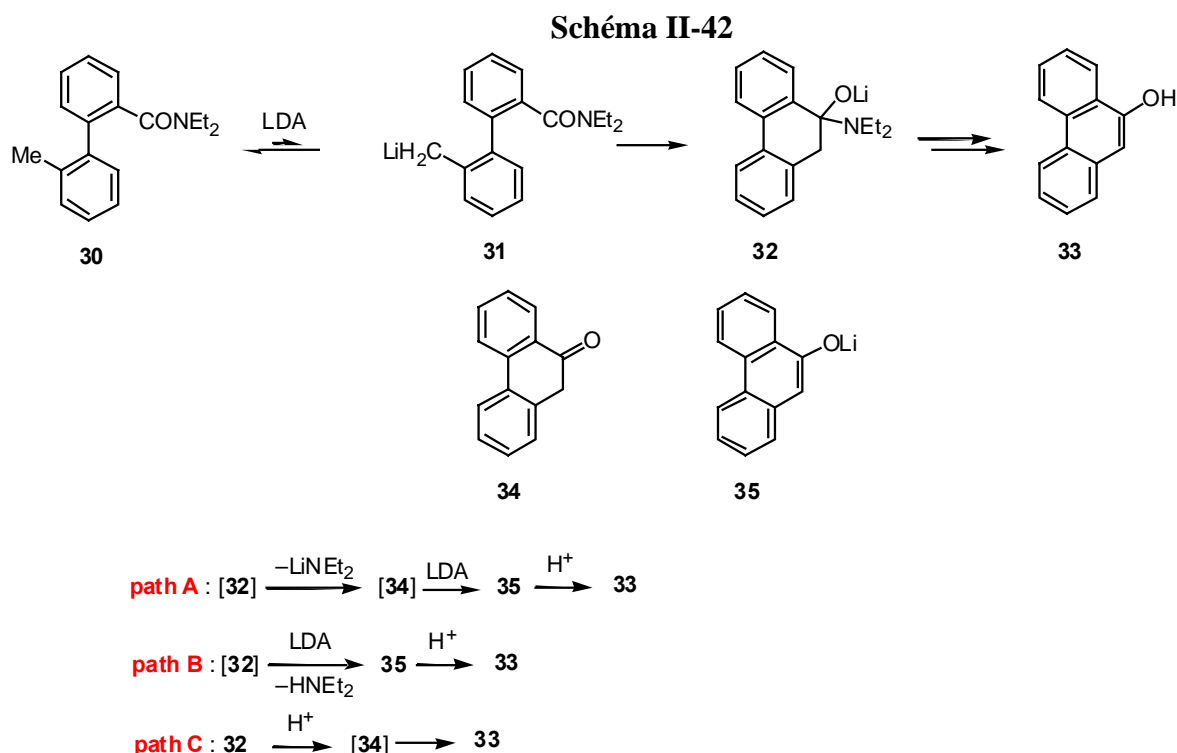
⁹⁹ Fraser, R. R.; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.

¹⁰⁰ Voir : Streitwieser, A. Jr.; Guibe, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4532.

¹⁰¹ La réaction du 2'-méthyl-2-biphényl *N,N'*-diéthylamide avec 1 equiv de LDA [Fu, J.-m.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905] conduit au 9-phénanthrol (50-58 %) et laisse une fraction non négligeable du produit de départ inchangée (40 %). Avec 2.5 équivalents de base, le rendement est de 92 % en produit isolé. Pour cette raison, les voies A et B sont proposées par Snieckus (B étant privilégiée). Ces résultats ne sont pas en contradiction avec le mécanisme que nous proposons. L'excès de LDA pourrait intervenir au niveau de l'agrégat—état de transition. Cela indique aussi sans doute qu'un anion métallé sur le cycle adjacent a été formé.

¹⁰² La métallation latérale à distance de *N*-*o*-tolylanthranilamides pour donner des benzoazépinones nécessite aussi 2.5 équivalents de base LDA. L'aminoalcoolate est stable et l'excès de base ne sert pas à déprotoner une seconde position de la molécule, le mécanisme proposé par Snieckus est donc peu vraisemblable : Lohse, O. ; Beutler, U. ; Fünfschilling, P. ; Furet, P. ; France, J. ; Kaufmann, D. ; Penn, G. ; Zaug, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 385.

¹⁰³ Kalinin, A. V. ; Reed, M. A. ; Norman, B. H. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5992.



6.4 Métallation en position C2' de 2-biphénylcarboxamides polysubstitués - Synthèse de la kinobscurinone

La fluorénone **38** est un composé clé dans la synthèse totale de la kinobscurinone (schéma II-43).^{74c} L'amide précurseur de **37** est préparé par métallation en C2'/migration du carbamate **36**. Le composé **37** est constitué de deux atropoisomères **A** et **B** séparables par chromatographie sur gel de silice. En solution dans le solvant d'éluion (acétate d'éthyle/hexane 3 : 1), les deux atropoisomères sont en équilibre. Il est important de noter que par RMN ¹H, la coalescence des signaux n'est pas observée dans le DMSO-*d*₆, même à des températures supérieures à 130 °C. Les deux atropoisomères sont séparables par cristallisation fractionnée à 0 °C.

Par traitement de **37** (**A/B** ratio 1 : 1) avec le LDA (6 equiv) à température ambiante dans le THF, seul **A** est transformé en fluorénone **38**, **B** est retrouvé inchangé. Une ou plusieurs réactions parasites empêchent une conversion plus efficace de **A** en **38** par équilibration **A** \rightleftharpoons **B**. À plus basse température, la réaction se réalise avec des rendements très faibles, ce qui empêche l'étude de la métallation de chacun des deux atropoisomères séparément. À 45 °C, le rendement en **38** est faible (38 %) et **37** est totalement consommé.

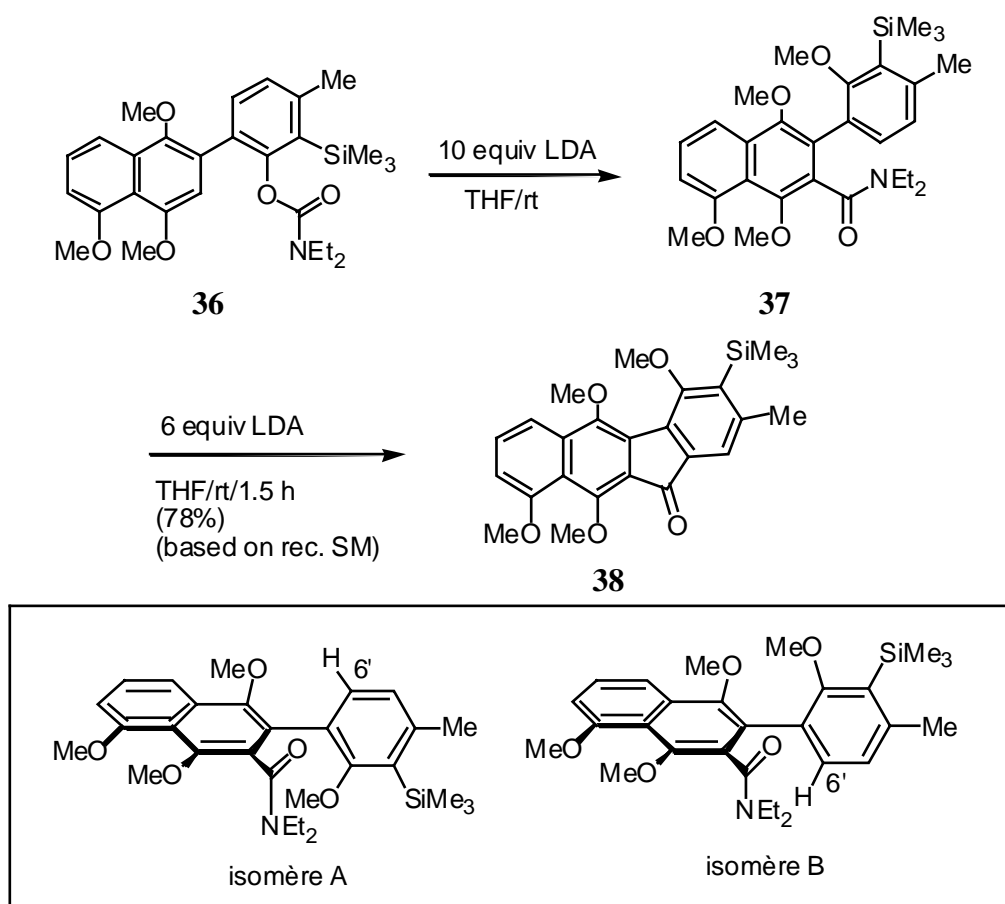
Pour expliquer la différence de réactivité observée entre **A** et **B**, Snieckus envisage plusieurs hypothèses. Une première interprétation est que la cyclisation de l'anion formé par métallation **A** en position C2' serait favorisée thermodynamiquement alors que la cyclisation de l'anion formé par métallation de **B** en C2' serait défavorisée. Snieckus écarte cette hypothèse car le piégeage de la réaction avec TMSiCl après consommation totale de l'isomère **A** donne **B** non silylé. Comme l'anion en position C2' de **B** n'est pas piégé, Snieckus conclut que le manque de réactivité de **B** provient uniquement de l'étape de déprotonation (l'anion en position 2' ne se formerait pas à cause d'un état de transition défavorable).

Nous ne sommes pas d'accord avec cette conclusion. La déprotonation des positions C2' des espèces **A** et **B** s'effectue vraisemblablement à l'état de traces seulement, et il n'est pas possible de piéger les anions en position C2' par des électrophiles externes. Contrairement

à ce qu'indique Snieckus, nous considérons que la différence de réactivité entre **A** et **B** est attribuable au fait que la cyclisation de l'anion formé par métallation de **B** en C2' est défavorisée thermodynamiquement. Lorsqu'on compare les conformations des anions issus de la déprotonation en position 2' des isomères **A** et **B**, il apparaît que l'anion issu de la déprotonation en 2' de l'isomère **B** (2'-Li-**B**) doit attaquer le carbonyle de l'amide par une face encombrée par les groupes éthyles, tandis que l'anion 2'-Li-**A** peut attaquer directement la fonction carbonyle de l'amide sans autre problème stérique. Pour l'isomère **B**, l'étape de piégeage intramoléculaire rapide et irréversible de l'anion en C2' formé à l'état de traces n'existerait pas. Il n'y aurait donc pas de force motrice pour déplacer les équilibres de déprotonations vers la formation de l'anion en C2' pour **B**.

Une seconde hypothèse utilisant l'effet CIPE est privilégiée par Snieckus. Le complexe isomère **A**-LDA (ou une forme agrégat) conduirait à la formation de l'anion en position C2' alors que le complexe obtenu avec l'isomère **B** ne pourrait pas donner l'état de transition correct pour être déprotoné. La vitesse d'équilibration de **B** (ou son complexe formé avec le LDA) avec l'entité équivalente de l'isomère **A** serait lente relativement aux réactions de décomposition, ce qui empêcherait la formation de **38** avec un meilleur rendement. Nous n'excluons pas cette seconde hypothèse.

Schéma II-43

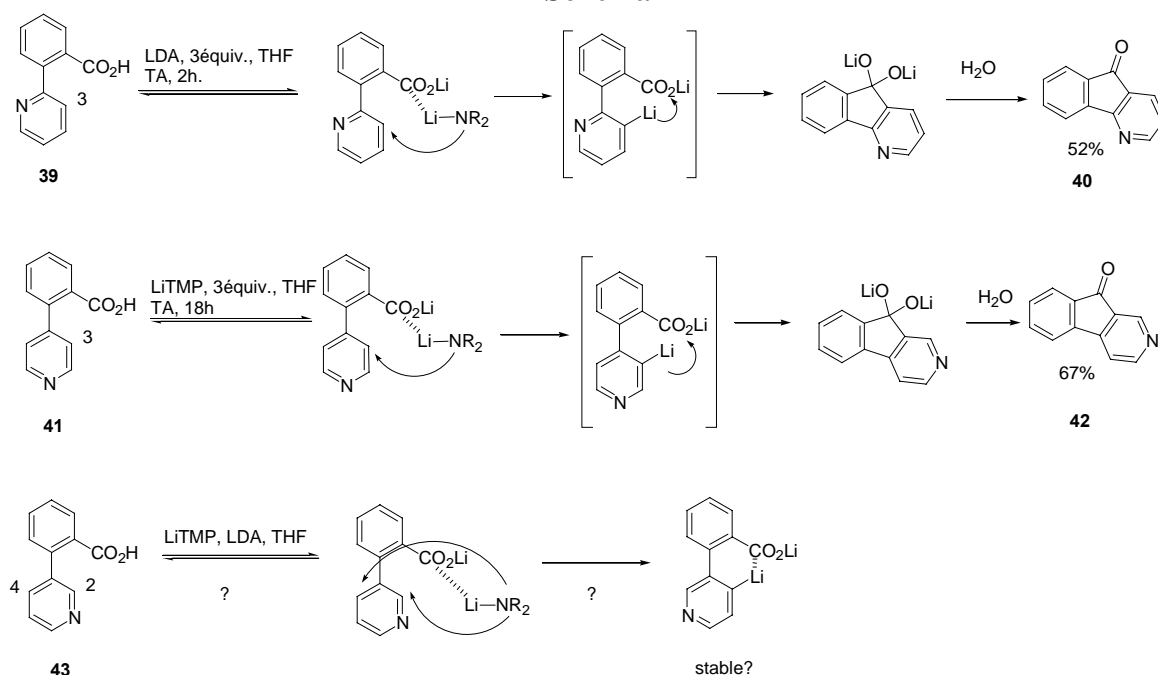


Pour améliorer le rendement de cette synthèse, le choix d'un amide moins encombré serait judicieux. La compréhension du mécanisme de métallation à distance de groupe directeur permet d'améliorer cet outil pour des applications potentielles en synthèse organique.

6.5 Métallation en position C2' des acides 2- (pyridyl)benzoïques et des 2- (pyridyl)benzoates d'éthyle en azafluorén-9-ones

Quéguiner et Mongin ont étudié la métallation en C2' des acides 2- (pyridyl)benzoïques et des esters 2-(pyridyl)benzoates avec des bases amidures de lithium.¹⁰⁴ En présence de LDA {3 équiv., THF, TA, 2h}, l'acide 2- (2-pyridyl)-benzoïque **39** cyclise en 4,4-azafluorénone **40** (52 %). L'acide 2- (4-pyridyl)benzoïque **41** cyclise en 5, 2-azafluorénone **42** (67 %) en présence de LiTMP {3 équiv., THF, TA, 18h} (schéma II-44). Les intermédiaires réactionnels proposés sont les anions lithiés en position 2'. Le carboxylate de lithium complexerait l'atome de lithium de la base amidure au cours de la réaction (effet CIPE), puis stabiliserait le dérivé lithié formé à distance du groupe directeur de métallation. L'acide 2- (3-pyridyl)-benzoïque **43** ne cyclise pas en fluorénone en présence de bases amidures. Les réactions des amidures de lithium avec cet isomère donnent « soit le produit de départ, soit des produits de dégradation ».

Schéma II-44



Quéguiner et Mongin interprètent l'absence de cyclisation de l'acide 2-(3-pyridyl)-benzoïque **43** en azafluorénone en présence de bases amidures en comparant les stabilités relatives des lithiens pyridiniques formés. Les 3-pyridyllithiums obtenus à partir des acides 2-(2-pyridyl)-benzoïque et 2-(4-pyridyl)benzoïque **39** et **41** réagissent avec le carbonyle du carboxylate de lithium à TA. Le 4-pyridyllithium plus stable¹⁰⁵ résultant soit d'une déprotonation en position 4 pyridinique, soit de l'isomérisation du 2-pyridyllithium initialement formé, pourrait être inerte vis-à-vis de la fonction carboxylate dans les conditions utilisées.¹⁰⁶ Le carboxylate de lithium ne se comporterait donc pas comme un piègeur *in situ* déplaçant les équilibres de déprotonation. Curieusement, aucune tentative de piégeage de

¹⁰⁴ a) Rebstock, A.-S.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4973. b) Thèse de doctorat de l'Université de Rouen, Rebstock, A.-S. **2003**

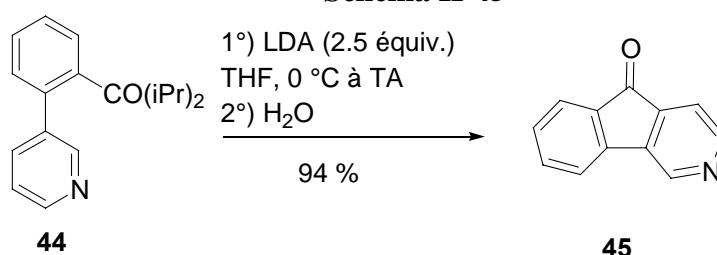
¹⁰⁵ a) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epsztajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187, et références citées. b) Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059.

¹⁰⁶ Remarquons que Snieckus observe la cyclisation intramoléculaire de 4-lithiopyridines substituées portant un groupe *N,N'*-dialkylcarboxamide à distance : référence 2et b) Familoni, O.B.; Ionica, I.; Bower, J.F.; Snieckus, V. *Synlett*. **1997**, 1081

l'intermédiaire 4-pyridyllithium supposé stable dans le milieu réactionnel n'a été réalisée pour confirmer la formation de l'anion à distance.

La réaction du *N,N'*-diisopropyl-2-(3-pyridyl)phénylcarboxamide **44** dans les conditions {LDA (2.5 équiv.), THF, 0 °C} donne la 3-azafluorén-9-one **45** (94 %) (schéma II-45).^{106b, 2} L'anion 4-pyridyllithium formé attaque par addition nucléophile intramoléculaire le groupement *N,N'*-diisopropylcarboxamide. La métallation à distance de l'amide est dirigée par l'acidité relative des protons du cycle de la pyridine.¹⁰⁷ Le groupe directeur de métallation amide est réputé moins réactif que la fonction carboxylate de lithium vis-à-vis des additions nucléophiles.

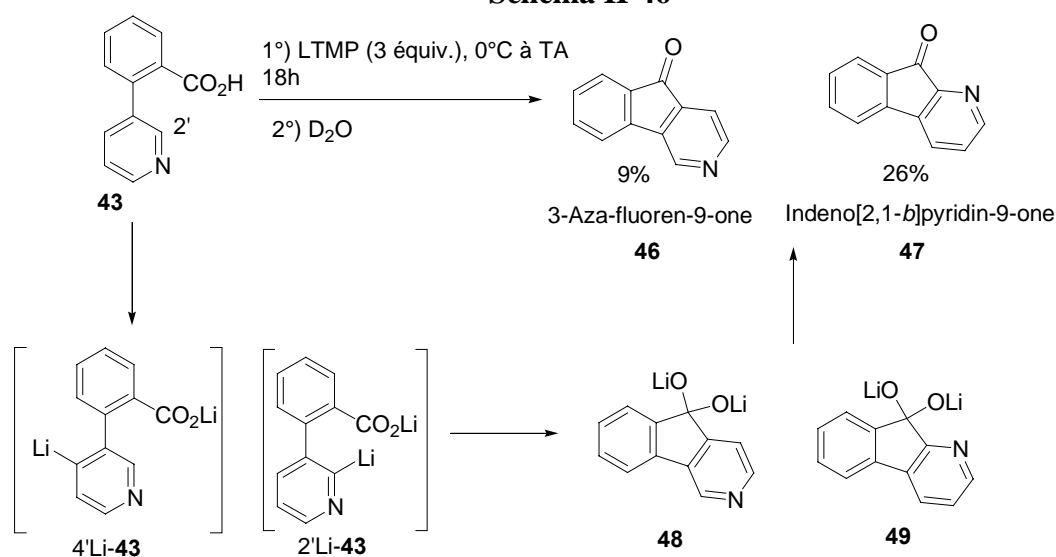
Schéma II-45



A la vue du résultat rapporté par Snieckus, l'explication avancée par Quéguiner sur la stabilité d'un anion 4-pyridyllithium paraît surprenante et nous semble peu satisfaisante. Nous réexaminons la réaction de l'acide 2-(3-pyridyl)-benzoïque avec LiTMP dans le THF à TA.

L'acide 2-(3-pyridyl)-benzoïque **43** est mis à réagir avec 3 équiv. de LiTMP dans le THF à 0°C, puis le milieu réactionnel est agité pendant 18h à TA. Enfin, le milieu réactionnel est piégé par D₂O. En fin de réaction, nous isolons purs deux isomères azafluorénones (de l'indeno[2, 1-*b*]pyridin-9-one **46** (26 %) ; de 3-azafluorénone **47** (9 %), rendement global : 35 %) ¹⁰⁸ après colonne chromatographie sur gel de silice. Du produit de départ (11 %) est aussi récupéré (schéma II-46). Le faible taux de récupération de produit de départ est dû à des problèmes expérimentaux : l'acide est partiellement soluble dans l'eau et est mélangé avec des sels de lithium en fin de réaction. Le produit de départ est retrouvé intact **sans incorporation de deutérium** (par comparaison avec le spectre RMN ¹H du produit de départ).

Schéma II-46



¹⁰⁷ a) Zoltewicz, J.A. ; Grahe, G. ; Smith, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5501. Voir aussi b) Verbeek, J.; George, A. v. E. ; de Jong, R. L. P. ; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 257.

¹⁰⁸ Caractérisation des produits : voir partie expérimentale.

L'acide 2-(3-pyridyl)-benzoïque **43** peut être déprotoné à distance du carboxylate de lithium par LiTMP. Il n'existe pas d'espèce 4'-pyridyllithium stable dans le milieu réactionnel (impossibilité de piéger cet anion par D₂O). En conséquence, la métallation est l'étape lente de la réaction, tandis que la cyclisation de l'anion lithié en *gem*-dialcoolate est rapide et irréversible. Le groupe carboxylate de lithium se comporte comme un électrophile interne à la molécule et piège *in situ* les anions formés à distance du groupe directeur de métallation. La force motrice de la déprotonation à distance du groupe directeur de métallation est vraisemblablement l'étape rapide et irréversible de cyclisation nucléophile menant à l'espèce *gem*-dialcoolate **48** précurseur de l'azafluorénone **49**. Ces résultats sont cohérents avec l'interprétation que nous donnons aux métallations à distance suivies de cyclisations nucléophiles.

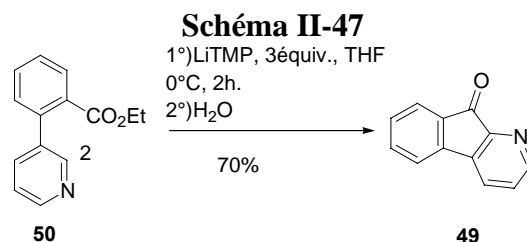
Nous obtenons en fin de réaction deux isomères azafluorénones. L'indeno[2, 1-b]pyridin-9-one **47** provient de la cyclisation de l'anion cinétique 2'Li-**43**. La déprotonation de cette position est favorisée par un effet de complexation de la base amidure de lithium avec l'atome d'azote du cycle de la pyridine.¹⁰⁹ Cet anion cinétique formé en position C2' est intercepté par addition nucléophile sur le carboxylate de lithium avant son isomérisation en anion en position C4' plus stable (absence de répulsion électronique entre le carbanion et la paire d'électrons libres de l'atome d'azote¹⁰⁵). La 3-azafluorénone **46** provient de la cyclisation de l'anion 4-pyridyllithium 4'Li-**43**. Cet anion provient soit de l'isomérisation de l'anion formé en position 2' qui n'aurait pas eu le temps d'être piégé par CO₂Li, soit de la déprotonation directe de la position C4' par LiTMP.

Quéguiner et Mongin décrivent la cyclisation régiosélective du 2-(3-pyridyl)-benzoate d'éthyle **50** en indéno[2,1-b]pyridin-9-one **47** dans les conditions {LiTMP (3 équiv.), THF, 0°C, 2h} avec un rendement de 70 % (schéma II-47). La 3-azafluorénone **46** n'est pas obtenue. La formation de l'indéno[2,1-b]pyridin-9-one **47** résulte de la déprotonation régiosélective de la position 2' du 2-(3-pyridyl)-benzoate d'éthyle **50**. Une complexation entre l'amidure de lithium et l'azote du cycle de la pyridine place vraisemblablement la base à proximité des positions C2' et C6'. Cet effet de complexation pouvait être parasité lors de la réaction de l'acide 2-(3-pyridyl)-benzoïque **43** avec LiTMP par la présence du carboxylate de lithium. La complexation ester-LDA est très peu probable.¹¹⁰ Même si les lithiens en 2'Li-**50** et 6'Li-**50** résultant de la chélation de la base par l'azote azinique sont formés, seul le lithien 2'Li-**50** peut cycliser ; par conséquent, l'équilibre entre 2'Li-**50** et 6'Li-**50** pourrait être déplacé par la consommation de celui qui permet la cyclisation. La fonction carboxylate d'éthyle est considérablement plus réactive vis-à-vis des additions nucléophiles que la fonction carboxylate de lithium.¹¹¹ Dès sa formation, l'anion 2'Li-**50** est piégé *in situ* par addition nucléophile intramoléculaire sur la fonction ester d'éthyle. Cette étape rapide et irréversible de cyclisation constitue vraisemblablement une force motrice de la réaction. Le lithien 2'Li-**50** est piégé avant son isomérisation vers le lithien 4'Li-**50** plus stable (pas de répulsion avec le doublet non liant de l'azote azinique comme c'est le cas pour le lithien en position 2).

¹⁰⁹ Rebstock, A.-S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3064.

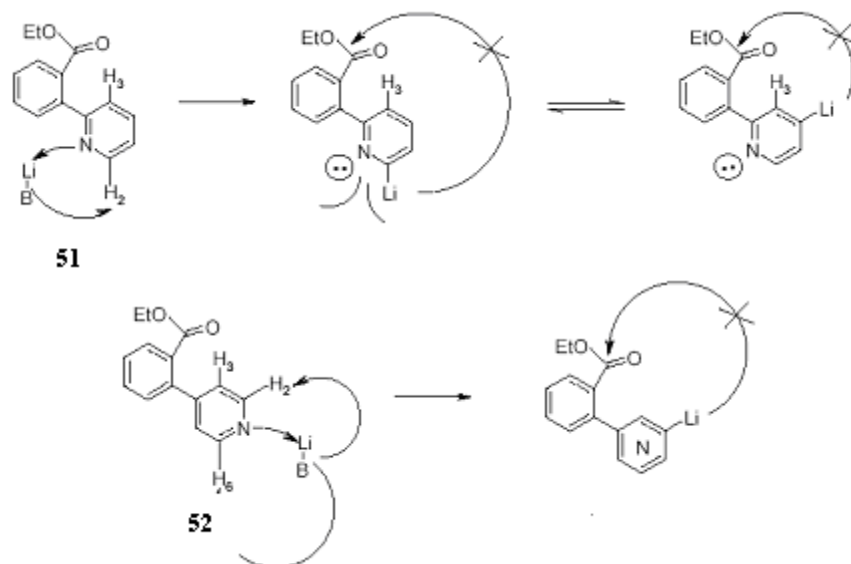
¹¹⁰ (a) Sun, X. ; Kenkre, S.L. ; Remenar, J.F. ; Gilchrist, J.H. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4765. (b) Sun, X. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2452.

¹¹¹ Comparer par exemple : a) Parham, W.E. ; Sayed, Y.A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2053 et référence 43.



Les esters éthyliques des acides 2- (2-pyridyl)-benzoïque **51** et 2- (4-pyridyl)benzoïque **52** ne cyclisent pas en azafluorénones en présence d'amidures de lithium : les variations de température et du nombre d'équivalents de base ont conduit soit à la récupération du substrat, soit à la dégradation des esters à plus haute température. Cela est expliqué par le fait que l'ester est beaucoup moins chélatant que l'azote azinique. Ainsi, la déprotonation aurait lieu en position 2 ou 6, avec éventuellement une isomérisation vers le lithien en position 4 pyridinique plus stable. Ces lithiens ne permettant pas la cyclisation, les azafluorénones correspondantes ne peuvent être obtenues (schéma II-48). Aucune tentative de piégeage de ces anions par D₂O n'est rapportée : ces tentatives auraient permis de confirmer ces hypothèses.

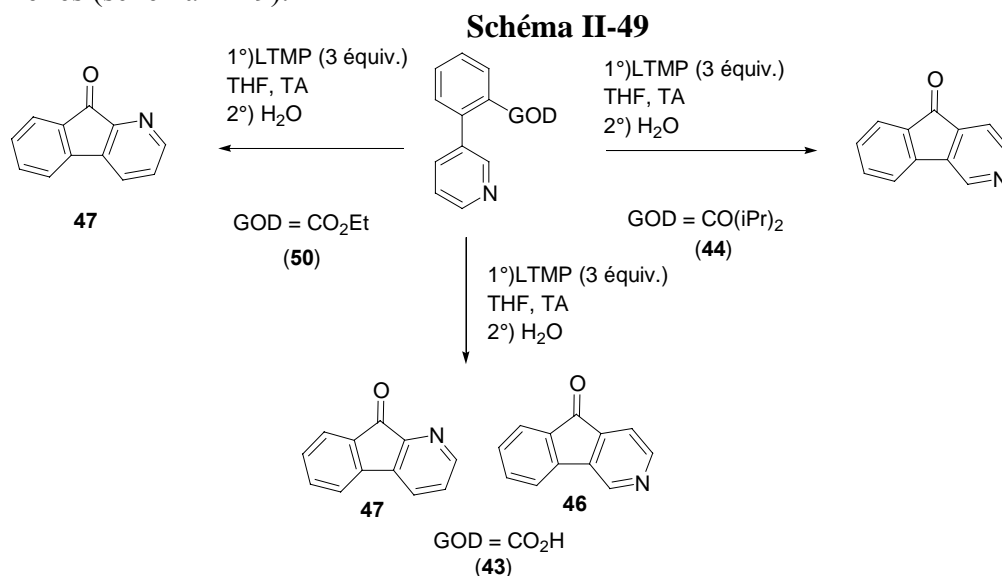
Schéma II-48



La comparaison de nos résultats concernant la métallation en C2' de l'acide 2- (3-pyridyl)-benzoïque **43** avec les résultats de Snieckus (métallation de l'analogie diisopropylamide **44**) et de Quéguiner (métallation de l'analogie ester éthylique **50**) apporte un éclairage nouveau sur la cyclisation des dérivés de l'acide 2- (3-pyridyl)-benzoïque **43** en azafluorénones. Pour toutes ces molécules, LiTMP déprotone vraisemblablement la position cinétique C2'. Par la suite, l'anion formé en position C2' peut être piégé immédiatement par le groupe directeur (cas de CO₂Et) avant isomérisation en anion lithié en position C4' plus stable, l'anion en C2' peut aussi se réarranger en anion lithié en position C4' plus stable (cas du carboxamide moins réactif vis-à-vis des additions nucléophiles), ou bien l'anion en C2' peut être piégé partiellement par le groupe carboxylate situé à distance, mais comme le groupe carboxylate de lithium a une réactivité intermédiaire vis-à-vis des additions nucléophiles, une partie de l'anion a le temps de se réarranger en anion lithié en position C4' plus stable.

En choisissant judicieusement les groupes directeurs de métallation en fonction de leurs propriétés **vis-à-vis des additions nucléophiles**, il est donc possible de choisir l'isomère

de l'azaflorénone que l'on veut obtenir en utilisant la même réaction et les mêmes conditions réactionnelles (schéma II-49).



7. Révision du mécanisme d'autres réactions faisant intervenir une métallation à distance. Concernant le rôle de l'électrophile et de sa stabilité en présence de bases fortes

7.1 Introduction

L'étude précédente ainsi que certains travaux de la littérature résumés ci-après nous amènent à réinterpréter le mécanisme de plusieurs réactions faisant intervenir comme étape clé une métallation à distance.

La déprotonation d'une molécule par une base lithiée peut être incomplète au moment où l'électrophile est ajouté au milieu réactionnel. Lors du piégeage de ce type de réactions avec des électrophiles, on observe dans un certain nombre de cas remarquables une réaction plus rapide de la base lithiée avec le substrat qu'avec l'électrophile ! De bons rendements en produits substitués sont alors obtenus. Les exemples les plus significatifs de la littérature ainsi que quelques travaux effectués au laboratoire sont présentés dans cette partie. Les exemples développés montrent la nature complexe de la réactivité des espèces mises en jeu dans ces transformations. Quelle est la nature exacte de l'entité réactive précurseur de l'espèce aromatique métallée ? Comment rationaliser nos résultats avec ceux de la littérature ? Pour la première fois est proposé comme intermédiaire réactionnel précurseur de l'anion *ortholithié* une structure de type « quasi dianion complex » ou Quadac.

7.2 Stabilité de l'électrophile en présence de bases fortes. Littérature

7.2.1. Généralités

Lors des métallations de molécules avec des bases lithiées suivies de piégeage de la réaction avec des électrophiles, la réactivité des électrophiles avec les bases lithiées et les substrats métallés est rarement prise en compte. La réactivité des électrophiles avec les espèces présentes dans le milieu réactionnel peut être de trois types : 1°) l'électrophile réagit plus vite avec le substrat métallé qu'avec la base lithiée ; 2°) l'électrophile réagit plus rapidement avec la base lithiée qu'avec le substrat métallé ; 3°) les vitesses de réactions de l'électrophile avec le substrat métallé et avec la base lithiée sont comparables.

Certains électrophiles sont connus pour être compatibles avec les bases lithiées à basse température (Me_3SiCl , $\text{Me}_2\text{Cl}_2\text{Si}$, $\text{B}(\text{OiPr})_3$, $\text{B}(\text{OMe})_3$, CF_3COCF_3 , Bu_3SnCl , HgCl_2).^{86a, 112} Ces composés présentent une réactivité faible vis-à-vis de l'agent métallant. Ainsi, Me_3SiCl réagit lentement avec les bases encombrées telles que le diisopropylamide de lithium (LDA), LiTMP,^{86a, 89} *tert*-butyllithium, and *n*-butyllithium,¹¹³ coexistant avec elles à basse température pendant des heures. Lorsque la déprotonation est incomplète au moment de l'addition de l'électrophile au milieu réactionnel, la réaction du substrat métallé avec l'électrophile est plus rapide que la réaction du l'agent métallant (en général un alkylolithien) avec l'électrophile (technique de piégeage *in situ* (ISQ)). L'équilibre est déplacé vers la formation exclusive de l'arylsilane.^{88, 114}

En 1984, Corey¹¹⁵ montre que la sélectivité *E/Z* peut atteindre 50:1 lors de l'énolisation de la 3-pentanone **53** en présence d'un amidure de lithium encombré 1,1,3,3-tetraméthylbutyl-*tert*-butylamide de lithium (LOBA) et *en présence de chlorotriméthylsilane (TMSCl) pour piéger l'énolate lorsqu'il se forme*. Il est suggéré que le piégeage *in situ* de l'énolate s'effectue avant l'étape d'isomérisation rapide de l'énolate *E* en énolate *Z* (contrôle cinétique) durant l'énolisation.^{116,117}

¹¹² Le diméthylchlorosilane, les triméthyl et triisopropyl borates, et l'hexafluorocétone sont utilisés comme agents de piégeage *in situ* avec LTMP: référence 86. Le diméthylsulfate et *n*-butyllithium sont mutuellement compatibles dans le THF à -78°C : référence 90a. Bu_3SnCl compatible avec LiTMP : c) Plé, N.; Turck, A.; Heynderickx, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4899. d) Toudic, F.; Heinderickx, A.; Plé, N.; Turck, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6375. HgCl_2 compatible avec LiTMP : e) Eaton, P.E.; Martin, M.R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2728.

¹¹³ La référence suivante: Taylor, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 435 montre pour la 1^{re} fois la compatibilité de Me_3SiCl avec *n*-BuLi. Référence 90b

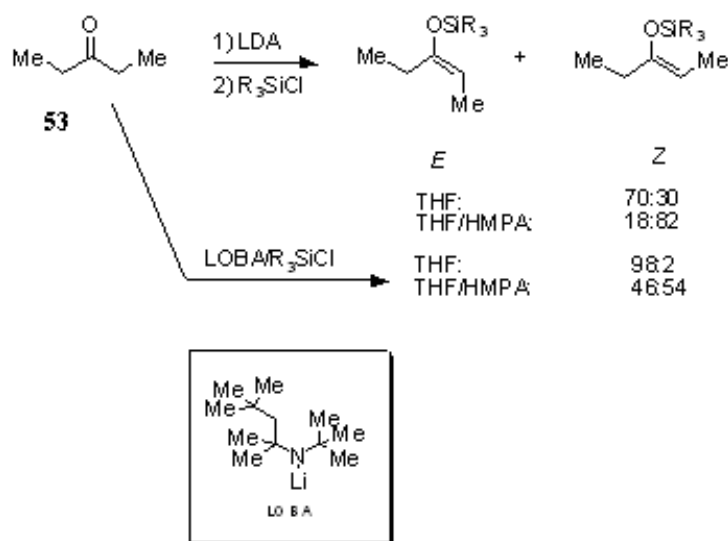
¹¹⁴ Gohier, F.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030.

¹¹⁵ Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 491, 495.

¹¹⁶ Pour d'autres exemples d'utilisation d'amidures de lithium/ R_3SiCl , voir : a) Taylor, S. L.; Lee, D. Y.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156. b) Eaton, P. E.; Castaldi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 724. c) Eaton, P. E.; Cunkle, G. T.; Marchioro, G.; Martin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 948. d) Tobia, D.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3849. e) Mirsadeghi, S.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 986. f) Comins, D. L.; La Munyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 773. Dans cette dernière référence, le mésityllithium est utilisé comme base non nucléophile *plus basique que le LDA*. g) Pratt, N.; Albizati, K. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 770. h) Dubois, J.-E.; Lion, E.; Dugast, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4207. i) Walkup, R. D.; Kane, R.; Obeyesekere, N. U. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1531. j) Shirai, R.; Tanaka, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 543. k) Wu, H. Y.; Walker, K. A. M.; Nelson, J. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5074. l) Martin, V. A.; Murray, D. H.; Pratt, N. E.; Zhao, Y.-b.; Albizati, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6965. m) Williams, D. R.; Benbow, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5881.

¹¹⁷ L'analogie avec les anions benzéniques *ortho*-lithiés apparaît clairement. Le chlorotriméthylsilane piège les anions obtenus sous contrôle cinétique. Voir : référence 88 et 114.

Schéma II-50



La plupart des autres électrophiles tels que D_2O , CO_2 , DMF, MeI... sont décrits comme réagissant extrêmement rapidement avec les anions lithiés.¹¹⁸ De tels électrophiles sont généralement utilisés pour piéger « instantanément » les anions présents dans le milieu réactionnel et mettre en évidence leur formation. Lorsque l'électrophile réagit plus rapidement avec la base lithiée qu'avec le substrat métallé (cas 2), ce raisonnement fonctionne car la base est consommée dans un premier temps puis le substrat métallé ne pouvant plus subir de transformations est piégé à son tour. Par contre, si les vitesses de réaction de l'électrophile avec la base lithiée et substrat métallé sont comparables, ou si l'électrophile réagit plus rapidement avec le substrat métallé qu'avec la base lithiée, les réactions de piégeage du substrat métallé et de destruction de l'excès de base sont compétitives lors de l'ajout de l'électrophile au milieu réactionnel. Si un gros excès de base est utilisé lors de la réaction, alors le substrat métallé peut être piégé par l'électrophile et la molécule obtenue peut réagir avec la base encore présente dans le milieu réactionnel !

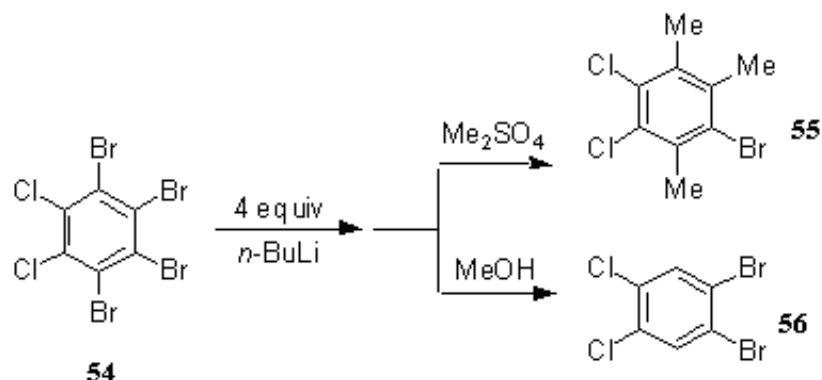
Des exemples commentés de telles réactions sont présentés dans la suite de cette discussion. Nous montrons à partir de quelques exemples étonnants que la réactivité des électrophiles avec les bases lithiées et les substrats métallés est un paramètre important pour comprendre le cours des métallations. Des électrophiles réactifs tels que D_2O , CO_2 , DMF, MeI... sont même capables d'initier des dimétallations.

7.2.2. Réactions d'échange halogène-lithium/méthylation

La réaction du tétrabromo-*o*-dichlorobenzène (**54**) avec 4 équivalents de *n*-BuLi (toluène, -78°C , Schéma II-51) suivie du piégeage avec du méthylsulfate donne le dérivé triméthylé **55** (55%).^{90a} Ce résultat suggère la formation d'un intermédiaire trilithio. Cependant, lorsque le mélange est piégé par du méthanol à la place du méthylsulfate, seulement **56** est obtenu (55%) ; le 3,4-dichlorobromobenzène n'est pas formé. Ce résultat suggère que l'intermédiaire de la réaction est le dérivé dilithio **57**.

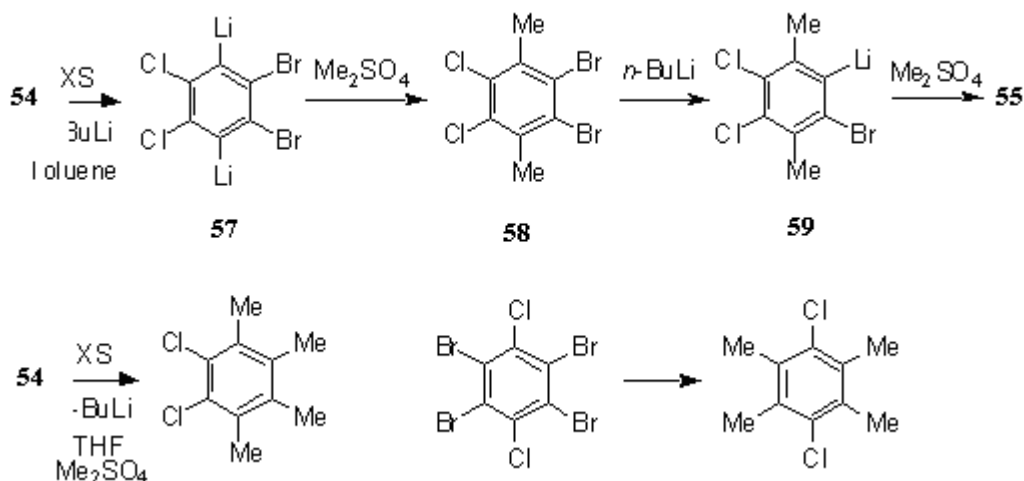
¹¹⁸ Traditionnellement, on met en évidence la formation d'un organolithien par RX (lorsque le produit veut bien cristalliser), par RMN ^1H , ^{13}C , ^7Li ... ou par addition d'eau lourde. Les deux premières techniques constituent des méthodes directes d'analyse. Dans la dernière méthode, on considère que la cinétique de deutériation est rapide, on fait en quelque sorte la « photo » des espèces métallées en présence. C'est un moyen très généralement utilisé notamment pour caractériser les aryllithiens obtenus par réaction d'*ortho*-lithiation. Reviews

Schéma II-51



Ces deux résultats semblent incompatibles. Un mécanisme séquentiel impliquant **58** rend cohérent les observations expérimentales. Ce mécanisme nécessite que 1) juste avant l'addition d'un excès de méthylsulfate le mélange contient **57** et deux autres équivalents de *n*-BuLi, 2) **57** est piégé par une partie du méthylsulfate ajouté lentement pour donner **58**, 3) l'excès de méthylsulfate ne détruit pas totalement *n*-BuLi restant, cet excès peut métaller **58** pour donner **59**, 4) **59**, comme **57**, est piégé par le méthylsulfate avant son élimination en bromure de lithium pour former des benzynes, et 5) **55** n'est pas métallé dans les conditions de réaction, et ainsi l'*o*-dichlorotétraméthylbenzène n'est pas formé. Ce mécanisme est cohérent si le méthylsulfate réagit plus vite avec le substrat métallé qu'avec la base ou si l'électrophile réagit avec des vitesses comparables rendant le piégeage compétitif à la destruction de l'excès de base (schéma II-52).

Schéma II-52



Les expériences suivantes appuient le mécanisme proposé ci-dessus (schéma II-52). *n*-BuLi est ajouté à une solution de **54** contenant un excès de méthylsulfate dans le toluène à -78°C (dans des expériences séparées, 4, 6 et 9 équivalents). Une couleur bleue se développe au cours de l'addition, s'assombrit lorsque l'on poursuit l'addition et s'éclaircit en fin d'addition (1.5 h). Après 3 h d'agitation à -78°C , la réaction est piégée avec du méthanol pour donner le dérivé triméthylé **55** (rdt 83-89%). Cette expérience ne montre pas que le méthylsulfate est compatible avec *n*-BuLi à -78°C comme indiqué par les auteurs de la

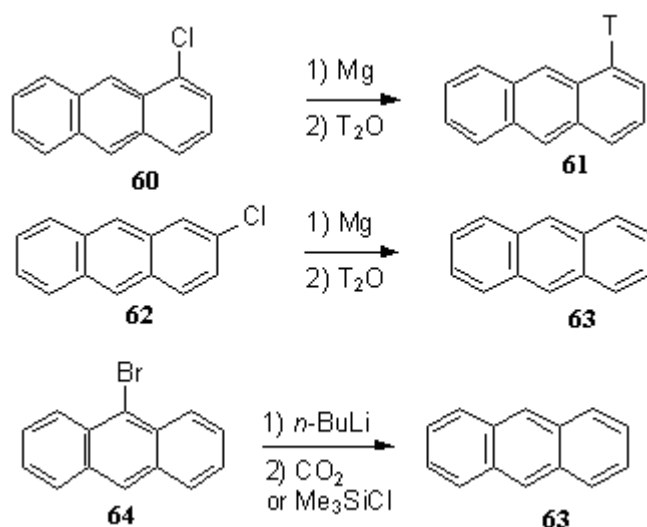
publication. Il est seulement montré que la réaction de l'alkyllithien est plus rapide avec le substrat qu'avec le méthylsulfate.

Le méthylsulfate et *n*-BuLi sont mutuellement compatibles dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, et dans ce solvant tous les atomes de brome du substrat peuvent être remplacés par des groupes méthyles. Le traitement d'une solution de tétrabromo-*o*-dichlorobenzène **54** dans le THF contenant un excès de méthylsulfate avec un excès de *n*-BuLi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, suivi du piégeage du mélange par du méthanol, donne le dichloroprénitène (95%, Schéma II-51). Un traitement similaire du tétrabromo-*p*-dichlorobenzène donne le dichlorodurène (89%, schéma II-52). Bien que les atomes de brome sont remplacés, les atomes de chlore restent même par utilisation d'un large excès de base *n*-BuLi.

7.2.3. Réactions d'échange halogène-lithium/tritiation

Dans un solvant étheré anhydre, le 1-chloroanthracène **60** traité successivement par Mg puis T_2O donne le dérivé tritié **61** attendu.¹¹³ Dans les mêmes conditions, le 2-chloroanthracène **62** donne l'hydrocarbure parent **63**. Par échange brome/lithium avec *n*-BuLi, l'isomère 9-bromo conduit également au produit réduit. Il a été montré en changeant le sens d'addition des réactifs (alkyllithien, substrat et T_2O ajouté successivement) que ce n'est pas l'eau résiduelle qui est responsable de la réduction mais le solvant lui-même. La réduction a lieu également dans les solvants hydrocarbonés (schéma II-53).

Schéma II-53



Les réactions de tritiation et d'abstraction d'hydrogène au solvant sont compétitives. Dans les deux derniers exemples, la réaction de l'anion est plus rapide avec le solvant qu'avec T_2O . Les vitesses sont fonctions de la nature des anions.

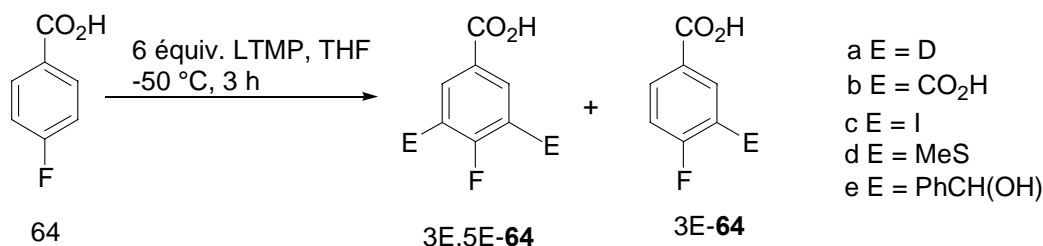
La réduction peut être totalement supprimée en changeant le sens d'addition des réactifs : le solvant (éther anhydre) est mouillé par de l'eau tritiée (T_2O), l'haloaromatique est dissous et *n*-BuLi est ajoutée à la fin. La réaction est très rapide et permet de récupérer le dérivé tritié avec de bons rendements.

La méthode marche également avec Me_3SiCl : lorsque Me_3SiCl et l'haloaromatique sont dissous puis que la base est ajoutée, le produit de substitution est aussi obtenu. *The cross-metalation reaction must be at least as fast and most probably faster than the reaction of n-BuLi with either water or trimethylsilane.*

7.2.4. Ortholithiation de l'acide 4-fluorobenzoïque avec LiTMP – l'électrophile initie une seconde métallation

Dans notre groupe, la réaction de l'acide 4-fluorobenzoïque **64** avec 6 équivalents de LiTMP dans le THF à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 3h suivie du piégeage du mélange avec des électrophiles donne les acides 4-fluorobenzoïques 3 substitués 3E-**64** ou 3,5 disubstitués 3E,5E-**64** selon l'électrophile employé (tableau II-9).¹¹⁹

Tableau II-9 : Ortholithiation de l'acide 4-fluorobenzoïque avec LiTMP. Piégeage avec divers électrophiles



Entrée	Addition ^a	EX/E	3E,5E- 64 (%) ^b	3E- 64 (%) ^b
1	N	D ₂ O/D	0	86
2	N	CO ₂ /CO ₂ H	0	(68) ^b
3	N	I ₂ /I	47(20)	39
4	I	I ₂ /I	13	83 (56)
5	N	Me ₂ S ₂ /MeS	42(10)	41
6	I	Me ₂ S ₂ /MeS	8	89 (56)
7	I	C ₂ Br ₂ Cl ₄ /Br	0	(65)
8	I	C ₂ Cl ₆ /Cl	0	(80)
9	I	PhCHO/PhCHOH	0	(59)

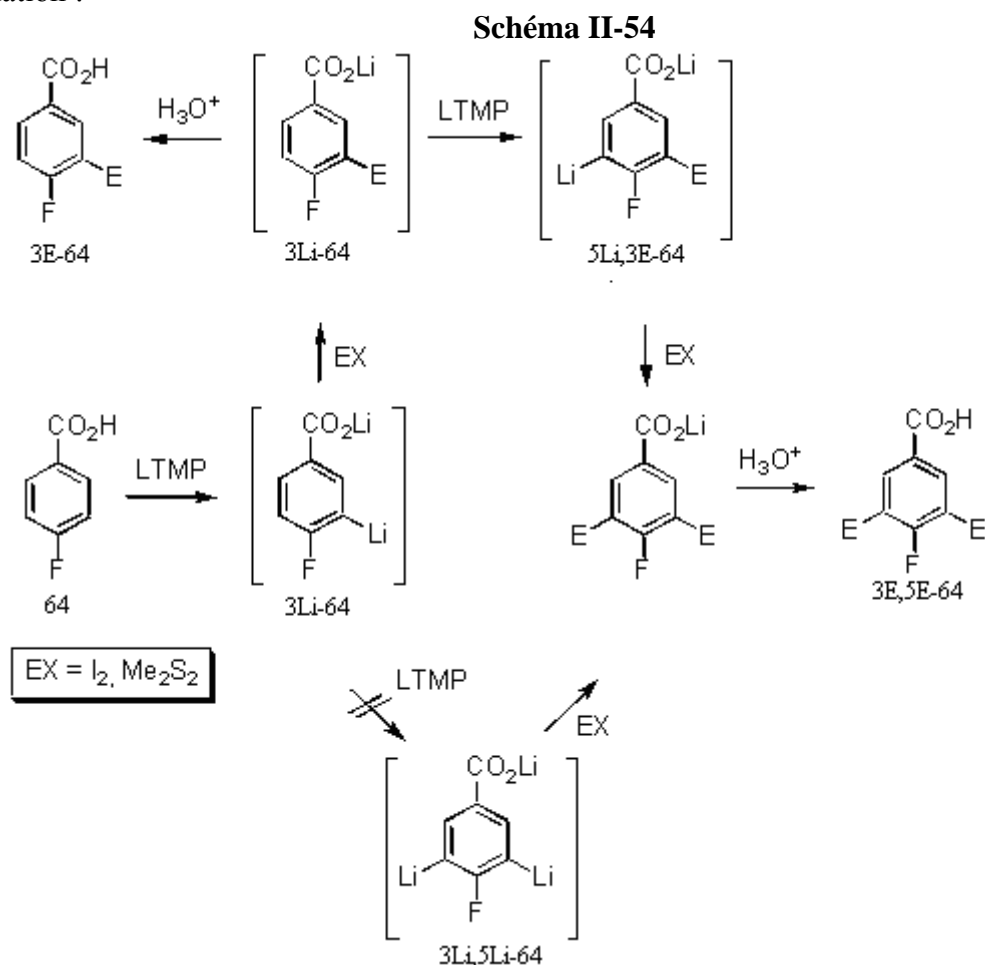
^a N : addition de l'électrophile au milieu ; I : addition du milieu réactionnel à l'électrophile. ^b Rendement brut calculé à partir du spectre RMN ¹H. Entre parenthèses figurent les rendements purifiés par recristallisation.

Alors qu'avec les électrophiles D₂O, CO₂, C₂Cl₆, C₂Br₂Cl₄, PhCHO, les acides 4-fluorobenzoïques 3-substitués sont obtenus uniquement, le piégeage du mélange par addition lente de Me₂S₂ et de I₂ en mode d'addition normale donne un mélange d'acides 4-fluorobenzoïques 3,5-disubstitués et 3-substitués (tableau II-9). Pour ces deux derniers électrophiles, le piégeage du milieu réactionnel en mode d'addition inverse permet la diminution de la quantité de produits 3,5-disubstitués formés.

Le piégeage du milieu réactionnel avec D₂O donne l'acide 4-fluorobenzoïque 3-deutéié **3D-64** (86 %) comme unique produit : seul l'acide 4-fluorobenzoïque monolithié en position 3 est formé au cours de la réaction et l'acide 4-fluorobenzoïque 3,5 dilithié n'est pas formé. Alors que D₂O, CO₂, C₂Br₂Cl₄, C₂Cl₆, PhCHO semblent réagir d'abord avec la base puis avec le substrat métallé à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, les électrophiles Me₂S₂ et I₂ se comportent différemment. Pour expliquer la formation d'acides 4-fluorobenzoïques 3,5-disubstitués, une réaction séquentielle peut être proposée. Dans un premier temps, LiTMP déprotone l'acide 4-fluorobenzoïque **64** en 3-lithio-4-fluorobenzoate de lithium **3Li-64**. Lors de l'addition lente de l'électrophile au milieu réactionnel, les premières gouttes d'électrophile piègent ce substrat monométallé pour

¹¹⁹ Thèse de doctorat de l'Université du Maine, Gohier, F. 2003.

donner le 4-fluorobenzoate de lithium 3-substitué 3E-64. Cette espèce réagit avec LiTMP en excès pour donner le 5-lithio-4-fluorobenzoate de lithium 3-substitué 5Li-3E-64 (schéma II-54). Cet anion est piégé par ajout du reste d'électrophile au mélange réactionnel. Ces résultats ne montrent pas que I₂ et Me₂S₂ sont compatibles avec LiTMP à -50 °C. Ces électrophiles réagissent vraisemblablement plus vite avec le substrat métallé qu'avec la base. Il est aussi possible que ces électrophiles réagissent avec des vitesses comparables avec le substrat métallé et avec LiTMP, rendant les réactions de destruction de LiTMP et de piégeage du substrat métallé compétitives. L'excès de base permet alors de réaliser la seconde métallation. Dans tous les cas, c'est l'ajout de l'électrophile qui permet la réalisation de la seconde métallation !



7.3 Révision du mécanisme d'autres réactions faisant intervenir une métallation à distance. Influence de l'électrophile

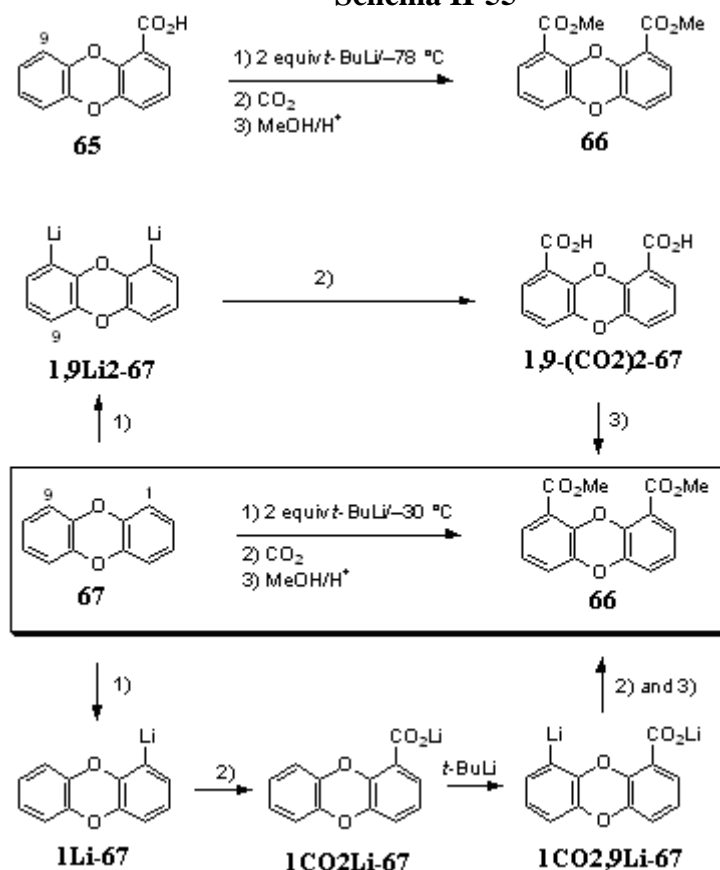
7.3.1. Métallation/carboxylation de la dibenzodioxine

Lors de la réaction de l'acide dibenzo[1,4]dioxin-1-carboxylique **65** avec *t*-BuLi (2 équiv.) à -78 °C, le carboxylate de lithium est formé dans un premier temps, puis ce carboxylate de lithium dirige la métallation régiospécifiquement en position 9 pour donner **66** après estérification (schéma II-55).¹²⁰ Lorsque la dibenzodioxine non substituée **67** est mise en présence de *t*-BuLi (2 équiv.) à -30 °C puis que le milieu réactionnel est piégé par CO₂ et qu'une estérification est réalisée, le 1,9-diester **66** est formé avec un bon rendement. Ce résultat suggère que le dianion 1,9Li₂-**67** est formé dans les conditions de réactions.

¹²⁰ Palmer, B. D. ; Boyd, M. ; Denny, W. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 438.

Cependant, lorsque l'iodométhane est utilisé comme électrophile, seule la 1-méthyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **1Me-67** est isolée. A $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, seul le monoanion **1Li-67** est formé en quantité significative. La déprotonation par *t*-BuLi produit l'espèce aryllithiée **1Li-67** qui réagit rapidement avec CO_2 pour donner **1CO₂-67**. Durant le piégeage du milieu réactionnel par CO_2 , le groupe carboxylate de lithium et la liaison éther coopèrent pour permettre la réalisation de la métallation régiospécifiquement en position 9 (formation de **1Li-9CO₂-67**). Dans cet exemple, la réaction de *t*-BuLi avec le substrat est plus rapide que la réaction de *t*-BuLi avec l'électrophile (CO_2). Expérimentalement, le piégeage du milieu réactionnel s'effectue par transfert du milieu réactionnel sur la carboglace.

Schéma II-55



7.3.2. Métallation de carbamates de phénothiazine et autres hétérocycles azotés

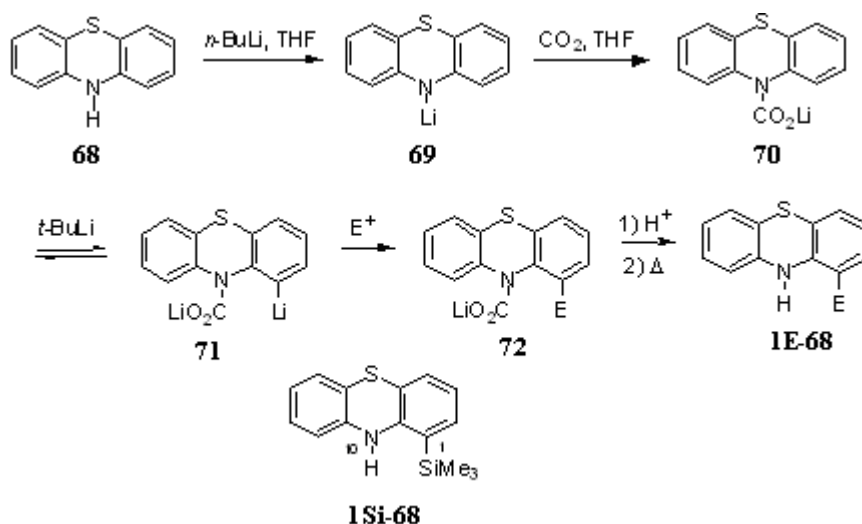
7.3.2.1. Métallation de 1-carboxyphénothiazine

Katritzky décrit^{121,122} la métallation régiospécifique d'hétérocycles contenant des atomes d'azote dans lesquels un *N*-carboxylate formé *in situ* active l'étape suivante de *C*-

¹²¹ Métallation à distance sur les indoles : (a) Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5935. 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines: (b) Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2571. *N*-methyl-2-naphthylamine (c) Katritzky, A. R.; Black, M.; Fan, W.-Q. *J. Org. Chem.* **1991**, 55, 5045. (d) Katritzky, A. R.; Rewcastle, G. W.; Lam, J. N.; Sengupta, S. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: New York, 1989; Vol. 1, Chapter 1.

lithiation.¹²³ Ce procédé est appliqué à la phénothiazine (**68**, Schéma II-56).^{124,125} L'amine **68** est convertie tout d'abord en amidure de lithium **69**, qui donne le carbamate de lithium **70** par traitement avec CO₂. Il est ensuite décrit que l'ajout de *t*-BuLi sur **3** donne spécifiquement le dérivé lithié **71**, qui est piégé par traitement avec des électrophiles. L'acidification et la décarboxylation donnent 1E-**68** via le carbamate **72**.

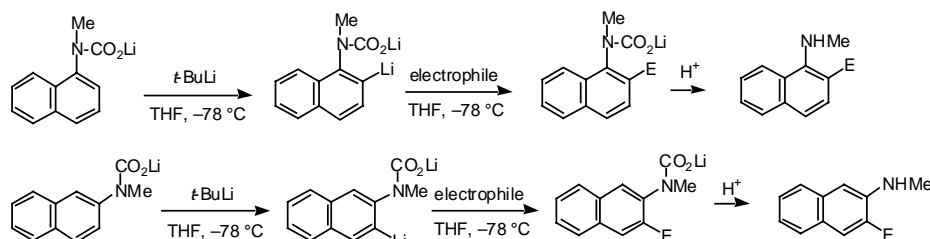
Schéma II-56



E = D₂O (90 %) ; E = Me (75 %) ; E = Et (68 %) ; E = PhCH(OH) (91 %) ; E = CO₂ (58 %)

Sur la base de structures RX, Cragg-Hine¹²⁶ suggère que la chélation de *t*-BuLi ajouté est peu probable. La structure RX du carbamate **69** est obtenue pour un ratio (substrat de départ **68**/*n*-BuLi) égal à 1:1. Avec 1 équivalent de lithien supplémentaire, c'est-à-dire dans les conditions de métallation utilisées par Katritzky, il n'est pas évident que le système cristallise de la même façon.

Cragg-Hine n'est pas parvenu à isoler du produit dilithié **71** après traitement d'une solution de **70** dans le THF avec *n*-BuLi, même à température ambiante, alors que la



¹²² (a) Katritzky, A. R.; Vazquez de Miguel, L. M.; Rewcastle, G. W. *Synthesis* **1988**, 215. Voir aussi les références citées dans : (b) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, 26, 1.

¹²³ (a) Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Akutagawa, K. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4027. (b) Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6808. (c) Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Akutagawa, K. *Synthesis* **1987**, 415. (d) Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q.; Koziol, A. E.; Palenik, G. J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2343. (e) Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Akutagawa, K.; Wang, J. *Heterocycles* **1990**, 30, 407.

¹²⁴ La réaction de CO₂ qui conduit à la 1-carboxyphénothiazine a été décrite la 1^{re} fois par Gilman: Gilman, H.; Shirley, D. A.; Van Ess, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 625.

¹²⁵ 12H-Benzo[*a*]phénothiazine: (a) Shirley, D. A.; Liu, J. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1189. 14H-Dibenzo[*a,h*]-, 7H-dibenzo[*c,h*]-, and 14Hdibenzo[*a,c*]phénothiazine: (b) Shirley, D. A.; Gilmer, J. C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4421.

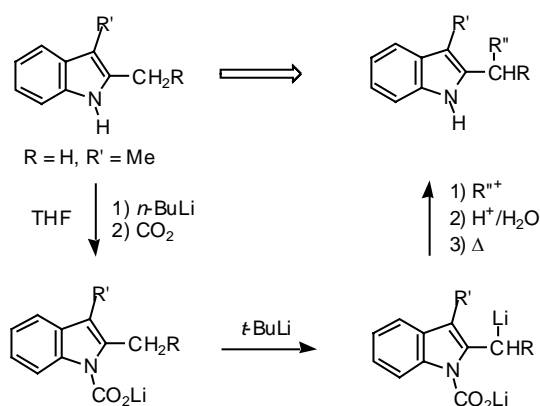
¹²⁶ Ball, S. C.; Cragg-Hine, I.; Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Edwards, A. J.; Lopez-Solera, I.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 921.

conversion **70** → **71** semble s'effectuer à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cragg-Hine a donc effectué une étude RMN de la réaction. Deux équivalents de *t*-BuLi ont été ajoutés à une solution de **70** dans le THF[D₈] à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le dianion **71** n'a pas été détecté.¹²⁷ Dans une autre expérience, une solution de **70** à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF[D₈] réagit avec deux équivalents de *t*-BuLi et un équivalent de Me₃SiCl. Le suivi de la réaction par RMN ¹H montre que la réaction s'effectue dans ce cas (formation de 1Si-**68**), à partir de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La substitution est complète à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{128,129} Les résultats obtenus avec Me₃SiCl peuvent être interprétés à partir des données de la littérature. Me₃SiCl réagit lentement avec les bases encombrées telles que le diisopropylamidure de lithium (LDA), LTMP,^{86a, 89} *tert*-butyllithium, and *n*-butyllithium.^{113, 90b, 130} Me₃SiCl réagit plus vite avec le dianion **71** formé *in situ* qu'avec *t*-BuLi, et l'équilibre est déplacé vers la formation exclusive de 1Si-**68**.^{88, 114}

Cependant, Katritzky a montré que des électrophiles très variés donnent les produits de C1 substitution 1E-**68** avec de bons rendements.^{122a} Nous avons indiqué que le dianion **71** n'est pas détectable par RMN, bien que cela n'exclut pas sa présence à faible concentration (réaction équilibrée entre **70** et **71**). D'après la littérature, il est attendu que l'équivalent de *t*-BuLi qui n'a pas réagi avec le substrat soit piégé lors de l'addition au goutte-à-goutte de l'électrophile réactif (D₂O, MeI...). Si la réactivité de Me₃SiCl peut être expliquée (bien que l'interprétation n'ait pas été donnée par Cragg-Hine), celle de D₂O et MeI est intrigante.¹³¹

¹²⁷ RMN des organolithiens : aspects généraux et applications de la spectroscopie deux dimensions heteronuclear Overhauser effect spectroscopy (HOESY). Voir : Bauer, W. *Lithium Chemistry, a Theoretical and Experimental Overview*, Wiley: New York, Edited by Sapse, A.-M.; Schleyer, P. v. R., **1995**, p. 125. Voir pp. 141-146.

¹²⁸ La réaction du 2,3-diméthylindole dans le THF avec *n*-BuLi et CO₂ donne un complexe carbamate de lithium qui a une structure tétramérique à l'état solide unique : Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 4355-4356.



¹²⁹ Dilithiation et réactions d'insertion de CS₂ de précurseurs R₂CH₂ menant aux ketene dithioacetals: (a) Ball, S. C.; Cragg-Hine, I.; Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1581. (b) Goodwin, J. A.; Kwok, I.; Wakefield, B. J. *Synthesis* **1990**, 991. Lithiations dirigées par des carboxamides d'azoénolates de lithium : (c) Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1695. (d) Turner, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401. (e) Plant, A.; Chadwick, D. J. *Synthesis* **1990**, 915.

¹³⁰ Les diméthylchlorosilane, les triméthyl et triisopropyl borates, les hexafluorocétone sont efficaces en piégeage *in situ* avec LTMP: référence 86. Le diméthylsulfate et *n*-butyllithium sont compatibles dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$: référence 90a

¹³¹ Opitz, A.; Koch, R.; Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Anders, E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3743.

Une interaction forte lie vraisemblablement le carboxylate **70** et l'alkyllithien.¹³² Les bases conceptuelles existantes (comme l'effet CIPE¹³³) paraissent insuffisantes pour interpréter l'ensemble des résultats présentés dans la communication de Cragg-Hine. Dans les conditions de Katritzky, un QUAsi-DiAnion Complex (QUADAC) incorporant le substrat (**70**) et *t*-BuLi est vraisemblablement formé (complexe en prééquilibre).¹³⁴ Le carbamate **70** et *t*-BuLi constitueraient un cluster (une poche supramoléculaire — auto-assemblée). La réaction présenterait des caractéristiques biomimétiques importantes (analogie avec une réaction enzymatique).¹³⁵ L'existence d'un cluster, d'un agrégat pourrait permettre d'expliquer que *t*-BuLi ne réagit pas directement avec l'électrophile (D₂O) : RLi étant engagé avec le substrat (**3**) à l'intérieur du complexe supramoléculaires par des liaisons électrostatiques faibles, c'est la topologie de la poche qui déterminerait la suite de réactions observées lors de l'entrée de l'électrophile dans celle-ci.^{136,137}

Bien que *t*-BuLi soit très réactif vis-à-vis des électrophiles, la déprotonation de **70** par cette base est plus rapide. La séquence déprotonation-substitution (deutériation) du carboxylate **70** conduisant à **72** (E = D) *via* **71** est plus rapide que la réaction de *t*-BuLi avec l'électrophile (D₂O)!^{113, 138,139} La métallation de **70** n'est effective qu'au moment où D₂O est ajouté au milieu.

Si dans la littérature, il paraît bien établi que la réaction d'échange halogène-lithium peut être compétitive avec la déprotonation des acides carboxyliques, que les réactions de métallation de substrats aliphatiques par les bases fortes peuvent être compétitives avec la déprotonation de l'eau,¹⁴⁰ les travaux effectués avec la phénothiazine montreraient pour la première fois que les *ortho*-lithiations peuvent être plus rapides que la réaction directe de l'alkyllithien avec D₂O.

¹³² Pour la 2^e interprétation (« *mixed-anion* » ou théorie cinétique), voir: (a) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571. (b) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9575

¹³³ (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. (b) Klump, G. W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 1.

¹³⁴ Structures RX de dimères de carboxylates: (a) Smith, G.; O'Reilly, E. J.; Kennard, C. H. L. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1986**, *44*, 2093. (b) Chen, X.-M.; Mak, T. C. W. *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1993**, *23*, 291. (c) Kottke, T.; Stalke, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 580.

¹³⁵ See for example: (a) Bruice, T. C.; Benkovic, S. J. *Bioorganic Mechanisms*, Vol. 1., W. A. Benjamin Inc., New York, **1966**, 119-211. (b) Koshland, D. E. Jr. *J. Theor. Biol.* **1962**, *2*, 75-86. (c) Scheiner, S.; Lipscomb, W. N.; Kleier, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4770-4777. (d) DeTar, D. F.; Luthra, N. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4505-4512. (e) Page, I. M.; Jencks, W. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 1678-1683. (f) Houk, K. N.; Tucker, J. A.; Dorigo, A. E. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 107-113. (g) Menger, F. M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 206-212 et références citées. (h) Menger, F. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1086.

¹³⁶ Les essais réalisés par Cragg-Hine avec 3 equiv de base pourraient permettre de montrer que **3** et l'alkyllithien sont susceptibles de former des agrégats de stœchiométrie variable (RLi/[**3**] = 1-2 ou plus).

¹³⁷ Le spectre du « *complexe en prééquilibre* » (s'il est stable) pourrait être peu différent de celui des 2 produits de départ. L'utilisation de l'IR (nouvelle bande CO₂) pourrait apporter une partie de l'information recherchée. (a) Croisat, D.; Seyden-Penne, J.; Strzalko, T.; Wartski, L.; Corset, J.; Froment, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6435. (b) Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Wartski, L.; Corset, J.; Castellà-Ventura, M.; Froment, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3287. (c) Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Wartski, L.; Corset, J.; Castellà-Ventura, M.; Froment, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3295. (d) Corset, J.; Castellà-Ventura, M.; Froment, F.; Strzalko, T.; Wartski, L. *Spectrochim. Acta, Part A* **2002**, *58*, 1971. (e) Corset, J.; Castellà-Ventura, M.; Froment, F.; Strzalko, T.; Wartski, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *ASAP*. (g) Voir également ref: Crowley, P. J.; Leach, M. R.; Meth-Cohn, O.; Wakefield, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2909.

¹³⁸ Taylor, R; Wright, G. J.; Homes, A. J. *J. Chem. Soc. (B)* **1967**, 780.

¹³⁹ Exemples de déprotonations « *anormales* »: (a) Polt, R.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622. (b) référence 85a

¹⁴⁰ Boche, G.; Langlotz, I.; Marsch, M.; Harms, K.; Frenking, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1171.

7.3.2.2. Métallation de la phénothiazine suivie de piégeage avec des électrophiles

La métallation de la phénothiazine **68** a fait l'objet de nombreux travaux. Lorsque la phénothiazine réagit avec *n*-BuLi (2.5 équivalents) dans l'éther diéthylique à température ambiante pendant 24h, puis que le milieu réactionnel est piégé par addition lente de différents d'électrophiles à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, il a été montré que le dioxyde de carbone (53 %), le DMF (71 %), mais également le *N,N*-diméthylbenzamide (64 %) et quelques arylamides sont les seuls électrophiles capables de fonctionnaliser le carbone 1 de la phénothiazine **68**. (Schéma II-57).^{143b, 141} Au laboratoire, le piégeage du milieu réactionnel avec D₂O nous permet de montrer que l'amidure **69** (non le dianion 1Li-**69**) est l'espèce stable présente dans le milieu réactionnel avant ajout du DMF. Seul le produit mono deutérié au niveau de l'atome d'azote de la phénothiazine (10D-**68**) est isolé après traitement par l'eau lourde. Le second équivalent de *n*-BuLi est en quelque sorte « *en attente* » de réactif électrophile.

Pour expliquer les résultats expérimentaux décrits dans la littérature, nous faisons l'hypothèse suivante, qui est *nouvelle* : l'ajout au goutte-à-goutte de l'électrophile entraîne une cascade de réactions, une première molécule de DMF réagit avec l'amidure **69** pour donner le diaminoalcoolate 1CHO-**68**. *L'amidure réagit plus rapidement que l'alkyllithien (n-BuLi) avec l'électrophile (DMF)*. Le bras diaminoalcoolate, à la différence de l'amidure **69**, est capable d'orienter la seconde métallation sur le cycle aromatique voisin et la réaction conduit au dianion 1Li-**73**. *Le réactif électrophile est donc l'initiateur de la métallation du substrat par n-BuLi*. Dans la littérature, le pouvoir *ortho*-directeur du groupe aminoalcoolate est bien identifié¹⁴² même si à notre connaissance celui des diaminoalcoolates — qui seraient formés ici — n'est pas connu.

La déprotonation de la position 1 serait suivie par une migration du groupe aminoalcoolate de l'azote vers le carbone (selon un processus qui intramoléculaire, voir plus bas) donnant l'amidure **75** thermodynamiquement plus stable (moins basique) que le carbanion 1Li-**73** (voie **A**). Le dianion **75** serait l'espèce moléculaire présente dans le milieu en fin d'addition de l'électrophile, *avant* hydrolyse acide.

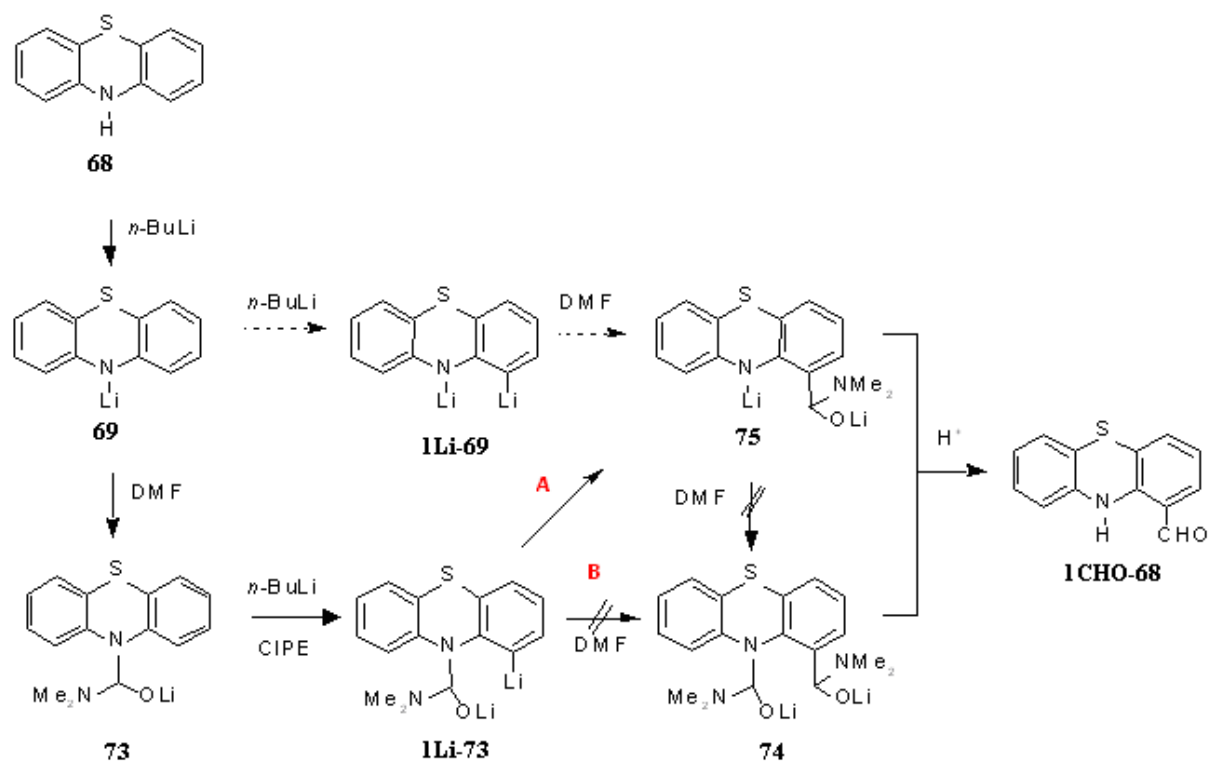
Une autre voie possible est la réaction d'une seconde molécule de DMF au carbanion 1Li-**73** conduisant au dialcoolate **74** (voie **B**), cette voie est peu probable. Cette voie devrait conduire après hydrolyse à un dérivé *C*-formylé *N*-formylé normalement stable. Le fait que la voie A soit plus probable est confortée par la littérature. Par réaction avec des *N,N*-dialkylamidures de lithium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, certaines *N*-acylphénothiazines 2-substituées donnent le produit d'un réarrangement anionique intramoléculaire Fries rapide (migration N → C).¹⁴³ Le réarrangement est présenté comme passant *via* un mécanisme de substitution nucléophile interne (S_{Ni}), impliquant un intermédiaire sous forme de paire d'ions, dans laquelle le clivage de la liaison C-N précède la formation de la liaison C-C. La possibilité d'un réarrangement intermoléculaire est exclue par une expérience utilisant des quantités équivalentes de deux différentes *N*-acylphénothiazines : seuls les produits issus du réarrangement intramoléculaire sont obtenus.

¹⁴¹ (a) Dahlgren, T.; Hallberg, A.; Helitzer, R.; Martin, A. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 341. (b) Hallberg, A.; Al-Showaier, I.; Martin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1435. (c) Hallberg, A.; Al-Showaier, I.; Martin, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 197.

¹⁴² L'*orthométallation* d'aldéhydes aromatiques avec *n*-BuLi en présence d'amidures de lithium : voir référence 56b et 122b

¹⁴³ a) Hallberg, A.; Svensson, A.; Martin, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1959. Note 8: « *Intermediate 73 has been invoked by Martin to explain the selectivity of various electrophiles for the N versus C acylation of 1,10-dilithiophenothiazines [b) Hallberg, A.; Martin, A. J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 433.] ».

Schéma II-57



Le chlorure d'acétyle donne le dérivé *N*-acylé **76** alors que les sels de lithium des acides acétique et benzoïque conduisent aux produits de *C*-acylation 1CO₂-**68** (schéma II-58).¹⁴⁴ La réaction des sels de lithium des acides acétique et benzoïque s'effectue vraisemblablement *via* l'intermédiaire à 8 centres **77** (complexation de l'alkyllithien — effet CIPE).^{133, 145} Dans ces transformations, **69** n'est pas directement C1-métalable. Comme le dérivé diacylé n'est pas récupéré, il y a probablement N → C migration intramoléculaire du groupement acylé (réarrangement anionique intramoléculaire Fries).^{143, 146, 147}

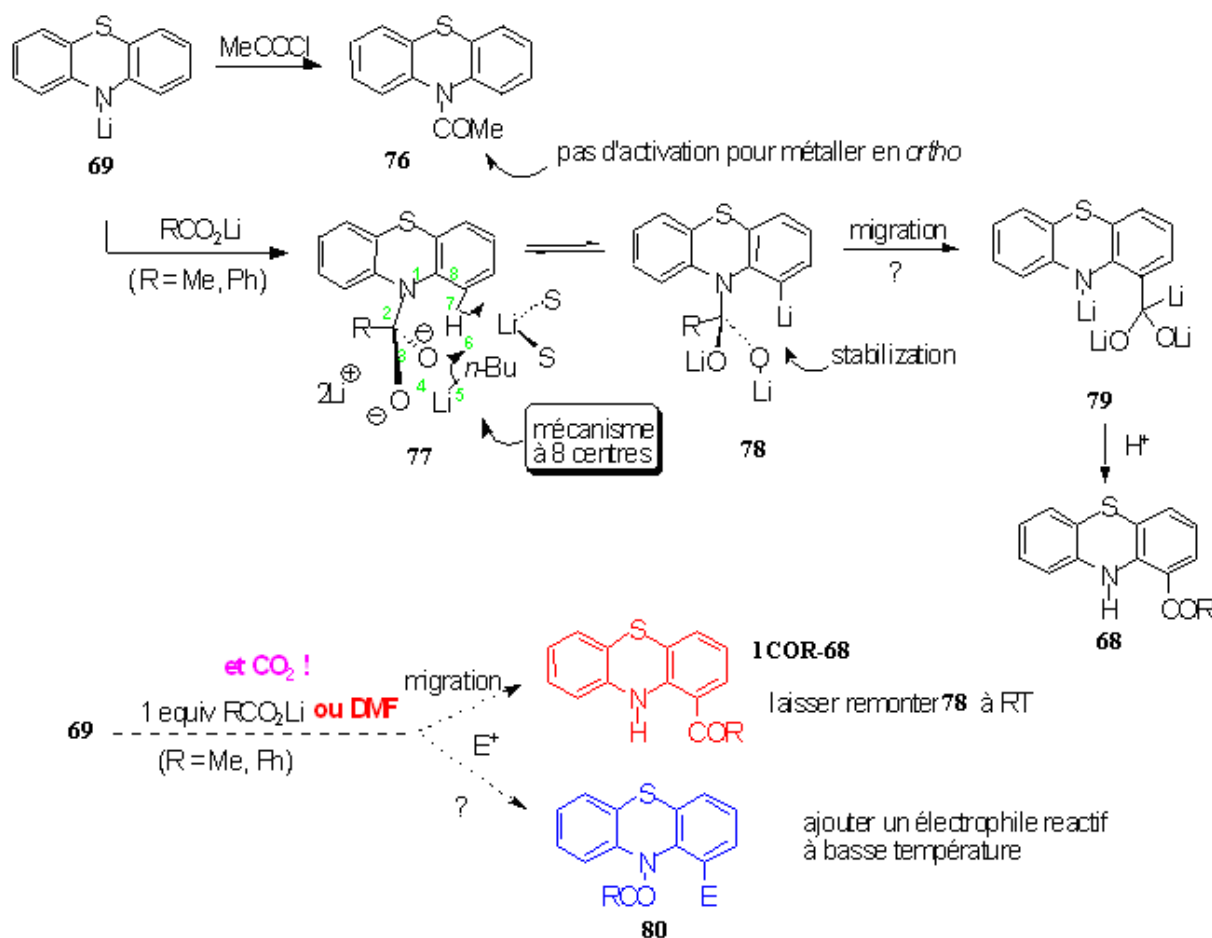
¹⁴⁴ Les travaux de Casadevall parus en 1960 doivent être complètement réinterprétés: Cauquil, G.; Casadevall, A.; Casadevall, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 1049. CO₂, les benzoates de Li (Ph, Me, Et) orientent la métallation en 1, pas CH₂O (le produit *N*-hydroxyméthylé — α -aminoalcool — qui est certainement initialement formé n'oriente pas la métallation en C1, n'est pas stable et redonne le produit de départ par hydrolyse. L'aminoalcoolate intermédiaire par contre doit être stable), l'oxyde d'éthylène, CH₃COCl et Me₂SO₄ qui donnent les produits *N*-substitués.

¹⁴⁵ Katritzky ne propose aucune structure intermédiaire pour le carbamate.

¹⁴⁶ La réaction de *n*-BuLi (2 equiv) avec la phénothiazine portant un groupement trifluorométhylé en position 2 conduit aux dérivés 1-chloro- et 1-bromo après piégeage avec respectivement l'hexachloroéthane et le dibromoéthane (37-45 %). Y a-t-il formation d'un dianion comme indiqué ou bien dans ce cas également formation d'un Quadac?: Svensson, A.; Martin, A. *Heterocycles* **1985**, 23, 357.

¹⁴⁷ Le réarrangement est connu mais il n'est pas indiqué que ce mécanisme intervient lors de la métallation de la phénothiazine **1**.

Schéma II-58



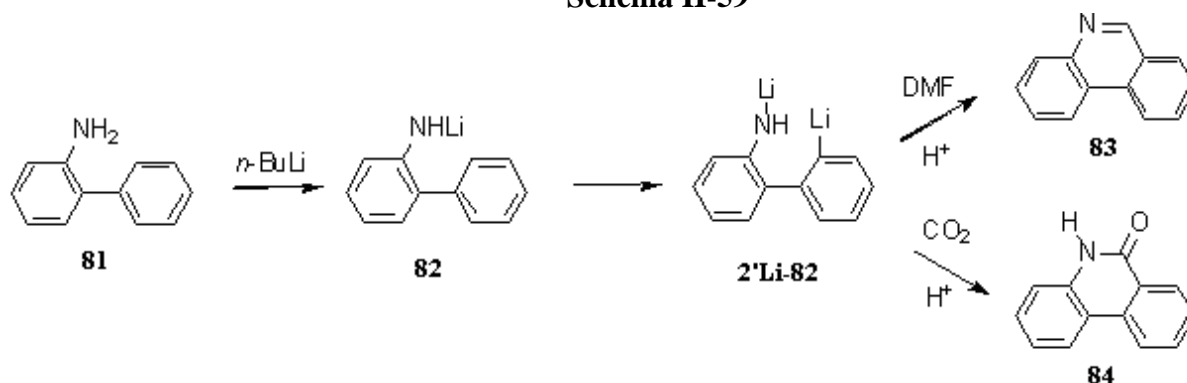
7.3.2.3. Métallation/carboxylation du 2-aminobiphényle

Narasimhan décrit que la réaction du 2-aminobiphényle **81** avec *n*-butyllithium (4.5 équiv.) dans l'éther diéthylique (concentration en *n*-BuLi dans le milieu réactionnel 1M) pendant 48h puis le piégeage du milieu réactionnel par addition « lente » de DMF ou par bullage de CO₂ dans la solution conduit aux composés **83** (62 %) et **84** (34 %) respectivement (Schéma II-59). Pour expliquer la formation des produits **83** et **84**, Narasimhan propose le passage par l'anion lithié 2'-Li-**82** qui serait formé quantitativement.¹⁴⁸ Le groupe amino coordine les alkyllithiens mais, contrairement aux exemples cités précédemment, NH₂ n'acidifie pas les protons ortho voisins, défavorisant ainsi l'ortholithiation.¹⁴⁹ Le piégeage du milieu réactionnel par des électrophiles autres que DMF ou CO₂ n'est pas rapporté. Ces réactions de piégeages auraient permis de confirmer la formation unique de l'intermédiaire lithié en position C2'.

¹⁴⁸ Application à la synthèse de dibenzo[*b, f*][1, 4]oxazepine, dibenzo[*b, f*][1, 4]thiazepine, and 5*H*-dibenzo[*b, e*][1, 4]-diazepine : a) Narasimhan, N. S.; Alurhar, R. H. *Indian J. Chem.* **1969**, 7, 1280. b) Narasimhan, N. S.; Chandrachood, P. S. *Synthesis* **1979**, 589. c) Narasimhan, N.S.; Chandrachood, P.S. *Tetrahedron* **1981**, 37, 825.

¹⁴⁹ Clayden, J.; Frampton, C.S.; McCarthy, C.; Westlund, N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14161.

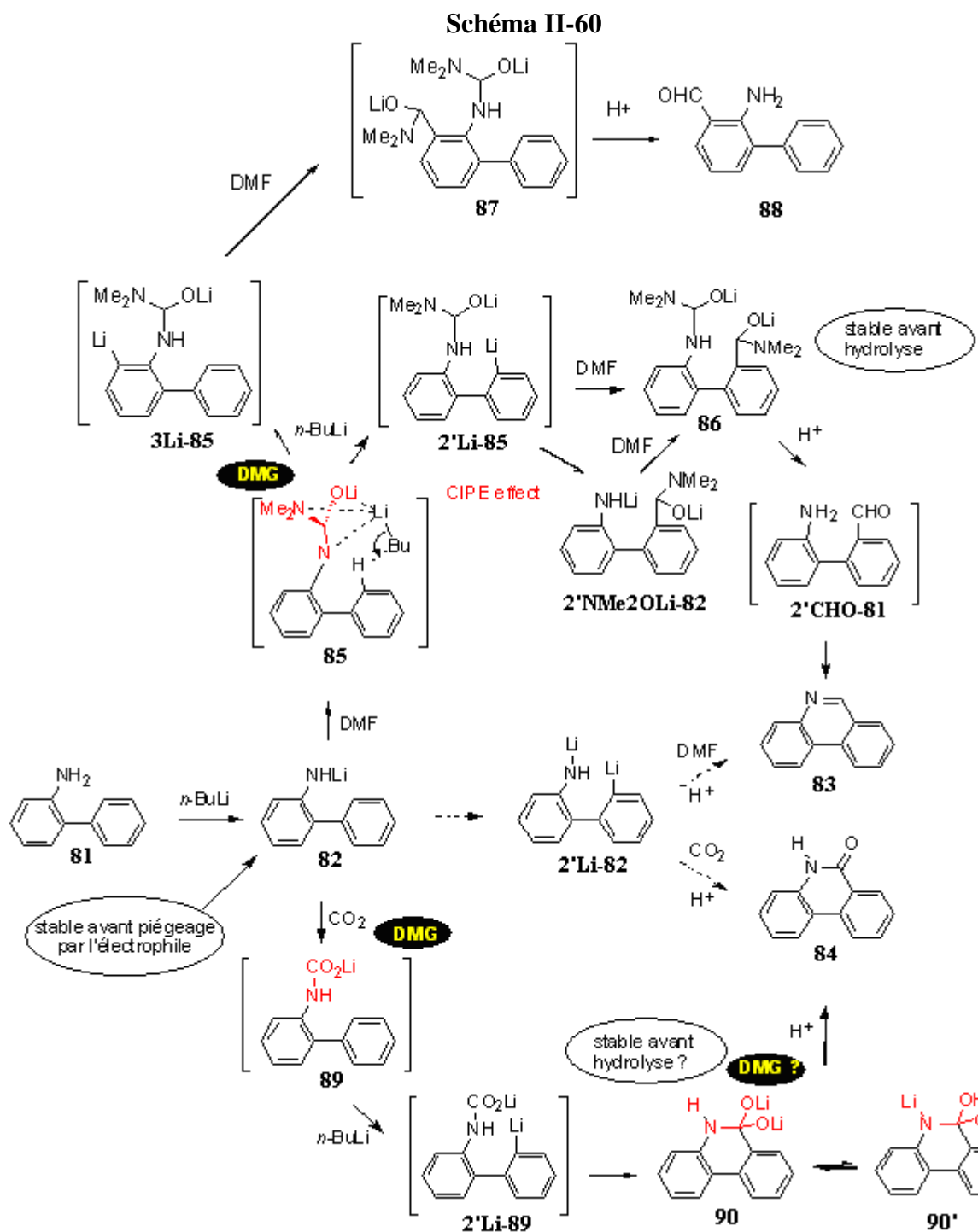
Schéma II-59



Au laboratoire, le 2-aminobiphényle **81** réagit avec 4.5 équivalents de *n*-BuLi dans l'éther diéthylique à température ambiante pendant 2 jours puis le milieu réactionnel est piégé avec de l'iodométhane. Un mélange de plusieurs produits non séparables par colonne de chromatographie et portant 1, 2, 3 et 4 méthyles dans leurs structures (déterminé par GC-MS) (2 %, 63 %, 9 %, 28 % du mélange respectivement) est obtenu en fin de réaction. Les positions des méthyles sur la structure aminobiphényle n'ont pas pu être identifiés. Ce résultat montre néanmoins que la déprotonation du 2-aminobiphényle n'est pas régiosélective et qu'il existe un mélange de plusieurs anions dans le milieu réactionnel avant piégeage.

Nous proposons un autre mécanisme pour expliquer la formation des produits **83** et **84** (schéma II-60). Lorsque le 2-aminobiphényle est mis en réaction avec 4.5 équivalents de *n*-BuLi, l'espèce **82** stable serait formée dans le milieu réactionnel avant l'ajout de l'électrophile, tandis que l'espèce 2'-Li-**82** ne serait pas formée. Lors du bullage de CO₂ dans le milieu réactionnel, une partie de CO₂ réagirait avec *n*-BuLi tandis que l'autre partie de CO₂ permettrait la formation du sel carboxylate **89**. Les travaux de Palmer montrent qu'une telle réaction est possible. Le sel carboxylate **89** formé serait capable de diriger une seconde déprotonation au niveau du cycle adjacent en position 2' pendant le piégeage par addition progressive de CO₂. (cf. travaux de Katritzky). La déprotonation de **89** produirait une faible concentration d'aryllithium 2'-Li-**89** qui cycliserait instantanément par addition nucléophile intramoléculaire de l'anion sur le carboxylate voisin. L'aminodialcoolate **90** ⇌ **90'** serait l'espèce stable dans le milieu avant hydrolyse conduisant à **84**.

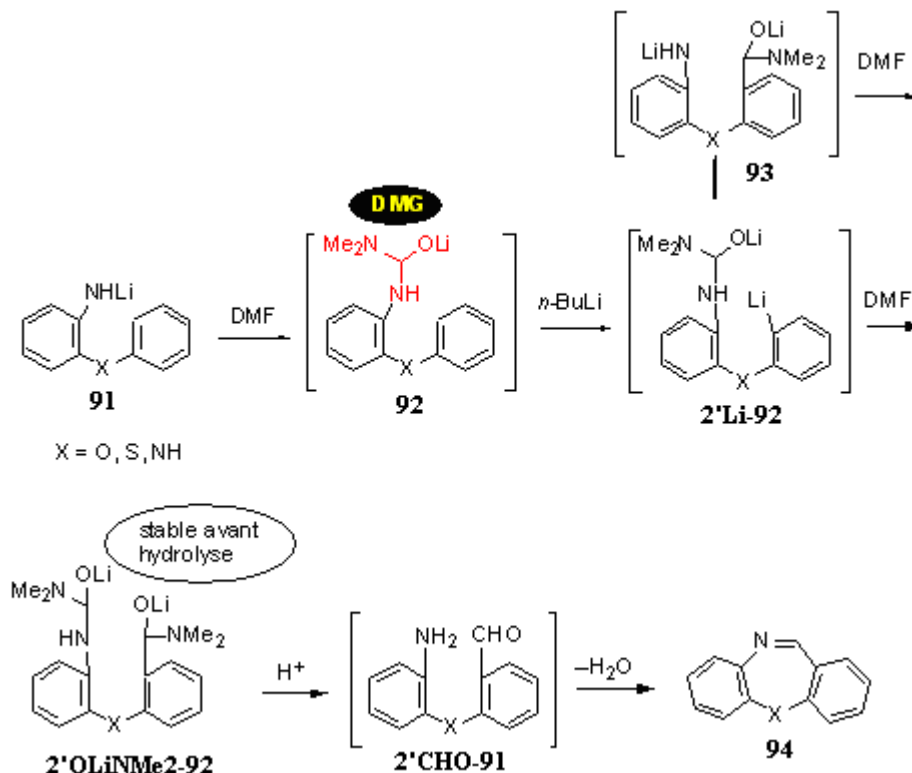
Lors du piégeage du milieu réactionnel par addition lente de DMF, tandis qu'une partie du DMF réagirait avec *n*-BuLi en large excès, l'amidure **82** réagirait avec l'autre partie de DMF par une réaction concurrentielle pour donner le *gem*-diaminoalcoolate instable **85**. La fonction C(OLi)(NMe₂)(NHR) orienterait la métallation sur le cycle phényl adjacent grâce à une complexation avec *n*-BuLi (effet CIPE), ce qui conduirait au dianion 2'-Li-**85**. Ce dianion pourrait être formé à l'état de traces ou quantitativement. La formation de **86** à partir de 2'-Li-**85** pourrait se réaliser selon deux voies. La première voie consisterait à piéger l'anion 2'-Li-**85** par DMF en excès. La seconde voie consisterait en la migration du groupe *gem*-aminodialcoolate pour donner 2'-NMeOLi-**82** qui réagirait avec l'excès de DMF. L'espèce stable avant hydrolyse serait vraisemblablement **86**. La protonation de **86** conduirait à l'aldéhyde 2'-CHO-**81** qui cycliserait immédiatement pour donner **83**. Remarquons que le *gem*-diaminoalcoolate **85** pourrait aussi orienter la métallation en position *ortho*. Le piégeage de l'espèce *ortho* lithiée 3Li-**85** par DMF conduirait à **87** qui donnerait après hydrolyse **88** entraînant la formation de sous-produits de condensation non analysés.



La réactivité des dérivés **91** (X = O, S, NH) avec DMF pourrait être similaire à celle décrite ci-dessus. (Schémas II-60 et II-61).¹⁵⁰

¹⁵⁰ Narasimhan, N. S.; Chandrachud, P. S.; Shete, N. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 825.

Schéma II-61



7.4 QUasi-DiAnion Complex (QUADAC)

Les réactifs *gem*-dilithiés¹⁵¹ préparés par métallation de composés contenant des hydrogènes acides, comme les alkyl, allyl, benzyl, phénylesulfones et les phényl^{151, 152} ou triméthylsilyl acétonitriles,¹⁵³ possèdent un grand potentiel en synthèse organique.

Kaiser et coll.¹⁵⁴ ont postulé la formation d'un dianion **97** à partir de PhCH₂CN **93** en présence d'un excès de *n*-butyllithium, sur la base d'expériences de deutériation et d'alkylation (schéma II-62). Peu après, Crowley et coll.^{137g} ont étudié la réaction de PhCH₂CN **93** en présence de 2 équivalents d'hexaméthylidisilazidure de lithium (LHMDS) par expériences RMN ¹³C. Le triplet du méthylène de PhCH₂CN **93** n'est pas transformé en singulet, comme attendu dans le cas de la formation d'un dianion **97**. Une réaction séquentielle impliquant une lithiation intraagrégat rapide en passant par un complexe quasi dianion complex "QUADAC" **94** est proposée plutôt que la formation directe d'un dianion **97**. La structure du "QUADAC" **94**, dans lequel LDA est la base, est établie par Boche grâce à des analyses de cristaux par RX.^{153, 155, 155, 156} Plus récemment, la structure du "QUADAC" dans lequel LHMDS est la base, a été confirmée par analyse RMN ⁶Li-¹⁵N dans le toluène.¹⁵⁷

Une étude RMN indique qu'une déprotonation/alkylation *séquentielle* (deutériation) de **93** est impliquée sur le chemin de la réaction plutôt que le mécanisme impliquant la formation d'un "dianion" **97**^{137g}. Le QUADAC **94** est sélectivement alkylé (deutéié) pour donner le

¹⁵¹ Marek, I.; Normant, J.-F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3241.

¹⁵² Langer, P.; Wuckelt, J.; Döring, M.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3603.

¹⁵³ Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277.

¹⁵⁴ Kaiser, E. M.; Solter, L. E.; Schwartz, R. A.; Beard, R. A.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4237.

¹⁵⁵ Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1215.

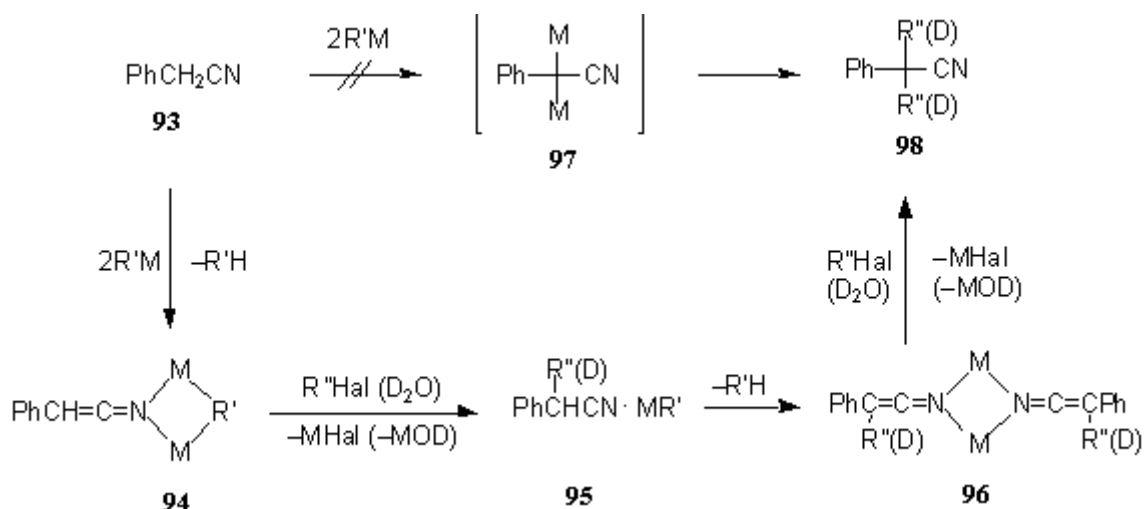
¹⁵⁶ (a) Zarges, W.; Marsch, M.; Harms, K.; Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1392. (b) Maercker, A.; Börs, B. *Main Group Metal Chem.* **1991**, *14*, 67.

¹⁵⁷ Carlier, P. R.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11602.

complexe $\text{RCN}\cdot\text{MR}'$ **95**, qui est par la suite converti par un déplacement de proton intramoléculeire en mono "anion" dimérique **96**. Une alkylation supplémentaire de **96** donne **98**.¹⁵⁸ Les auteurs ont démontré l'existence du QUADAC **94**,¹⁴⁰ un complexe $\text{RCN}\cdot\text{MR}'$ de type **95**,¹⁴⁰ et l'existence de l'anion dimérique "anion" **96**¹⁵⁹ par analyse de cristaux par RX.¹⁶⁰

Des calculs *ab initio* au niveau MP2/6-31 + G*//HF/6-31G* confirment à la fois la stabilité du complexe $\text{RCN}\cdot\text{MR}'$ **95** et le déplacement intramoléculeire du proton énergétiquement favorable.¹⁴⁰ Le déplacement intramoléculeire du proton dans le complexe **95**, c'est à dire la déprotonation du cyanide $\text{PhCH}(\text{R}''; \text{D})\text{CN}$ ($\text{pK}_a \approx 22$) par la base forte MR' (LiHMDS , LDA or $n\text{-BuLi}$) en présence de D_2O , qui est plus acide que le cyanide, est un exemple de plus de l'importance de l'effet de proximité dans les réactions intramoléculeires (organiques) et les réactions enzymatiques.¹³⁵

Schéma II-62



La réaction du *gem*-dibromocyclopropane **99** avec un excès de butyllithium puis l'addition d'un excès d'électrophile permet la formation du produit de double substitution **100** (schéma II-63). Ce produit était considéré dans un premier temps comme la preuve de la formation d'une espèce *gem*-dilithiocyclopropanes.^{85a, 161} Cette espèce ne peut pas être

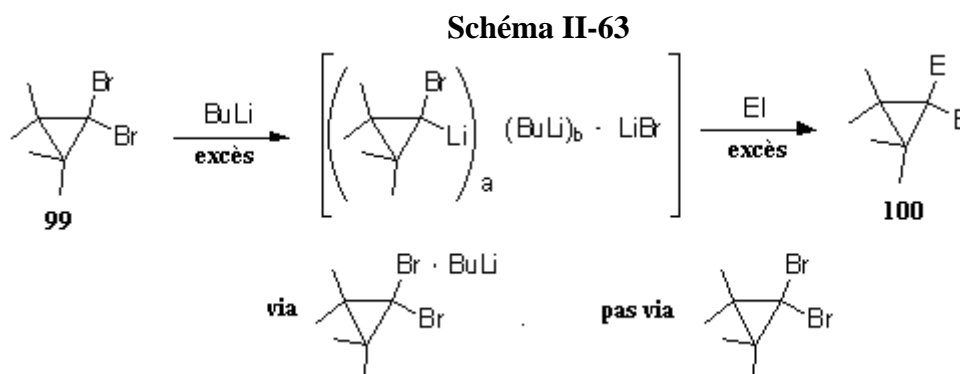
¹⁵⁸ Même si les valeurs de pK_a de **93** [21.9 in DMSO, Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; McCullum, G. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2505] et de LDA [35.7 in THF, Fraser, R. R.; Mansour, T. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 331] ne sont pas directement comparables, il existe une grande différence de basicité entre les deux bases correspondantes, ce qui rend la deutériation sélective étonnante.

¹⁵⁹ Pour la structure de [*tert*-butylcyanide-lithium bis(trimethylsilyl)amide]₂, voir: [Boche, G.; Marsch, M.; Harms, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 373].

¹⁶⁰ Le degré d'agrégation de l'anion monolithié du phénylacétonitrile a été déterminé par cryoscopie et par mesures de pK_a . Cependant, les mesures colligatives peuvent être perturbées par des impuretés non détectées, et de part leur nature, ces méthodes ne donnent pas d'informations directes sur l'identité et la population des états de transition discrets présents. Voir: (a) Bauer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1972. (b) Kaufman, M. J.; Gronert, S.; Bors, D. A.; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 602. Les spectres IR et RMN ¹³C montrent que des paires d'ions monomériques fortement liés et des agrégats solvatés par le THF sont en équilibre à une concentration de 0.25 M; la solution de THF de concentration 0.025 M contient seulement le monomère, le cation Li étant vraisemblablement localisé à côté de l'atome d'azote du groupement CN. Voir: référence 137a Détermination de structures en solution d'agrégats mixtes lithiophénylacétonitrile et LiHMDS solvatés par Et₂O- et TMEDA- par RMN ⁶Li/¹⁵N: référence 158. La constante de couplage observée pour ⁶Li-¹⁵N est de 3.4 Hz et est caractéristique d'une espèce *N*-lithiée dimérique. La RMN ⁶Li/¹⁵N constitue la méthode de choix pour déterminer la structure d'agrégats. Cependant la méthode nécessite un enrichissement isotopique préalable...

¹⁶¹ Damman, R. *Dissertation Nr 6277*, ETH Zürich 1978.

détectée par spectroscopie RMN d'échantillons marqués ^6Li et ^{13}C . Un mélange de carbènes bromolithium et de BuLi est mis en évidence. Les électrophiles ajoutés réagissent plus vite avec le carbénoïde que avec BuLi, et l'échange Br/Li "interagrégats" donne les résultats observés.¹⁶²



8. Conclusion

Les travaux exposés dans ce chapitre constituent les premiers exemples d'études de mécanisme concernant les métallations à distance de groupes directeurs – cyclisations nucléophiles. Pour les systèmes étudiés, nous mettons en évidence que les métallations des positions *ortho* et à distance de groupes directeurs sont compétitives. Auparavant, les métallations à distance de groupes directeurs étaient présentées comme parfaitement régiosélectives.

L'acide 2-biphénylcarboxylique **1** est métallé en position C2' par la base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le THF ou dans le benzène. Après hydrolyse du milieu réactionnel, la fluorén-9-one **3** est obtenue avec de bons rendements (de 54 % (THF, 45 °C) à 76 % (benzène, 60 °C)). Des expériences de marquage isotopique mettent en évidence les anions intermédiaires de la réaction. Ainsi, le pouvoir *orthodirecteur* du groupement dichargé *gem*-dialcoolate de métal C(OM)₂ est mis en évidence pour la première fois. Une stratégie nouvelle de synthèse combinant les réactions de métallation à distance, cyclisation nucléophile, *orthométallation*, substitution « *one-pot* » est développée ; cette stratégie donne accès à des fluorén-9-ones 1-substituées 1E-3 à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique **1**. En combinant les réactions d'*orthométallation* et de couplage de Stille en *ortho* d'un benzoate de tri-*n*-butylétain, des acides 2-biphénylcarboxyliques polysubstitués ont été obtenus. Les métallations en C2' de quelques uns de ces acides polysubstitués sont décrites, ces exemples permettent d'évaluer l'utilité de la méthode de métallation à distance de la fonction acide carboxylique pour réaliser des synthèses organiques.

Le mécanisme de la métallation en C2' – cyclisation nucléophile du *N,N*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** par LDA dans le THF entre 0 °C et TA a été étudié. Nos travaux mettent en évidence que LDA déprotonne non régiosélectivement les positions *ortho* et C2' du *N,N*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2**. Tandis que la déprotonation de la position *ortho* est favorisée par un effet CIPE et par des effets inductifs acidifiant de la fonction amide, une étape rapide et irréversible de cyclisation nucléophile de l'anion 2'Li-**2** déplace les équilibres vers la formation de l'aminoalcoolate **24** précurseur de la fluorén-9-one **3**.

Les différents travaux présentés nous amènent à réinterpréter le mécanisme généralement accepté dans la littérature pour expliquer les réactions faisant intervenir la séquence *déprotonation à distance/cyclisation nucléophile intramoléculaire*. Comme

¹⁶² La méthode développée par Maercker permet de différencier les QUADACs des *gem*-dilithioalcènes réellement formés dans le cas des diphényléthènes. Voir: Maercker, A.; Bös, B.; Taghi Hajgholipour, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 566, 143.

Snieckus, nous considérons qu'une interaction de type CIPE (formation d'un complexe de prééquilibre) intervient initialement lors de l'étape de métallation avec des bases lithiées. Le carboxylate sert en quelque sorte « d'ancre » à la base lithiée. Effectivement, les produits de deutériation dans les positions C3' et C4' n'ont pas été isolés, ce qui montre qu'une métallation dans ces deux positions ne s'est pas produite quantitativement. L'ancrage de la base permet à celle-ci de métaller les positions voisines, c'est-à-dire C3 et C2'. Le système évolue de façon irréversible vers le dialcoolate, tel que développé plus haut.

Enfin, nous apportons un éclairage nouveau sur la réactivité de l'électrophile. S'il est important de savoir si l'électrophile est « compatible » avec la base lithiée dans des conditions réactionnelles données (i.e. lorsqu'on met en contact les deux espèces seules), il est important également de considérer la différence de vitesse de réaction des électrophiles avec les espèces anioniques en solution lors du piégeage du milieu réactionnel. Lorsque l'électrophile réagit plus vite avec la base lithiée qu'avec le substrat métallé, l'addition lente d'électrophile au milieu réactionnel détruit l'excès de base puis piège les anions formés durant la réaction. Par contre, si la vitesse de réaction entre l'électrophile et la base lithiée est plus faible ou comparable à la vitesse de réaction du substrat métallé avec l'électrophile, alors l'addition lente de l'électrophile au milieu réactionnel peut entraîner le piégeage du substrat métallé avant la destruction complète de la base (souvent en excès) et la molécule nouvellement substituée peut subir une seconde métallation. Ainsi, certaines réactions de dimétallations peuvent être initiées par des électrophiles.

Concernant la réaction d'*ortholithiation*, il est généralement admis qu'une interaction s'exerce entre le groupe *ortho*-directeur et la base métallante (généralement un alkyllithien). Les bases conceptuelles existantes (tel que l'effet CIPE ou le modèle de Cram concernant les réactions organométalliques dirigés par chélation « *synonymous chelation-directed organometallic reactions* »)¹⁶³ paraissent insuffisantes pour interpréter l'ensemble des résultats observés en particulier lorsque certains électrophiles réagissent avec le substrat « tardivement ».

Nous pensons qu'une structure de type QUAsi-DiAnion Complex (QUADAC) incorporant le substrat à métaller et la base métallante est susceptible de se former au niveau du complexe de pré-équilibre. Les deux entités constitueraient un *cluster*, une *poche supramoléculaire* — *auto-assemblée*. La réaction présenterait des caractéristiques biomimétiques importantes en particulier avec certaines réactions enzymatiques.¹³⁵ L'existence d'un cluster de type agrégat pourrait permettre d'expliquer la raison pour laquelle la base métallante ne réagit pas directement avec certains électrophiles : l'alkyllithien étant engagé avec le substrat à l'intérieur du complexe supramoléculaire par des liaisons électrostatiques faibles, c'est la topologie de la poche qui déterminerait la suite de réactions observées lors de l'entrée de l'électrophile dans celle-ci (*rapid intra-aggregate lithiation*).

¹⁶³ Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1245.

9. Partie expérimentale

9.1 Généralités

Le butyllithium tertiaire (1.5M en solution dans le pentane), le butyllithium secondaire (1.3M en solution dans un mélange cyclohexane -hexane) et le butyllithium normal (1.6M en solution dans l'hexane) commercialisés par Acros Chemicals et Aldrich Chemical Company sont titrés périodiquement par le butan-1-ol et la phénantroline.¹⁶⁴

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ¹H (400 MHz ou 200 MHz) et du carbone ¹³C (50 MHz ou 100.6 MHz) ont été réalisés sur un appareil Bruker AC 400 ou DPX 200. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence interne du solvant deutéré utilisé pour le proton ou le carbone. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne lorsque CDCl₃ est utilisé comme solvant. Dans le cas de l'acétone-D₆ et du DMSO-D₆, les déplacements chimiques sont donnés par rapport au signal du solvant. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres de RMN : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), arom (aromatique).

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode impact électronique (SMIE) sur des spectromètres hautes résolutions à double focalisation (géométrie de NIER-JOHNSON inversée) Varian Mat 311 et Zabspec TOF Micromass au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) de l'Université de Rennes I. L'énergie du faisceau électronique est de 70eV, l'intensité du courant d'émission est de 300 μ A et la tension d'accélération des ions est de 3kV. La température de la source est de 145 °C. La température d'introduction du creuset est indiquée pour chaque composé. La précision obtenue pour les mesures de masse précise est de 6 chiffres significatifs (SMHR).

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

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

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

Toutes les réactions décrites sont réalisées sous atmosphère inerte avec des solvants anhydres.¹⁶⁵ Le THF est fraîchement distillé sur sodium-benzophénone. La diisopropylamine est fraîchement distillée sur potasse et la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine est distillée sur hydrure de calcium.

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

9.2 Métallation en position C2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique 1 par la base *n*-BuLi/*t*-BuOK. Etude de mécanisme.

9.2.1. Mise au point des conditions réactionnelles. Modes opératoires.(Tableau II-1).

Mode opératoire général pour n-BuLi/t-BuOK. Mode d'addition normal (N)

Dans un ballon de 50 mL placé sous atmosphère d'azote, *n*-BuLi (N équiv.) est ajouté lentement à *t*-BuOK (M équiv.) à -78 °C dans 15 mL de THF anhydre ou à température ambiante dans 15 mL de benzène anhydre. Le mélange est agité 5 min à cette température puis est versé sur l'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) (500 mg, 2.52 mmol) dissous dans 10

¹⁶⁴ Watson, S. C. ; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

¹⁶⁵ Gordon, J. A. ; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley J. and Sons, New York, **1972**.

mL de THF/benzène anhydre à la température T . Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant t heures à la température T . En fin de réaction, 25 mL d'eau sont ajoutés à température T . La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 (HCl 1M). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10). La seconde phase organique est analysée brute par RMN ^1H .

Mode opératoire général pour *n*-BuLi/*t*-BuOK. Mode d'addition inverse (R)

Dans un ballon de 50 mL placé sous atmosphère d'azote, *n*-BuLi (N équiv.) est ajouté lentement à *t*-BuOK (M équiv.) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ dans 15 mL de THF anhydre ou à température ambiante dans 15 mL de benzène anhydre. Le mélange est agité 5 min à cette température. L'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) (500 mg, 2.52 mmol) dissous dans 10 mL de THF/benzène anhydre est ensuite ajouté goutte à goutte à la solution de base préformée à la température T . Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant t heures à la température T . En fin de réaction, 25 mL d'eau sont ajoutés à température T . La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2*30 mL), puis acidifiée à pH 1 (HCl 1M). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , puis sont concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10). La seconde phase organique est analysée brute par RMN ^1H .

Mode opératoire entrée 12 tableau II-1

Dans un ballon de 100 mL, l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans 18 mL de THF anhydre. Le milieu réactionnel est refroidi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis 4.4 mL (5.54 mmol, 2.2 équiv.) de *s*-BuLi (solution 1.3 M dans un mélange cyclohexane- hexane) sont additionnés au goutte à goutte à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et sous agitation vigoureuse. Le mélange est agité à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2h. Une couleur rouge orange caractéristique des carbanions se développe progressivement durant l'addition. A $-78\text{ }^\circ\text{C}$, *t*-BuOK (621 mg, 5.54 mmol, 2.2 équiv.) dans 8 mL de THF anhydre est ajouté au milieu réactionnel contenant le dianion préformé 3Li-**1**. Le mélange est ensuite réchauffé à température ambiante et agité pendant 15 h avant hydrolyse. En fin de réaction, 25 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 (HCl 1M). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10) pour donner la fluorén-9-one (7 %, 31 mg, 0.17 mmol). La seconde phase organique est analysée brute par RMN ^1H , elle contient l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (84 %, 420 mg, 2.12 mmol).

Mode opératoire entrée 18 tableau II-1

Dans un ballon de 50 mL placé sous atmosphère d'azote, l'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans 10 mL de benzène anhydre à la température ambiante, puis *n*-BuLi (5.3 mmol, 3.3 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 15h à $60\text{ }^\circ\text{C}$. En fin de réaction, 25 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 (HCl 1M). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis sont concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10), elle contient le biphenyle **4** (9 %, 36 mg, 0.23

mmol) et la cétone **5** (54 %, 324 mg, 1.36 mmol). La seconde phase organique est analysée brute par RMN ^1H , elle contient l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (19 %, 95 mg, 0.48 mmol).

Mode opératoire entrée 19 tableau II-1¹⁶⁶

Dans un ballon de 50 mL placé sous atmosphère d'azote, du potassium en petits morceaux (2.20g, 57 mmol) est mis en suspension dans 20 mL de benzène anhydre puis du bromobenzène (6 mL, 57 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à 40 °C pendant 12h, celui-ci devient progressivement noir. L'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans 10 mL de benzène anhydre à température ambiante, puis PhK (8.8 mmol, 4 mL) préparé précédemment est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 4h à 60 °C. En fin de réaction, 25 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 (HCl 1M). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , puis sont concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant cyclohexane : acétate d'éthyle 90 : 10), elle contient le biphenyle **4** (22 %, 85 mg, 0.55 mmol). La seconde phase organique est analysée brute par RMN ^1H , elle contient l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (78 %, 389 mg, 1.96 mmol).

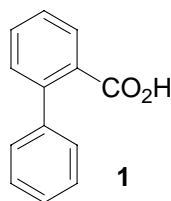
Réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique 1 avec 3.5 equiv. de *t*-BuOK dans le benzène à 60 °C

Dans un ballon de 50 mL placé sous atmosphère d'azote, l'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans 10 mL de benzène anhydre à la température ambiante, puis *t*-BuOK (5.3 mmol, 594 mg) est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 15h à 60 °C. En fin de réaction, 25 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 (HCl 1M). La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , puis sont concentrées *in vacuo*. La seconde phase organique contient l'acide 2-biphénylcarboxylique de départ **1** (455 mg, 2.29 mmol, 91 %) qui est analysé brut par RMN ^1H .

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont en accord avec les produits commerciaux.

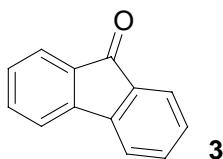
9.2.2. Caractérisation des produits

Acide 2-biphénylcarboxylique 1



RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz) ; 7.55-7.56 (m, 1H) ; 7.27-7.47 (m, 7H).

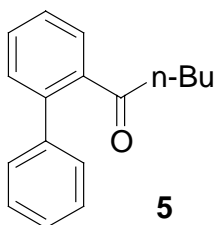
¹⁶⁶ Ehrhart, G. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 2042.

Fluorén-9-one 3

Aspect du composé : solide jaune
Pf = 80-82 °C (litt. 80-82 °C¹⁶⁷)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.0 Hz).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 193.9 (CO) ; 144.3 (2C) ; 134.6 (2C) ; 134.1 (2C) ; 129.0 (2C) ; 124.2 (2C) ; 120.2 (2C).

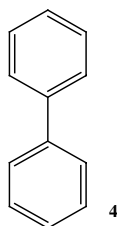
2-biphénylpentan-1-one 5

Aspect du composé : huile

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.33 (m, 9H) ; 2.21 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 7.3 Hz) ; 1.37-1.39 (m, 2H) ; 1.06 (dd, 2H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 7.4 Hz) ; 0.69 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ 207.9 (CO) ; 141.0 ; 140.4 ; 139.7 ; 130.1 ; 129.8 (2C) ; 128.6 ; 128.4 ; 127.5 ; 127.4 ; 127.2 ; 126.9 ; 42.4 ; 26.3 ; 21.9 ; 13.4.

IR ν 2957 ; 1685 ; 1595 ; 1449 ; 1264 ; 1204 ; 1008 ; 744 ; 700.

Biphényle 4

Aspect du composé: solide blanc
Pf = 69 °C (commercial : 69 °C)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.51-7.61 (m, 4H) ; 7.23-7.45 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ 141.3 (2C) ; 128.7 (4C) ; 126.9 (4C).

¹⁶⁷ a) Gannon S. M. , Krause J. G. , *Synthesis* **1987**, 10, 915 ; b) Lothrop, W. C. , Goodwin, P. A. , *J. Am. Chem. Soc.* , **1943** , 65, 363, c) *Org Lett*, **2000**, 2(23) 3675

9.2.3. Identification des espèces stables dans le milieu réactionnel avant hydrolyse

9.2.3.1. Tentatives de piégeage de l'espèce 2'M-1 par des électrophiles. Mode opératoire général.

t-BuOK (792 mg, 7.1 mmol) est mis en suspension dans 15 mL de benzène anhydre à T puis *n*-BuLi (4.4 mL, 7.1 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 5min. puis est ajouté sur l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (400 mg, 2.02 mmol) dissous dans 10 mL de benzène). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à 0 °C (ou 60 °C). La température du mélange réactionnel est ensuite ramenée à TA puis 5 équiv. d'électrophile (MeI, TMSiCl ou D₂O) sont ajoutés. Après 15min. d'agitation, le mélange est hydrolysé (15 mL d'eau). Le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé par RMN.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont en accord avec les produits commerciaux.

9.2.3.2. Formation du 9-phenyl-9H-fluorén-9-ol **9** par réaction de la fluorén-9-one **3** avec 3.5 équivalents de *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le benzène¹⁶⁸

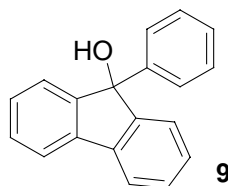
Mode d'addition normal

Le mélange formé par *t*-BuOK (871 mg, 7.77 mmol) et *n*-BuLi (4.9 mL, 7.77 mmol) dans 10 mL de benzène anhydre est agité 5min. à température ambiante puis est ajouté sur la fluorén-9-one **3** (400 mg, 2.22 mmol) dans 15 mL de benzène anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant 4h à 60 °C puis est refroidi à TA. Le mélange est hydrolysé (15 mL d'eau). Le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 avec une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis sont concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé brut par RMN.

Mode d'addition inverse

Le mélange formé par *t*-BuOK (871 mg, 7.77 mmol) et *n*-BuLi (4.9 mL, 7.77 mmol) dans 10 mL de benzène anhydre est agité 5min. à température ambiante puis la fluorén-9-one **3** (400 mg, 2.22 mmol) dans 15 mL de benzène anhydre est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 4h à 60 °C puis est refroidi à TA. Le mélange est hydrolysé (15 mL d'eau). Le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 avec une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis sont concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé brut par RMN.

¹⁶⁸ Quan, L. G. ; Lamrani, M. ; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4827.

9-phenyl-9H-fluorén-9-ol 9**Rdt** : 75 % (430 mg, 1.67 mmol)

Aspect du composé : huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.59 (d, 2H) ; 7.14-7.34 (m, 11H) ; 2.55 (s, 1H, OH).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 50MHz) δ 150.3 ; 143.1 (2C) ; 139.5 (2C) ; 128.9 (2C) ; 128.3 (2C) ; 128.1 (2C) ; 127.1 (2C) ; 125.3 (2C) ; 124.7 (2C) ; 120.0 ; 83.5.**IR** ν 3296 ; 2928 ; 1449 ; 1054 ; 1011 ; 862 ; 772 ; 676.**9.2.3.3. Stabilité de 3Li-1 à température ambiante**

Dans un ballon de 50 mL sous atmosphère d'azote, l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans 18 mL de THF anhydre. Le milieu réactionnel est refroidi à -78 °C puis *s*-BuLi (4.4 mL, 5.72 mmol, 2.2 équiv.) est additionné au goutte à goutte sous agitation vigoureuse. Le mélange est agité à -78 °C pendant 2h. Une couleur rouge orange caractéristique des carbanions se développe progressivement durant l'addition. Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante puis de l'eau lourde (0.38 mL, 7.5 mmol, 3 équiv.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité une heure puis est hydrolysé (20 mL). La phase aqueuse basique est lavée deux fois avec de l'éther diéthylique (20 mL). La phase aqueuse est acidifiée avec HCl (1M) jusqu'à pH = 1 puis est extraite avec de l'éther diéthylique (2*20 mL). Le séchage sur MgSO₄ puis la concentration *in vacuo* des phases organiques donnent des résidus analysés bruts par RMN ¹H.

Acide 2-biphénylcarboxylique 1 récupéré : 90 % (450 mg, 2.27 mmol)Composition isotopique déterminée par RMN ¹H : *d*₀ = 40 %, *d*₁ = 60 %.

Aspect du composé : solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 0.4H, *J* = 7.3Hz) ; 7.55-7.56 (m, 1H) ; 7.36 (m, 7H).**9.2.3.4. Orthoméallation de la fluorén-9-one 3 avec le pipérazide de lithium**

La fluorén-9-one **3** (0.72g, 4 mmol) dans le benzène anhydre (4 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de 4.4 mmol de lithium-*N*-pipérazide, préparée par addition de *n*-BuLi 1.6M (2.8 mL, 4.4 mmol) à de la *N*-méthylpipérazine (0.44g, 4.4 mmol) dans 8 mL de benzène anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30min sous atmosphère d'azote. *n*-BuLi (8 mL, 5 mmol) 1.6M est ajouté et le milieu est chauffé à reflux pendant 24h. Le mélange est refroidi à température ambiante, puis D₂O (400 μL, 20 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 15min., puis 20 mL d'eau sont ajoutés. L'extraction du milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL) puis la concentration *in vacuo* de la phase organique donne un solide jaune analysé brut par RMN ¹H.

Fluorén-9-one 3

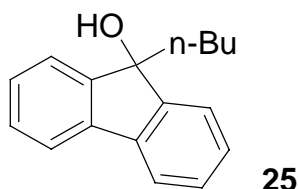
Rdt : 57 % (411 mg, 2.28 mmol) (Composition isotopique déterminée par RMN ^1H : $d_0 = 0$ %, $d_1 = 100$ %).

Aspect du composé : solide jaune

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz).

9.2.3.5. Formation du 9-butyl-9H-fluorén-9-ol **25** par réaction de la fluorén-9-one **3** avec $n\text{-BuLi}$ ¹⁶⁸

La fluorén-9-one **3** (400 mg, 2.22 mmol) est dissoute dans 25 mL de THF anhydre, puis $n\text{-BuLi}$ (1.4 mL, 2.22 mmol) est ajouté à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 1h. à 0 °C puis est hydrolysé (15 mL d'eau). Le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 avec une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis sont concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé brut par RMN ^1H .

9-butyl-9H-fluorén-9-ol 25

Rdt : 51 % (269 mg, 1.13 mmol)

Aspect du composé: huile incolore.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.57-7.59 (m, 2H) ; 7.44-7.46 (m, 2H) ; 7.28-7.30 (m, 4H) ; 2.08-2.10 (m, 2H) ; 1.13-1.15 (m, 2H) ; 0.83-0.86 (m, 2H) ; 0.69-0.71 (t, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ 148.7 ; 139.5 ; 128.7 ; 127.8 ; 123.5 ; 119.8 ; 82.4 ; 39.1 ; 26.0 ; 22.8 ; 13.8.

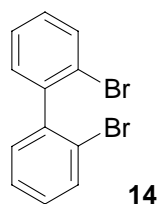
IR ν 3395 ; 29050 ; 1448 ; 1349 ; 1289 ; 1206 ; 1062 ; 1037 ; 943 ; 875 ; 767 ; 735 ; 657.

9.2.4. Etude de la stabilité de l'anion 2'M-2-biphénylcarboxylate de métal

9.2.4.1. Préparation du 2, 2'-dibromobiphényle **14**¹⁶⁹

Le 1,2-dibromobenzène **13** (11 mL, 91.2 mmol) est placé dans du THF anhydre (160 mL) puis $n\text{-BuLi}$ (28.5 mL, 45.6 mmol) est ajouté au goutte à goutte entre -78 °C et -65 °C. Le mélange est remonté à température ambiante puis est hydrolysé avec HCl 1M. De l'eau (80 mL) est ajoutée au mélange, puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*40 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO_4), filtrées puis concentrées *in vacuo* pour donner le 2,2'-dibromobiphényle brut **14**. Le résidu est purifié par recristallisation (éthanol) pour donner le 2,2'-dibromobiphényle pur **14** (8.591g, 60 %) sous forme de poudre blanche.

¹⁶⁹ Van Klink, G. P. M. ; de Boer, H. J. R. ; Schat, G. ; Akkerman, O. S. ; Bickelhaupt, F. ; Spek, A. L. *Organometallics* **2002**, *21*, 2119.



Rdt : 60 % (8.591g, 27.36 mmol)

Aspect du composé: solide blanc.

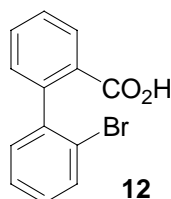
Pf = 78-80 °C (litt. 79-80 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.75-7.65 (m, 2H) ; 7.40-7.32 (m, 2H) ; 7.30-7.13 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 142.0 (2C) ; 132.6 (2C) ; 130.9 (2C) ; 129.3 (2C) ; 127.1 (2C) ; 123.5 (2C).

9.2.4.2. Préparation de l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (**12**)¹⁷⁰

Une solution de 2,2'-dibromobiphenyle **14** (8.347g, 26.6 mmol) dans 90 mL d'éther diéthylique est refroidie à -20 °C puis *n*-BuLi (16.7 mL, 26.6 mmol) est ajouté lentement. La réaction est agitée à -15 °C pendant une heure puis à -10 °C pendant 15min. De la glace carbonique en poudre est ajoutée au mélange puis du dioxyde de carbone est fait buller dans la solution pendant 5h. De l'eau (40 mL) puis NaOH 1M aqueux sont ajoutés jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (3*30 mL), acidifiée avec HCl 1M jusqu'à pH 1, puis extraite avec de l'éther diéthylique (5*30 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées *in vacuo* pour donner l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (**12**), le résidu est purifié par colonne chromatographie sur gel de silice (cyclohexane:acétate d'éthyle 9:1) pour donner l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (**12**) (2.588g, 35 %)



Rdt : 35 % (2.588g, 11.1 mmol)

Aspect du composé: solide blanc

Pf = 144-147 °C (litt. 144.5-146 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 8.09 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ 172.2 ; 142.8 ; 142.2 ; 132.6 ; 132.1 ; 131.2 ; 130.9 ; 129.9 ; 128.9 ; 128.6 ; 127.9 ; 126.9 ; 122.8.

9.2.4.3. Réaction de l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (**12**) avec *n*-BuLi à différentes températures – piégeage par D₂O. Mode opératoire général

L'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (**12**) (200 mg, 0.73 mmol) est dissous dans l'éther diéthylique (20 mL) à -78 °C puis *n*-BuLi (1 mL, 1.6 mmol) 1.6M dans hexane est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 15min à -78 °C puis la température du milieu réactionnel est ramenée à T (-78, -65, 0 °C) et le mélange est agité à cette température 2h. De l'eau lourde (375µL, 25 équiv.) dans 2 mL THF sont ajoutés au milieu réactionnel à T. Après 15min d'agitation, 15 mL d'eau puis NaOH aqueux 1M sont ajoutés au mélange jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3*15 mL), puis

¹⁷⁰ Gilman, H. ; Gorisch, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2217.

acidifiée avec HCl 2M jusqu'à pH 1. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*15 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄), filtrées puis concentrées *in vacuo*.

Réaction à T = -78 °C, produits formés :

Fluorén-9-one 3

Rdt : 5 % (7 mg, 3.6 mmol)

Acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique 12

Rdt : 70 % (140 mg, 0.51 mmol)

Réaction à T = -65 °C, produits formés :

Fluorén-9-one 3

Rdt : 60 % (79 mg, 0.44 mmol)

Acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique 12

Rdt : 12 % (24 mg, 0.09 mmol)

Réaction à T = 0 °C, produits formés :

Fluorén-9-one 3

Rdt : 86 % (113 mg, 0.63 mmol)

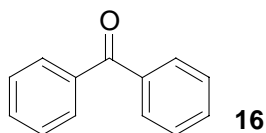
Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont en accord avec les produits déjà caractérisés auparavant.

9.2.5. Identification des contre ions métalliques associés au *gem*-dialcoolate 6

9.2.5.1. Réaction du benzoate de potassium avec phényllithium à 35 °C dans l'éther diéthylique

Le sel benzoate de potassium (250 mg, 1.56 mmol) est formé par agitation de l'acide benzoïque (190 mg, 1.56 mmol) avec de l'hydroxyde de potassium (87 mg, 1.56 mmol) dans un mélange de 5 mL d'éther et 10 mL d'eau. Après 10h. d'agitation à TA, la phase aqueuse est récupérée puis l'eau est évaporée et le résidu est séché sous vide à 50 °C pendant 6h. Le benzoate de potassium ainsi formé est dissous dans 15 mL d'éther diéthylique anhydre puis PhLi (1.8M dans le dibutyléther) (1.1 mL, 1.87 mmol, 1.2 équiv.) est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est agité pendant 24h à 35 °C puis est hydrolysé (15 mL d'eau). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3*15 mL), puis est acidifiée avec HCl 2M jusqu'à pH 1. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*15 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄), filtrées puis concentrées *in vacuo*.

Benzophénone 16



Rdt : 67 % (190 mg, 1.04 mmol)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 48-50 °C (49-51 °C produit commercial)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.85-7.76 (m, 4H) ; 7.65-7.43 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 196.5 ; 137.6 (2C) ; 132.3 (2C) ; 130.0 (4C) ; 128.2 (4C).

9.2.5.2. Cyclisation du 2'-bromo-2-biphénylcarboxylate de potassium en fluorén-9-one **3** par échange brome lithium en présence de *n*-BuLi

Le 2'-bromo-2-biphénylcarboxylate de potassium **12** (300 mg, 0.95 mmol) est formé par réaction de l'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique (263 mg, 0.95 mmol) dissous dans 10 mL d'éther diéthylique avec de l'hydroxyde de potassium (54 mg, 0.95 mmol) dans 15 mL d'eau pendant 24h à TA. La phase aqueuse est récupérée puis l'eau est évaporée et le résidu est séché sous vide à 50 °C pendant 6h. Le 2'-bromo-2-biphénylcarboxylate de potassium ainsi formé est dissous dans 15 mL d'éther diéthylique anhydre à -78 °C puis est traité à -78 °C par *n*-BuLi (0.7 mL, 1.14 mmol, 1.2 équiv) dans l'éther diéthylique. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante (4h) puis est hydrolysé (20 mL d'eau). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3*15 mL), puis est acidifiée avec HCl 2M jusqu'à pH 1. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*15 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄), filtrées puis concentrées *in vacuo*. La fluorén-9-one **3** (41 %, 70 mg, 0.39 mmol) est isolée.

9.2.6. Mise en évidence de l'effet orthodirecteur de la fonction gem-dialcoolate de dilithium C(OLi)₂

9.2.6.1. Métallation à distance – cyclisation nucléophile intramoléculaire de l'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) -hydrolyse avec D₂O (entrée 1, tableau II-2) / 3-deutéro-2-biphénylcarboxylique- hydrolyse avec H₂O (entrée 6, tableau II-2)

La base *n*-BuLi/*t*-BuOK (7.07 mmol, 3.5 equiv., solution kakie) est formée par agitation pendant 5min à température ambiante de *t*-BuOK (792 mg, 7.07 mmol) et de *n*-BuLi (4.4 mL, 7.07 mmol) dans du benzène anhydre (15 mL). Cette base est ajoutée sur l'acide 2-biphénylcarboxylique (**1**) (entrée 1) ou sur l'acide 3-deutéro-2-biphénylcarboxylique 3D-**1** (entrée 6) (400 mg, 2.02 mmol) dissous dans du benzène anhydre (10 mL) à température ambiante. Après 1h d'agitation à 60 °C, le mélange noir obtenu est refroidi à température ambiante puis de l'eau lourde (entrée 1) ou H₂O (entrée 6) (1 mL, 50 mmol, 25 équiv.) est ajoutée. Après 15 min d'agitation, de l'eau (20 mL) est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3*15 mL), acidifiée avec HCl (2M), puis extraite avec de l'éther diéthylique (2*15 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées *in vacuo* pour donner la fluorén-9-one brute **3** et l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** respectivement. La fluorén-9-one **3** est purifiée par colonne chromatographie sur gel de silice (cyclohexane : acétate d'éthyle 95:5).

Entrée 1 :

Fluorén-9-one 3

Rdt : 76 % (276 mg, 1.53 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1.59H, H₁, H₈, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H₂, H₇, *J* = 7.4 Hz et *J* = 2.0 Hz).

Acide 2-biphénylcarboxylique 1

Rdt: 10 % (39 mg, 0.2 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 0.8H, *J* = 7.3Hz) ; 7.54-7.55 (m, 1H) ; 7.36 (m, 7H).

Entrée 6:**Fluorén-9-one 3****Rdt:** 76 % (276 mg, 1.53 mmol)**RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1.30H, H₁, H₈, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H₂, H₇, $J = 7.4$ Hz et $J = 2.0$ Hz).**Acide 2-biphénylcarboxylique 1****Rdt:** 7 % (28 mg, 0.14 mmol)**RMN ¹H** (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 0.5H, $J = 7.3$ Hz) ; 7.54-7.55 (m, 1H) ; 7.36 (m, 7H).**9.2.6.2. Optimisation de la stratégie métallation à distance - orthométallation (tableau II-2, entrées 2, 3, 4)**

t-BuOK (m équiv.) est mis en suspension dans 15 mL de benzène anhydre, puis *n*-BuLi (m équiv.) est ajouté au goutte à goutte. Le mélange obtenu est agité pendant 5min puis est versé sur l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (400 mg, 2.02 mmol) (entrées 2, 3 : m = 3.5 équiv., entrée 4 : m = 5 équiv.) dissous dans 10 mL de benzène. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à 60 °C puis la température est amenée à TA. La base lithiée (entrée 2 : *t*-BuLi, 2 équiv. ; entrée 3 : *n*-BuLi, 2équiv.) est ajoutée au milieu réactionnel puis le mélange est agité à 60 °C pendant 2h. A température ambiante, le mélange est ensuite hydrolysé par D₂O (1.1 mL, 55 mmol). Après 15min d'agitation, 20 mL d'eau sont ajoutés et le pH de la solution est ajusté à 12 par NaOH aq. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé brut par RMN ¹H.

Entrée 2 :**Fluorén-9-one 3****Rdt :** 72 % (262 mg, 1.45 mmol)**RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1.26H, H₁, H₈, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H₂, H₇, $J = 7.4$ Hz et $J = 2.0$ Hz).**Entrée 3:****Fluorén-9-one 3****Rdt :** 70 % (254 mg, 1.41 mmol)**RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1H, H₁, H₈, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H₂, H₇, $J = 7.4$ Hz et $J = 2.0$ Hz).**Entrée 4:****Fluorén-9-one 3****Rdt :** 60 % (218 mg, 1.21 mmol)**RMN ¹H** (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1H, H₁, H₈, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd,

2H, H₂, H₇, $J = 7.4\text{Hz}$ et $J = 2.0\text{Hz}$).

9.2.6.3. Réaction de 3Li-1 avec *n*-BuLi/*t*-BuOK entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF - piégeage par D₂O (tableau II-2, entrée 5)

Dans un ballon de 100 mL sous atmosphère d'azote, l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans du THF anhydre (18 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis *s*-BuLi (4.4 mL, 5.72 mmol, 2.2 équiv.) est additionné sous agitation vigoureuse. Le mélange est agité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2h. Le mélange de *t*-BuOK (988 mg, 8.82 mmol, 3.5 équiv.) et *n*-BuLi (5.5 mL, 8.82 mmol, 3.5 équiv.) dans 15 mL de THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est agité pendant 5 min puis est versé sur le 3-lithio-2-biphénylcarboxylate. La température du milieu est ramenée à $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2h) puis le mélange est hydrolysé par D₂O (1.1 mL, 55 mmol). Après 15min d'agitation, 20 mL d'eau sont ajoutés et le pH de la solution est ajusté à 12 par NaOH aq. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 : 1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé brut par RMN ¹H.

Fluorén-9-one 3

Rdt : 71 % (258 mg, 1.43 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1.23H, H₁, H₈, $J = 7.4\text{ Hz}$) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H₂, H₇, $J = 7.4\text{ Hz}$ et $J = 2.0\text{ Hz}$).

Acide 2-biphénylcarboxylique 1

Rdt: 28 % (112 mg, 0.57 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 0.3H, $J = 7.3\text{Hz}$) ; 7.55-7.56 (m, 1H) ; 7.36 (m, 7H).

9.2.6.4. Réaction du dialcoolate de dilithium **6** avec des bases lithiées - mode opératoire général

L'acide 2'-bromo-2-biphénylcarboxylique **12** (300 mg, 1.08 mmol) est dissous dans 15 mL d'éther diéthylique à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis est traité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ par *n*-BuLi (1.5 mL, 2.38 mmol, 2.2 équiv.) dans l'éther. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante (2h) puis est placé à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La base lithiée (3 équiv., 3.24 mmol) est ajoutée au milieu réactionnel puis la température est ramenée à TA (2h). Le mélange est hydrolysé par ajout de D₂O (1 mL, 55 mmol). Après 15 min d'agitation, 20 mL d'eau sont ajoutés et le pH de la solution est ajusté à 12 par NaOH aq. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 : 1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé brut par RMN ¹H.

Base : *n*-BuLi (2 mL)

Fluorén-9-one 3

Rdt : 90 % (175 mg, 0.97 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1.4H, H₁, H₈, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H₂, H₇, *J* = 7.4 Hz et *J* = 2.0 Hz).

Base : *s*-BuLi/TMEDA

Fluorén-9-one 3

Rdt : 61 % (118 mg, 0.66 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (d, 1H, H₁, H₈, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, H₂, H₇, *J* = 7.4 Hz et *J* = 2.0 Hz).

9.2.7. Application à la synthèse de fluorén-9-ones fonctionnalisées

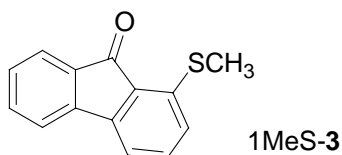
9.2.7.1. Synthèse de fluorénones diversement substituées par stratégie de métallation à distance – cyclisation nucléophile intramoléculaire – orthométallation – substitution électrophile one pot (Tableau II-3)

t-BuOK (792 mg, 7.07 mmol) est mis en suspension dans 15 mL de benzène anhydre, puis *n*-BuLi (4.4 mL, 7.07 mmol) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 min puis est ajouté sur l'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (400 mg, 2.02 mmol) dissous dans 10 mL de benzène. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à 60 °C puis la température est amenée à TA. *n*-BuLi (2.5 mL, 4.04 mmol) est ajouté au milieu réactionnel puis le milieu est agité à 60 °C pendant 2h. Le mélange réactionnel est ensuite placé à TA et versé sur l'électrophile dissous dans 15 mL de benzène. Après 1 nuit d'agitation, 15 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1). Le résidu issu de la seconde phase organique est analysé brut par RMN.

Entrée 2

Electrophile utilisé : (MeS)₂ (4.8 mL, 55 mmol)

1-méthylsulfanylfluorén-9-one 1MeS-3¹⁷¹



Rdt : 49 % (224 mg, 0.99 mmol)

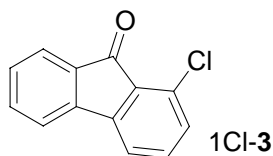
Aspect du composé : solide jaune

Pf = 167-168 °C

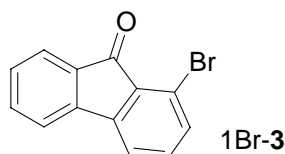
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.45-7.47 (m, 2H) ; 7.37 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz et *J* = 7.9 Hz) ; 7.26-7.27 (m, 1H) ; 7.22 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.05 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz) ; 2.05 (s, 3H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 193.1 (CO) ; 145.38 ; 143.1 ; 141.4 ; 134.4 ; 134.1 ; 129.1 ; 128.8 ; 123.8 (3CH) ; 120.2 ; 115.7 ; 13.6 (SMe).

¹⁷¹ Lawson, A. J. , *Phosphorus Sulfur*, **1982**, 12(3), 357

Entrée 3**Electrophile utilisé : C₂Cl₆** (6.57g, 27.8 mmol)**1-chlorofluorén-9-one 1Cl-3**^{172, 173}**Rdt : 30 %** (131 mg, 0.61 mmol)

Aspect du composé : solide jaune

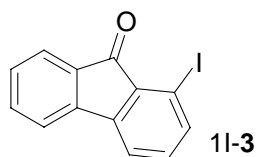
Pf = 138-139 °C (littérature 137-137.8 °C)**RMN ¹H** (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.47 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz) ; 7.36-7.39 (m, 2H) ; 7.28-7.32 (m, 1H) ; 7.17 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz).**RMN ¹³C** (50MHz, CDCl₃) δ 190.7 (CO) ; 146.4 ; 142.4 ; 135.1 ; 134.6 ; 133.7 ; 132.6 ; 130.8 ; 129.6 ; 129.3 ; 124.3 ; 120.3 ; 118.6.**Entrée 4****Electrophile utilisé : C₂Cl₄Br₂** (9g, 35.8 mmol)**1-bromofluorén-9-one 1Br-3**^{172, 173}**Rdt : 48 %** (251 mg, 0.97 mmol)

Aspect du composé : solide jaune

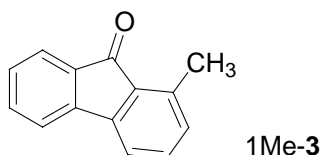
Pf = 132.5-133.5 °C (littérature : 134-134.3 °C¹⁷³)**RMN ¹H** (400MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.46 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz) ; 7.43 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.37 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz) ; 7.26-2.30 (m, 2H).**RMN ¹³C** (50MHz, CDCl₃) δ 190.9 (CO) ; 146.8 ; 142.2 ; 135.2 ; 134.7 ; 134.1 ; 133.6 ; 131.0 ; 129.5 ; 124.3 ; 120.4 ; 119.1 ; 118.6.

¹⁷² a) Yu, Z. , Lopez-Calahorra, F. , Velasco, D. , *Tetrahedron : Asymetry*, **2000**, *11*, 3221 et b) 3227-3230, *Bull Chem. Soc. , Jpn*, **1984**, *57*(7), 1970 , c) *Bull Chem Soc. Jpn*, **1982**, *55*(4), 1121 ; d) *Indian J. Chem. SectB* **20B** **1981** (8), 698

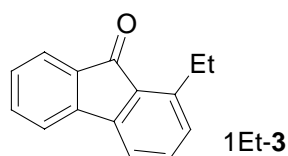
¹⁷³ a) Huntress, E. H. , Pfister , K. , Pfister K. H. T. , *J. Am. Chem. Soc. ,* **1942**, *64*, 2845 ; b) *Bull Chem. Soc. Jpn*, , **1982** *55*(4), 1121

Entrée 5**Electrophile utilisé : I₂** (7.08g, 23.08 mmol)1-iodofluorén-9-one **1I-3****Rdt** : 43 % (266 mg, 0.87 mmol)

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 147-148.5 °C (littérature : 144-145 °C¹⁷³)**RMN ¹H** (400MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 7.9 Hz) ; 7.47-7.50 (m, 3H) ; 7.27-7.29 (m, 1H) ; 7.30-7.32 (m, 1H) ; 7.12 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz et *J* = 7.4 Hz).**RMN ¹³C** (50MHz, CDCl₃) δ 191.6 (CO) ; 147.0 ; 141.7 ; 140.4 ; 134.9 ; 134.9 ; 134.9 ; 129.5 ; 124.5 ; 120.0 (2C) ; 119.9 ; 91.5.**Electrophile utilisé : MeI** (1.8 mL, 27.6 mmol)**1-méthylfluorén-9-one 1Me-3****Rdt** : 9 % (35 mg, 0.18 mmol)

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 98-99 °C (littérature 97-98 °C¹⁶⁷)**RMN ¹H** (400MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H, *J* = 7.4Hz) ; 7.43 (ddd, 2H, *J* = 7.4Hz, *J* = 6.9Hz, *J* = 7.88Hz) ; 7.29-7.34 (m, 2H) ; 7.22-7.27 (m, 1H) ; 6.99-7.05 (m, 1H) ; 2.60 (s, 3H, CH₃).**RMN ¹³C** (50MHz, CDCl₃) δ 195.0 (CO) ; 144.7 ; 143.8 ; 139.4 ; 134.3 ; 133.9 ; 131.8 ; 130.8 ; 128.8 ; 123.7 ; 119.9 (2C) ; 117.8 ; 17.7 (CH₃).**Electrophile utilisé : EtI** (2.2 mL, 27.5 mmol)**1-Ethylfluorén-9-one 1Et-3¹⁷⁴****Rdt** : 8 % (33 mg, 0.16 mmol)

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 93.6-94.4 °C (littérature 91-93 °C)¹⁷⁴ Tomioka, H. , Kawasaki, H. , Kobayashi, N. , Hirai, K. , *J. Am. Chem. Soc.* , **1995**, *117*, 4483

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.48 (m, 2H) ; 7.32-7.36 (m, 2H) ; 7.26 (dd, 1H, $J = 1.5\text{Hz}$ et $J = 7.4\text{Hz}$) ; 7.08 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz et $J = 6.9$ Hz) ; 3.07 (dd, 2H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz) ; 1.25 (dd, 3H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ 194.8 (CO) ; 146.0 ; 144.9 ; 143.8 ; 134.2 (2C) ; 130.1 (2C) ; 128.8 ; 123.8 (2C) ; 119.9 ; 117.9 ; 24.5 (CH_2) ; 14.7 (CH_3).

9.2.7.2. Stratégie orthométallation combinée à la métallation à distance pour la synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées (tableau II-4)

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, l'acide 2-biphénylcarboxylique 1-substitué **1E-1** est dissous dans du benzène anhydre. Dans un second ballon bicol de 50 mL uni d'un barreau aimanté et placé sous atmosphère inerte, 3.5 équivalents de terbutylate de potassium sont mis en suspension dans du benzène anhydre, puis 3.5 équivalents de *n*-BuLi sont introduits goutte à goutte. Le milieu se colore progressivement en vert kaki après 10min. d'agitation. Le mélange est introduit dans le premier ballon contenant l'acide 2-biphénylcarboxylique 3-substitué à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de gros diamètre. Le milieu réactionnel se colore en noir au cours de l'addition. Le milieu réactionnel est porté à 60 °C pendant quelques heures jusqu'à disparition du produit de départ en CCM), puis celui ci est ensuite ramenée à température ambiante. Le contrôle de l'évolution de la réaction s'effectue par chromatographie sur couche mince. Après l'ajout de 20 mL d'eau, le milieu devenu jaune est extrait avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur MgSO_4 , concentrée *in vacuo* et le résidu est chromatographié. La phase aqueuse est acidifiée par une solution de HCl 1N, puis extraite avec de l'éther diéthylique.

Entrée 1

Acide de départ : acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique (500 mg, 2.36 mmol)

Produit obtenu : 1-méthylfluorén-9-one 1Me-3

Rdt : 54 % (246 mg, 1.27 mmol)

Pf = 98-99 °C (littérature 97-98 °C¹⁶⁷)

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$) ; 7.43 (ddd, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 7.88\text{Hz}$) ; 7.29-7.34 (m, 2H) ; 7.22-7.27 (m, 1H) ; 6.99-7.05 (m, 1H) ; 2.60 (s, 3H, CH_3).

D'autres oligomères non identifiés sont obtenus et des goudrons.

Entrée 2

Acide de départ : acide 3-éthyl-2-biphénylcarboxylique (550 mg, 2.43 mmol)

Produit obtenu : 1-éthylfluorénone 1Et-3

Rdt : 58 % (290 mg, 1.40 mmol)

Pf = 93.6-94.4 °C (littérature 91-93 °C)

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.48 (m, 2H) ; 7.32-7.36 (m, 2H) ; 7.26 (dd, 1H, $J = 1.5\text{Hz}$ et $J = 7.4\text{Hz}$) ; 7.08 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz et $J = 6.9$ Hz) ; 3.07 (dd, 2H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz) ; 1.25 (dd, 3H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz).

Des oligomères non identifiés sont aussi obtenus.

Entrée 4

Acide de départ : acide 3-chloro-2-biphénylcarboxylique (900 mg, 3.87 mmol)

Produits obtenus :

Acide 2-biphénylcarboxylique 1

Rdt : 18 % (rdt RMN)

Acide 3-chloro-2-biphénylcarboxylique 3Cl-1

Rdt : 16 % (rdt RMN)

Fluorénone 3

Rdt : 39 % (272 mg, 1.51 mmol)

Pf = 80-82 °C (litt 80-82¹⁶⁷)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz et *J* = 2.0 Hz).

Biphényle 4

17 % (100 mg, 0.65 mmol)

Pf = 69 °C (commercial : 69 °C)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.51-7.61 (m, 4H) ; 7.23-7.45 (m, 6H).

Entrée 5

Acide de départ : acide 3-triméthylsilyl-2-biphénylcarboxylique (800 mg, 2.96 mmol)

Produits obtenus :

Fluorén-9-one 3

Rdt : 45 % (239 mg, 1.33 mmol)

Pf = 80-82 (litt 80-82¹⁶⁷)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, *J* = 7.4Hz, *J* = 2.0 Hz).

Acide 2-biphénylcarboxylique 1

Rdt : 35 % (204 mg, 1.06 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 1H, *J* = 7.3Hz) ; 7.55-7.56 (m, 1H) ; 7.27-7.47 (m, 7H).

9.2.7.3. Synthèse de fluorén-9-ones polysubstituées par stratégie combinée d'ortholithiation – couplage de Stille – métallation à distance (tableau II-5)

Mode opératoire général entrées 1, 3 et 4 tableau II-5

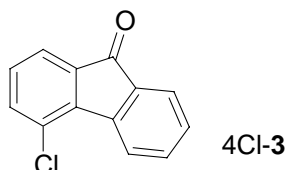
t-BuOK (3.5 équiv.) est mis en suspension dans 15 mL de benzène anhydre, puis *n*-BuLi (3.5 équiv.) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 5min puis est ajouté sur l'acide 6-chloro-2-biphénylcarboxylique substitué (1 équiv.) dissous dans

10 mL de benzène. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à 60 °C puis la température est amenée à TA. 15 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis sont concentrées *in vacuo*. Le résidu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1).

Entrée 1

Acide de départ : acide 6-chloro-2-biphénylcarboxylique 6Cl-1 (200 mg, 0.86 mmol)

Produit obtenu : 4-chlorofluorén-9-one 4Cl-3



Rdt : 39 % (71 mg, 0.33 mmol)

Aspect du composé: solide jaune

Pf = 136 °C

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (dd, 1H, *J* = 6.9 Hz et *J* = 1.0 Hz) ; 7.71 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz) ; 7.59 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz et *J* = 1.0 Hz) ; 7.54-7.56 (m, 1H) ; 7.44 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz et *J* = 1.0 Hz) ; 7.35-7.36 (m, 1H) ; 7.23-7.24 (m, 1H).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 192.4 (CO) ; 143.2 ; 140.7 ; 136.4 ; 136.2 ; 135.0 ; 134.0 ; 124.9 ; 129.6 ; 129.4 ; 124.4 ; 124.1 ; 122.5.

IR v 1709 ; 1599 ; 1447 ; 1298 ; 1192 ; 1153 ; 917 ; 734 ; 698.

Spectroscopie de masse haute résolution

T introduction : 30 °C

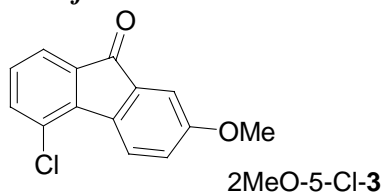
Masse calculée pour (C₁₃H₇O³⁵Cl) : 214.0185

Masse trouvée : 214.0183

Entrée 3

Acide de départ : acide 6-chloro-4'-méthoxybiphénylcarboxylique 6-Cl-4'-MeO-1 (290 mg, 1.10 mmol)

Produit obtenu : 2-méthoxy-5-chlorofluorén-9-one 2MeO-5Cl-3



Rdt : 42 % (112 mg, 0.46 mmol)

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 113 °C

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H, H₄, *J* = 8.4 Hz) ; 7.53 (dd, 1H, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.0

Hz) ; 7.38 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz) ; 7.24 (d, 1H, H_1 , $J = 2.5$ Hz) ; 7.14 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1$ Hz) ; 7.02 (dd, 1H, H_3 , $J = 8.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz) ; 3.87 (s, 3H, OMe).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 192.26 (CO) ; 160.84 ; 141.10 ; 136.43 ; 136.14 ; 135.92 ; 135.60 ; 128.89 ; 128.54 ; 125.11 ; 122.51 ; 120.07 ; 109.55 ; 55.69.

Spectroscopie de masse haute résolution

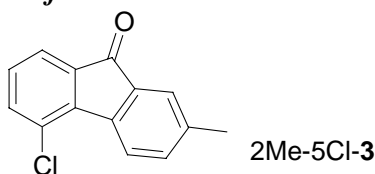
T introduction : 110 °C

Masse calculée pour ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_2^{35}\text{Cl}$) :	244.0291
Masse trouvée :	244.0294

Entrée 4

Acide de départ : acide 6-chloro-3'-méthoxy-2-biphénylcarboxylique 6-Cl-2-OMe-1 (280 mg, 1.14 mmol)

Produit obtenu : 2-méthyl-5-chlorofluorén-9-one 2-Me-5-Cl-3



Rdt : 20 % (52 mg, 0.23 mmol)
Aspect du composé : huile jaune

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.61 (m, 2H) ; 7.43-7.44 (m, 2H) ; 7.34-7.36 (m, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 2.39 (s, 3H, Me).

IR ν 1712 ; 1657 ; 1610 ; 1447 ; 1299 ; 1276 ; 1151 ; 917 ; 733 ; 699.

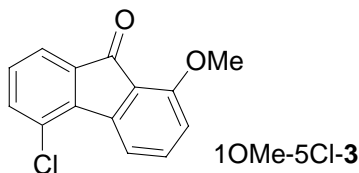
Spectroscopie de masse haute résolution

T introduction : 30 °C

Masse calculée pour ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}^{35}\text{Cl}$) :	228.0342
Masse trouvée :	228.0326

Cyclisation anionique de l'acide 6-chloro-3'-méthoxy-2-biphénylcarboxylique en 1-méthoxy-6-chlorofluorén-9-one 1-MeO-5Cl-3 (entrée 2)

LiTMP (4.75 mmol, 5équiv.) formé par addition de *n*-BuLi (3 mL, 4.75 mmol) sur TMP (0.81 mL, 4.75 mmol) dans 5 mL à -20 °C est ajouté sur la solution d'acide 6-chloro-3'-méthoxy-2-biphénylcarboxylique (250 mg, 0.95 mmol) dissous dans 10 mL de THF anhydre à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12h. puis 15 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis sont concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1).

1-méthoxy-5-chlorofluorén-9-one 1OMe-5Cl-3

Rdt : 60 % (139 mg, 0.57 mmol)

Aspect du composé : huile jaune

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 6.86-6.88 (m, 3H) ; 6.61 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 8.9 Hz) ; 6.48 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz) ; 3.82 (s, 3H, OMe).

RMN ¹³C (400MHz, CDCl₃) δ 187.0 (CO) ; 159.0 ; 150.2 ; 145.9 ; 133.5 ; 128.6 ; 124.0 ; 121.1 ; 116.8 ; 114.1 ; 112.7 ; 112.2 ; 110.2 ; 55.3.

IR ν 1715 ; 1597 ; 1461 ; 1295 ; 1163 ; 1127 ; 1038 ; 967 ; 745.

Spectroscopie de masse haute résolution

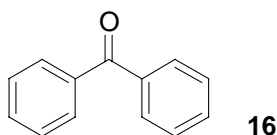
T introduction : 30 °C

Masse calculée pour (C ₁₄ H ₉ O ₂ ³⁵ Cl) :	244.0291
Masse trouvée :	244.0287

9.2.8. Evaluation de la capacité orthodirectrice de la fonction gem-dialcoolate de dilithium : tentatives d'ortholithiation du gem-dialcoolate de 23 précurseur de la benzophénone (tableau II-6 et II-7)

Mode opératoire général

L'acide benzoïque (350 mg, 2.87 mmol) dissous dans le THF anhydre (15 mL) est refroidi à -40 °C puis le phényllithium (4 mL, 7.2 mmol) est ajouté au goutte-à-goutte. L'ensemble est amené à température ambiante puis agité pendant 24 h. La suspension blanche ainsi obtenue est ajoutée au goutte-à-goutte à la base (5.73 mmol, 2 équiv) dans le THF anhydre (7 mL) à -78 °C. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 7 h puis MeI (2.4 mL, 38.8 mmol) est ajouté. Après 1h d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau (30 mL) puis extrait par de l'éther (3 × 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée *in vacuo* puis le résidu récupéré est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5). Seule la benzophénone est récupérée.

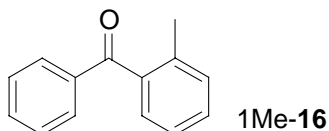
Benzophénone 16

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 47-49 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.85-7.76 (m, 4H) ; 7.65-7.43 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 196.5 ; 137.6 ; 132.3 ; 130.0 ; 128.2.

1-méthylbenzophénone 1Me-16¹⁷⁵

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.78-7.81 (m, 2H) ; 7.53-7.58 (m, 1H) ; 7.35-7.40 (m, 3H) ; 7.20-7.32 (m, 3H) ; 2.33 (s, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 198.5 (CO) ; 138.5 ; 137.6 ; 136.6 ; 133.0 ; 130.9 ; 130.1 ; 130.0 ; 128.4 (2C) ; 125.1 ; 19.9.

IR (KBr) 1666 ; 1598 ; 1449 ; 1315 ; 1268 ; 925 ; 732 ; 709 cm⁻¹

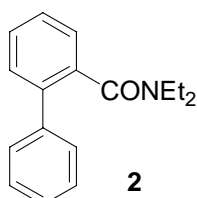
9.3 Métallation en position C2' du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide par la base LDA. Etude de mécanisme

9.3.1. Mise au point des conditions de métallation en C2' du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide par LDA¹⁷⁶

Synthèse du N,N'-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 2

L'acide 2-biphénylcarboxylique **1** (766 mg, 3.85 mmol) est dissous dans 40 mL de CH₂Cl₂ anhydre (séché sur CaH₂) puis le mélange est agité en présence de résine amberlist A-21 ® (1.925g, 9.24 mmol, 2.4 équiv.) et de SOCl₂ (385 µL, 5.39 mmol, 1.4 équiv.) à TA sous azote pendant 1h30. Le milieu réactionnel est directement traité par Et₂NH (1 mL, 9.63 mmol) pendant 2h. Le milieu réactionnel est filtré et la résine est lavée avec CH₂Cl₂ (3*10 mL). La phase organique est évaporée, le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice. Rq. : La résine est préalablement mise dans un bain de méthanol pendant 30min., filtrée sur verre fritté 3 fois avec MeOH puis 2 fois avec CH₂Cl₂, puis une fois avec CH₂Cl₂ sec. La résine est séchée sous vide à 50 °C puis sous vide du four à boules 1h30 à 50 °C.

N,N'-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 2



Rdt : 68 % (656 mg, 2.59 mmol)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 137 °C

RMN ¹H ¹⁷⁷ (CDCl₃, 400MHz) δ 7.32-7.48 (m, 9H) ; 3.69-3.79 (m, 1H) ; 2.91-3.02 (m, 2H) ; 2.61-2.68 (m, 1H) ; 0.89 (t, 3H, *J* = 7.2Hz) ; 0.73 (t, 3H, *J* = 7.2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 170.4 (CO) ; 139.8 ; 138.4 ; 136.4 ; 129.4 ; 128.9 ; 128.8 ; 128.2 (2C) ; 127.5 (3C) ; 127.0 ; 42.2 ; 38.4 ; 13.3 ; 11.9.

¹⁷⁵ a) Singh, R. P. ; Kamble, R. M. ; Chandra, K. L. ; Saravanan, P. ; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2001** 57 ; 241. b) Parham, M. E. ; Bradsher, C. K. ; Edgar, K. J. *J. Org. Chem.* **1981** 46 ; 1057. c) Bomben, A. ; Marques, C. A. ; Selva, M. ; Tundo, D. *Synthesis* **1996** ; 1109-1114.

¹⁷⁶ Girard, G. ; Tranchand, I. ; Nioro, P. A. ; Herscovici, J. *Synlett*. **2000**, 11, 1577.

¹⁷⁷ Hattori, T. , Shimazumi, Y. , Goto, I. , Yamabe, O. , Morohashi, N. , Kawai, W. , Miyano, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2099.

Cyclisation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** en fluorén-9-one **3**

L'amide **2** (516 mg, 2.03 mmol) dissous dans 20 mL de THF sont placés à 0 °C puis LDA (6.08 mmol, 3 équiv.) dans 5 mL de THF sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h. puis 20 mL d'eau est ajouté au milieu réactionnel et le pH est ajusté à 2. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée *in vacuo* et le résidu est chromatographié sur gel de silice(éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 90 :10).

Fluorénone 3

Rdt : 93 % (339 mg, 1.88 mmol)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.0 Hz).

9.3.2. Identification des espèces stables dans le milieu réactionnel avant hydrolyse

9.3.2.1. Tentatives de piégeage de l'espèce 2[•]Li-2 – mode opératoire général

L'amide **2** (516 mg, 2.03 mmol) dissous dans 20 mL de THF est placée à T puis LDA (6.08 mmol, 3 équiv.) dans 5 mL de THF est ajoutée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à T pendant 12h puis 5 équiv. d'électrophile (MeI, TMSiCl ou D₂O) sont ajoutés à T. Après 15min d'agitation, le mélange est hydrolysé (15 mL d'eau). Le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1). Seule la fluorén-9-one est récupérée.

9.3.2.2. Réaction de **24** avec *n*-BuLi dans le THF à TA

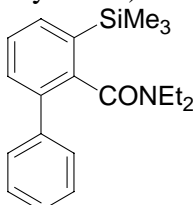
L'amide **2** (516 mg, 2.03 mmol) dissous dans 20 mL de THF est placé à 0 °C puis LDA (6.08 mmol, 3 équiv.) dans 5 mL de THF est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h puis *n*-BuLi (3.2 mL, 5.1 mmol, 2.5 équiv.) est ajouté au mélange à -20 °C. Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante pendant 2h puis est piégé par MeI (1.25 mL, 20 mmol). Après 15min d'agitation, le mélange est hydrolysé (15 mL d'eau). Le pH de la solution est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*30mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées *in vacuo*. Le résidu issu de la première phase organique est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1) pour donner la fluorén-9-one (93 %, 340 mg, 1.88 mmol).

9.3.3. Mécanisme de cyclisation du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide en fluorén-9-one en présence de LDA

9.3.3.1. Réaction du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide avec LDA/TMSiCl entre -78 °C et TA : synthèse du 3-triméthylsilyl-*N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 3Si-2

Le *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** (200 mg, 0.80 mmol) et TMSiCl (0.55 mL, 3.16 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF anhydre à -78 °C, puis LDA (3.16 mmol) dans

5 mL de THF anhydre est ajouté à cette température. Après 30min. à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, le mélange est remonté à température ambiante (3h.) puis est hydrolysé par ajout de 15 mL d'eau. La phase aqueuse est acidifiée à pH 1 par une solution de HCl 1M puis est extraite dans l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées *in vacuo*. Le résidu obtenu est purifié par colonne chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 :1).



Rdt : 65 % (169 mg, 0.52 mmol)

Aspect du composé : huile incolore

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.47 (dd, 1H, $J = 6.8\text{Hz}$, $J = 1.6\text{Hz}$) ; 7.36-7.37 (m, 2H) ; 7.18-7.31 (m, 5H) ; 3.61-3.62 (m, 1H) ; 2.72-2.73 (m, 2H) ; 2.46-2.47 (m, 1H) ; 0.70 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2\text{Hz}$) ; 0.50 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2\text{Hz}$) ; 0.18 (s, 9H, SiMe_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ 170.6 (CO) ; 140.8 ; 140.2 ; 138.0 ; 137.9 ; 133.9 ; 130.1 ; 129.3 (2C) ; 127.9 (2C) ; 127.7 ; 127.2 ; 42.5 ; 38.2 ; 12.7 ; 11.6 ; 0.0.

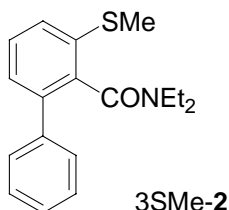
IR ν 2971 ; 1623 ; 1442 ; 1380 ; 1285 ; 1246 ; 1110 ; 838 ; 753.

Spectroscopie de masse haute résolution

Analyse en cours

9.3.3.2. Stabilité du 3-lithio-*N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 3Li-2

Le *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** (232 mg, 0.92 mmol) est dissous dans le THF anhydre (8 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis la base *s*-BuLi/TMEDA (2.01 mmol, 2.2 équiv.) dans 7 mL de THF est ajoutée goutte à goutte à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le milieu réactionnel est agité une heure à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis est remonté à température ambiante. Le diméthylsulfure Me_2S_2 (0.34 mL, 4.6 mmol, 5 équiv.) dans 2 mL de THF anhydre est ajouté à température ambiante puis le mélange est agité une heure. Après hydrolyse (15 mL d'eau), la phase aqueuse est acidifiée à pH 1 avec une solution de HCl 1M puis est extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées *in vacuo*. Le résidu obtenu est purifié par colonne chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 : 1).



Rdt : 81 % (223 mg, 0.74 mmol)

Aspect du composé : huile incolore

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.47-7.49 (m, 2H) ; 7.32-7.35 (m, 5H) ; 7.17 (dd, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$, $J = 1.5\text{Hz}$) ; 3.61-3.62 (m, 1H) ; 3.10-3.11 (m, 1H) ; 2.92-2.93 (m, 1H) ; 2.65-2.66 (m, 1H) ; 2.50 (s, 3H, SMe) ; 0.85 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 0.77 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) δ 168.8 (CO) ; 139.4 ; 138.8 ; 135.7 ; 135.6 ; 128.9 (2C) ; 128.6 ; 127.9 (2C) ; 127.3 ; 126.5 ; 125.8 ; 42.0 ; 37.8 ; 16.4 ; 13.1 ; 11.5.

IR v 2971 ; 1621 ; 1439 ; 1281 ; 757 ; 699.

Spectroscopie de masse haute résolution

Analyse en cours

9.3.3.3. Métallation de l'amide 3H-2/ piégeage par D₂O (tableau II-8)

Le *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** (516 mg, 2.03 mmol) dissous dans 20 mL de THF est placée à 0 °C puis LDA (6.08 mmol, 3 équiv.) dans 5 mL de THF est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h puis de l'eau lourde (0.5 mL, 50 mmol) est ajoutée au milieu réactionnel. Après 15min d'agitation, le mélange est versé dans 20 mL d'eau et le pH est ajusté à 2 avec HCl 1M. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée *in vacuo* et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 90 :10).

Fluorénone 3

Rdt : 92 % (336 mg, 1.86 mmol)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.0 Hz).

9.3.3.4. Métallation de l'acide 3D-2/ piégeage par H₂O (tableau II-8)

Le 3-deutéro-*N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide 3D-2 (516 mg, 2.03 mmol) dissous dans 20 mL de THF est placée à 0 °C puis LDA (6.08 mmol, 3 équiv.) dans 5 mL de THF est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12h puis le mélange est versé dans 20 mL d'eau et le pH est ajusté à 2 avec HCl 1M. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée *in vacuo*. Le résidu est chromatographié sur gel de silice(éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 90 :10).

Fluorénone 3

Rdt : 83 % (303 mg, 1.68 mmol)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1.7H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.59 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.0 Hz)

Dosage isotopique par spectrométrie de masse haute résolution effectué à 70eV sur l'ion moléculaire avec une perte d'un hydrogène de 0.3 % (valeur calculée sur la base du produit non deutéré).

Température d'introduction : 35 °C

*d*₀ = 77.5 %, *d*₁ = 21.4 %, *d*₂ = 1.4 %.

9.3.4. Tentatives d'ortholithiation de l'intermédiaire 24. Mode opératoire général

Le *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide **2** (516 mg, 2.03 mmol) dissous dans 20 mL de THF anhydre est placée à 0 °C puis LDA (6.08 mmol, 3 équiv.) dans 5 mL de THF anhydre est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante

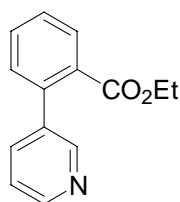
pendant 12h puis la base lithiée¹⁷⁸ (3 équiv.) dans 5 mL de THF anhydre est ajoutée à T. Le mélange est agité à T pendant t puis MeI (1.3 mL, 20.2 mmol) dans 4 mL de THF anhydre est ajouté goutte à goutte à T. Après 15min d'agitation, le mélange est versé dans 20 mL d'eau et le pH est ajusté à 2 avec HCl 1M. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée *in vacuo*. Le résidu brut obtenu est analysé par RMN ¹H. Aucune trace de 1-méthylfluorén-9-one n'est détectée, seule la fluorén-9-one **3** est formée avec de bons rendements.

9.4. Réinterprétation des mécanismes de métallation à distance décrits dans la littérature

9.4.1. Métallations à distance des acides 2-(pyridyl)benzoïques et des 2-(pyridyl)benzoates d'éthyles en azafluorén-9-ones

Synthèse du 2-(3-pyridyl)benzoate d'éthyle^{104a}

Un mélange de 2-iodobenzoate d'éthyle (0.28g, 1.0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 50 μmol), diméthoxyéthane (8 mL), acide 3-pyridylboronique (0.13g., 1.1 mmol), NaHCO₃ (0.25 g, 3.0 mmol), et d'eau (4 mL) est chauffé à reflux pendant 2 jours. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, le résidu est purifié par colonne chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ : Et₂O 95 : 5).



Rdt : 58 % (132 mg, 0.58 mmol)

Aspect du composé : huile jaune pale

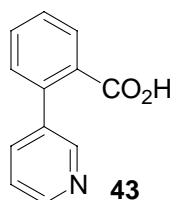
Les données spectrales sont en accord avec celles données dans la littérature¹⁷⁹.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 168.1 (CO) ; 149.4 (C2') ; 148.6 (C6') ; 139.4 (C2) ; 137.7 (C1) ; 136.1(C6) ; 132.0 (C4) ; 131.2 (C5) ; 131.1 (C4') ; 130.8 (C3) ; 128.4 (C5') ; 123.1 (C3') ; 61.4 (CH₂) ; 14.1 (Me),

IR (KBr) ν 3420, 2982, 1715, 1600, 1410, 1288, 1253, 1131, 1092, 760, 713 cm⁻¹.

Synthèse de l'acide 2-(3-pyridyl)benzoïque **43**

Un mélange de 2-(3-pyridyl)benzoate d'éthyle (0.91g., 4.0 mmol) et de NaOH (0.32g, 8.0 mmol) dans l'éthanol est chauffé à reflux pendant 18h. Après évaporation du solvant, le résidu est dissous dans 10 mL d'eau et le pH est ajusté à 6. Le précipité est récupéré par filtration, puis séché sous vide pour donner l'acide 2-(3-pyridyl)benzoïque.



¹⁷⁸ Conditions basiques testées: {Base (3 équiv.), THF, 0 °C à TA, 12h. , base = *n*-BuLi, *n*-BuLi/TMEDA, *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA, *t*-BuLi}. {*s*-BuLi/TMEDA (3équiv.), THF, -78 °C à TA }. {*s*-BuLi/TMEDA (3équiv.), reflux THF, 4h. et 8h. }.

¹⁷⁹ Kondo, Y. ; Shilai, M. ; Uchitama, M. ; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539.

Rdt : 50 % (402 mg, 2.01 mmol)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 180 °C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8.43 (dd, 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, H_{6'}) ; 8.39 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H_{2'}) ; 7.71 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, H₆) ; 7.63 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, H_{4'}) ; 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, H₄) ; 7.39 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, H₅) ; 7.29-7.31 (m, 2H, H₃, H_{5'}).

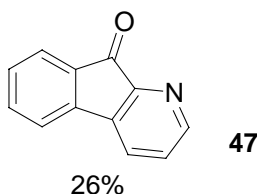
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 169.4 (CO) ; 153.3 (C₂) ; 148.9 (C_{2'}) ; 148.4 (C_{6'}) ; 138.2 (C₁) ; 137.2 (C_{3'}) ; 136.1 (C₆) ; 131.4 (C₄) ; 131.1 (C₅) ; 130.0 (C₃) ; 128.3 (C_{4'}) ; 123.4 (C_{5'}).

IR (KBr) ν 3425 ; 3067 ; 2961 ; 1601 ; 1290 ; 1048 ; 818 ; 754 ; 702 cm⁻¹.

Cyclisation de l'acide 2-(3-pyridyl)benzoïque 43 en fluorénones

L'acide 2-(3-pyridyl)benzoïque **43** (333 mg, 1.67 mmol) est dissous dans 5 mL de THF anhydre, puis LiTMP (5.1 mmol, 3 équiv.) (préparé par addition de *n*-BuLi (3.2 mL, 5.1 mmol) sur TMP (850 μL, 5.1 mmol) dans 5 mL de THF à -20 °C) est ajouté à 0 °C goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 18h puis est piégé par D₂O (620 μL, 31 mmol, 6 équiv.). Le mélange est agité pendant 15 min puis 10 mL d'eau sont ajoutés. Le pH est ajusté à 12. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*15 mL), puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 7. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée *in vacuo* pour obtenir un solide jaune. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle 9 : 1) permet d'isoler 2 solides jaunes.

Indéno[2,1-*b*]pyridin-9-one 47



Indeno[2,1-*b*]pyridin-9-one

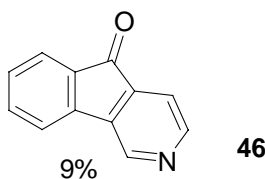
Rdt : 26 % (79 mg, 0.43 mmol)

Pf = 125-127 °C (litt. 126-127 °C)¹⁸⁰

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8.59 (dd, H₁, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.0 Hz) ; 7.86 (dd, H₃, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.0 Hz) ; 7.73 (d, H₇, *J* = 7.4 Hz) ; 7.54-7.56 (m, 2H, H₄ et H₅) ; 7.37-7.38 (m, H₆) ; 7.34 (dd, H₂, *J* = 7.4 Hz, *J* = 4.9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 191.3 (CO) ; 151.7 ; 149.1 ; 140.2 ; 138.6 ; 134.3 ; 130.9 ; 128.8 ; 126.6 ; 125.8 ; 123.4 ; 120.0.

3-azafluorén-9-one 46



3-Aza-fluoren-9-one

¹⁸⁰ Mayor, C. ; Wentrup, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975** ; 97 ; 7467.

Rdt : 9 % (27 mg, 1.50 mmol)
Pf = 118-119 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8.91 (s, H₄) ; 8.71 (d, 1H, H₂, *J* = 4.5 Hz) ; 7.74 (d, 1H, H₁, *J* = 7.4 Hz) ; 7.65 (d, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz) ; 7.6 (td, 1H, H₆, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.4 Hz) ; 7.51 (m, 1H, H₈, *J* = 4.5 Hz) ; 7.4 (t, 1H, H₇, *J* = 7.4 Hz, *J* = 7.9 Hz).

Spectroscopie de masse haute résolution

T introduction : 30 °C

Masse calculée pour (C ₁₂ H ₇ NO) :	181.0523
Masse trouvée :	181.0520

La phase aqueuse est concentrée, le solide obtenu est dissous dans 10 mL d'eau bouillante puis refroidi à TA. Après filtration sur fritté, le solide obtenu est séché à l'étuve (50 °C) une nuit.

Acide 2-(3-pyridyl)benzoïque 43

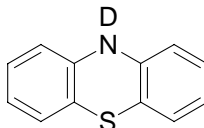
Rdt : 11 % (36 mg, 0.18 mmol)
Pf = 124-125 °C (litt: 124-125 °C)¹⁸¹

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8.43 (dd, 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, H_{6'}) ; 8.39 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H_{2'}) ; 7.71 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, H₆) ; 7.63 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, H_{4'}) ; 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, H₄) ; 7.39 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, H₅) ; 7.29-7.31 (m, 2H, H₃, H_{5'}).

9.4.2. Métallation de la phénothiazine suivie du piégeage avec D₂O

A -75 °C, *n*-BuLi (6 mmol, 3.8 mL, 2.2 équiv) est ajouté sur une solution de phénothiazine (500mg, 2.5 mmol) dissoute dans le THF anhydre (35 mL) et protégée de la lumière. Le mélange est agité à -70 °C pendant 1h30min puis D₂O (300 µL, 15 mmol, 6 équiv) dissous dans 3 mL de THF sont ajoutés. La température du milieu réactionnel est ramenée à température ambiante. Le milieu est versé dans 50 mL d'eau et acidifié avec HCl 1M, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3*50 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées *in vacuo*. Le résidu solide est analysé brut par RMN.

Phénothiazine



Rdt : 100 % (498mg, 2.5 mmol)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 200MHz) δ 7.03-6.87 (m, 4H) ; 6.79-6.65 (m, 4H).

9.4.3. Métallation en position C2' du 2-aminobiphényle 81

¹⁸¹ Kyba, E. P. ; Liu, S. T. ; Chokalingam, K. ; Reddy, B. R. *J. Org. Chem.* **1988** ; 53(15) ; 3513.

Réaction du 2-aminobiphényle avec 4.5 équiv. de *n*-BuLi / piégeage avec MeI

Le 2-aminobiphényle **81** (800 mg, 4.73 mmol) est dissous dans 20 mL d'éther diéthylique puis *n*-BuLi (13.3 mL, 21.3 mmol, 4.5 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant deux jours puis MeI (2.6 mL, 42.6 mmol) est ajouté au milieu réactionnel. Après une heure d'agitation, le mélange est versé sur 30 mL d'eau et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3*20 mL). Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 7 avec NaOH 1M puis la phase aqueuse est extraite avec l'éther diéthylique (3*20 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées *in vacuo*. Le résidu (1.325g) est chromatographié sur colonne de gel de silice. Puis les fractions isolées sont analysées par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse.

Tinjecteur : 220 °C

Tdétecteur : 220 °C

Température initiale : 120 °C

Temps initial : 1min.

Température finale : 200 °C

Temps final : 6min.

Gradient de température : 4 °C/min.

t = 6.05min. M = 198 (2 groupes méthyles incorporés)	63 % du mélange
t = 6.46min. M = 211 (3 groupes méthyles incorporés)	7 % du mélange
t = 6.99min. M = 183 (1 groupe méthyle incorporé)	2 % du mélange
t = 7.55min. M = 225 (4 groupes méthyles incorporés)	28 % du mélange
t = 8.05min. M = 211 (3 groupes méthyles incorporés)	2 % du mélange

Chapitre III

Réactions *d'ortho* lithiation – substitution
des acides 2-, 3- et 4-
biphénylcarboxyliques et des acides
naphtoïques

1. Introduction

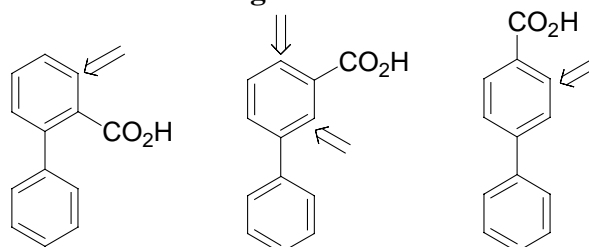
Nous avons décrit au chapitre II la métallation de l'acide 2-biphénylcarboxylique en position C2' par la base *n*-BuLi/*t*-BuOK (métallation à distance). Nous examinons dans ce chapitre la possibilité de réaliser la métallation régiosélective de l'acide 2-biphénylcarboxylique en position 3, ce qui constituerait un exemple de sélectivité optionnelle de site.

Dans un premier temps, les réactions de l'acide 2-biphénylcarboxylique avec différentes bases lithiées ont été étudiées. Les intermédiaires lithiés sont piégés par de l'iodométhane, ce qui permet la substitution des espèces anioniques formées. Cette étude permet de déterminer les meilleures conditions d'ortholithiation – substitution sur l'acide 2-biphénylcarboxylique.

Dans un second temps, l'ortholithiation – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique est réalisée en utilisant les conditions {*s*-BuLi, THF, -78 °C} puis en piégeant le milieu réactionnel à -78 °C par différents électrophiles. Cette réaction conduit aux acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués, dont le squelette carboné se retrouve dans de nombreuses molécules possédant une activité biologique. La cyclisation des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués en fluorén-9-ones 1-substituées par acylation de Friedel Crafts est aussi décrite.

Nous étendons par la suite notre étude aux déprotonations régiosélectives des isomères acides 3- et 4-biphénylcarboxyliques (figure III-1). L'acide 3-biphénylcarboxylique possède deux sites de métallation non équivalents chimiquement en *ortho* de la fonction acide carboxylique. Il est envisageable de réaliser la déprotonation régiosélective de ces positions. L'acide 4-biphénylcarboxylique ne présente qu'un seul site de déprotonation possible. Les métallations dirigées des acides 1- et 2-naphtoïques sont aussi étudiées.

Figure III-1



2. Ortholithiation - substitution des biphényles 2-substitués par des groupements équivalents synthétiques de la fonction acide carboxylique. Bibliographie.

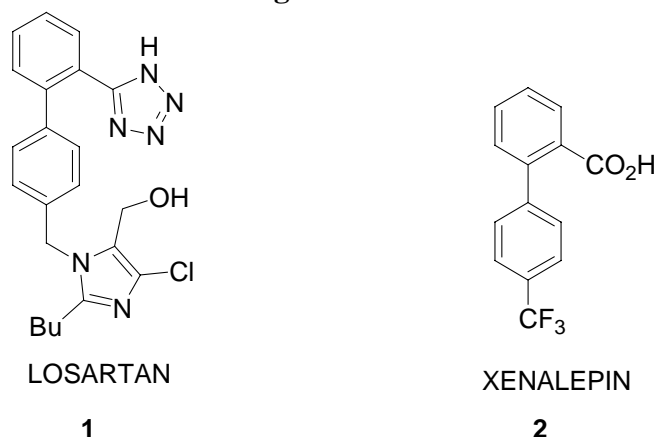
Le squelette carboné de l'acide 2-biphénylcarboxylique se retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Ainsi, Losartan **1** (Merck, Sharpe & Dohme trademarks : Cozaar, Lozaar), un des antidépresseurs les plus connus, est un dérivé 2-biphényltétrazole.¹ La Xenalepine **2** est une molécule hypolipidémique (traitement de l'athérosclérose)² (figure III-2). Des composés non peptidiques contenant un groupe acide

¹ a) Ji, H. ; Leung, M. ; Zhang, Y. ; Catt, K. J. ; Sanberg, K. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 16533; b) Nirula, V. ; Zheng, W. ; Krishnamurthi, K. ; Sandberg, K. *FEBS Lett.* **1996**, *394*, 361; c) Schambye, H. T. ; Hjorth, S. H. ; Weinstock, J. ; Schwartz, T. W. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 425; d) Perlman, S. ; Schambye, H. T. ; Rivero, R. A. ; Greenlee, W. J. ; Hjorth, S. A. ; Schwartz, T. W. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 1493; e) Nirula, V. ; Zheng, W. ; Sothinathan, R. ; Sandberg, K. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *119*, 1505.

² Lewis, M. C. ; Hodgson, G. L. ; Shumaker, T. K. ; Namm, D. H. *Atherosclerosis* **1987**, *64*, 27.

biphénylcarboxylique ont montré une activité inhibitrice de la protéase VIH-1 avec des valeurs de IC₅₀ entre 3.4 et 74 μM.³

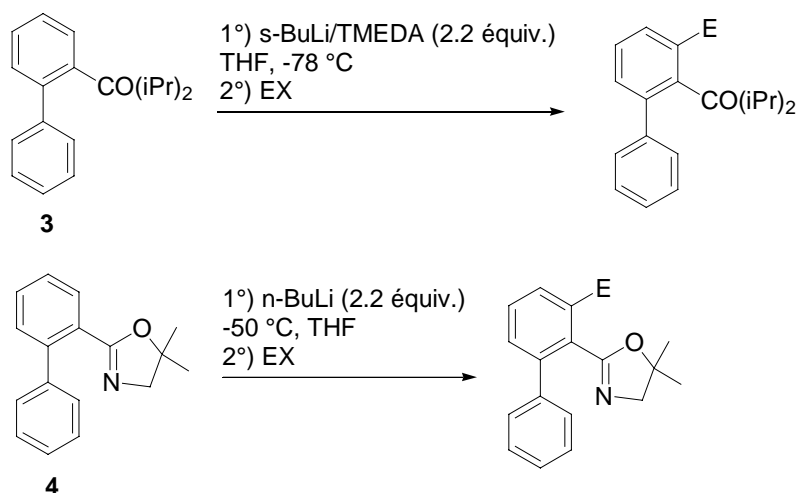
Figure III-2



Malgré l'importance des dérivés de l'acide 2-biphénylcarboxylique comme précurseurs de molécules biologiquement actives, peu d'études ont été réalisées sur la formation de ces dérivés *via* l'utilisation d'organolithiens.

L'ortholithiation – substitution des systèmes 2-biphénylcarboxamides⁴ et les 2-biphényloxazolines est décrite dans la littérature.⁵ Le diisopropyl-2-biphénylcarboxamide **3** est déprotoné régiosélectivement en position 3 dans les conditions {*s*-BuLi/TMEDA, THF, -78 °C}. L'effet CIPE est présenté comme responsable de la régiosélectivité de la déprotonation. La 2-biphényloxazoline **4** est déprotonée régiosélectivement et quantitativement en position 3 dans les conditions {*n*-BuLi, THF, -50 °C} (schéma III-1).

Schéma III-1



Par ailleurs, des groupements directeurs de métallation non équivalents de la fonction carbonyle dirigent la déprotonation en position 3 des biphenyles 2-substitués (schéma III-2). Citons comme exemples les 2-biphényl-*O*-carbamates **5** (conditions *s*-BuLi, THF, -90 °C),^{6,4} le biphenyle substitué en position 2 par NHCO₂*t*-Bu⁴ **6** (conditions *s*-BuLi/TMEDA, THF, -78

³ Tummino, P. J. ; Ferguso, D. ; Jacobs, C. M. ; Tait, B. ; Hupe, L. ; Lunney, E. ; Hupe, D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, 316, 523.

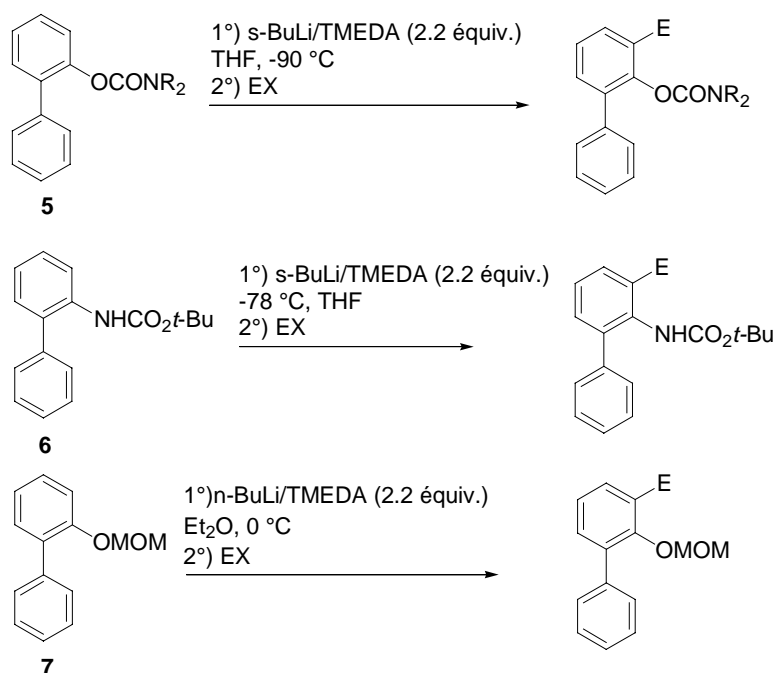
⁴ Sharp, M. J. ; Cheng, W. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(43), 5093.

⁵ a) Ellefson, C. R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44(9), 1533. b) Meyers, A. I. ; Avila, W. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3881.

⁶ Cheng, W. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(43), 5097.

°C) et le biphenyle substitué en position 2 par un groupement méthoxyméthyle **7** (conditions $n\text{-BuLi/TMEDA}$, Et_2O , 0 °C).^{7,4}

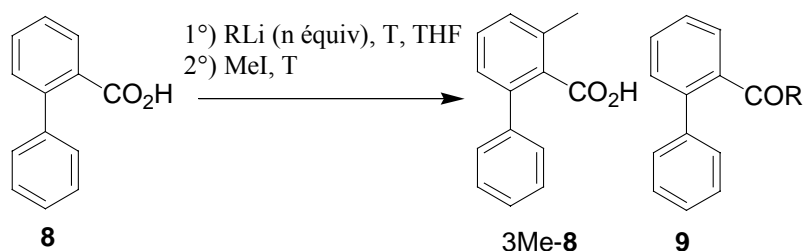
Schéma III-2



3. Optimisation des conditions d'ortholithiation – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique par des bases lithiées. Résultats.

Les conditions optimales d'ortholithiation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** par des bases fortes ont été recherchées (tableau III-1). L'action de plusieurs de ces bases sur l'acide 2-biphénylcarboxylique a été étudiée, les intermédiaires sont piégés dans chaque cas par de l'iodure de méthyle. Les ratios de produits sont déterminés par RMN ^1H après acidification et extraction du milieu réactionnel avec de l'éther diéthylique. La distribution des produits rend compte de la sélectivité et de l'efficacité des réactions de métallation.

⁷ a) Nerdinger, S. ; Kendall, C. ; Marchhart, R. ; Riebel, P. ; Johnson, M. R. ; Yin, C. -F. ; Eltis, L. D. ; Snieckus, V. *Chem. Commun.* **1999**, 2259.

Tableau III-1. Réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique avec des bases fortes (piégeage par MeI).

entrée	Base ^{a, b}	Equiv.	T (°C)	Rdt brut	Ratio 8 : 3Me-8 : 9 ^c
1	LDA	2.2	-78	90 (8)	100 : 0 : 0
2	LDA	3.5	0	85 (8)	100 : 0 : 0
3	LiTMP	2.2	-78	84 (8)	100 : 0 : 0
4	<i>t</i> -BuLi	2.2	-78	46 (3Me-8)	50 : 50 : 0
5	<i>t</i> -BuLi	3.5	>20	68 (9)	5 : 0 : 95
6	<i>n</i> -BuLi	2.2	-78	70 (3Me-8)	20 : 80 : 0
7	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	60 (3Me-8)	40 : 60 : 0
8	<i>s</i> -BuLi	2.2	-78	80 (3Me-8)	10 : 90 : 0
9	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	35 (3Me-8)	65 : 35 : 0

^a *n*-BuLi 1.6M dans hexanes. *s*-BuLi 1.3M et 1.4M dans le cyclohexane. Le LDA et LiTMP sont préparés par addition de *n*-BuLi (1 équiv.) sur de la diisopropylamine (1 equiv.) et sur la 2,2, 6, 6-tétraméthylpipéridine (1 équiv.) respectivement dans le THF à -20 °C.

^b Pour les amidures de lithium (entrées 1-3) : addition en mode inverse, le substrat en solution est ajouté sur la base (cf. Mortier, J.; Vaultier, M.; Cantegril, R. ; Dellis, P. *Aldrichimica Acta* **1997**, 30 (2), 34). Pour les alkylolithiens (entrées 4-9) : addition normale, la base est ajoutée sur le substrat en solution. Le mélange est agité durant 2h avant l'addition de l'iodure de méthyle (4 équiv.).

^c Après acidification avec 4M HCl et extraction à l'éther diéthylique, le ratio molaire du mélange réactionnel brut est déterminé par RMN ¹H.

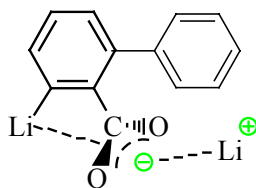
3.1 Description des résultats

Contrairement aux biarylamides tertiaires,⁸ l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** ne réagit pas avec LDA ou LiTMP entre -78 °C et 0 °C (entrées 1-3, tableau III-1). Le traitement de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** avec *t*-BuLi (2.2 équiv.) dans le THF à -78 °C puis le piégeage du mélange avec MeI donne l'acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique 3Me-**8** avec un rendement modéré (entrée 4). Lorsque 3.5 équivalents de *t*-BuLi sont utilisés à 0 °C, la fluorén-9-one **11** sous forme de traces ainsi que la cétone **9** sont formées (entrée 5). La cétone **9** est le seul produit identifié lorsque la réaction est réalisée à plus haute température. L'acide 2-biphénylcarboxylique **8** est déprotoné efficacement par le *n*-BuLi (2.2équiv.) à -78 °C dans le THF. Le piégeage de l'espèce ortholithiobenzoate de lithium par l'iodure de méthyle permet d'obtenir l'acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique 3Me-**8** avec un bon rendement brut (entrée 6). Une excellente conversion en acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique est atteinte avec du *s*-BuLi (2.2 équiv.) (90 %, entrée 8). La déprotonation est régiospécifique en *ortho* de la fonction carboxylate de lithium, aucun autre isomère méthylé n'est détecté par RMN ¹H du brut de réaction. La réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** avec *s*-BuLi dans le THF de -78 °C à température ambiante puis le piégeage du milieu réactionnel par D₂O conduit à l'acide 3-deutério-2-biphénylcarboxylique 3D-**8** avec un rendement brut de 54 %, le produit de départ **8** est aussi récupéré (36 %). Ce résultat montre que l'anion 3-lithio-2-biphénylcarboxylate 3Li-**8** est stable à température ambiante, probablement grâce à la

⁸ Fu, J. -M. ; Zhao, B. -P. ; Sharp, M. J. ; Snieckus, V. J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 1683.

complexation du lithium par un atome d'oxygène du groupement carboxylate voisin (figure III-3).⁹

Figure III-3



3Li-8

Le rôle de la TMEDA dans les réactions de lithiation est mal compris.¹⁰ La TMEDA est décrite dans la littérature comme un accélérateur des réactions de métallation car elle permet la désagrégation¹¹ des oligomères formés par les butyllithiums. Cependant, la conversion en acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique est plus faible lorsque les complexes *n*-BuLi/TMEDA ou *s*-BuLi/TMEDA sont utilisés (entrées 7 et 9).

3.2 Analyse des conditions de déprotonation

LDA et LiTMP ne déprotonent pas la position *ortho* du carboxylate de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8**.¹² Les bases amidures de lithium possèdent un caractère acide de Lewis moindre que les alkyllithiens car les amidures de lithium sont moins électrodéficientes grâce au doublet libre de l'atome d'azote. Ces bases complexent donc moins le carboxylate de lithium et modifient peu les effets stéroélectroniques, mésomères inductifs dans la molécule (effet CIPE faible).¹³ Les amidures de lithium possèdent aussi un pKa plus faible que les alkyllithiens (pKa LiTMP : 37.3 ; pKa LDA : 35.7 ; pKa *n*-BuLi : 42).¹⁴ La position *ortho* du carboxylate n'est pas suffisamment activée inductivement pour être déprotonée par les amidures de lithium.

L'acide 2-biphénylcarboxylique **8** est déprotoné régiosélectivement en position 3 par *s*-BuLi et *n*-BuLi. La régiosélectivité de la déprotonation peut être rationalisée par l'intervention d'un effet CIPE.¹⁵ Le premier équivalent de base alkyllithiée forme le carboxylate de lithium. Le second équivalent de base complexe vraisemblablement le carboxylate de lithium, ce qui modifie l'acidité des protons dans la molécule et place le réactif alkyllithien à proximité du site de déprotonation.

Lors de l'ajout de TMEDA, la déprotonation en C₃ du 2-biphénylcarboxylate de lithium est moins efficace. Les gros agrégats alkyllithiens semblent être plus réactifs que les agrégats de taille plus petite pour la réaction étudiée.^{16, 17, 18} La TMEDA, agent de

⁹ Le 2-lithiobenzoate de lithium autocondense à partir de -20 °C : Parham, W. E. ; Sayed, Y. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2051.

¹⁰ Saà, J. M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 814 et références citées.

¹¹ a) Schlosser, M. *Organoalkali Reagents*. Dans *Organometallics in synthesis : A Manual*; Schlosser, M. Editor, John Wiley, Chichester, **1994**, 67. b) Gray, M. ; Tinkl, M. ; Snieckus, V. Lithium. Dans *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; McKillop, A. Vol. 11, 1; Elsevier : Oxford, **1995**; p1.

¹² Les tentatives de piégeages *in situ* par les systèmes basiques LiTMP/TMSiCl ou LDA/TMSiCl dans le THF entre -90 et 20 °C échouent, et l'acide 2-biphénylcarboxylique est récupéré quantitativement.

¹³ Un effet CIPE est rarement cité pour rationaliser les régiosélectivités des déprotonations utilisant des amidures de lithium : a) Gohier, F. ; Castanet, A. S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, *5(11)*, 1919. b) Rebstock, A. S. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2181 et références citées.

¹⁴ Schöllkopf, U. *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie* **1970**, *13/1*, 93.

¹⁵ Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.

¹⁶ Réactivité des alkyllithiens en fonction de la taille des agrégats : McGarrity, J. F. ; Ogle, C. A. ; Brich, Z. J. *Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810 et références citées.

coordination externe, pourrait aussi inhiber la formation d'un complexe initial alkyllithien - carboxylate en prééquilibre.^{18a, 19}

L'ortholithiation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** (conditions *s*-BuLi, addition normale, THF, -78 °C) permet d'atteindre des rendements plus élevés que l'ortholithiation de l'acide benzoïque²⁰ (conditions *s*-BuLi/TMEDA, addition inverse, -90 °C à -78 °C, 65 %). Cette amélioration de rendement a déjà été observée par Snieckus²¹ dans le cas des 2-biphénylcarboxamides. Selon Snieckus, le groupe phényle acidifie la position *ortho* du groupe directeur de métallation. Il est aussi possible que ce groupement crée des contraintes stériques permettant l'accès à un état de transition favorable à l'ortholithiation.²²

4. Application à la synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués et de fluorén-9-ones 1-substituées. Résultats.

4.1 Synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués par ortholithiation – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique

L'espèce 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium 3Li-**8** est formée en employant les conditions décrites entrée 8 tableau III-1. Le piégeage de cet intermédiaire à -78 °C par divers électrophiles (MeI, EtI, C₂Cl₆, C₂Br₂Cl₄, I₂, Me₂S₂, TMSiCl, *n*-Bu₃SnCl, PhCHO, DMF) puis la remontée à température ambiante du milieu réactionnel suivie d'un traitement acide permettent d'obtenir les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués 3E-**8** avec de bons rendements isolés (tableau III-2). Aucune autre méthode d'ortholithiation pour effectuer la synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués n'est décrite dans la littérature.

¹⁷ Effet de stabilisation de TMEDA sur les états de transition : a) Loosli, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810. b) Klumpp, G. W. ; Vos, M. ; de Kanter, F. J. J. ; Slob, C. ; Krabbendam, H. ; Spek, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8292 et références citées. c) Houk, K. N. ; Randon, N. G. ; von Ragué Schleyer, P. ; Kaufmann, E. ; Clark, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2821. d) Kaufmann, E. ; von Ragué Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5560.

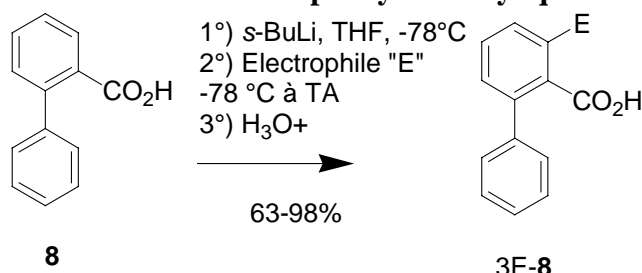
¹⁸ Le complexe *n*-BuLi/TMEDA est moins acide de Lewis que *n*-BuLi et déprotone plutôt selon un mécanisme acide base l'anisole : a) Chadwick, S. T. ; Rennels, R. A. ; Rutherford, J. L. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640. b) Skowronska-Ptasinska, M. ; Verboom, W. ; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2690 et références citées. Il ne faut pas généraliser cette conclusion, un mécanisme CIPE pourrait être néanmoins possible en présence de DMGs bons donneurs d'électrons (comme les amides).

¹⁹ Pour un effet similaire de diminution de rendement par ajout de TMEDA, voir : Itami, K. ; Kamei, T. ; Mitsudo, K. ; Nokami, T. ; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(11), 3970.

²⁰ Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042.

²¹ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*(6), 879, en particulier page 883.

²² La restriction de géométrie du substrat peut modifier l'efficacité des lithiations : a) Bertini, K. M. ; Beak, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315. b) Beak, P. ; Kerrick, S. T. ; Gallagher, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628.

Tableau III-2 : Synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués par ortholithiation – substitution de l'acide 2-biphénylcarboxylique

Entrée	Electrophile	E	Produit	Rendement (%) ^a	Pt fusion ($^\circ\text{C}$)
1	MeI	Me	3Me- 8	80	133-134 ^b
2	EtI	Et	3Et- 8	63	140-141 ^c
3	C_2Cl_6	Cl	3Cl- 8	72	184-185 ^d
4	$\text{C}_2\text{Cl}_4\text{Br}_2$	Br	3Br- 8	71	185-186
5	I_2	I	3I- 8	73	169-170
6	Me_2S_2	MeS	3MeS- 8	81	115-116
7	Me_3SiCl	Me_3Si	3Me ₃ Si- 8	98	143-144
8	<i>n</i> -Bu ₃ SnCl	<i>n</i> -Bu ₃ Sn	3Bu ₃ Sn- 8	65	-
9	DMF	CHO	10a ^e	80	145-147
10	PhCHO	PhCH(OH)	10b ^f	93	91-92

a- Rendement en produits purifiés (par recristallisation (heptane : acétate d'éthyle) ou par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle)).

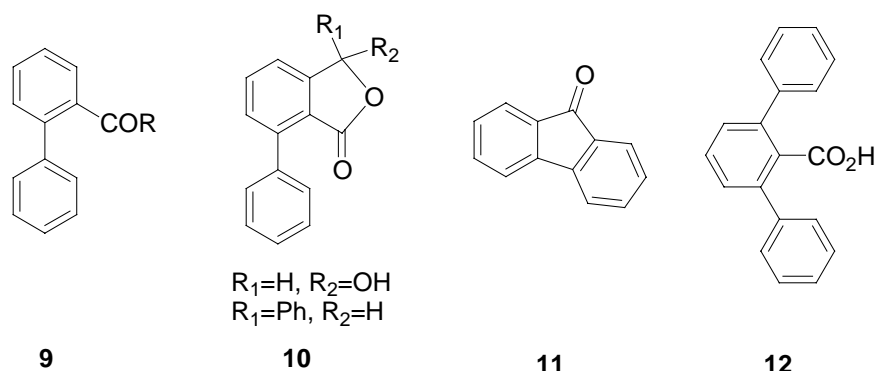
b- Littérature : 132°C : Carruthers, W.; Poornamorthy, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2405.

c- Littérature : 141°C : Tomioka, H.; Kawasaki, H.; Kobayashi, N.; Hirai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4483.

d- Littérature : $184-186^\circ\text{C}$: Hoover, J.R.E. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 245.

e- non isolé, converti directement en hydroxyphthalide **10a** lors du traitement acide (figure III-4).

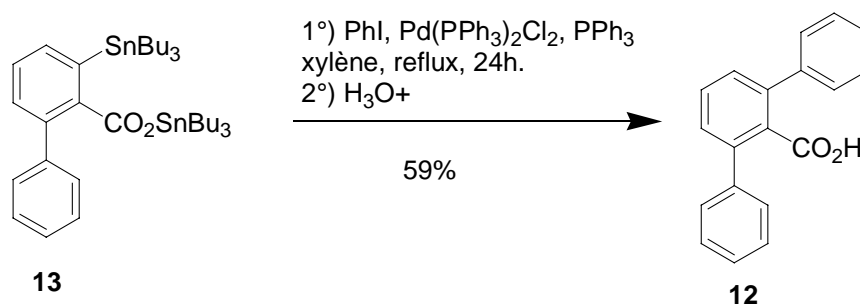
f- non isolé, converti directement en lactone **10b** lors du traitement acide (figure III-4).

Figure III-4

La méthylation et l'éthylation de l'intermédiaire ortholithié fournissent 3Me-**8** et 3Et-**8** de manière efficace (entrées 1 et 2). La chloration, la bromation, l'iodation et la

méthylsulfénylation²³ donnent 3Cl-**8**, 3Br-**8**, 3I-**8** et 3-MeS-**8** avec de bons rendements. Les acides 3-iodo et 3-bromo pourraient être engagés dans des réactions de couplage pour accéder aux systèmes teraryles notamment.²⁴ Le groupement Me₃Si de Me₃Si-**8** est introduit aisément et peut trouver des applications pour protéger les sites anioniques cinétiquement plus réactifs ou pour effectuer des *ipsodésilylations*.²⁵ L'utilisation de *n*-BuSnCl permet d'accéder à **13**, un précurseur d'acides carboxyliques teraryles **12** *via* la réaction de Stille (schéma III-2)^{26,24,27} (conditions : Pd(PPh₃)₂Cl₂, 5 mol% ; PPh₃, 10 mol% ; PhI, 2 équiv. ; xylène au reflux, 24h ; **6** : 59 %).

Schéma III-2



Dans la littérature, un brevet BASF décrit la réaction de l'acide 2-méthoxybenzoïque **14** avec le système basique *s*-BuLi/TMEDA dans le THF à -90 °C ; le piégeage de l'espèce ortholithiée obtenue avec Bu₃SnCl donne l'acide stannylbenzoïque **15** après traitements (38 %). Ce dernier réagit avec la 2-bromo-6-trifluorométhylpyridine dans le dioxane anhydre en présence de catalyseur Pd(PPh₃)₄, 2,6,4-tBu₂MeC₆H₂OH à 130 °C pour donner l'acide 2-méthoxy-6-(6-trifluorométhylpyridin-2-yl)benzoïque **16** (42 %) possédant des propriétés herbicides et biocides.^{28, 29} Des couplages de Stille de benzoates de méthyle *ortho* stannylés sont aussi décrits (schéma III-3).³⁰ Aucun couplage de Stille en *ortho* d'un benzoate de tri-*n*-butylétain n'est rapporté dans la littérature.

²³ La structure de l'acide 3-méthylthio-2-biphénylcarboxylique se retrouve dans des molécules actives pour lutter contre les hépatites : Ram, V. J. ; Goel, A. ; Patnaik, G. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 469.

²⁴ Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263

²⁵ a) Mills, R. J. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 4372. b) Mills, R. J. ; Snieckus, V. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 4386. c) Bennetau, B. ; Dunoguès, J. *Synlett.* **1993**, 171 et références citées.

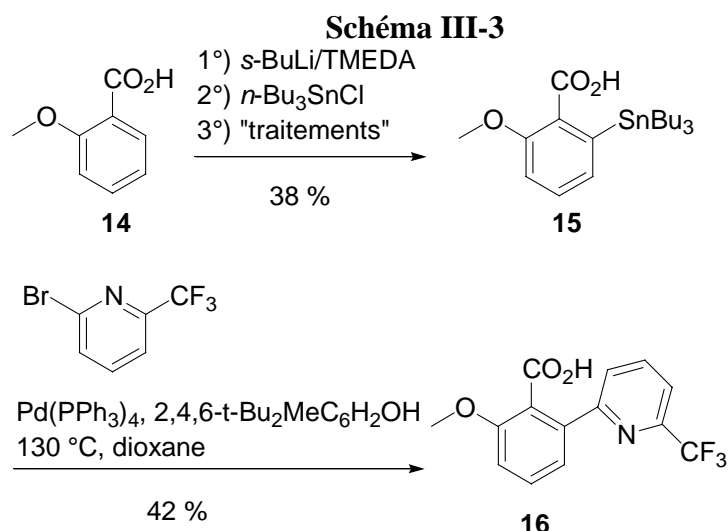
²⁶ Les teraryles, oligoaryles et polyaryles sont utilisés comme blocs constituants des complexes de reconnaissance moléculaire, interviennent dans la structure de produits naturels, de polymères, de cristaux liquides, de catalyseurs de transformations asymétriques, ligands de catalyse homogène, molécules d'intérêt en médecine, enzymes biomimétiques. Revues : a) Mac Bridge, J. A. H. dans *Second Supplements to the Second Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compound*, Vol. III D/ E/ F (Partial); Sainsburg, M. , Ed. ; Elsevier Science B. V. : Amsterdam, **1996**; p. 317.

²⁷ Préparation récente de methyl-polyhétérocycles, voir : Mathieu, J. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1879.

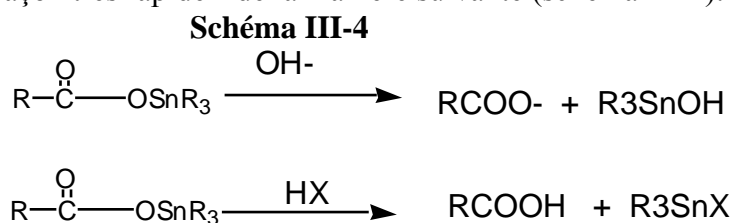
²⁸ Rheinheimer, J. ; Vogelbacher, U. J. ; Baumann, E. ; Mislitz, U. ; Westphalen, K.O. ; Walter, H. *Ger. Offen*, **1997**, DE 95-19536811 19951002.

²⁹ Préparation d'acides benzoïques *ortho* stannylés, voir par exemple : a) Nietzschmann, E. ; Tzschach, A. ; Heinicke, J. ; Pape, U. ; Thust, U. ; Pfeiffer, H.D. *Ger. (East)* **1989**, DD 88-312890 19880215. et référence suivante.

³⁰ Kohrt, J.T. ; Filipiski, K.J. ; Rapundalo, S.T. ; Cody, W.L. ; Edmunds, J.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6041.



Le 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain **13** est très sensible à l'hydrolyse. Les esters d'étain se clivent en milieu acide, par l'eau et les alcools^{31, 36} et progressivement par contact avec du gel de silice.³² A cause de la haute électropositivité de l'atome d'étain, les esters de trialkylétain sont attaqués par des réactifs électrophiles et nucléophiles forts de façon très rapide³³ de la manière suivante (schéma III-4):



La liaison étain-carbone du cycle aromatique est aussi sensible aux conditions acides.³⁴ Pour les composés aromatiques, la protodéstannylation s'effectue plus aisément que la protodésilylation.³⁵

La régiosélectivité de la réaction d'ortholithiation est confirmée par le piégeage du milieu réactionnel avec le diméthylformamide et le benzaldéhyde, donnant après traitement acide les produits de cyclisation hydroxyphtalide **7** et lactone **8** respectivement.

4.2 Etude RMN de la molécule 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain

Le piégeage de l'espèce ortholithiocarboxylate de lithium 3Li-**8** par 3 équivalents de chlorure de tri-*n*-butylétain conduit à la formation du 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain **13**.^{33, 36, 37} Les spectres RMN ¹H et ¹³C de cette molécule sont complexes

³¹ a) Mata, E. G. ; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**; 29(52), 6893. b) Salomon, C. J. ; Mata, E. G. ; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7259.

³² Crich, D. ; Sun, S. ; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7200.

³³ Frankel, M. ; Gertner, D. ; Wagner, D. ; Zilkha, A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1596.

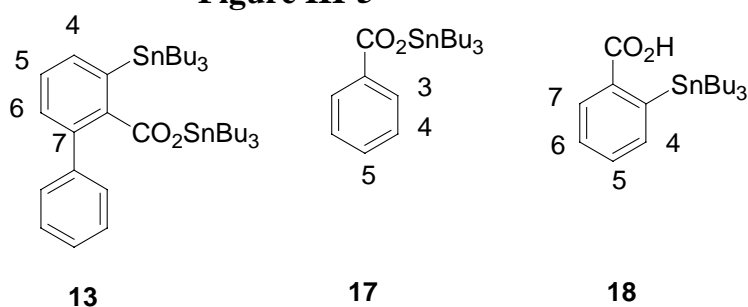
³⁴ Blanda, M. T. ; Horner, J. H. ; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4626.

³⁵ a) Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, J. Wiley : N. Y. , **1990**; b) Eaborn, C. , Pande, K. C. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1566; c) Kumar Das, V. G. , Mun, L. L. , Weng, N. S. *Main Group Metal Chem.* **1988**, 11, 251.

³⁶ Les esters de tributylétain sont déjà décrits dans la littérature, et sont utilisés comme groupements protecteurs de la fonction carboxyle : a) Bamberd P. ; Ekström, B. ; Sjöberg, B. *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 367. b) Wuts, P. G. M. ; Greene, T. W. *Protective groups in organic synthesis 3rd Edition* , Editor : Wiley interscience, **1999**, 442. Ils sont également étudiés pour leurs propriétés antitumorales c) Willem, R. ; Bouhdid, A. ; Mahieu, B. ; Ghys, L. ; Biesemans, M. ; Tiekink, E. R. T. ; de Vos, D. ; Gielen, M. *J. Organomet. Chem.* , **1997**, 531, 151. d) Gielen, M. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 151, 41.

car plusieurs isotopes de l'étain existent à l'état naturel et des couplages sont visibles en RMN entre les protons, les carbones des chaînes aliphatiques et les isotopes de l'étain. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C du 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain **13** sont étudiés ci-dessous. La description des spectres RMN d'esters de tributylétains aromatiques *ortho* substitués par un groupe tributylstannyle n'est pas rapportée dans la littérature. Il existe cependant des descriptions de spectres RMN pour les espèces benzoates de tributylétains **17**, et acide 3-tributylstannylbenzoïque **18** (figure III-5). Nous reprenons ces données RMN et comparons nos données RMN à celles de ces systèmes voisins.

Figure III-5

Tableau III-3. Propriétés des isotopes magnétiques de l'étain.³⁸

Noyau	Spin	Abondance naturelle (%)	Réceptivité ^a	Fréquence de résonance (MHz) ^b
^{115}Sn	1/2 ^c	0.35	0.069	32.718780
^{117}Sn	1/2 ^c	7.61	19, 5	35.632295
^{119}Sn	1/2 ^c	8, 56	25.2	37.290665

a- par rapport au ^{13}C .

b- Le produit de référence est Me_4Sn dans un champ magnétique dans lequel la résonance du proton de Me_4Si est de 100MHz.

c- γ est négatif.

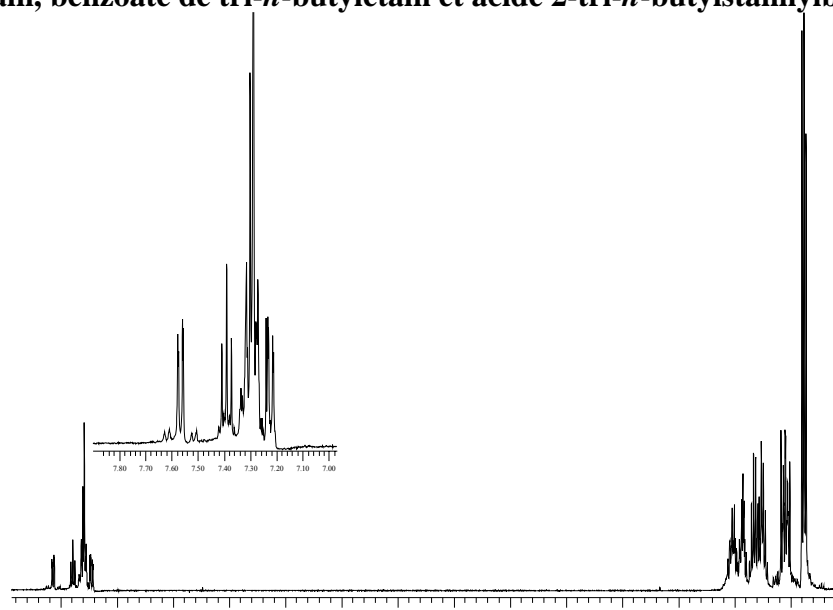
Plusieurs isotopes de l'étain existent à l'état naturel (tableau II-3) : l'étain ^{118}Sn est l'isotope le plus abondant naturellement et possède un spin nul. ^{119}Sn a un spin 1/2 et une abondance naturelle de 8.56 %, ^{117}Sn a un spin 1/2 et une abondance naturelle de 7.61 %, ^{115}Sn a un spin 1/2 et une abondance naturelle de 0.35 %. ^{119}Sn possède une haute réceptivité (25 relativement au ^{13}C et supérieure à ^{117}Sn) ; les couplages entre les atomes ^{13}C et ^{119}Sn sont donc visibles sur les spectres RMN ^{13}C . Ces couplages se présentent sous forme de pics satellites situés de part et d'autre du pic de carbone principal, à égale distance et de même intensité. Les couplages entre ^{13}C et ^{117}Sn sont aussi visibles, et apparaissent sous forme de pics satellites plus petits car la réceptivité et l'abondance naturelle de ^{117}Sn est plus faible que celle de ^{119}Sn . ^{115}Sn possède une faible abondance naturelle et une faible réceptivité : les couplages avec cet isotope ne sont pas visibles sur les spectres 400MHz et 200MHz.

Dans la suite de la présentation, les protons situés sur les chaînes butyles de l'ester sont notées α , β , γ , tandis que les protons des chaînes alkyles du groupement stannyle attaché au cycle aromatique sont notés α' , β' , γ' . Les données RMN ^1H pour les espèces 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain, benzoate de tri-*n*-butylétain et acide 2-tri-*n*-butylstannylbenzoïque sont reprises dans le tableau III-4.

³⁷ Exemples de groupements stannylés en *ortho* d'une fonction acide carboxylique aromatique : a) Kalivretenos, J. K. ; Stille, J. K. ; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883-2894. b) Rheinheimer, J. *Ger. Offen.*, **1996**, WO 97/12883 PCT/EP96/04201

³⁸ a) Wrackmeyer, B. *Chem. Br.* **1990**, *26*, 48-51. b) Wrackmeyer, B. *Ann. Rep. NMR Spectrosc.* **1985**, *16*, 73-186. c) Petrosyan, V.S. *Prog. NMR Spectrosc.* **1977**, *11*, 115-148.

Tableau III-4. Données RMN ^1H des espèces 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain, benzoate de tri-*n*-butylétain et acide 2-tri-*n*-butylstannylbenzoïque



Composé/protons ^a	13	17 ^{36d}	18 ^{37a}
3	-	bd : 8.07 [7.3]	-
4	dd : 7.50-7.64 [7.38 et 20.17] pics satellites	dd; 7.38 [7.7]	dd : 7.68 [1.0 et 7.0]
5	t : 7.36-7.42 [7.38]	t : 7.45 [7]	m : 7.42 ou 7.55
6	dd : 7.20-7.24 [7.38 et 7.87]	-	m : 7.42 ou 7.55
7	-	-	dd : 8.25 [1.0 et 7.7]
SnCH ₂ α	m : 1.00-1.16	m : 1.23-1.42	-
-CH ₂ -β	m : 1.38-1.61	tt : 1.66 [7.7]{63}	-
-CH ₂ -γ	sd : 1.21-1.37 [6.89 et 7.38]	m : 1.23-1.42	-
CH ₃	t : 0.88	t : 0.91 [7.2]	-
SnCH ₂ α'	m : 1.00-1.16	-	m : 1.07
-CH ₂ -β'	m : 1.38-1.61	-	m : 1.50
-CH ₂ -γ'	sd : 1.21-1.37 [6.89 et 7.38]	-	m : 1.32
CH ₃ '	t : 0.88	-	t : 0.85 [7.2]
Ph	m : 7.26	-	-

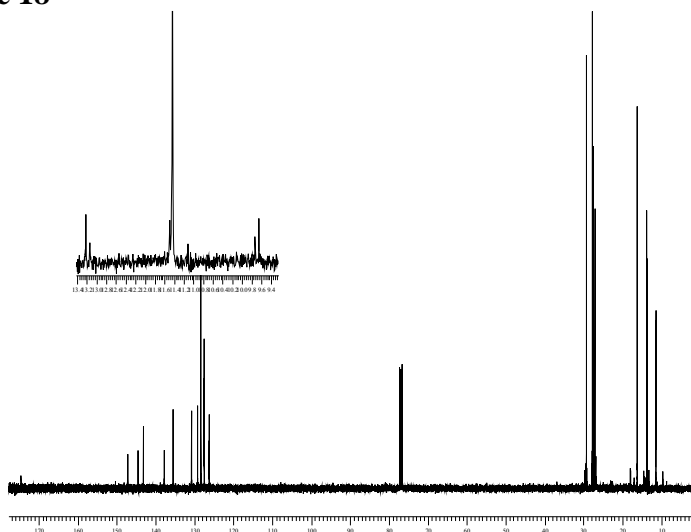
a- Les RMN- ^1H sont effectuées dans CDCl_3 , les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS, les constantes de couplage nJ (^1H - ^1H) en Hz sont indiquées entre crochets, les constantes de couplage nJ (^1H - $^{117/119}\text{Sn}$) non résolues sont entre { }, bd : broad doublet; t : triplet; dd : doublet dédoublé; m : multiplet; tt : triplet de triplet, sd : sextuplet dédoublé.

Les attributions des déplacements chimiques des protons des parties tri-*n*-butylétain de l'ester et de la partie stannylée attachée au carbone 3 du cycle aromatique de **13** sont réalisées à partir du spectre de la molécule enregistré à 400MHz. Trois groupes de multiplets d'intégration 12H sont observables à 1.00-1.16; 1.38-1.61 et 1.21-1.37 ppm : ils correspondent aux protons CH_2 α et α' ; β et β' ; γ et γ' non résolus. Il n'est pas possible de distinguer à 400MHz les protons homologues des chaînes aliphatiques de la partie ester d'étain de ceux de la partie étain aromatique. De même, un triplet d'intégration 18H est observé à 0.88 ppm car les protons des groupes méthyles de l'ester et de la partie stannylée aromatique ont le même déplacement chimique. Dans la littérature, Gielen^{36d} étudie le benzoate de tri-*n*-butylétain **17**. Il observe des systèmes complexes non interprétables par RMN- ^1H à 250MHz, et interprète les couplages ^1H - ^{119}Sn à 500MHz. Les déplacements chimiques rapportés pour son système sont compatibles avec ceux que nous observons (cf tableau). Gielen rapporte aussi l'existence de couplages 2J ^{119}Sn - $^1\text{H}_\beta$ mais pas de couplages 1J ^{119}Sn - $^1\text{H}_\alpha$ ni de couplages 3J ^{119}Sn - $^1\text{H}_\gamma$. Dans notre cas, les systèmes de protons aliphatiques sont superposés ce qui ne nous permet pas de distinguer de tels couplages. Par ailleurs, Gielen n'observe pas de couplage entre les protons du cycle benzénique et l'atome d'étain de l'ester. Nous n'observons pas de tels couplages sur le système étudié.

A notre connaissance, aucune étude détaillée ne mentionne des couplages entre les protons du cycle aromatique et l'atome d'étain dans des systèmes aromatiques substitués par un atome d'étain. Nous rapportons un tel couplage. Le spectre RMN ^1H du 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain **13** présente un doublet dédoublé d'intégration 1H avec des pics satellites entre 7.50 et 7.64 ppm. Ces pics satellites correspondent au couplage entre l'atome d'étain et le proton porté par le carbone aromatique 4 (20.17 Hz). Les déplacements chimiques que nous observons sont compatibles avec ceux rapportés par Hedegus^{37a} pour l'acide 3-tri-*n*-butylstannylbenzoïque **18** (cf. tableau III-4).

Les données RMN ^{13}C pour les espèces 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain **13**, benzoate de tri-*n*-butylétain **17** et acide 2-tri-*n*-butylstannylbenzoïque **18** sont reprises dans le tableau III-5 :

Tableau III-5. Données RMN ^{13}C pour les espèces 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain 13, benzoate de tri-*n*-butylétain 17 et acide 2-tri-*n*-butylstannylbenzoïque 18



a	13	17 ^{36d}	18 ^{37a}
C=O	174.59	171.6 (168)	174.27
SnCH ₂ α	16.30 [341/361]	16.6 [358/341]	-
-CH ₂ -β	27.73 [14.6]	27.8 [20]	-
-CH ₂ -γ	27.09 [53.5]	26.9 [65/63]	-
CH ₃	13.62	13.6	-
SnCH ₂ α'	11.50 [344/365]	-	11.19
-CH ₂ -β'	29.32 [14.6]	-	27.42
-CH ₂ -γ'	27.51 [48]	-	29.20
CH ₃ '	13.82	-	13.71
2		nv (130.6)	
3		130.2 (130.1)	
4		128.0 (128.4)	
5		132.1 (133.7)	
6		-	
7		-	

a- Tableau de données RMN- ^{13}C dans CDCl_3 , déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS, déplacements chimiques aromatiques des acides libres indiqués entre parenthèses, constantes de couplage ^nJ (^{13}C - $^{119/117}\text{Sn}$) en Hz indiquées entre crochets (une seule valeur approximative est donnée lorsque les pics sont non résolus), nv : résonance cachée sous résonance C_o et C_m .

Pour le benzoate de tri-*n*-butylétain **17**, les constantes de couplages nJ (${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119/117}\text{Sn}$) décrites dans la littérature sont très différentes et caractéristiques selon la valeur de *n* (ligne 1, tableau III-5). Ces valeurs nous servent de références pour attribuer les pics de résonances ${}^{13}\text{C}$ des parties aliphatiques des groupes stannyles de notre molécule (distinction facile entre les carbones α , β , γ). Les constantes de couplage que nous observons sont compatibles avec celles décrites dans la littérature pour les benzoates de tri-*n*-butylétain **17** et l'acide 2-tributylstannylbenzoïque **18**. (cf. tableau III-6) et nous permettent de différencier les carbones α , β , γ et α' , β' , γ' .

Tableau III-6. Comparaison des constantes de couplage ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{117/119}\text{Sn}$ dans les systèmes benzoate de tri-*n*-butylétain (littérature) et 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain (résultats).

	1J ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119/117}\text{Sn}$ (Hz)	2J ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119/117}\text{Sn}$ (Hz)	3J ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119/117}\text{Sn}$ (Hz)
Benzoate de tributylétain	358/341	20	65/63
Partie ester molécule 1	341/361	14.6	53.5
Partie aromatique molécule 1	344/365	14.6	48

a- Comparaison des constantes de couplage ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{117/119}\text{Sn}$ dans les systèmes benzoate de tri-*n*-butylétain (littérature) et 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylbenzoate de tri-*n*-butylétain (mesurées, une seule valeur approximative est donnée lorsque les pics sont non résolus).

L'atome d'étain blinde les carbones situés en γ (27.1) et β (27.7 ppm) fortement et blinde légèrement le carbone situé en α (16.3 ppm).

Holecsek et coll.³⁹ ont montré que les constantes de couplages 1J (${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119}\text{Sn}$) sont de bons indicateurs du degré de coordination de l'atome d'étain dans les composés triorganostannylés. Les produits tri-*n*-butylstannylés tétracoordinés présentent des constantes de couplage 1J (${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119}\text{Sn}$) de l'ordre de 325-390Hz ; les produits pentacoordinés ont des constantes de l'ordre de 440 à 540 Hz. Notre molécule présente donc des valeurs de constantes de couplage 1J (${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119}\text{Sn}$) caractéristiques de produits tétrahédriques (365 Hz pour 1J ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119/117}\text{Sn}$ aromatique ; 361Hz pour 1J ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119/117}\text{Sn}$ (Hz) de l'ester). Nous ne distinguons pas les pics satellites du couplage nJ ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{119/117}\text{Sn}$ (Hz) des carbones du cycle aromatique. La zone de résonance des carbones aromatiques comporte 10 pics ce qui est compatible avec la structure de notre molécule. Il est vraisemblable qu'il y a superposition de ces pics avec les pics satellites normalement observés. Le pic de résonance ${}^{13}\text{C}$ de la fonction ester d'étain de notre molécule (174.6 ppm) est cohérent avec les données rapportées par Gielen (déplacement chimique rapporté pour le benzoate de tri-*n*-butylétain : 171.6 ppm).

Le spectre infrarouge de l'ester d'étain présente une bande d'absorption à 1700 cm^{-1} , caractéristique de la complexation de l'atome d'étain avec C=O.⁴⁰

4.3 Application à la synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées par acylation de Friedel Crafts des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués en présence d'acide méthanesulfonique.

Les fluorén-9-ones constituent une classe intéressante de composés car leurs squelettes se retrouvent dans de nombreux alcaloïdes^{41, 42} agents physiologiquement actifs, ⁴³ polymères,

³⁹ a) Holecsek, M. ; Nadvornik, M. ; Handlir, K. ; Lycka, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 241; 1259. b) Nadvornik, M. ; Holecsek, J. ; Handlir, K. ; Lycka, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 258, 147. c) Lycka, A. ; Nadvornik, M. ; Handlir, K. ; Holecsek, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1984**, 49, 2903.

⁴⁰ Pour des observations similaires, voir : Arnsward, M. ; Neuman, W. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7022.

⁴¹ Alves, T. ; de Oliveira, A. B. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2135 et références citées.

cristaux liquides.⁴⁴ Certaines fluorén-9-ones polysubstituées ont une action bénéfique sur le système nerveux central et périphérique.^{45, 46} De plus, les fluorén-9-ones sont utilisées comme photoinitiateurs de réactions photochimiques variées.⁴⁷ Elles sont par ailleurs des intermédiaires de synthèses de molécules plus complexes.⁴⁸

Les synthèses de fluorén-9-ones décrites dans la littérature utilisent les acylations de Friedel Crafts d'acides 2-biphénylcarboxyliques et dérivés,⁴⁹ des cycloadditions [4+2] intramoléculaires d'énynes conjugués (schéma III-5)⁵⁰, de diynes conjugués,⁵¹ d'aryldiacétylènes (schéma III-6)⁵², des oxydations de fluorénés (schéma III-7)⁵³, des métallations à distance de 2-biphénylcarboxamides.⁵⁴ Les avancées récentes dans le domaine des réactions d'insertion de liaisons C-H catalysées par des métaux de transition ont permis le développement de cyclisations de *o*-iodobenzophénones catalysées au palladium (schéma III-8),⁵⁵ et des cyclocarboxylations de *o*-biaryles catalysées au palladium.⁵⁶

⁴² exemples d'alcaloïdes : dengibsinin : référence 8. Exemples de polymères : b) Setayesh, S. ; Mullen, K. ; *C. R. Acad. Sci. Paris 4. I Serie 4* **2000**, 471. c) Uckert, F. ; Setayesh, S. ; Mullen, K. *Macromolecules* **1999**, 32, 4519.

⁴³ a) Humber, L. G. *Prog. Med. Chem.* **1987**, 24, 299. b) Kyba, E. P. ; Liu, S. T. ; Chockalingam, K. ; Reddy, B. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3513 et références citées. c) Nicholas, A. W. ; Wani, M. C. ; Manikumara, G. ; Wall, M. E. ; Kohn, K. W. ; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 972. d) agents antiviraux : Andrews, E. R. ; Fleming, R. W. ; Grisar, J. M. ; Kihm, J. C. ; Wenstrup, D. L. ; Mayer, G. D. *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 882. e) Pan, H. L. ; Fletcher, T. L. *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 491. Inhibiteurs d'aldolréductases : f) Lipinski, C. A. ; Hutson, N. J. *Annual reports in Medicinal Chemistry*, Academic, New York, **1984**, Vol. 19, Ch.17. g) B. M. Jr. York, *Eur. Pat. Appl.*, 137, 333 (17 Avril **1985**)(Chem. Abstr., 1985, 103, 87876)

⁴⁴ a) Han, Y. ; Bisello, A. ; Nakamoto, C. ; Rosenblatt, M. ; Chorev, M. *J. Pept. Res.* **2000**, 55, 230. b) Cone, M. C. ; Melville, C. ; Gore, M. P. ; Gould, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1058. c) Greenlee, M. L. ; Laub, J. B. ; Rouen, G. P. ; DiNinno, F. ; Hammond, M. L. ; Huber, J. L. ; Sundelof, J. G. ; Hammond, G. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 3225. (d) Perry, P. J. ; Read, M. A. ; Davies, R. T. ; Gowan, S. M. ; Reszka, A. P. ; Wood, A. A. ; Kelland, L. R. ; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2679. (e) McCubbin, J. A. ; Tong, X. ; Wang, R. ; Zhao, Y. ; Snieckus, V. ; Lemieux, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1161.

⁴⁵ Aki, S. ; Haragushi, Y. ; Sakikawa, H. ; Ishigami, M. ; Fujioka, T. ; Furuta, T. ; Minamikawa, J. -i. *Org. Process Res. Develop.* **2001**, 5, 535.

⁴⁶ Biologie des fluorénones : voir référence 44a et a) Wu, Z. ; Ruoho, A. E. *Biochemistry* **2000**, 39, 13044. c) Brevet Otsuka WO 9500468.

⁴⁷ Mark, H. F. ; Othmer, D. F. ; Overberger, C. G. ; Seaberg, G. T. *Encyclopedia of Chemical Technology* **1982**; 17; 703.

⁴⁸ Chimie des fluorén-9-ones : a) Wang, C. C. -Y. ; Ho, D. M. ; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12094. b) Rajakumar, P. ; Murali, V. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3537. c) Tomioka, H. ; Kawasaki, H. ; Kobayashi, N. ; Hirai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4483. d) Chew, W. ; Hynes, R. C. ; Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* **58**, 4398.

⁴⁹ a) Olah, G. A. ; Mathew, T. ; Farnia, M. ; Prakash, S. *Synlett.* **1999**, 1067. b) Yu, Z. ; Velasco, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3229.

⁵⁰ Danheiser, R. L. ; Gould, A. E. ; Pradilla, R. F. ; Helgason, A. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5514.

⁵¹ Atienza, C. ; Mateo, C. ; Frutos, O. ; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 153

⁵² Rodriguez, D. ; Navarro Vasquez, A. ; Castedo, L. ; Dominguez, D. ; Saa, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2717.

⁵³ a) Nikalje, M. ; Sudalai, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5903 b) Murahashi, S. -I. ; Komiyama, N. ; Oda, Y. ; Kuwabara, T. ; Naota, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9186. c) Gannon, S. M. ; Krause, J. G. *Synthesis* **1987**, 10, 915.

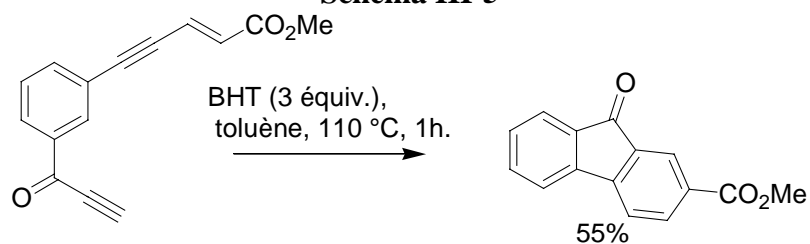
⁵⁴ Voir chapitre 2.

⁵⁵ a) Qabaja, G. ; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5317. b) Qabaja, G. ; Jones, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7187.

⁵⁶ Campo, M. A. ; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3675.

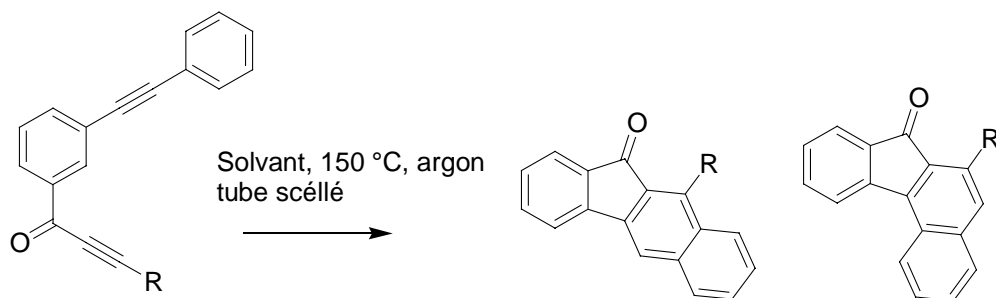
Cycloaddition [4+2] d'énynes conjugués

Schéma III-5



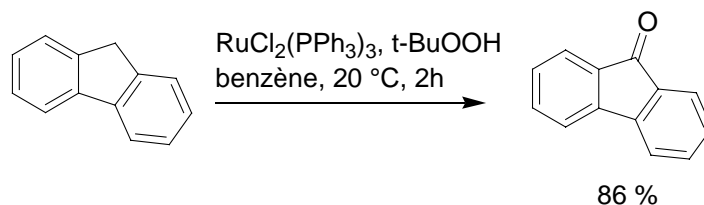
Cycloaddition [4+2] d'aryldiacétylènes

Schéma III-6

Solvant : benzène, toluène, Et₃N, iPrOH

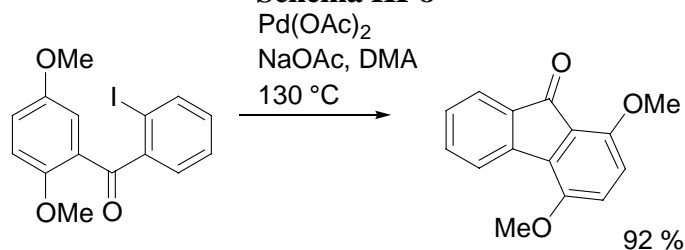
Oxydation de fluorènes

Schéma III-7

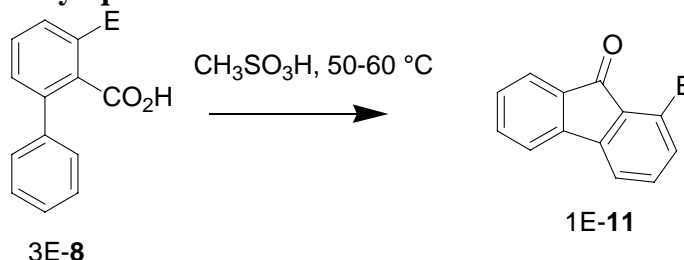


Cyclisation de iodobenzophénone catalysée au palladium

Schéma III-8



Les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués sont facilement synthétisables par réaction d'ortholithiation – substitution. L'acylation intramoléculaire de Friedel Crafts une méthode attractive pour obtenir des fluorén-9-ones 1-substituées 1E-11 à partir de ces acides (tableau III-7).

Tableau III-7 . Synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées par acylation de Friedel Crafts d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués

Entrée	E	Produit	Rendement (%) ^a	Pf. (°C)	Pf. Litt. (°C)
1	H	11	100	80-82	80-82 ^{53c}
2	Me	1Me- 11	95	98-99	97-98 ⁵⁷
3	Et	1Et- 11	88	93.5-94.5	91-93 ^{48c}
4	Cl	1Cl- 11	82	138-139	137-138 ⁵⁸
5	Br	1Br- 11	96	132.5-133.5	134-134.5 ⁶²
6	I	1I- 11	92	147-148.5	144-145 ⁶²
7	MeS	1MeS- 11	91	167-168	-
8	Me ₃ Si	1Me ₃ Si- 11	0 ^b	-	-
9	Ph	1Ph- 11	41	119-120	119-120 ⁵⁹
10	<i>n</i> -Bu ₃ Sn	1Bu ₃ Sn- 11	0 ^b	-	-

a- Rendements en produits purifiés par recristallisation (heptane : acétate d'éthyle).

b- La fluorén-9-one **11** est formée exclusivement.

Les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués **3E-8** réagissent avec l'acide méthanesulfonique à 50-60 °C.⁴⁵ Les fluorén-9-ones **1E-11** 3-substituées sont isolées avec de bons rendements après traitements et purifications sur colonne de gel de silice (tableau III-7). Les groupes 3- tri-*n*-butylétain et 3-triméthylsilyle ne résistent pas aux conditions acides employées, la fluorén-9-one non substituée **11** est formée dans ces deux cas. Il est intéressant de développer une stratégie de métallation à distance pour cycliser ce type de molécules portant des substituants sensibles aux conditions acides.

Dans la littérature, les fluorén-9-ones 1-substituées **1E-11** sont préparées par des procédés radicalaires,⁶⁰ ou par des réactions de couplages entre des arylboranes et des aryltriflates/bromides⁶¹ catalysées par du palladium (0). La réaction d'ortholithiation sur l'aminoalkoxyde provenant de la fluorénone parente a aussi été rapportée.⁶²

5. Bilan

L'acide 2-biphénylcarboxylique **8** est déprotoné régiosélectivement en position 3 par la base *s*-BuLi dans le THF à -78 °C. Cette déprotonation fait intervenir l'effet CIPE.

⁵⁷ Lothrop, W.C. ; Goodwin, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 363

⁵⁸ Huntress, E.H. ; Pfister, K. ; Pfister, K.H.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2845.

⁵⁹ Attila, D. ; Geza, T. ; Kotschy, A. ; Berces, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 52192

⁶⁰ Stilles, M. ; Libbey, A. J. , Jr. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1243.

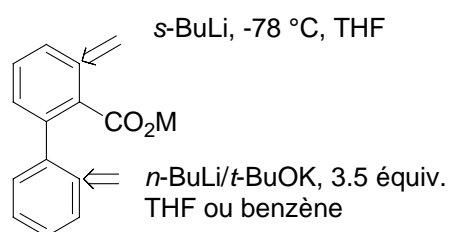
⁶¹ Ciske, F. ; Jones, W. D. , Jr. *Synthesis* **1998**, 1195.

⁶² a) Comins, D. L. ; *Synlett.* **1992**, 615. b) Demeter, A. ; Timari, G. ; Kotschy, A. ; Berces, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5219.

L'espèce 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium 3Li-**8** obtenue est stable à température ambiante. A titre de comparaison, le 2-lithiobenzoate de lithium autocondense à partir de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour former des benzophénones.⁹ La stabilité remarquable du 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium 3Li-**8** à température ambiante est vraisemblablement due à l'existence d'agrégats et d'effets de chélation entre le lithium et les atomes d'oxygène du carboxylate voisin. L'espèce 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium peut être piégée avec différents électrophiles ; après traitement acide, les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués 3E-**8** sont obtenus avec de bons rendements. Les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués 3E-**8** peuvent par la suite être cyclisés en fluorén-9-ones 1-substituées 1E-**11** par acylation de Friedel Crafts.

Les résultats exposés dans les chapitres 2 et 3 de ce mémoire présente un intérêt méthodologique. Il est montré qu'il est possible de métaller régiosélectivement l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** avec des bases lithiées. En effet, en changeant les conditions réactionnelles, et notamment en choisissant judicieusement les bases, la déprotonation régiosélective de la position 3 (par utilisation de l'effet CIPE) ou la position 2' (sans effet CIPE) de l'acide 2-biphénylcarboxylique est observée (figure III-6).

Figure III-6



Outre l'intérêt méthodologique, ces travaux présentent un intérêt d'un point de vue synthétique. Il est possible de synthétiser rapidement et directement des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique commercial, sans étapes de protection - déprotection de la fonction acide carboxylique. La structure des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués se retrouve notamment dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Les fluorén-9-ones 1-substituées sont directement obtenues à partir de ces acides avec de hauts rendements. La structure des fluorén-9-ones se retrouve dans de nombreux alcaloïdes, molécules biologiquement actives, polymères, cristaux liquides entre autres molécules.

6. Extension aux réactions d'orthométallation – substitution des acides 3- et 4-biphénylcarboxyliques. Résultats.

6.1 Introduction

La structure des acides 3- et 4-biphénylcarboxyliques substitués se retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Les dérivés des acides 3-chloro-4-biphénylcarboxylique, 3-éthyl-4-biphénylcarboxylique,⁶³ 3-méthyl-4-biphénylcarboxylique⁶⁴

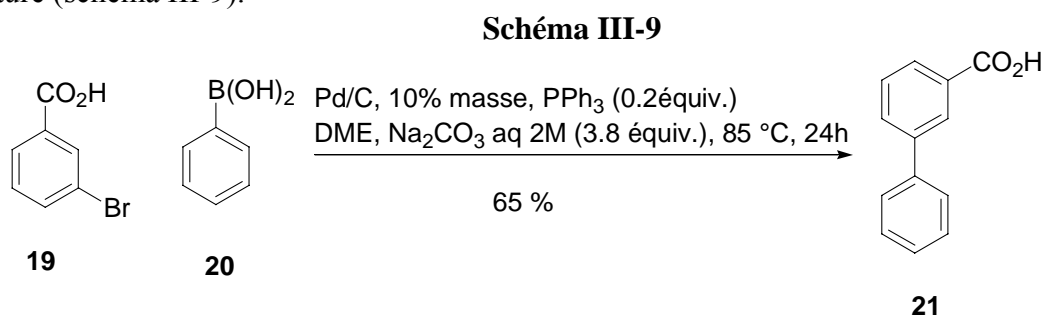
⁶³ a) Shinoda, M. ; Emori, E. ; Matsuura, F. ; Kaneko, T. ; Ohi, N. ; Kasai, S. ; Yoshitomi, H. ; Yamazaki, K. ; Miyashita, S. ; Hibara, T. ; Seiki, H. ; Clark, R. ; Harada, H. *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 0125181 A1 20010412. b) Ogawa, H. ; Kondo, K. ; Yamashita, H. ; Suga, K. ; Matsuzaki, N. ; Shinohara, T. ; Tanada, Y. ; Kurimura, M. ;

notamment font l'objet de brevets car ils présentent des propriétés pharmaceutiques ou herbicides. L'acide 4-biphénylcarboxylique présente aussi des propriétés intéressantes dans le domaine des cristaux liquides.⁶⁵ Les acides 2-chloro-3-biphénylcarboxylique⁶⁶ et 2-éthyl-3-biphénylcarboxylique⁶⁷ sont des composés intéressants pour l'agrochimie.

6.2 Optimisation de la métallation de l'acide 3-biphénylcarboxylique par des bases lithiées – piégeage par D₂O. Résultats.

6.2.1. Description des résultats

L'acide 3-biphénylcarboxylique **21** est obtenu par couplage de Suzuki entre l'acide boronique **20** et l'acide 3-bromobenzoïque **19** selon un mode opératoire adapté de la littérature (schéma III-9).⁶⁸



Des conditions optimales d'ortholithiation régiosélectives de l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** par des bases fortes sont recherchées (tableau III-8). L'acide 3-biphénylcarboxylique possède deux sites de déprotonation non équivalents chimiquement en positions *ortho* de la fonction acide carboxylique. La structure de l'acide ne permet pas d'envisager des métallations à distance.

L'action de plusieurs bases fortes sur l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** est étudiée (tableau III-8). Les intermédiaires réactionnels sont piégés dans chaque cas par D₂O à la température T de réaction (piégeage immédiat de toutes les espèces métallées présentes dans le milieu sans déplacement d'équilibre possible) : cela permet de connaître la composition du milieu réactionnel à l'instant du piégeage. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par un excès d'eau. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique puis acidifiée (pH 1) par HCl 2N. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique, puis la phase organique obtenue est séchée, filtrée et concentrée. L'analyse spectroscopique RMN ¹H des produits de chacune des expériences effectuées du tableau III-8 montre que la fraction acide ne contient que les acides deutériés et de départ.

La quantité de deutérium incorporé en position 4 de l'acide 3-biphénylcarboxylique est évaluée par RMN ¹H. Pour illustrer la technique de dosage utilisée, considérons un échantillon composé d'un mélange des acides 3-biphénylcarboxylique **21** et 4-deutério-3-biphénylcarboxylique 4D-**21** (figure III-7).

Tominaga, M. ; Yabuuchi, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1997**, JP 09221476 A2 19970826 Heisei. et *PCT Int. Appl.* **1995**; WO 9534540 A1 19951221. c) Sircar, I. ; Gudmundsson, K. S. ; Martin, R. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2001** JP 2001089368 A2 20010403 et *PCT Int. Appl.* **1999**, WO 9936393 A1 1999072.

⁶⁴ Voir référence précédente et pour les propriétés herbicides, voir : a) Hawkins, A. F. ; Jones, I. ; Lewis, T. U. S. **1980** ; No 784, 638, abandonné ; et b) *Braz. Pedido PI* **1978** BR 7702236 19780808.

⁶⁵ Cristaux liquides : Sanyal, N. K. ; Roychoudhury, M. ; Tiwari, S. N. ; Shukla, S. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **1985**; 128(3-4), 211.

⁶⁶ Propriétés herbicides : Matsunaga, K. ; Yamaguchi, M. ; Miyahara, O. ; Tanaka, K. ; Koguchi, N. ; Takahashi, A. ; Yamagishi, H. ; Yamada, S. ; Kawana, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1999** JP 11193275 A2 19990721 Heisei.

⁶⁷ Propriétés insecticides : Plummer, E. L. U. S. **1983** U. S. 4, 329.518 U. S. 4402973 A 19830906. *Eur. Pat. Appl.* **1982** EP 49977 A1 19820421.

⁶⁸ Marck, G. ; Villiger, A. ; Buchecker, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3277.

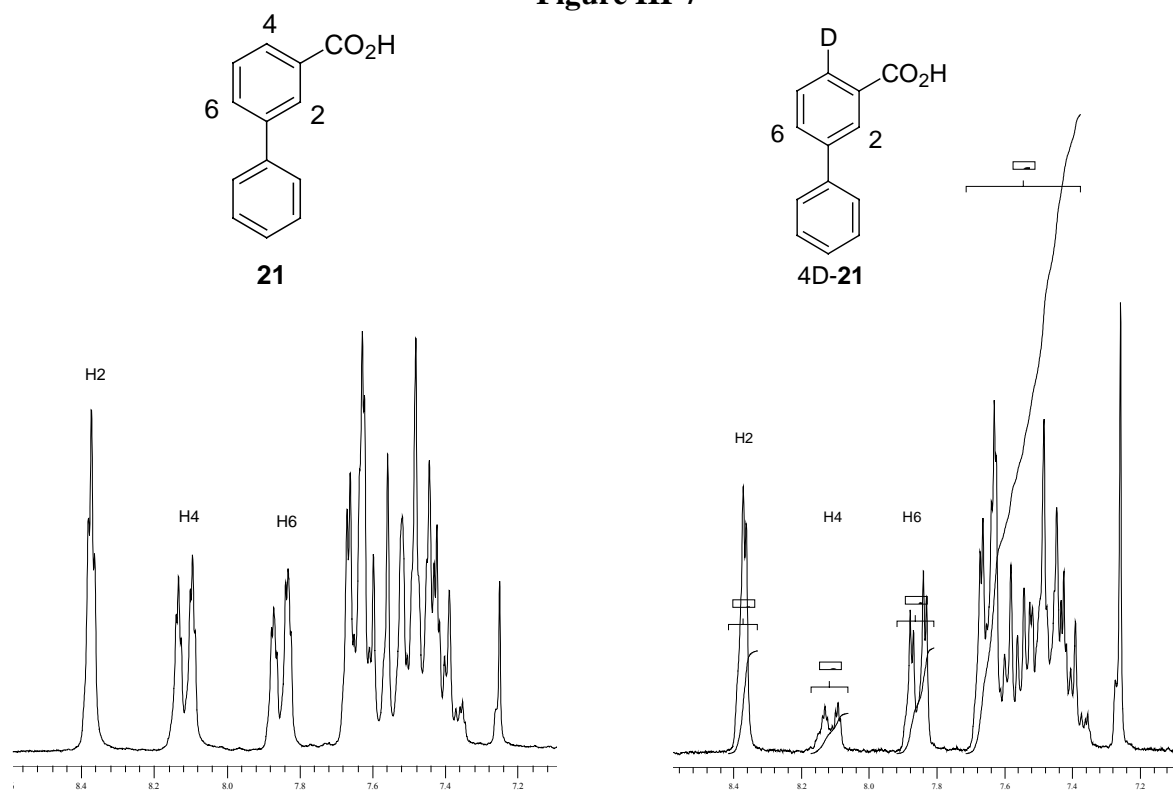
L'analyse RMN COSY ^1H - ^1H de l'acide 3-biphénylcarboxylique pur permet l'attribution sans ambiguïté des protons aromatiques sur les spectres RMN ^1H (voir figure III-7). Pour le spectre RMN ^1H de l'échantillon analysé, une intégration correspondant à un proton est attribuée au massif à 7.86 ppm : ce multiplet correspond au proton H_6 . Une intégration correspondant à 6 protons est trouvée pour les massifs situés entre 7.36 et 7.69 ppm, ces massifs correspondent aux protons du cycle phényle adjacent et à H_5 . L'intégration des autres pics du spectre RMN ^1H de l'échantillon montre une diminution de l'intensité du multiplet à 8.11 ppm correspondant au proton H_4 . Cette diminution d'intensité est due à la présence de deutérium en position 4 de l'acide 3-biphénylcarboxylique.

Le taux de deutérioration en position 4 de l'échantillon analysé peut être déterminé par mesure des intégrations à partir du spectre RMN ^1H de l'échantillon à l'aide de l'équation :

$$4\text{-D (\%)} = 100 - ((\text{H}_4 \text{ résiduel}) / (\text{H}_6) \times 100)$$

H_4 résiduel correspond à la quantité de proton H_4 appartenant à l'acide 3-biphénylcarboxylique non déprotoné alors que H_6 représente la quantité de proton H_6 des composés deutérié et de départ dans le milieu.

Figure III-7



Acide 3-biphénylcarboxylique

Mélange de 4H-**21** 35 % (RMN ^1H)
et de 4D-**21** 65 % (RMN ^1H)

8.37 ppm (1H, H_2)

8.11 ppm (0.35H, H_4 résiduel)

7.86 ppm (1H, H_6)

7.38-7.69 ppm (6H)

Le dosage isotopique d'un échantillon de mélange des acides 3-biphénylcarboxylique **21** et 4-deutério-3-biphénylcarboxylique par RMN ^1H donne la composition suivante : $d_0=35\%$, $d_1=65\%$. Remarquons que le dosage isotopique du même échantillon est effectué par spectrométrie de masse haute résolution.⁶⁹ Ce dosage est réalisé à 70eV sur l'ion moléculaire

⁶⁹ Analyse effectuée au CRMPO Université de Rennes 1

avec une perte d'un hydrogène de 4.5 % (valeur calculée sur la base du produit non deutérié) et donne les résultats suivants : $d_0=28.0$ %, $d_1=71.5$ %, $d_2=0.5$ %.

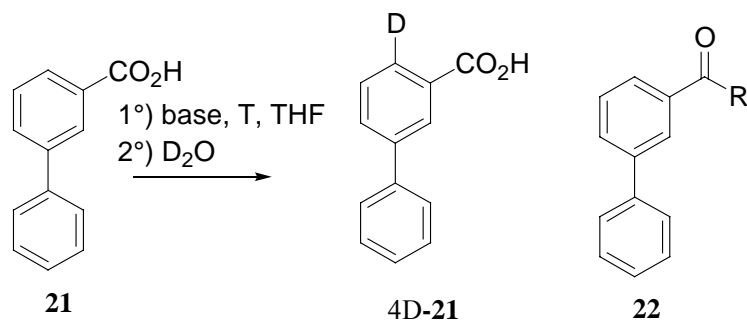
Le rendement brut en acide deutérié/non deutérié est obtenu à partir de la formule :

$$\text{Rdt brut} = 100 \times [4\text{-D} (\%) \times m] / \text{masse théorique}$$
 (m étant la masse obtenue après acidification par HCl 2M du mélange brut réactionnel, extraction par l'éther et évaporation des solvants).

Des exemples de dosage de la quantité de deutérium incorporé dans des échantillons par RMN ^1H sont déjà décrits dans la littérature.⁷⁰ Il est généralement admis que la technique RMN ^1H donne des intégrations fiables à +/- 5 %. Par la suite, les dosages isotopiques des mélanges des acides 3-biphénylcarboxylique **21** et 4-deutério-3-biphénylcarboxylique 4D-**21** obtenus lors des réactions du tableau III-8 sont effectués par RMN ^1H , car cette méthode est plus rapide que le dosage par spectrométrie de masse haute résolution, et est moins coûteuse.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III-8. Les fractions acides récupérées sont constituées d'un mélange d'acides 3-biphénylcarboxylique **21** et 4-deutério-3-biphénylcarboxylique 4D-**21**. Le *ratio* en produit deutérié/non deutérié est calculé à partir du spectre RMN ^1H comme indiqué ci-dessus. Les rendements indiqués dans le tableau III-8 sont obtenus lorsqu'on rapporte le *ratio* en produit deutérié/non deutérié à la masse d'acides récupérés. Le rendement en cétone **22** est un rendement purifié après colonne de chromatographie sur colonne de gel de silice de la première phase organique.

⁷⁰ Harris, N.J. ; Gajewski, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6121.

Tableau III-8. Réactions de l'acide 3-biphénylcarboxylique avec des bases lithiées et potasséesR = *n*-Bu, *s*-Bu, *t*-Bu, Ph

Entrée	Base ^a	Equiv.	T (°C)	4D-21 (%) ^c	4H-21 (%) ^c	22 (%) ^d
1	<i>n</i> -BuLi	2.2	-78	0	54	46
2	<i>s</i> -BuLi	2.2	-78	0	62	34
3	<i>t</i> -BuLi	2.2	-78	0	59	32
5	LTMP	2.2	-78	0	45	- ^b
6	LTMP/TMSCl	2.2	-78	0	30	- ^b
7	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	0	85	11
8	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	0	88	12
9	<i>s</i> -BuLi/HMPA	2.2	-78	0	90	10
10	<i>n</i> -BuLi	2.2	-78	0	42	48
11	<i>s</i> -BuLi	2.2	-78	0	53	38
12	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	0	56	40
13	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	≤7	64	19
14	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK ^g	3.5	-78	28	42	0
15	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	-78 puis TA	52	37	10
16	<i>n</i> -BuLi/PMDTA	2.2	-78	0	83	0

a- Alkylolithiens (entrées 1-9) : addition normale. Entrées 10-16 : addition inverse. Le milieu est agité sous azote pendant 2h avant addition de D₂O (5.5 équiv.) sauf indications contraires.

b- D'autres produits non identifiés sont obtenus.

c- Rendement en produit deutérié/ non deutérié calculé à partir des spectres RMN ¹H des acides 3-biphénylcarboxyliques isolés en fin de réaction.

d- Rendement en produit purifié par colonne chromatographie sur gel de silice.

Les bases amidures de lithium ne déprotonent pas les positions *ortho* de l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** (entrées 4, 5 et 6, tableau III-8). Les positions *ortho* de cet acide ne sont pas suffisamment activées pour permettre leurs déprotonations par des bases lithiées de pKa modérés et n'utilisant pas ou peu le mécanisme CIPE.¹³

En mode d'addition normal⁷¹ à -78 °C, le traitement de l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** avec des bases alkylolithiées (entrées 1, 2, 3) donne les cétones **22** résultant de l'addition nucléophile sur le carboxylate de lithium⁷² avec des rendements allant de 32 % pour *t*-BuLi (entrée 3) à 46 % (entrée 1). Il n'y a pas d'acide *ortho* deutérié formé

⁷¹ La base alkylolithiée est ajoutée à une solution d'acide 3-biphénylcarboxylique dans le THF à -78 °C.

⁷² a) Jorgenson, M. J. *Org. React. N. Y.* : John Wiley **1970**, 18, 1 ; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edn; N. Y. : John Wiley, **1992**, 931-32. b) O'Neill, B. T. *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost B. M. ; Fleming, I. ; Schreiber, S. L. Eds. , Vol 1, N. Y. : Pergamon Press **1991**, 397. c) Alonso, F. ; Lorenzo, E. ; Yus, M. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 6058. d) Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 203.

dans ces conditions. L'addition de TMEDA aux bases alkyllithiées (entrées 7, 8) ou de HMPA (entrée 9) permet de réduire les quantités de cétones formées sans permettre pour autant la formation d'acide *ortho* deutérié. TMEDA et HMPA sont des agents de coordination externes, ils diminuent le caractère nucléophile de l'alkyllithien et augmentent son caractère basique.^{73, 18b} Ces additifs peuvent également provoquer la désagrégation des alkyllithiens et les rendre ainsi plus réactifs.

En mode d'addition inverse,⁷⁴ l'addition nucléophile des réactifs alkyllithiés sur le carboxylate de lithium conduit à la formation de cétones **22** dans les mêmes proportions que pour le mode d'addition normale, sans pour autant permettre l'ortholithiation (entrées 10, 11, 12, 13) de l'acide 3-biphénylcarboxylique **21**.

Le traitement de l'acide 3-biphénylcarboxylique avec 3.5 équivalents de base LiCKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK, 1 : 1) à -78 °C, suivi du piégeage des intermédiaires réactionnels par D₂O à -78 °C donne l'acide 3-biphénylcarboxylique *ortho* deutérié 4D-**21** régiosélectivement en position 4 (28%, entrée 14). La régiosélectivité de la déprotonation est déterminée sans ambiguïté à partir du spectre RMN ¹H de la fraction acide obtenue lors de la réaction (disparition partielle du pic à 8.11 ppm correspondant à la deutérioration partielle de la position 4). L'utilisation de la base LiCKOR évite la formation de cétones.⁷⁵ Le traitement de l'acide 3-biphénylcarboxylique avec 3.5 équivalents de la base LiCKOR à -78 °C suivi d'une remontée à température ambiante (entrée 15) avant hydrolyse du milieu réactionnel par D₂O conduit à l'acide 3-biphénylcarboxylique deutérié 4D-**21** régiosélectivement avec un rendement de 52 %. La cétone **22** est aussi formée (20 %). Ces dernières conditions sont les meilleures conditions trouvées pour réaliser l'orthoméallation de l'acide 3-biphénylcarboxylique en position 4 régiosélectivement. L'augmentation de la température au-delà de TA conduit à la formation de produits de dégradation non identifiés. Dans les conditions {*n*-BuLi/*t*-BuOK (3.5 équiv.), benzène, 20 °C, 4h}, l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** donne de la 1-biphényl-3-yl-phénylméthanone (36 %)^{76, 77} accompagnée de produit de départ (28%) et des produits de dégradations.

6.2.2. Analyse des conditions de déprotonation

Pour l'acide 3-biphénylcarboxylique **21**, il existe deux positions non équivalentes potentiellement déprotonables en *ortho* du carboxylate de lithium. Néanmoins, le groupement phényle encombre stériquement la position 2 de l'acide 3-biphénylcarboxylique ce qui rend vraisemblablement la déprotonation de cette position difficile. Expérimentalement, les conditions de réactions testées n'ont pas permis la déprotonation de la position 2 de l'acide 3-biphénylcarboxylique.

⁷³ a) Slocum, D. W. ; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653; b) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React.* (N. Y.) **1979**, *26*, 9.

⁷⁴ L'acide 3-biphénylcarboxylique est ajouté à une solution de base alkyllithiée dans le THF à -78 °C.

⁷⁵ Les superbases sont peu nucléophiles : Comparer : {a) Venturello, P. *J. Chem. Soc. , Chem Commun.* **1992**, 1032; b) Prandi, C. ; Venturello, P. *J. Org Chem.* **1994**, *59*, 5458; c) Deagostino, A. ; Prandi, C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4, 1433} et {d) Bailey, W. F. ; Zartun, D. L. *J. Chem. Soc. , Chem. Commun.* **1984**, 34. e) Mioskowski, C. L. ; Manna, S. ; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1984**; 25; 519}. f) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9; g) Schlosser, M. ; Hartmann, J. ; David, V. *Helv. Chim. Acta.* **1974**, *57*, 1567. Pour revues h) Schlosser, M. *Mod. Synth. Methods* **1992**, *6*, 227. i) Mordini, A. In *Advances in Carbanion Chemistry*, Snieckus, V. Ed; J. A : Press Inc, Greenwich CT, **1992**, Vol. 1, 1. j) Schlosser, M. ; Desponds, O. ; Lehmann, R. , Moret, E. ; Rauschwalde G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10175; k) Schlosser, M. ; Faigl, F. , Franzini, L. ; Geneste, H; Katsoulos, G. ; Zhong, G-F *Pure Appl Chem* **1994**, *66*, 1439.

⁷⁶ Lipshutz, B. H. ; Blomgren, P. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*(12), 1869.

⁷⁷ La phénylcétone résulte de l'addition nucléophile de PhM sur le 3-biphénylcarboxylate de métal. La base *n*-BuLi/*t*-BuOK déprotonne le benzène en PhM (M=Li, K ; 4 : 1) : a) Schlosser, M. ; Choi, J. H. ; Takagishi, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*(16), 5633, et b) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9.

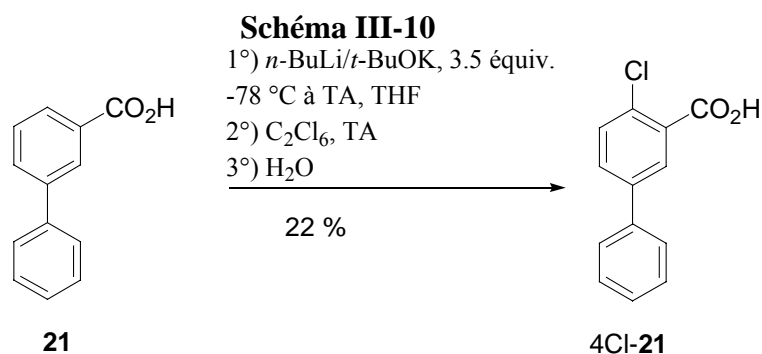
Lorsque l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** est soumis à des conditions expérimentales permettant un effet CIPE (base alkyllithiée à -78 °C), aucune déprotonation du cycle aromatique n'est observée. L'addition nucléophile de l'alkyllithien sur le carboxylate de lithium est uniquement observée. La formation de grande quantité de cétone pourrait s'expliquer par l'existence de contraintes géométriques imposées par le groupement phényle en position méta dans l'état de transition menant au système *ortholithié*. Ces contraintes augmenteraient l'énergie nécessaire pour parvenir à l'état de transition menant à l'espèce *ortholithiée*, et inhiberaient la réaction de déprotonation.^{22, 78} La réaction d'addition nucléophile compétitive devient donc la réaction majoritaire.

Pour réaliser la déprotonation de l'acide 3-biphénylcarboxylique **21**, il faut donc éviter les additions nucléophiles compétitives des bases alkyllithiées sur le carboxylate de lithium. L'utilisation de HMPA ou de TMEDA comme agents de coordination extérieur ne permet pas de réaliser l'*ortholithiation*. Seul le complexe *n*-BuLi/*t*-BuOK utilisé dans le THF permet la déprotonation régiosélective de l'acide 3-biphénylcarboxylique en position 4. La réaction de déprotonation de la position 4 implique vraisemblablement un mécanisme acide-base et ne fait pas intervenir l'effet CIPE. Par ailleurs, le complexe *n*-BuLi/*t*-BuOK est sensible à l'encombrement stérique, ce qui pourrait expliquer la parfaite régiosélectivité de la déprotonation en position 4.

En affinant les conditions de réaction et en modulant les propriétés des bases pour jouer sur les mécanismes de déprotonations, des conditions régiospécifiques d'*orthométallation* de l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** en position 4 sont trouvées.

Le piégeage de l'anion 4-métal-3-biphénylcarboxylate de métal (métal = potassium ou lithium) **4M-21** avec divers électrophiles a été réalisé. Ainsi, la réaction de l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** avec 3.5 équivalents de base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le THF entre -78 °C et TA puis le piégeage du milieu réactionnel par C_2Cl_6 conduit à la formation de l'acide 4-chloro-3-biphénylcarboxylique **4Cl-21** avec un rendement isolé de 22 % (schéma III-10). Le rendement en produit substitué en position 4 est faible et il est difficile de purifier ce produit (le produit 4-substitué **4Cl-21** est présent en mélange avec 60 % d'acide de départ !). La méthode développée de synthèse d'acides 3-biphénylcarboxyliques 4-substitués **4E-21** est donc peu efficace. Le piégeage du milieu réactionnel par d'autres électrophiles (MeI, EtI, $C_2Cl_4Br_2$, Me_2S_2 , I_2) donnent des rendements bruts en produits 4-substitués similaires ; cependant les purifications de ces produits n'ont pas été réalisées car les difficultés pour séparer les acides substitués de l'acide de départ sont importantes et le rendement en produit substitué est faible.

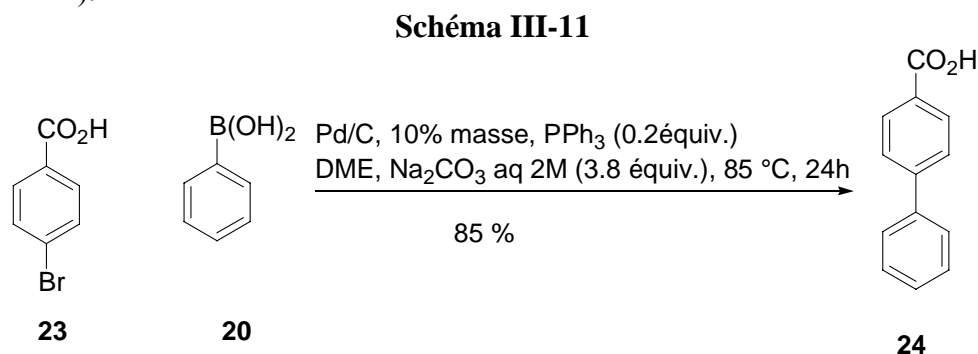
⁷⁸ Importance de la formation d'interactions agostiques dans l'état de transition pour mener à l'*ortholithiation* : a) Saà, J. M. ; Morey, J. ; Frontera, A. ; Deyà, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1105 et références citées. Des interactions agostiques fortes entre une liaison C-H et (formellement) des atomes de lithium coordinativement insaturés ont été démontrées expérimentalement et de manière théorique : voir b) Saà, J. M. ; Deyà, P. M. ; Suner, G. A. ; Frontera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9093. c) Crabtree, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 789 et références citées ; d) Brookhart, M. , Green, M. L. H. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395. e) Brookhart, M. ; Green, M. L. H. ; Wang, L. L. *Prog. Inorg. Chem.* **1988**, *36*, 1.



6.3 Optimisation de l'orthométallation de l'acide 4-biphénylcarboxylique par des bases lithiées. Résultats.

6.3.1. Description des résultats

L'acide 4-biphénylcarboxylique **24** est obtenu par couplage de Suzuki entre l'acide boronique **20** et l'acide 4-bromobenzoïque **23** selon un protocole adapté de la littérature (schéma III-11).⁶⁸



Les conditions optimales d'ortholithiation de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** par des bases fortes sont recherchées (tableau III-9). L'acide 4-biphénylcarboxylique **24** est une molécule symétrique possédant deux protons chimiquement équivalents en positions *ortho* de la fonction acide carboxylique.

L'action de plusieurs bases fortes sur l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** est étudiée (Tableau III-9). Les intermédiaires réactionnels sont piégés dans chaque cas par D₂O à la température T de réaction, cela permet de connaître la composition du milieu réactionnel à l'instant du piégeage (« photographie » instantanée des anions présents dans le milieu). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par un excès d'eau. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique puis acidifiée (pH 1) par HCl 2N. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique, puis la phase organique obtenue est séchée, filtrée et concentrée. L'analyse spectroscopique RMN ¹H des produits de chacune des expériences effectuées du tableau III-9 montre que la fraction acide ne contient que les acides deutériés et de départ.

La quantité de deutérium incorporé en position 3 de l'acide 4-biphénylcarboxylique est évaluée par RMN ¹H. Pour illustrer la technique de dosage utilisée, considérons un échantillon constitué d'un mélange des acides 4-biphénylcarboxylique **24** et 3-deutério-4-biphénylcarboxylique 3D-**24**.

L'analyse RMN COSY ¹H-¹H de l'acide 4-biphénylcarboxylique pur permet l'attribution sans ambiguïté des protons aromatiques des spectres RMN ¹H (voir figure III-8). Pour le spectre RMN ¹H de l'échantillon analysé, une intégration correspondant à quatre

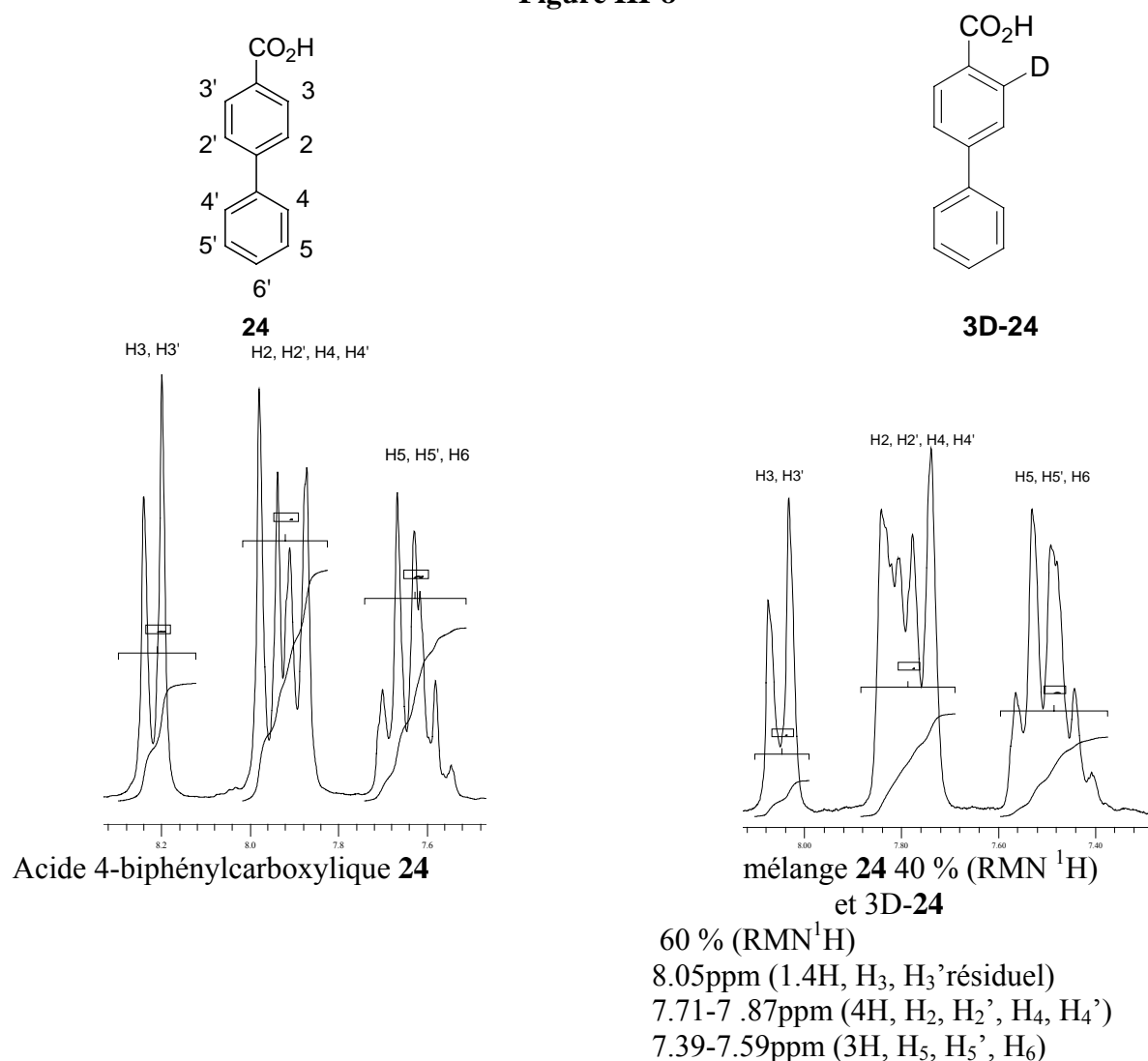
protons est attribuée au multiplet entre 7.71 et 7.87 ppm : ce multiplet correspond aux protons H_2, H_2', H_4, H_4' . Une intégration correspondant à trois protons est attribuée au multiplet entre 7.39 et 7.59 ppm : ce multiplet correspond aux protons H_5, H_5', H_6 . L'intégration des autres massifs du spectre RMN 1H de l'échantillon montre une diminution de l'intensité du pic à 8.05 ppm correspondant au proton H_3 . Cette diminution d'intensité est due à la présence de deutérium en position 3 de l'acide 4-biphénylcarboxylique.

Le taux de deutérioration de l'échantillon analysé peut être déterminé par mesure des intégrations à partir du spectre RMN 1H de l'échantillon à l'aide de l'équation :

$$3\text{-D} (\%) = 100 - ((H_3 \text{ résiduel}) / ((H_{2,2',4,4'}) / 4) \times 100)$$

H_3 résiduel correspond à la quantité de proton H_3 appartenant à l'acide 4-biphénylcarboxylique non déprotoné alors que $H_{2,2',4,4'}$ représente la quantité de proton $H_{2,2',4,4'}$ des composés deutérié et de départ dans le milieu (figure III-8).

Figure III-8



Le dosage isotopique d'un échantillon des acides 4-biphénylcarboxylique **24** et 3-deutério-4-biphénylcarboxylique **3D-24** par RMN 1H donne la composition suivante : $d_0=40\%$, $d_1=60\%$. Remarquons que le dosage isotopique du même échantillon est effectué par spectrométrie de masse haute résolution.⁶⁹ Ce dosage est réalisé à 70eV sur l'ion moléculaire avec une perte d'hydrogène de 0% (valeur calculée sur la base du produit non deutérié). Les résultats de ce dosage sont : $d_0=39.6\%$, $d_1=60.4\%$.

Le rendement brut en acide deutérié/non deutérié est obtenu à partir de la formule :

$$\text{Rdt brut} = 100 \times [3\text{-D} (\%) \times m] / \text{masse théorique}$$

(m étant la masse obtenue après acidification par HCl 2M du mélange brut réactionnel, extraction par l'éther et évaporation des solvants).

Par la suite, les dosages isotopiques des mélanges des acides 4-biphénylcarboxylique **24** et 3-deutério-4-biphénylcarboxylique **3D-24** obtenus lors des réactions du tableau III-9 sont effectués par RMN ^1H , car cette méthode est plus rapide que le dosage par spectrométrie de masse haute résolution, et est moins coûteuse.

Tableau III-9. Réactions de l'acide 4-biphénylcarboxylique avec les bases lithiées (piégeage avec D_2O).

Les fractions acides récupérées sont constituées d'un mélange d'acides 4-biphénylcarboxylique **24** et 3-deutério-4-biphénylcarboxylique **3D-24**. Le *ratio* en produit deutérié/non deutérié est calculé à partir du spectre RMN ^1H comme indiqué ci-dessus. Les rendements indiqués dans le tableau III-9 sont obtenus lorsqu'on rapporte le *ratio* en produit deutérié/non deutérié à la masse d'acides récupérés. Le rendement en cétone **25** est un rendement purifié après colonne de chromatographie sur colonne de gel de silice de la première phase organique.

Entrée	Base ^a	Equiv.	T (°C)	3D-24 (%)	3H-24 (%)	25 (%)
1	<i>n</i> -BuLi	2.2	-78	0	57	10
2	<i>s</i> -BuLi	2.2	-78	0	53	10
3	<i>t</i> -BuLi	2.2	-78	3	59	31
4	LDA	2.2	-78	0	61	^b
5	LiTMP/TMSCl	2.2	-78	0	70	^b
6	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	0	83	11
7	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	0	83	17
8	<i>s</i> -BuLi/HMPA	2.2	-78	0	74	26
9	<i>n</i> -BuLi	2.2	-78	0	39	40
10	<i>s</i> -BuLi	2.2	-78	16	36	38
11	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	0	56	12
12	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-78	34	23	36
13	<i>s</i> -BuLi/TMEDA	2.2	-100	30	35	30
14 ^d	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK	3.5	-78	0	64	0 ^b
15 ^d	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK ^d	3.5	60	0	35	40 ^e

- a- Alkylolithiens (entrées 1-8) : addition normale. Entrées 9-15 : addition inverse. Le milieu est agité sous azote pendant 2h. avant addition de D₂O (5.5 équiv.).
- b- D'autres produits non identifiés sont obtenus.
- c- Le solvant de réaction est le THF sauf cas contraire.
- d- Le solvant utilisé est le benzène.
- e- La biphenyl-4-ylphenylméthanone est formée.

Les bases amidures de lithium ne déprotonent pas en position *ortho* de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** (entrées 4 et 5, tableau III-9). La position 3 de l'acide 4-biphénylcarboxylique n'est pas suffisamment acide pour permettre sa déprotonation par des bases lithiées de pKa modérés¹⁴ et n'utilisant pas ou peu le mécanisme CIPE.¹³

En mode d'addition normal,⁷⁹ les réactions de 2.2 équivalents de bases alkylolithiées à -78 °C dans le THF avec l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** puis le piégeage du milieu réactionnel par D₂O donnent avec de faibles rendements des cétones **25** résultant de l'addition nucléophile des alkylolithiens sur le carboxylate de lithium (entrées 1, 2 et 3).⁷² L'acide 4-biphénylcarboxylique 3-deutérié 3D-**24** n'est pas détecté par RMN ¹H. L'addition de TMEDA⁸⁰ ou de HMPA aux bases alkylolithiées change peu les résultats (entrées 7, 8).

En mode d'addition inverse,⁸¹ le traitement de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** avec 2.2 équivalents de *n*-BuLi conduit à la formation de cétone **25**^{72a} (40 %, entrée 9). L'utilisation du système basique *n*-BuLi/TMEDA diminue la formation de cétone (12 %, entrée 11) sans permettre la formation de l'acide 4-biphénylcarboxylique 3-deutérié 3D-**24**.

Le traitement de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** avec 2.2 équivalents de *s*-BuLi en mode d'addition inverse puis le piégeage du milieu réactionnel par D₂O conduit à la formation de cétone **25** (38 %) et d'acide 4-biphénylcarboxylique 3-deutérié 3D-**24** (16 %, entrée 10). Avec le système *s*-BuLi/TMEDA (entrée 12), l'acide *ortho* deutérié (34 %) ainsi que de la cétone (36 %) sont obtenus. Le système basique *s*-BuLi/TMEDA utilisé à -100 °C entraîne une diminution du rendement en cétone et en produit 3-deutérié (entrée 13).

La réaction de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** avec le complexe *n*-BuLi/*t*-BuOK (entrées 14 et 15) ne permet pas l'obtention de l'acide 3-deutérié 3D-**24**.⁷⁷

6.3.2. Analyse des conditions de déprotonation

L'acide 4-biphénylcarboxylique **24** est une molécule symétrique, il existe un seul type de protons en position *ortho* de la fonction acide carboxylique.

En mode d'addition normal, les bases alkylolithiées avec ou sans TMEDA ne permettent pas l'ortholithiation de l'acide 4-biphénylcarboxylique. Ce manque de réactivité n'est pas dû à la réaction compétitive d'addition nucléophile des alkylolithiens sur la fonction carboxylate de lithium, mais bien à un manque de réactivité des bases lithiées vis-à-vis de l'acide 4-biphénylcarboxylique. La position *ortho* de cet acide semble être difficile à déprotoner.

En mode d'addition inverse, *s*-BuLi déprotone la position 3 de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** à hauteur de 16 %. Cette déprotonation fait vraisemblablement intervenir un effet CIPE. Le système basique *s*-BuLi/TMEDA se montre plus efficace et déprotone la position 3 de l'acide 4-biphénylcarboxylique avec un rendement de 34 %. En mode d'addition inverse, les réactions d'additions nucléophiles des alkylolithiens sur le carboxylate de lithium deviennent compétitives à la réaction d'ortholithiation, ce qui diminue le rendement en produit *orthodeutérié*.

⁷⁹ La base alkylolithiée est ajoutée à une solution d'acide 4-biphénylcarboxylique dans le THF à -78 °C.

⁸⁰ Action de désagrégation des oligomères des alkylolithiens

⁸¹ L'acide 4-biphénylcarboxylique est ajouté à une solution de base alkylolithiée dans le THF à -78 °C.

Le fait que le complexe *n*-BuLi/*t*-BuOK ne déprotone pas en position *ortho* de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** montre l'importance de la complexation de l'alkyllithien sur le carboxylate de métal pour que la réaction puisse avoir lieu. Cette complexation doit modifier les effets inductifs, électroniques et mésomères dans la molécule. Sans complexation, le groupe carboxylate de lithium n'acidifie pas suffisamment la position *ortho* pour qu'une déprotonation par mécanisme acide - base puisse avoir lieu.

Dans l'acide 4-biphénylcarboxylique **24**, la position *ortho* du carboxylate est acidifiée inductivement de manière identique à la position *ortho* de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** (proton en *ortho* du carboxylate et en méta du phényle) mais est moins encombrée stériquement par le groupe phényle. Nous observons expérimentalement que l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** est moins réactif que l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** dans les mêmes conditions de réaction. Pour l'acide 2-biphénylcarboxylique **8**, la déprotonation en position *ortho* du carboxylate de lithium dans les conditions {*s*-BuLi, THF, -78 °C} est due à un effet CIPE. Il semble que la présence d'un phényle position *para* du carboxylate dans l'acide 4-biphénylcarboxylique atténue la modification des effets mésomères et stéréoelectroniques dans les complexes carboxylate – base lithiée formés. Des contraintes géométriques dans l'état de transition menant à l'intermédiaire lithié peuvent aussi être responsables de cette réactivité différente.^{22, 78}

7. Extension à l'orthométallation des acides 1- et 2-naphtoïques. Résultats.

7.1 Réactions des dérivés d'acides 1- et 2-naphtoïques avec les bases lithiées. Bibliographie.

Les réactions de bases fortes sur les isomères acides 1- et 2-naphtoïques **26** et **27** sont examinées ci-dessous. Une étude réalisée précédemment au sein du laboratoire a mis en évidence l'addition 1,4 des réactifs alkyllithiens sur les acides 1-naphtoïque et 2-naphtoïque. Le but de l'étude suivante est de montrer qu'il est aussi possible d'effectuer des déprotonations régiosélectives sur ces acides en modulant les propriétés des bases.

Diverses études de déprotonation de dérivés du naphthalène par des bases fortes sont décrites dans la littérature. Le naphthalène est déprotoné non régiosélectivement par *n*-BuLi à reflux dans l'éther et donne par piégeage avec CO₂ les acides 1- et 2-naphtoïques (20 %) dans les proportions 70 : 30.⁸² Morton *et coll* augmentent les rendements à 26 % et 37 % par utilisation de pentylsodium et octylsodium respectivement. Le naphthalène peut aussi être déprotoné avec une pauvre régiosélectivité par la base LiCKOR^{77a} (23 % dans le THF, 28 % dans l'hexane).

Des déprotonations en position *ortho* de dérivés de naphthalènes 1-substitués sont aussi décrites dans la littérature (déprotonation de naphtamides^{83,21}, déprotonation de 2-naphthalensulfonyles⁸⁴). Les groupes directeurs contenant une fonction carbonyle dirigent la déprotonation en position *ortho* préférentiellement grâce à leur caractère électrodonneur acidifiant les protons du cycle aromatique, et aussi grâce à la basicité de Lewis du groupe carbonyle permettant la coordination des organolithiens²¹ (CIPE). Des déprotonations

⁸² Gilman, H. ; Bebb *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.

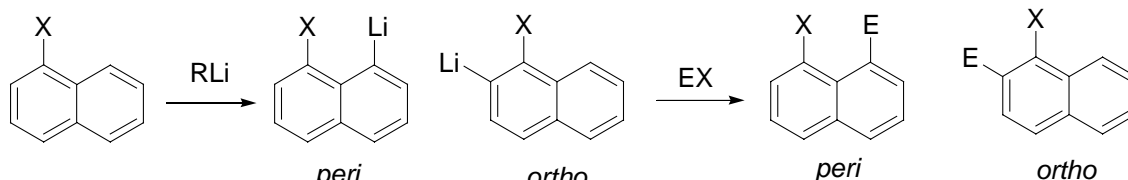
⁸³ a) Beak, P. ; Brown, R. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823. b) Watanabe, M. ; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *02*, 1457. c) Bindal, R. D. , Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3182.

⁸⁴ Kacem, Y. ; Bouraoui, A ;Ratovelomanana-Vidal, V. ; Genet, J. , -P. ; Ben Hassine, B. *Comptes rendus Chimie* **2002**, *5(8-9)*, 611.

asymétriques donnant des atropoisomères sont possibles par utilisation de ligands chiraux externes tels que la spartéine.⁸⁵

Quelques exemples de périlithiations sont également rapportés dans la littérature, mais beaucoup de ces réactions ont de faibles rendements et une pauvre régiosélectivité à cause des ortholithiations compétitives (tableau III-10).⁸⁶

Tableau III-10. Régiosélectivité péri/ortho dans les réactions de lithiations de naphthalènes 1-substitués par des groupes directeurs de métallation.



Entrée	X	Conditions	E	Rdt péri (%)	Rdt ortho (%)
1	OH	<i>n</i> -BuLi, THP, 50°C, 4h	Me ₂ S ₂	50	19
2	OH	<i>t</i> -BuLi, TMEDA, 20°C	Variés	^a	0
3	OMe	<i>t</i> -BuLi, cyclohexane, 20°C, 26h	CO ₂	35	0
4	OMe	<i>n</i> -BuLi, TMEDA, 20°C	CO ₂	0	59
5	OMOM	<i>n</i> -BuLi, TMEDA	RCHO	0	73
6	OCNR ₂	<i>s</i> -BuLi, TMEDA, THF, -78°C	MeI	0	90
7	NH ₂	<i>n</i> -BuLi* 3, Et ₂ O, reflux, 50h	CO ₂	20	0
8	NMe ₂	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, 20°C, 48h	DMF	76	0
9	NLiR	<i>t</i> -BuLi, Et ₂ O, 20°C	D ₂ O	^a	0
10	CH ₂ NMe ₂	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, hexane, 20°C, 24h	Ph ₂ CO	58(91) ^b	0(9) ^b
11	CH(OMe) ₂	<i>t</i> -BuLi, Et ₂ O, 0°C	MeI	27 ^c	13 ^c
12	CH(NEt) ₂ O Li	<i>n</i> -BuLi, PhH, reflux, 10h	DMF	32 ^c	2 ^c
13	CONEt ₂	<i>s</i> -BuLi, TMEDA, THF, -78°C	TMSiCl	0	80
14	CONiPr ₂	<i>s</i> -BuLi, THF, -78°C	TMSiCl	0	76
15	CONiPr ₂	<i>s</i> -BuLi, THF, -78°C	D ₂ O	0	93

a- produit isolé

b- Ratio dans le produit brut déterminé par RMN ¹H

c- Rendement déterminé par chromatographie en phase gazeuse

L'addition 1,4 des organolithiens sur des dérivés d'acides naphthoïques est aussi décrite dans la littérature (schéma III-12). En utilisant l'encombrement stérique qui inhibe l'addition 1,2 en faveur de l'addition 1,4, des additions 1,4 d'alkyllithiens sont réalisées sur les 1- et 2-naphthoates de 2, 6-di-ter-butyl-4-(méthoxyphényl).⁸⁷ D'autres additions 1,4 sont réalisées sur

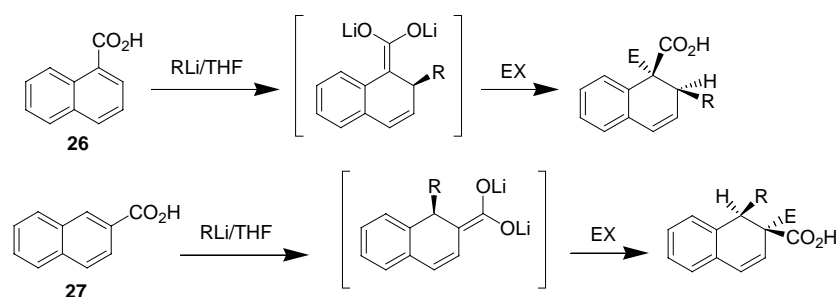
⁸⁵ Thayumanavan, S. ; Beak, P. ; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(17), 2899.

⁸⁶ Narasimhan, N. S. ; Mali, R. S. *Synthesis*, **1983**, 957.

⁸⁷ BHA : a) Tomioka, K. ; Shindo, M. ; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8266 ; b) id *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2276 ; c) id *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(4), 681 ; d) id *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(12), 1739 ; e) id *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47(9), 1318 ; f) Shindo, M. ; Koga, K. ; Asano, Y. ; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4955. g) Asano, Y. ; Iida, A. ; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46(1), 184 ; h) id *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(52), 8973.

des imines,⁸⁸ les naphtyloxazolines,⁸⁹ les naphtamides *ortho*deutériés,⁹⁰ les acides naphtoïques non protégés.⁹¹

Schéma III-12



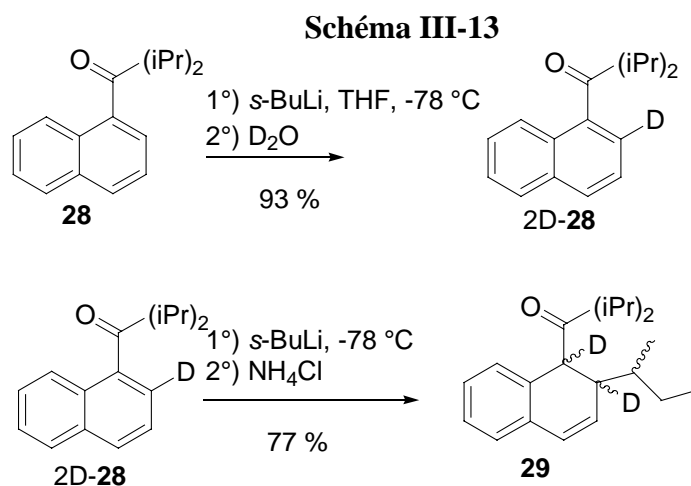
Enfin, il est intéressant de noter que Clayden utilise l'effet isotopique du deutérium pour faire soit de l'ortholithiation, soit de l'addition 1,4 sur les 1-naphtamides (schéma III-13) : à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF, le naphtamide **28** est déprotoné en position *ortho* par *s*-BuLi (le piégeage du milieu réactionnel avec D_2O donne 93 % de produit *ortho* deutérié). A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF, *s*-BuLi effectue une addition 1,4 sur le naphtamide *ortho* deutérié 2D-**28** : l'effet isotopique cinétique du deutérium en *ortho* ralentit la déprotonation attendue en *ortho* du naphtamide et rend compétitive l'addition 1,4 sur le naphtamide **29** (77 % d'addition de *s*-BuLi, 4 diastéréoisomères 1 : 4 : 6 : 9).⁹⁰

⁸⁸ a) Meyers, A. I. ; Brown, J. D. ; Laucher, D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(44), 5283; b) id, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(44), 5279; c) Tomioka, K. ; Inoue, I. ; Shindo, M. ; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(46), 6681; d) Inoue, I. ; Shindo, M. ; Koga, K. ; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1994**, 50(15), 4429.

⁸⁹ a) Basil, L. F. ; Meyers, A. I. ; Hassner, A. *Tetrahedron*, **2001**, 207 ; b) Meyers, A. I. , Hoyer, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25(34), 3667; c) Barner, B. A. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1865; d) Reuman, M. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, 41(5), 837; e) Barner, B. A. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 120; f) Meyers, A. I. ; Higashiyama, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4592; g) Meyers, A. I. ; Roth, G. P. ; Hoyer, D. ; Barner, B. A. ; Laucher, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4611; h) Andrews, R. C. ; Teague, S. J. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7854; i) Meyers, A. I. ; Lutomski, K. A. ; Laucher, D. *Tetrahedron* **1988**, 44(11), 3107; j) Roth, G. P. ; Rithner, C. D. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1989**, 45(22), 6949; k) Meyers, A. I. ; Licini, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(31), 4049; l) Meyers, A. I. ; Shipman, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7098; m) Rawson, D. J. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2292; n) Gant, T. G. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1010; o) Meyers, A. I. ; Gant, T. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4225; p) Meyers, A. I. ; Schmidt, W. ; McKennon, M. J. *Synthesis*, **1993**, 250; q) Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6437; r) Gant, T. G. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, 50(8), 2297; s) Hulme, A. N. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 952; t) Hulme, N. A. ; Henry, S. S. , Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1265; u) Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5714; v) Meyers, A. I. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 35, 991; w) James, B. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 5301; x) Kolotuchin, S. V. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3018.

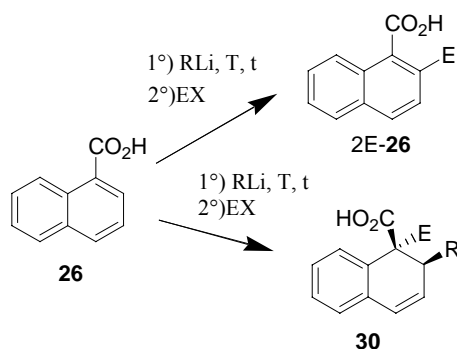
⁹⁰ A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'effet isotopique cinétique ralentit la déprotonation attendue en *ortho* du naphtamide et rend compétitive l'addition 1,4 sur le naphtamide (77 % d'addition de *s*-BuLi, 4 diastéréoisomères 1 : 4 : 6 : 9) : Clayden, J. ; Frampton, C. S. ; McCarthy, C. ; Westlund, N. *Tetrahedron*, **1999**, 14161.

⁹¹ a) Plunian, B. ; Mortier, J. ; Vaultier, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5206 ; b) Mortier, J. ; Vaultier, M. ; Plunian, B. ; Sinbandhit, S. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 98 et références citées. c) Plunian, B. ; Vaultier, M. ; Mortier, J. *Chem. Commun.* **1998**, 1, 81.



Nous décrivons la possibilité d'effectuer au choix la déprotonation en position *ortho* ou l'addition 1,4 sur des acides naphthoïques en variant les propriétés des bases (schéma III-14).

Schéma III-14



7.2 Optimisation des déprotonations en positions *ortho* et *péricyclique* des acides 1- et 2-naphtoïques par des bases fortes. Résultats.

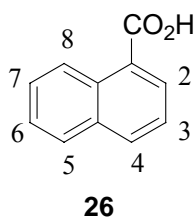
7.2.1. Description des résultats

Des travaux réalisés précédemment au sein de l'équipe ont montré l'addition 1,4 des réactifs alkyllithiens sur les acides 1-naphtoïque **26** et 2-naphtoïque **27**. L'addition 1,4 des alkyllithiens sur ces acides est permise en partie grâce à la propriété nucléophile des alkyllithiens utilisés, mais est également due au caractère aromatique particulier des acides naphthoïques. En effet, ces composés possèdent des orbitales moléculaires basses en énergie, ce qui favorise les additions 1,4. En diminuant la nucléophilie des bases lithiées utilisées, il est envisageable de déprotoner en position *ortho* les acides naphthoïques. La capacité *ortho* directrice de la fonction acide carboxylique a été démontrée sur les systèmes aromatiques à basse température.²⁰

Des conditions optimales de métallation des acides 1- et 2-naphtoïques **26** et **27** avec des bases fortes sont recherchées. L'acide 1-naphtoïque **26** possède deux sites de métallation en position *ortho* et *péricyclique*. L'acide 2-naphtoïque **27** possède deux sites de métallations en position *ortho* du carboxylate.

L'action de plusieurs bases fortes sur les acide 1-naphtoïque **26** et 2-naphtoïque **27** est étudiée. (Tableau III-11). Les intermédiaires réactionnels sont piégés par MeI (entrée 1) ou D₂O (entrée 2 à 9) à la température T de réaction. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par un excès d'eau. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique puis acidifiée (pH 1) par HCl 2N. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique, puis la phase organique obtenue est séchée, filtrée et concentrée. L'analyse spectroscopique RMN ¹H des produits de chacune des expériences effectuées du tableau III-11 montre que la fraction acide ne contient que les acides deutériés et de départ (entrées 2 à 9).

Figure III-9

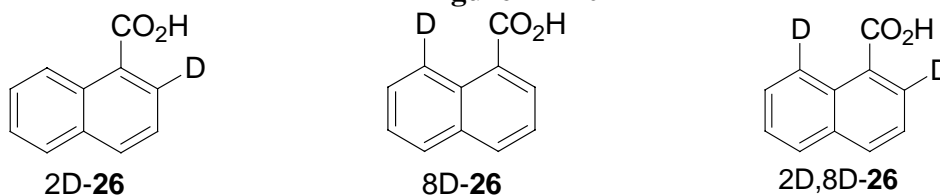


La quantité de deutérium incorporé en positions 2 et 8 de l'acide 1-naphtoïque **26** est évaluée en combinant les techniques de RMN ¹H et de spectrométrie de masse. La méthode employée est expliquée ci-dessous.

L'analyse RMN COSY ¹H-¹H de l'acide 1-naphtoïque pur permet l'attribution sans ambiguïté des protons aromatiques. Nous effectuons l'intégration des protons des spectres RMN ¹H des fractions acides (figure III-11) en attribuant la valeur 1 aux doublets situés à 8.08 ppm (H₄), 7.91 ppm (H₅) et la valeur 3 au multiplet situé à 7.59 ppm (pics correspondant aux protons H₃, H₆, H₇) (figure III-11).

L'intégration des pics des spectres RMN ¹H entrées 9, 10 et 11 des fractions acides montre une diminution de l'intensité des pics à 8.40 ppm et 9.10 ppm, correspondant respectivement aux protons H₂ et H₈. Ce résultat nous indique l'incorporation d'atomes de deutérium en position 2 et 8. Les espèces existantes dans les échantillons analysés peuvent être les suivantes (figure III-10) :

Figure III-10



Des dosages isotopiques par spectrométrie de masse haute résolution⁶⁹ sont réalisées pour chacun des échantillons des entrées 9, 10 et 11. Ces dosages isotopiques sont effectués à 70eV sur l'ion moléculaire avec une perte d'hydrogène de 3.6 % (valeur calculée sur la base du produit non deutérié).

Le rendement en acide naphtoïque non-, mono-, di-deutérié est déterminé par la formule suivante :

$$\text{Rdt } d_x (\%) = 100 \times (m_1/m_0) \times (\% d_x)$$

m_1 est la masse d'acide naphtoïque obtenue après acidification par HCl 2M du mélange brut réactionnel, extraction par l'éther et évaporation des solvants), m_0 étant la masse d'acide naphtoïque mis en réaction, ($\% d_x$) est le résultat obtenu du dosage isotopique par

spectroscopie de masse quantifiant l'acide naphthoïque portant x deutériums (x=0, 1, 2). Le rendement en produits monodeutériés est la somme des rendements en acides 2-deutério-1-naphthoïque et 8-deutério-1-naphthoïque.

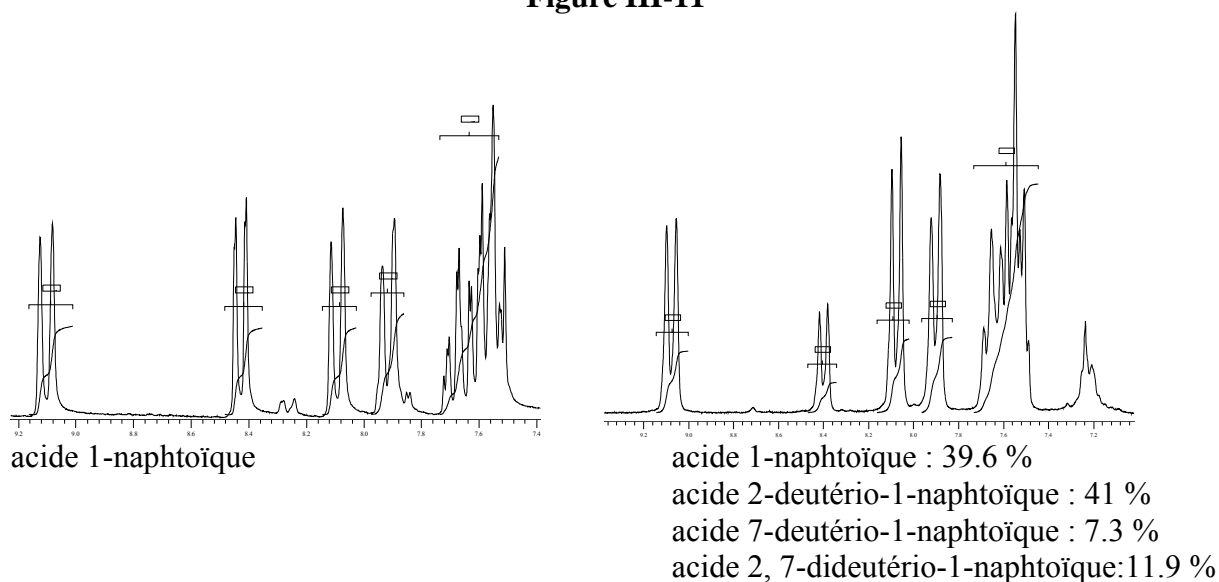
Pour calculer le rendement de formation en acides 2-deutério-1-naphthoïque 2D-26 et 8-deutério-1-naphthoïque 8D-26, les données RMN ^1H sont corrélées avec les résultats des dosages isotopiques par spectroscopie de masse.

Pour chacune des expériences réalisées, le taux de deutérioration de la réaction en position N (N=2 ou 8) peut être déterminé par mesure des intégrations à partir du spectre RMN ^1H du mélange brut réactionnel à l'aide de l'équation :

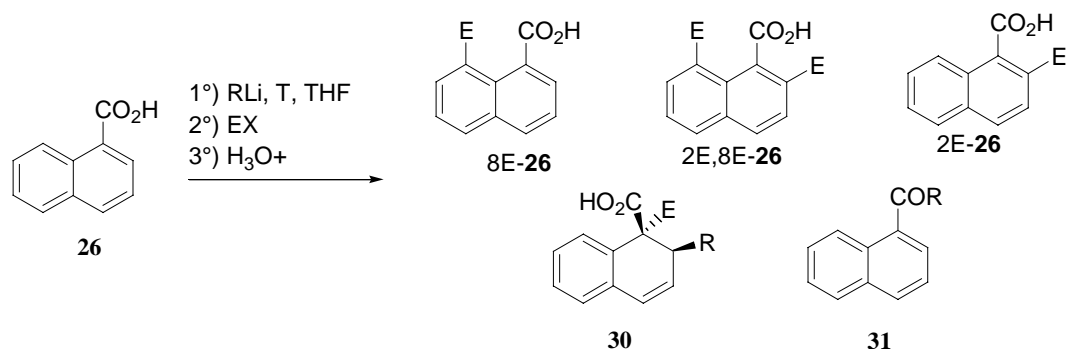
$$N-d (\%) = 100 - (H_N \text{ résiduel}) / (H_4) \times 100, \text{ où } N=2 \text{ ou } 8$$

H_N résiduel correspond à la quantité de proton H_N (N=2 ou 8) appartenant à l'acide 1-naphthoïque non déprotoné alors que H_4 représente la quantité de proton H_4 des composés deutérié et de départ dans le milieu. L'introduction du deutérium est constatée par une diminution de l'intégration du pic représentant H_N (H_2 : pic à 8.40 ppm, H_8 : pic à 9.10ppm).

Figure III-11



Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III-11, contenant les taux de deutérioration de chaque réaction ainsi que le rendement brut.

Tableau III-11 : Réaction de l'acide 1-naphtoïque avec les bases fortes

Entrée	Base ^a	T (°C)	t (h)	EX	2D- 26 (%)	8D- 26 (%)	2D,8D- 26 (%)	30 (%)	31 (%)	26 ^d (%)
1	<i>s</i> -BuLi ^b	-78	1	MeI	0	0	0	78	8	10
2	<i>s</i> -BuLi/TMEDA ^b	-78	1	D ₂ O	0	0	0	43	16	38
3	LDA	-78	1.5	D ₂ O	0	0	0	0	0	94
4	LDA	0	1.5	D ₂ O	0	0	0	0	0	82
5	LiTMP	-78	1.5	D ₂ O	0	0	0	0	0	82
6	LiTMP	0	1.5	D ₂ O	0	0	0	0	0	87
7	LiTMP/TMSCl ^b	-78 à 0		- ^e	65 (2Si- 26)	0	0	0	0	12
8	LiTMP/B(OiPr) ₃ ^b	-78 à 0		- ^e	0	0	0	0	0	75
9	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK ^{b,c}	-78	3.5	D ₂ O	31	6	9	0	0	29
10	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK ^{b,c}	-50	3	D ₂ O	47	11	2	0	0	19
11	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK ^{b,c}	-78 à 0	4	D ₂ O	43	14	9	0	0	10

a- 2.2 équivalents de base sont utilisés sauf mention contraire. Mode opératoire général : Dans un ballon placé sous atmosphère inerte d'azote, l'acide 1-naphtoïque (500mg, 2.90 mmol) dissous dans le THF anhydre (15mL) est placé à la température T, puis la base (2.2 équivalents) est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel en agitation. Le milieu est agité pendant t à T, puis piégé par D₂O (280μL, 14 mmol, 6équivalents).

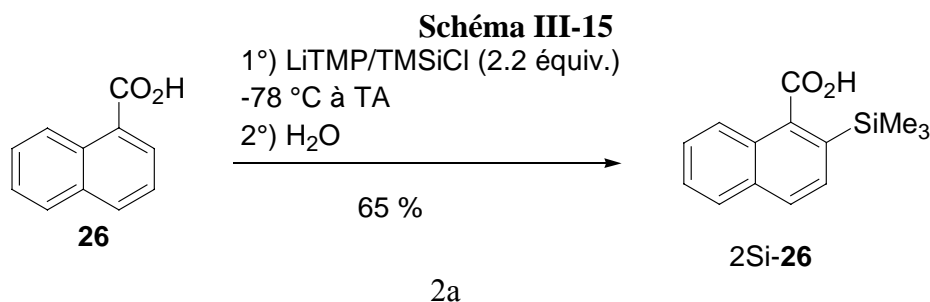
b- addition inverse : La base (2.2 équivalents) dissoute dans le THF anhydre (8mL) est placée sous atmosphère inerte d'azote à la température T, puis l'acide 1-naphtoïque (500mg, 2.90 mmol) dissous dans le THF (7mL) est ajouté goutte à goutte. Le milieu est agité pendant t à T, puis piégé par D₂O (280μL, 14 mmol, 6 équivalents).

c- 3 équivalents, *ratio* molaire (*n*-BuLi : *t*-BuOK) (1:1)

d- acide 1-naphtoïque non réagi

e- piégeage *in situ*.

La base *s*-BuLi à -78 °C dans le THF effectue une addition 1,4 sur l'acide 1-naphtoïque **26**. Après une heure d'agitation à -78 °C, le piégeage du milieu réactionnel avec MeI puis la remontée en température et l'hydrolyse du mélange à 0 °C conduisent au produit **30** (78 %) sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 90 :10. Avec le système basique *s*-BuLi/TMEDA, le produit d'addition 1,4 est obtenu avec un rendement plus faible (43 %). L'acide 1-naphtoïque **26** ne réagit pas avec LDA ou LiTMP entre -78 et 0 °C (entrées 3-5). Le système LiTMP/ TMSiCl (technique du piégeage *in situ*) permet cependant l'obtention du produit 2Si-**26** issu de la déprotonation régiospécifique de la position en *ortho* de la fonction acide (65 %, entrée 7) (schéma III-15). LiTMP déprotone donc la position *ortho* du carboxylate à l'état de traces et la présence de TMSiCl permet le déplacement des équilibres de déprotonations vers la formation du produit *orthosilylé*. Dans les mêmes conditions, l'acide 2-naphtoïque **27** ne réagit pas.



L'utilisation de 3 équivalents de base LiCKOR (formée du mélange stoechiométrique de *n*-BuLi et de *t*-BuOK) dans le THF à -78 °C permet la déprotonation de l'acide 1-naphtoïque **26** en position *ortho* et péricyclique ; les intermédiaires lithiés obtenus sont stables jusqu'à 0 °C (piégeage par D₂O) (entrées 9, 10, 11). L'augmentation de la température de réaction de -78 °C à -50 °C ou de -78 °C à température ambiante permet une amélioration des rendements de déprotonation des positions 2 et 8. L'acide 2-naphtoïque **27** ne réagit pas dans ces conditions.

7.2.2. Analyse des conditions de déprotonation

L'addition nucléophile 1,4 de *s*-BuLi sur la double liaison de l'acide 1-naphtoïque **26** a déjà été étudiée dans notre équipe.

LiTMP et LDA ne déprotonent pas quantitativement les acides naphtoïques entre -78 °C et 0 °C car ces bases ne possèdent pas un pKa suffisamment fort pour déprotoner la position *ortho*. L'utilisation du système basique LiTMP/TMSiCl (technique du piégeage *in situ*) sur l'acide 1-naphtoïque **26** permet en revanche d'obtenir l'acide *ortho* substitué par un groupe TMSi (déplacement de l'équilibre de déprotonation vers la formation du produit issu de l'ortholithiation, schéma III-15). La régiosélectivité de cette déprotonation peut s'expliquer par un effet CIPE, où l'amidure de lithium complexe à basse température le carboxylate de lithium. L'utilisation du système basique LiTMP/B(OiPr)₃ en technique de piégeage *in situ* sur l'acide 1-naphtoïque **26** entre -78 °C et 0 °C ne donne que du produit de départ.

Lorsque l'acide 1-naphtoïque **26** réagit avec un excès de base LiCKOR (3 équiv.) à -78 °C dans le THF, les déprotonations des positions *ortho* et péricyclique de l'acide 1-naphtoïque **26** se réalisent non régiosélectivement (entrée 9). A -50 °C, le piégeage du milieu réactionnel par D₂O donne les produits acides 1-naphtoïques *ortho* et *pérideutériés* (60 %) avec de meilleurs rendements (entrée 10). L'isomère *ortho* deutérié 2D-**26** reste largement majoritaire. Aucune amélioration de rendement de métallation n'est observée lorsque la réaction est effectuée entre -78 °C et 0 °C. (entrée 9, entrée 11). Les anions formés en position péricyclique et *ortho* sont stables aux températures de réaction (-78, -50 °C et 0 °C)⁹², car ils peuvent être piégés par D₂O à ces températures après 2h d'agitation.

Dans une étude précédente, Schlosser avait montré que la base LiCKOR déprotonait non régiosélectivement le naphthalène.^{77a} L'introduction du groupe carboxylate sur le cycle aromatique permet d'orienter la déprotonation et permet d'augmenter les rendements de déprotonation. Cette observation expérimentale peut être attribué aux effets inductifs du groupe carboxylate qui augmentent l'acidité thermodynamique du proton en *ortho*. Par ailleurs, la fonction carboxylate de lithium stabilise par chélation le produit *ortholithié* formé.

⁹² Dans la série des 1-naphtamides, il est montré que les 8-lithio-1-naphtamides synthétisés par échange brome lithium à partir du 8-bromo-1-naphtamide (lui-même obtenu en quelques étapes à partir de l'anhydride naphtalique) sont instables (vraisemblablement par transfert du lithium à la position *ortho*).

L'effet CIPE n'intervient pas pour expliquer ces métallations car les bases LiCKOR sont peu complexantes.

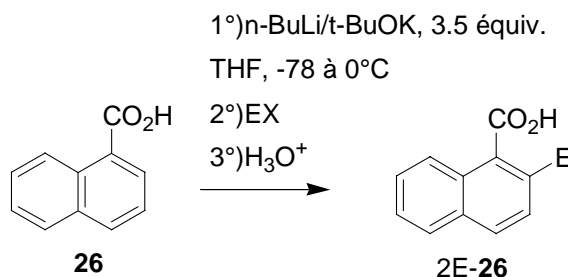
La fonction carboxylate dirige majoritairement la déprotonation de la position *ortho* du cycle aromatique lorsque l'on utilise des bases peu nucléophiles telles que les bases LiCKOR.

7.3 Application à la synthèse d'acides 1-naphtoïques 2-substitués par orthométallation - substitution de l'acide 1-naphtoïque.

Résultats.

L'acide 1-naphtoïque **26** est déprotoné en position 2 dans les conditions optimales trouvées précédemment (entrée 10, tableau III-12 {LiCKOR, THF, -78 °C à -50 °C}). L'anion 2-métal-1-naphtoate 2M-**26** de métal (métal = lithium ou potassium) ainsi formé est piégé avec des électrophiles variés entre -50 °C à TA. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé puis la phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est ensuite acidifiée, puis extraite avec de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée, concentrée et le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie. Les résultats de ces réactions sont présentés dans le tableau III-12.

Tableau III-12. Synthèse d'acides 1-naphtoïques 2-substitués par orthométallation – substitution



Entrée ^a	EX	E	Rdt purifié (%)	Pf. (°C)	Pf. Litt. (°C)
1	MeI	Me	48	125-127	126-127 ⁹³
2	EtI	Et	38	118-119	118-119 ⁹⁴
3	(MeS) ₂	MeS	34	105-109	-
4	C ₂ Cl ₆	Cl	29	148-150	-
5	C ₂ Br ₂ Cl ₄	Br	32	136-139	-
6	I ₂	I	30	185-187 ^d	188-190 ⁹⁵

a- Rendements en produits purifiés par colonne chromatographie (éluant : acétate d'éthyle : cyclohexane 10 : 90) puis recristallisation (heptane : acétate d'éthyle).

Par cette méthode, les produits acides 1-naphtoïques *ortho* substitués 2E-**26** sont obtenus avec des rendements moyens (purifiés par colonnes chromatographies puis recristallisations). Les produits *périsubstitués* 8E-**26** ne sont pas isolés. La méthylation et

⁹³ Boit, H.-G. (Hrsg.), *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. IX/4, S. 3214, Springer Verlag, Berlin, 1972

⁹⁴ Fuson, R. C. ; Chadwick, D.H. *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 484

⁹⁵ Moss, R.A.; Zhang, H.; Chatterjee, S.; Krogh-Jespersen, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (11), 1729

l'éthylation de l'intermédiaire *orthométallé* fournissent 2Me-**26** et 2Et-**26** avec 48 % et 38 % de rendement respectivement (tableau III-12, entrées 1 et 2). La méthode décrite permet aussi d'obtenir les acides 1-naphtoïques méthylsulfényles 2MeS-**26** (34 %, entrée 3), chlorés 2Cl-**26** (29 %, entrée 4), bromés 2Br-**26** (32 %, entrée 5), iodés 2I-**26** (30 %, entrée 6) en position 2 avec des rendements moyens. Les acides 2-chloro, 2-bromo et 2-iodo -1-naphtoïques pourraient être engagés dans des réactions de couplages.

Dans la littérature, l'acide 2-méthyl-1-naphtoïque 2Me-**26** est obtenu par carboxylation directe et régiosélective du 2-méthyl-naphtalène (conditions : CO₂ (3.0Mpa), AlBr₃, benzène, 40 °C, 28 %).⁹⁶ Cette molécule peut aussi être synthétisée par réaction du bromure de 2-naphtylmagnésium avec ClCO₂Et.⁹⁷ Enfin, une troisième voie de synthèse consiste oxyder le 2-méthyl-1-naphtaldéhyde, obtenu au préalable par *ortholithiation* de l' α -aminoalcoolate correspondant, cet α -aminoalcoolate étant formé par addition de LiTMP sur le naphtaldéhyde.⁹⁸ L'acide 2-iodonaphtoïque 2I-**26** est préparé dans la littérature par iodation directe du 1-cyanonaphtalène en position 2 (LiTMP, THF puis I₂, -78 °C, 40 %) suivie d'une hydrolyse en 2-iodo-1-naphtamide et d'une hydrolyse déaminative.⁹⁵ Des structures semblables sont aussi obtenues à partir de 2-iodonaphtalènes substitués par des réactions catalytiques sous ultrasons⁹⁹. La structure de l'acide 2-bromo-1-naphtoïque est obtenue dans la littérature par oxydation de Jones des méthyl-naphtalènes.¹⁰⁰

Le squelette carboné des dérivés d'acides 1-naphtoïques 2-substitués 2E-**26** se retrouve dans des antagonistes de récepteurs tachykinine,¹⁰¹ et dans des produits intéressants en agrochimie.¹⁰² Par exemple, le squelette carboné de l'acide 2-méthyl-1-naphtoïque 2Me-**26** se retrouve dans les N₁-pyrromycinones **32**,¹⁰³ dans des composés naturels relatifs aux phénalénones **33**,¹⁰⁴ et dans des inhibiteurs de protéase VIH.¹⁰⁵ Le squelette carboné de l'acide 2-éthyl-1-naphtoïque 2Et-**26** se retrouve dans les aklavinones **34**¹⁰⁶ et les pyrromycinones **35**¹⁰⁷ (pigments actinomycétines rouges), ainsi que dans des antagonistes de neurokinines.¹⁰⁸ Le squelette de l'acide 2-chloro-1-naphtoïque se retrouve dans des intermédiaires de colorants¹⁰⁹ et des herbicides^{110, 111} entre autres.¹¹² Les dérivés

⁹⁶ Suzuki, Y. ; Hattori, T. ; Okuzawa, T. ; Miyano, S. *Chemistry Letters* **2002**, *1*, 102.

⁹⁷ Lawesson, S. O. ; *Acta Chemica Scandinavica* **1958**, *12*, 1.

⁹⁸ Comins, D. L. ; Brown, J. D. ; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*(39), 3979.

⁹⁹ Steinmetz, G. R. ; Matosky, A. J. (Eastman Kodak Co. , USA). US **1993**, Application : US 91-776019 19911015.

¹⁰⁰ Wrobel, J. ; Dietrich, A. ; Gorham, B. J. ; Sestanj, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(9), 2694-2702; *Eur. Pat. Appl.* 322255, 28 Jun **1989**; *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1986**, *59*(4), 1269.

¹⁰¹ Bernstein, P. R. ; Dedinas, R. F. ; Ohnmacht, C. J. ; Russel, K. (Zeneca Limited UK) PCT Int. Appl. (**2000**), Application : WO 99-GB3273 19991004.

¹⁰² Fujita, T. ; Komazawa, T. ; Koshimizu, K. ; Mitsui, T. *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)* **1961**, *25*, 719.

¹⁰³ Hegyi, J. R. ; Gerber, N. N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *13*, 1587.

¹⁰⁴ Frost, D. A. ; Morrison, G. A. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 : Organic and Bioorganic Chemistry (1972-1999)* **1973**, *20*, 2388.

¹⁰⁵ Reich, S. H. ; Pino, M. J. ; Nguyen, D. T. ; Trippe, A. J. (Agouron Pharmaceuticals Inc. , USA). *PCT Int. Appl.* **1994**, WO 9415906 A1 19940721. Application : WO 94-US420 19940118.

¹⁰⁶ Synthèse de bis(anhydroaklavinone) : Horii, Z. ; Hokusui, H. ; Momose, T. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1968**, *16*(7), 1262-5. Synthèse totale de l'aglycone de l'aclacinomycin A (propriétés anticancer antibiotique) : a) Li, T. T. ; Wu, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*(23), 7007. Constitution de l'aklavinone et 7-desoxyaklavinone : b) Brockmann, H. ; Niemeyer, *J. Chem. Ber.* **1968**, *101*(7), 2409.

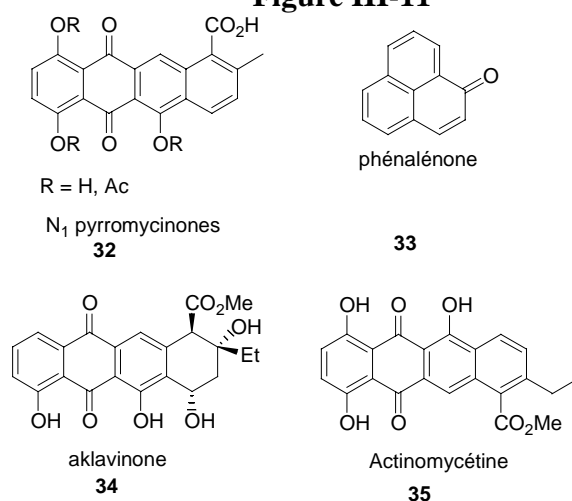
¹⁰⁷ a) Brockmann, H. ; Pla, L. C. ; Lenk, W. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 477. Synthèse totale de n-pyrromycinone : b) Horii, Z. ; Momose, T. ; Tamura, Y. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1965**, *13*(7), 797.

¹⁰⁸ a) Parker, J. S. ; Bowden, S. A. ; Firkin, C. R. ; Moseley, J. D. ; Murray, P. M. ; Welham, M. J. ; Wisedale, R. ; Young, M. J. ; Moss, W. O. *Organic Process Research and Development* **2003**, *7*(1), 67. b) Parker, J. S. ; Neil, A. ; Welham, M. J. ; Moss, W. O. ; *Organic Process and Development*, **2004**, *8*(1), 45.

¹⁰⁹ I. G. Farbenindustrie AG 1933, FR 751757 19330909

iodosonaphtoates sont utilisés comme catalyseurs pour l'hydrolyse de p-nitrophényldiphényl phosphate (figure III-11).¹¹³

Figure III-11



8. Conclusion

L'acide 2-biphénylcarboxylique **8** est déprotoné en position *ortho* régiospécifiquement par *s*-BuLi dans le THF à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Le 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium 3Li-**8** issu de la réaction est stable jusqu'à température ambiante, et est piégé avec des électrophiles variés pour donner les acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués 3E-**8** avec de bons rendements. Ces acides sont cyclisés par acylation de Friedel-Crafts pour donner les fluorén-9-ones 1-substituées 1E-**11** avec de bons rendements. Cette étude montre qu'il est possible de choisir le site de métallation sur l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** en faisant varier les propriétés des bases. En effet, il est montré dans le second chapitre de ce mémoire que le système basique {*n*-BuLi/*t*-BuOK, benzène ou THF, 45 ou 60 °C} permet la déprotonation de la position 2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8**. L'acylation de Friedel Crafts est généralement peu régiosélective et les molécules portant des fonctionnalités sensibles aux conditions acides ne peuvent pas être cyclisées par cette méthode. Il est intéressant de développer la cyclisation par voie anionique pour résoudre ces problèmes.

L'acide 3-biphénylcarboxylique **21** est déprotoné régiospécifiquement en position 4 par le système basique *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le THF entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et température ambiante avec un rendement moyen. L'acide 4-biphénylcarboxylique **24** est déprotoné régiospécifiquement en position 3 par le système basique {*s*-BuLi/TMEDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ } avec un rendement moyen. Les conditions trouvées pour réaliser l'*orthométallation* des acides 3- et 4-biphénylcarboxyliques ne permettent pas la synthèse d'acides *orthosubstitués* avec des rendements significatifs.

¹¹⁰ Helbig, W. ; Freund, W. ; Meyer, N. ; Wuerzer, B. (BASF A. -G. , Fed Rep. Ger.) *Ger. Offen* **1988**, Application : DE 88_3808355 19880321. Brevet U. S. , 4654363, 31 mars 1987. *Eur. Pat. Appl.* , 322255, 28 Jun **1989** .

¹¹¹ Il se trouve aussi dans les *N*-(alkoxycarbonyl)-*N*-naphtoylglycines comme aldose reductase inhibiteurs : Wrobel, J. E. ; Sestanj, K. (American Home Products Corp. , USA). U. S. 1989, application : US 87-137406 19871223

¹¹² Obtention de la structure par échange iode lithium puis piégeage par CO₂ : Prugh, J. D. ; Alberts, A. W. ; Deana, A. A. ; Gilfillian, J. L. ; Huff, J. W. ; Smith, R. L. ; Wiggins, J. M. *J. Med. Chem.* , **1990**, 33(2), 758.

¹¹³ Reich, S. H. ; Pino, M. J. ; Nguyen, D. T. ; Trippe, A. J. (Agouron Pharmaceuticals Inc. , USA). PCT Int. Appl. **1994**, WO 9415906 A1 19940721. Application : WO 94-US420 19940118

L'acide 1-naphtoïque **26** est déprotoné non régiosélectivement au niveau des positions *ortho* et *péricycliques* par le système basique {*n*-BuLi/ *t*-BuOK, THF, -50 °C}. Le piégeage des anions avec des électrophiles variés permet la synthèse d'acides 1-naphtoïques 2-substitués 2E-26 avec des rendements moyens. Les conditions basiques testées n'ont pas permis de réaliser l'*orthométallation* de l'acide 2-naphtoïque **27**. En faisant varier les propriétés des bases, notamment en jouant sur la nucléophilie, il est possible de réaliser au choix soit l'*orthométallation* de l'acide 1-naphtoïque, soit l'addition 1,4 de l'alkyllithien sur cet acide.

Ce chapitre décrit donc de nouvelles voies de synthèse d'acides carboxyliques aromatiques substitués, et apporte des connaissances sur le comportement du groupe directeur de métallation acide carboxylique en présence de bases fortes.

9. Partie expérimentale

9.1 Généralités

Le butyllithium tertiaire (1.5M en solution dans le pentane), le butyllithium secondaire (1.3M en solution dans un mélange cyclohexane-hexane) et le butyllithium normal (1.6M en solution dans l'hexane) commercialisés par Acros Chemicals et Aldrich Chemical Company sont titrés périodiquement par le butan-1-ol et la phénantroline¹¹⁴.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ¹H (400 MHz ou 200 MHz) et du carbone ¹³C (50 MHz ou 100.6 MHz) ont été réalisés sur un appareil Bruker AC 400 ou DPX 200. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence interne du solvant deutéré utilisé pour le proton ou le carbone. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne lorsque CDCl₃ est utilisé comme solvant. Dans le cas de l'acétone-D₆ et du DMSO-D₆, les déplacements chimiques sont donnés par rapport au signal du solvant. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres de RMN : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), arom (aromatique).

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode impact électronique (SMIE) sur des spectromètres hautes résolutions à double focalisation (géométrie de NIER-JOHNSON inversée) Varian Mat 311 et Zabspec TOF Micromass au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) à l'Université de Rennes I. L'énergie du faisceau électronique est de 70eV, l'intensité du courant d'émission est de 300 μ A et la tension d'accélération des ions est de 3kV. La température de la source est de 145 °C. La température d'introduction du creuset est indiquée pour chaque composé. La précision obtenue pour les mesures de masse précise est de 6 chiffres significatifs (SMHR).

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

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

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

Toutes les réactions décrites sont réalisées sous atmosphère inerte avec des solvants anhydres.¹¹⁵ Le THF est fraîchement distillé sur sodium-benzophénone. La diisopropylamine est fraîchement distillée sur potasse et la 2, 2, 6, 6-tétraméthylpipéridine est distillée sur hydrure de calcium.

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

9.2 Ortholithiation – substitution électrophile de l'acide 2-biphénylcarboxylique par des bases lithiées

L'acide 2-biphénylcarboxylique **8** est commercial (Acros Organics).

9.2.1. Optimisation des conditions d'ortholithiation de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** avec différentes bases lithiées

Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL, l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans 20 mL de THF anhydre. A T °C, la base lithiée (5.54 mmol, 2.2 équiv.) est

¹¹⁴ Watson, S. C. ; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

¹¹⁵ Gordon, J. A. ; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley J. and Sons, New York, **1972**.

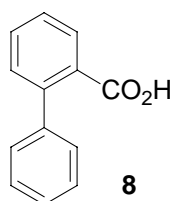
ajoutée goutte à goutte sous agitation vigoureuse. A cette température, après deux heures d'agitation, l'iodure de méthyle (0.5 mL, 7.56 mmol, 3 équiv.) dissous dans du THF (4mL) sont additionnés goutte à goutte. Lorsque la température du milieu réactionnel est revenue à température ambiante (une nuit d'agitation), le milieu réactionnel est acidifié à pH = 1 par une solution de HCl 0.5M puis la phase aqueuse est extraite par 3*20 mL d'éther diéthylique. Après séchage sur MgSO₄ et concentration *in vacuo* des phases organiques, les ratios molaires des différents produits formés au cours de la réaction sont déterminés par RMN ¹H.

Réaction de piégeage *in situ* LiTMP/TMSiCl et LDA/TMSiCl

L'acide 2-biphénylcarboxylique **8** (500 mg, 2.52 mmol) et TMSiCl (950 μL, 5.54 mmol, 2.2 équiv.) sont mis en solution dans du THF anhydre (10 mL). LiTMP (5.54 mmol, 2.2 équiv.) dans du THF anhydre (10 mL) sont ensuite ajoutés à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité 30 min. à -78 °C puis est remonté à température ambiante. Il est ensuite hydrolysé par NaOH jusqu'à pH 10 et lavé par de l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par une solution de HCl 2M puis est extraite par de l'éther diéthylique (3*20 mL). Après séchage sur MgSO₄ et concentration *in vacuo* des phases organiques, les ratios molaires des différents produits formés au cours de la réaction sont déterminés par RMN ¹H.

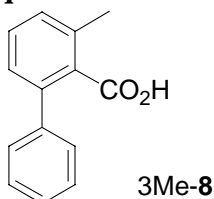
Caractérisation des produits

Acide 2-biphénylcarboxylique **8**



RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz) ; 7.55-7.56 (m, 1H) ; 7.28-7.46 (m, 7H).

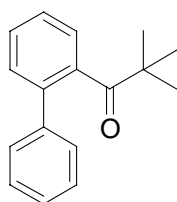
Acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique **3Me-8**



RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H, COOH) ; 7.39-7.32 (m, 6H) ; 7.20 (m, 1H) ; 7.19 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz) ; 2.43 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 175.2 (COOH) ; 140.6 ; 140.2 ; 135.4 ; 132.1 ; 129.7 ; 129.2 (2 CH) ; 128.4 (3 CH) ; 127.5 ; 127.4 ; 19.9 (CH₃).

1-biphényl-2-yl-2,2-diméthylpropanone



Aspect du composé : huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 7.47-7.10 (m, 9H) ; 0.88 (s, 9H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 141.01 ; 140.88 ; 137.95 ; 129.67 ; 129.53 (2C) ; 128.67 ; 128.39 (2C) ; 127.53 ; 126.72 ; 125.64 ; 44.86 ; 27.05.

IR ν 1685 ; 1475 ; 1190 ; 963 ; 745 ; 701.

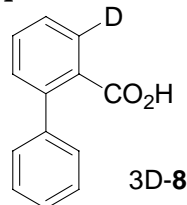
9.2.2. Application à la synthèse d'acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués

Mode opératoire général (tableau III-2)

Dans un ballon de 500 mL à tubulure latérale muni d'une ampoule à addition isobare de 50 mL sous azote, l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** (5g, 25.22 mmol) est dissous dans du THF anhydre (180 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à -78 °C puis *s*-BuLi (44 mL, 57.2 mmol, 2.2 équiv.) (solution 1.3 M dans un mélange cyclohexane- hexane) est additionné au goutte à goutte pendant 30 min. à -78 °C et sous agitation vigoureuse. Le mélange est agité à -78 °C pendant 2h30min. Une couleur rouge orange caractéristique des carbanions se développe progressivement durant l'addition. Le réactif électrophile en excès est ensuite additionné goutte à goutte pendant 30min à -78 °C. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante sous agitation (une nuit) puis est hydrolysé (30 mL d'eau). La phase aqueuse basique est lavée deux fois avec de l'éther diéthylique (40 mL). La phase organique obtenue est concentrée, elle contient le produit d'addition 1,2 et l'excès d'électrophile. La phase aqueuse est acidifiée par HCl (4M) jusqu'à pH = 1 puis additionnée d'éther diéthylique (30 mL). La phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique (4*20 mL), ces phases organiques rassemblées sont lavées par de l'eau (2*25 mL), séchées sur MgSO₄, concentrées *in vacuo*. Le mélange brut obtenu contient l'acide 2-biphénylcarboxylique 3-substitué qui est purifié par recristallisation.

Caractérisation des produits

Acide 3-deutéro-2-biphénylcarboxylique 3D-8



L'électrophile utilisé est l'eau lourde (3.8 mL, 75.6 mmol, 3 équiv.).

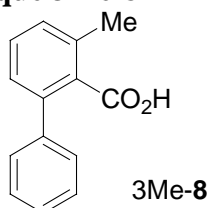
Nous obtenons un mélange d'acides 2-biphénylcarboxylique **8** et 3-deutéro-2-biphénylcarboxylique 3D-**8** (4.98g, 25.2 mmol, 99 %), dont la composition isotopique est déterminée par RMN ¹H ¹¹⁶: $d_0 = 30\%$, $d_1 = 70\%$.

Aspect du composé : solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ 10.63 (s, 1H, COOH) ; 7.94 (d, 0.3H, $J = 7.3$ Hz) ; 7.55-7.56 (m, 1H) ; 7.26-7.46 (m, 7H). ^{117, 117}

Entrée 1

¹¹⁶ Fiabilité des dosages isotopiques par RMN ¹H des mélanges acides 2-biphénylcarboxylique/3-deutéro-2-biphénylcarboxylique en position 3 : voir chapitre II de cette thèse.

Acide 3-méthyl-2-biphénylcarboxylique 3Me-8

L'électrophile utilisé est l'iodométhane (4.7 mL, 75.6 mmol, 3 équiv.).

Rdt : 80 % (recristallisation heptane :acétate d'éthyle)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 133.4-134.4 °C (littérature 132-133°C^{117,118})

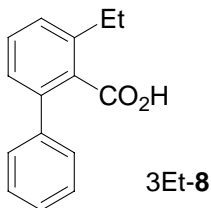
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H) ; 7.39-7.32 (m, 6H) ; 7.20 (m, 1H) ; 7.19 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz) ; 2.43 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 175.2 (COOH) ; 140.6 ; 140.2 ; 135.4 ; 132.1 ; 129.7 ; 129.2 (2 CH) ; 128.3 (3 CH) ; 127.5 ; 127.5 ; 19.9 (CH₃).

IR (KBr) 2951-2643 (br), 1699, 1458, 1284cm⁻¹ ^{117,117}

Analyse élémentaire pour C₁₄H₁₂O₂

Calc.	%	C	79.23	H	5.70
Trouvé	%	C	74.44	H	5.72

Entrée 2**Acide 3-éthyl-2-biphénylcarboxylique 3Et-8**

L'électrophile utilisé est l'iodoéthane (6 mL, 75.6 mmol, 3 équiv.)

Rdt : 63 % (recristallisation heptane :acétate d'éthyle)

Aspect du composé :solide blanc

Pf = 140-141 °C

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.35 (m, 6H) ; 7.20-7.26 (m, 2H) ; 2.76 (dd, 2H, *J* = 7.9 Hz et *J* = 7.4 Hz) ; 1.28 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 175.1 (COOH) ; 141.5 ; 140.6 ; 140.0 ; 131.7 ; 129.8 ; 128.4 (2C) ; 128.3 (2C) ; 127.6 ; 127.5 ; 127.5 ; 26.8 ; 15.7.

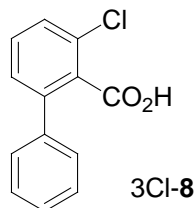
IR ν 2969 ; 1689 ; 1588 ; 1463 ; 1286 ; 1253 ; 760 ; 699.

Analyse élémentaire pour C₁₅H₁₄O₂

Calc.	%	C	79.62	H	6.24
Trouvé	%	C	79.57	H	6.21

¹¹⁷ Carruthers, W., Poornamorthy, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1974**, 2405

¹¹⁸ Haworth, R.D., Tinker, P. B. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 911

Entrée 3**Acide 3-chloro-2-biphénylcarboxylique 3Cl-8**

L'électrophile utilisé est l'héxachloroéthane (17.9g, 75.6 mmol, 3 équiv.)

Rdt :72 % (recristallisation heptane : acétate d'éthyle)

Aspect du composé : solide blanc

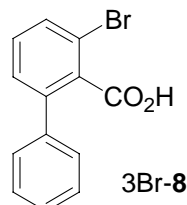
Pf = 184-185 °C (littérature 184-186 °C¹¹⁹)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.35 (m, 6H) ; 7.32-7.28 (m, 2H).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 175.2 (COOH) ; 168.9 ; 142.9 ; 141.3 ; 135.9 ; 132.2 ; 132.0 ; 130.3 ; 130.3 (2CH) ; 130.0 (2CH) ; 129.8.

IR (KBr) :3025-2786 (br), 1699, 1560, 1455, 1294 cm⁻¹

Analyse élémentaire pour C₁₃H₉ClO₂ : en cours d'analyse

Entrée 4**Acide 3-bromo-2-biphénylcarboxylique 3Br-8**

L'électrophile utilisé est le 1, 2 dibromotétrachloroéthane (24.6g, 75.6 mmol, 3 équiv.)

Rdt :71 % (recristallisation heptane : acétate d'éthyle)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 185-186 °C

RMN ¹H (400MHz, acetone D₆) δ 11.30 (s, 1H) ; 7.71-7.59 (m, 1H) ; 7.45-7.30 (m, 7H)

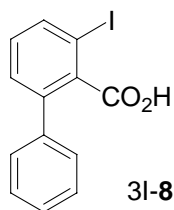
RMN ¹³C (50MHz, acétone D₆) δ 169.5 (COOH) ; 143.0 ; 141.2 ; 131.5 ; 130.7 ; 128.8 ; 128.5 (2CH) ; 128.3 (3CH) ; 128.2 ; 119.3.

IR (KBr) : 3029-2801 (br), 1699, 1552, 1456cm⁻¹¹²⁰

Analyse élémentaire pour C₁₃H₉BrO₂ : en cours d'analyse

¹¹⁹ Hoover, J. R. E. *J. Med. Chem.*, **1964**, 7, 245

¹²⁰ Stewart, G. M., Rewcastle, G. W., Denny, W. A., *Aust. J. Chem.*, **1984**, 37 (9) 1939

Entrée 5**Acide 3-iodo-2-biphénylcarboxylique 3I-8**

L'électrophile utilisé est l'iode (19.19g, 75.2 mmol, 3 équiv.)

Rdt : 73 % (recristallisation heptane : acétate d'éthyle)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 169-170 °C

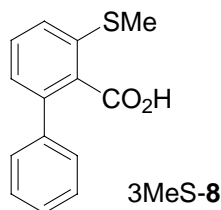
RMN ¹H (400MHz, acétone D₆) δ 11.91 (s, 1H) ; 7.94 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz et *J* = 1.0 Hz) ; 7.38-7.47 (m, 6H) ; 7.25-7.28 (m, 1H).

RMN ¹³C (50MHz, acetone D₆) δ 170.9 ; 142.7 ; 142.3 ; 141.7 ; 139.9 ; 132.4 ; 131.5 ; 130.3 ; 130.2 (2CH) ; 129.8 (2CH) ; 93.7.

IR ν 2903 ; 1688 ; 1552 ; 1287 ; 757 ; 701.

Analyse élémentaire pour C₁₃H₉IO₂

Calc:	%	C	48.17	H	2.80
Trouvé	%	C	48.25	H	2.80

Entrée 6**Acide 3-méthylsulfanylcarboxylique 3MeS-8**

L'électrophile utilisé est le diméthylsulfide (6.8 mL, 77 mmol, 3.1 équiv.)

Rdt : 81 % (recristallisation fractionnée heptane : acétate d'éthyle)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 115-116 °C

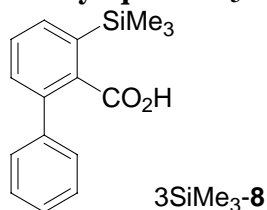
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11.26 (s, 1H, COOH) ; 7.45-7.35 (m, 7H) ; 7.21 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz et *J* = 0.8 Hz) ; 2.51 (s, 3H, SCH₃).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 173.2 (COOH) ; 140.8 ; 139.9 ; 136.6 ; 132.6 ; 130.2 (CH) ; 128.4 (2CH) ; 128.3 (2CH) ; 127.7 (CH) ; 127.4 (CH) ; 126.8 (CH) ; 17.6 (CH₃).

IR (KBr) : 3035-2905 (br), 1685, 1596, 1450, 1404, 1132cm⁻¹

Analyse élémentaire pour C₁₄H₁₂O₂S

Calc.	%	C	68.83	H	4.95
Trouvé	%	C	69.03	H	4.85

Entrée 7**Acide 3-triméthylsilyl-2-biphénylcarboxylique 3Me₃Si-8**

L'électrophile utilisé est le chlorure de triméthylsilyle (8.20g, 75.2 mmol, 3 équiv.)

Rdt : 89 % (recristallisation heptane : acétate d'éthyle)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 143-144 °C

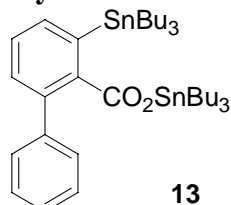
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.46 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz et *J* = 7.3 Hz) ; 7.37-7.34 (m, 6H) ; 0.32 (s, 9H).

RMN ¹³C (50MHz, acétone D₆) δ 177.7 (COOH) ; 140.9 ; 140.1 ; 138.7 ; 137.1 ; 133.5 (CH) ; 130.7 (CH) ; 129.3 (CH) ; 128.3 (4CH) ; 127.3 (CH) ; -0.0 (SiMe₃)

Analyse élémentaire pour C₁₆H₁₈O₂Si

Calc.	%	C	71.07	H	6.71
Trouvé	%	C	71.11	H	6.81

IR (KBr) : 3049-2948 (br), 1697, 1572, 1450, 1296, 1250cm⁻¹

Entrée 8**3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylcarboxylate de *n*-tributylétain 13**

Selon le mode opératoire général, la réaction de l'acide 2-biphénylcarboxylique **8** (1.0g, 5.06 mmol) et de 8.6 mL (11.1 mmol, 2.2 équiv.) de *s*-BuLi dans le THF (30 mL) suivie du piégeage de l'espèce *ortho*lithiée correspondante par du chlorure de tri-*n*-butylétain (4 mL, 15.16 mmol, 3 équiv.) sont effectués. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré *in vacuo* pour obtenir une huile avec un solide blanc en suspension. Le milieu est agité avec 15 mL d'heptane puis mis au réfrigérateur pendant la nuit. Un solide blanc précipite (*m* = 680 mg). Après filtration sur fritté, la phase organique est concentrée, les impuretés volatiles sont éliminées sous vide (*P* = 4mbar) à 200 °C au four à boules. L'huile de couleur orange est ensuite chromatographiée sur gel d'alumine neutre (éluant cyclohexane : acétate d'éthyle 8 : 2) pour obtenir 2.69g d'une huile incolore correspondant à l'ester 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylcarboxylate de tri-*n*-butylétain **13** (3.44 mmol, 68 %).

Rdt : 68 % (le produit est sensible à l'humidité de l'air et se dégrade rapidement, il doit être utilisé rapidement pour les réactions suivantes de couplage)

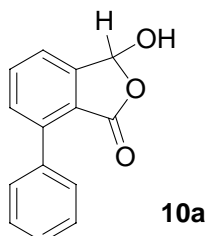
Aspect du composé : huile incolore

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.50-7.64 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz et $J = 20.2$ Hz, H_4) ; 7.36-7.42 (m, 1H, H_5) ; 7.19-7.32 (m, 5H, Ph) ; 7.20-7.24 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz, H_6) ; 1.38-1.61 (m, 12H, H_β et H_β') ; 1.21-1.37 (m, 12H, H_γ et H_γ') ; 1.00-1.16 (m, 12H, H_α et H_α') ; 0.88 (t, 18H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ 174.6 (CO ester) ; 147.2 (C_2) ; 144.5 ; 143.2 ; 137.8 ; 135.5 ; 130.8 ; 129.2 ; 128.4 (C_9) ; 127.5 (C_{10}) ; 126.2 (C_5) ; 29.3 (C_β , $^2J^{13}_{\text{C}'\beta'} = 119/7$ Sn = 14.6Hz) ; 27.7 (C_β , $^2J^{13}_{\text{C}\beta} = 119/7$ Sn = 14.6Hz) ; 27.5 (C_γ , $^3J^{13}_{\text{C}\gamma} = 119/7$ Sn = 48Hz) ; 27.1 (C_γ , $^3J^{13}_{\text{C}\gamma} = 119/7$ Sn = 53.5Hz) ; 16.3 (C_α , $^1J^{13}_{\text{C}\alpha} = 117$ Sn = 341Hz, $^1J^{13}_{\text{C}\alpha} = 119$ Sn = 361Hz) ; 13.8 (CH_3) ; 13.6 (CH_3 ester) ; 11.5 (C_α , $^1J^{13}_{\text{C}\alpha} = 117$ Sn = 344Hz, $^1J^{13}_{\text{C}\alpha} = 119$ Sn = 365Hz).

Entrée 9

3-hydroxy-7-phényl-3H-isobenzofuran-1-one 10a



L'électrophile utilisé est le diméthylformamide fraîchement distillé (5.87 mL, 75.6 mmol, 3 équiv.)

Rdt : 80 % (recristallisation heptane : acétate d'éthyle)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 145-147 °C

RMN ^1H (400MHz, acétone D_6) δ 7.75 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz) ; 7.61 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz) ; 7.53-7.49 (m, 3H) ; 7.46-7.40 (m, 3H) ; 6.60 (s, 1H) ; 6.53 (s, 1H)

RMN ^{13}C (50MHz, acétone D_6) δ 167.6 ; 148.1 ; 142.0 ; 136.2 ; 134.1 (CH) ; 132.1 (CH) ; 129.3 (CH) ; 128.2 (2CH) ; 127.8 (CH) ; 122.8 (2CH) ; 122.1 (CH) ; 96.1 (CH).

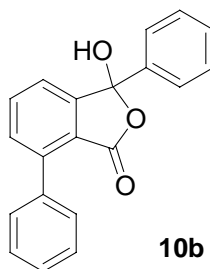
Analyse élémentaire pour $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$

Calc.	%	C	74.30	H	4.46	O	21.22
Trouvé	%	C	74.53	H	4.56	O	21.34

IR ν 2883 ; 1693 ; 1551 ; 1442 ; 1286 ; 1145 ; 910 ; 756 ; 701.

Entrée 10

3-hydroxy-3,7-diphényl-3H-isobenzofuran-1-one 10b



L'électrophile utilisé est le benzaldéhyde fraîchement distillé (7.72 mL, 75.6 mmol, 3 équiv.)

Rdt : 93 % (cristallisation dans l'éther diéthylique, recristallisation dans l'heptane)

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 91-92 °C

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.57 (m, 3H) ; 7.52-7.45 (m, 4H) ; 7.42-7.25 (m, 6H) ; 6.37 (s, 1H)

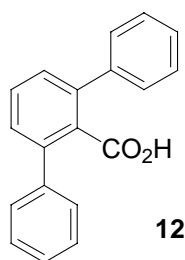
RMN ¹³C (50MHz, DMSO d₆) δ 169.2 ; 151.0 ; 142.6 ; 136.6 ; 136.2 ; 134.0 (CH) ; 131.0 (CH) ; 129.5 (CH) ; 129.1 (2CH) ; 128.9 (CH) ; 128.3 (3CH) ; 127.9 (CH) ; 126.9 (2CH) ; 121.6 (2CH) ; 121.4.

IR ν 3057 ; 1765 ; 1013 ; 746 ; 694.

Analyse élémentaire pour C₂₀H₁₄O₃

Calc:	%	C	83.90	H	4.93	O	11.20
Trouvé	%	C	83.84	H	4.95	O	11.41

9.2.3. Couplage de Stille entre l'ester 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphénylcarboxylate de tri-*n*-butylétain **13** avec de l'iodobenzène : synthèse de l'acide métaterphényl-2'-carboxylique **12**



L'ester 3-tri-*n*-butylstannyl-2-biphényl carboxylate de tri-*n*-butylétain **13** (3.44 mmol, 2.69g) est dissous dans 25 mL de xylène. De la triphénylphosphine (0.34 mmol, 95 mg), du bistriphénylphosphine dichloropalladium (0.17 mmol, 127 mg) puis de l'iodure de phényle (6.88 mmol, 0.75 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel sous argon. Le mélange est alors porté à reflux pendant 24 h. La température est ramenée à TA et le milieu est filtré sur büchner. Le milieu est extrait avec une solution de soude 2N. La phase aqueuse est ensuite lavée avec de l'éther diéthylique (40 mL), acidifiée avec HCl 4 N (4 mL) et extraite avec de l'éther diéthylique (60 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée *in vacuo* puis le résidu obtenu est recristallisé.

Rdt : 59 % (recristallisation heptane : acétate d'éthyle) ¹²¹

Aspect du composé : solide blanc.

Pf. = 188-189 °C

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.56 (m, 13H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 174.5 (COOH) ; 140.3 (2C) ; 131.7 ; 129.6 ; 128.9 (2C) ; 128.4 (4C) ; 128.3 (4C) ; 128.1 ; 127.6 (2C).

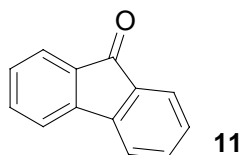
¹²¹ Chen, C. -T. ; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5959. b) Jones, D. H. ; Wragg, W. R. *J. Chem. Soc. C Organic* **1968**, *17*, 2154.

9.2.4. Application à la synthèse de fluorén-9-ones 1-substituées par acylation de Friedel-Crafts des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués en présence d'acide méthanesulfonique. Mode opératoire général. (tableau III-7)

Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, l'acide 2-biphénylcarboxylique *ortho* substitué 3E-8 est dissous dans cinquante équivalents d'acide méthanesulfonique. Une couleur rouge brune apparaît rapidement. L'agitation du milieu réactionnel à 60 °C est maintenue jusqu'à conversion totale du produit de départ (contrôle par CCM de l'avancement de la réaction). Le milieu réactionnel est ensuite versé dans 25 mL d'eau à 0 °C. Un précipité de couleur jaune est observée. Le milieu est extrait par 4*20 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par 2*15 mL d'eau, puis par 15 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et enfin par 15 mL d'eau. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄, concentration de celle-ci *in vacuo* et recristallisation du résidu obtenu (heptane : acétate d'éthyle), la fluorén-9-one 1-substituée (solide jaune) est obtenue pure.¹²²

Entrée 1

Fluorén-9-one 11



Rdt : 100 %

Aspect du composé : solide jaune

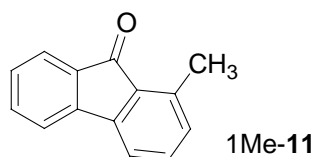
Pf = 80-82 °C (litt. 80-82 °C)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz) ; 7.43-7.57 (m, 4H) ; 7.27 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.0 Hz).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 193.9 ; 144.3 (2C) ; 134.6 (2C) ; 134.1 (2C) ; 129.0 (2C) ; 124.2 (2C) ; 120.2 (2C).

Entrée 2

1-méthylfluorén-9-one 1Me-11



Rdt : 95 %

Aspect du composé : solide jaune

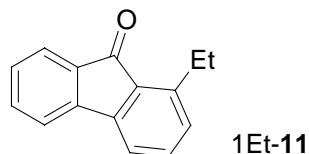
Pf = 98-99 °C (littérature 97-98 °C¹²³)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H, *J* = 7.4Hz) ; 7.43 (ddd, 2H, *J* = 7.4Hz, *J* = 6.9Hz, *J* = 7.88Hz) ; 7.29-7.34 (m, 2H) ; 7.22-7.27 (m, 1H) ; 6.99-7.05 (m, 1H) ; 2.60 (s, 3H, CH₃).

¹²² Aki, S. ; Haraguchi, Y. ; Sakikawa, M. ; Ishigami, M. ; Fujioka, T. ; Furuta, T. ; Minamikawa, J. *Organic Process Research & Development*, **2001**, 5, 535.

¹²³ a) Gannon, S. M. ; Krause, J. G. *Synthesis* **1987**, 10, 915. b) Lothrop, W. C. ; Goodwin, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 363. c) id *Org Lett*, **2000**, 2 (23) 3675.

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ 195.0 (CO) ; 144.7 ; 143.8 ; 139.4 ; 134.3 ; 133.9 ; 131.8 ; 130.8 ; 128.8 ; 123.7 ; 119.9 (2C) ; 117.8 ; 17.7 (CH_3).

Entrée 3**1-Ethylfluorén-9-one 1Et-11**

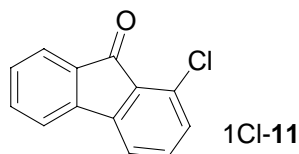
Rdt : 88 %¹²⁴

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 93.6-94.4 °C (littérature 91-93 °C)

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.48 (m, 2H) ; 7.32-7.36 (m, 2H) ; 7.26 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz et $J = 7.4$ Hz) ; 7.08 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz et $J = 6.9$ Hz) ; 3.07 (dd, 2H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz) ; 1.25 (dd, 3H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ 194.8 (CO) ; 146.0 ; 144.9 ; 143.8 ; 134.2 (2C) ; 130.1 (2C) ; 128.8 ; 123.8 (2C) ; 119.9 ; 117.9 ; 24.5 (CH_2) ; 14.7 (CH_3).

Entrée 4**1-chlorofluorén-9-one 1Cl-11**

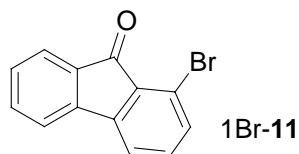
Rdt : 82 %¹²⁵

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 138-139 °C (littérature 137-137.8 °C).

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.47 (d, 2H, $J = 3.9$ Hz) ; 7.36-7.39 (m, 2H) ; 7.28-7.32 (m, 1H) ; 7.17 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ 190.7 (CO) ; 146.4 ; 142.4 ; 135.1 ; 134.6 ; 133.7 ; 132.6 ; 130.8 ; 129.6 ; 129.3 ; 124.3 ; 120.3 ; 118.6.

Entrée 5**1-bromofluorén-9-one 1Br-11**

Rdt : 96 %^{125, 126}

¹²⁴ Tomioka, H. ; Kawasaki, H. ; Kobayashi, N. ; Hirai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4483.

¹²⁵ a) Yu, Z., Lopez-Calahorra, F., Velasco, D., *Tetrahedron : Asymetry*, **2000**, *11*, 3221 et b) 3227, c) *Bull Chem. Soc., Jpn*, **1984**, *57* (7), 1970, d) *Bull Chem Soc. Jpn*, **1982**, *55* (4), 1121 ; e) *Indian J. Chem. SectB* **20B** **1981** (8), 698-9

Aspect du composé : solide jaune

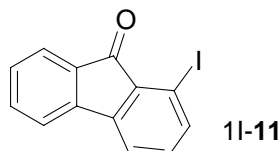
Pf = 132.5-133.5 °C (littérature : 134-134.3 °C).

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.46 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz) ; 7.43 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.37 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz) ; 7.26-2.30 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ 190.9 (CO) ; 146.8 ; 142.2 ; 135.2 ; 134.7 ; 134.1 ; 133.6 ; 131.0 ; 129.5 ; 124.3 ; 120.4 ; 119.1 ; 118.6.

Entrée 6

1-iodofluorén-9-one 1I-11



Rdt : 92 %

Aspect du composé : solide jaune

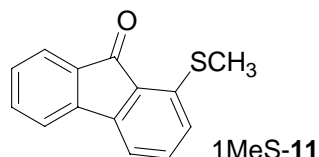
Pf = 147-148.5 °C (littérature : 144-145 °C).

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, 2H, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz) ; 7.47-7.50 (m, 3H) ; 7.27-7.29 (m, 1H) ; 7.30-7.32 (m, 1H) ; 7.12 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz et $J = 7.4$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ 191.6 (CO) ; 147.0 ; 141.7 ; 140.4 ; 134.9 ; 134.9 ; 134.9 ; 129.5 ; 124.5 ; 120.0 (2C) ; 119.9 ; 91.5.

Entrée 7

1-méthylsulfanylfluorén-9-one 1MeS-11



Rdt : 91 %¹²⁷

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 167-168 °C

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.43-7.48 (m, 2H) ; 7.37 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz et $J = 7.9$ Hz) ; 7.25-7.29 (m, 1H) ; 7.22 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 7.05 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz) ; 2.05 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ 193.1 (CO) ; 145.38 ; 143.1 ; 141.4 ; 134.4 ; 134.1 ; 129.1 ; 128.8 ; 123.8 (3CH) ; 120.2 ; 115.7 ; 13.6 (SMe).

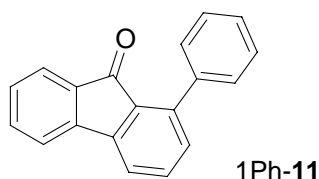
Entrée 8

Cyclisation acide de l'acide 3-triméthylsilyl-2-biphénylcarboxylique en fluorén-9-one

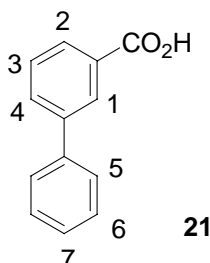
Rdt : 65 %

¹²⁶ a) Huntress, E. H. ; Pfister, K. ; Pfister, K. h. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2845. b) id *Bull Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55* (4), 1121.

¹²⁷ Lawson, A. J. *Phosphorus Sulfur* **1982**, *12* (3), 357.

Entrée 9**1-phénylfluorén-9-one 1Ph-11****Rdt : 41 %**

Aspect du composé : solide jaune

Pf = 119-120 °C (littérature : 119-120 °C¹²⁸)**RMN** ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.68 (m, 10H); 7.13-7.30 (m, 2H) .**RMN** ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 193.0 ; 145.3 ; 143.4 ; 142.11 ; 137.3 ; 134.6 ; 134.4 ; 134.1 ; 131.4 ; 129.0 (2C) ; 128.7 ; 127.7 (2C) ; 124.2 ; 123.9 ; 120.2 ; 119.9 ; 119.1.**Entrée 10****Cyclisation acide du 3-tributylstannyl-2-biphénylcarboxylate de n-tributylétain en fluorén-9-one****Rdt** : 87 %**9.3 Ortholithiation – substitution électrophile de l'acide 3-biphénylcarboxylique par des bases lithiées****9.3.1. Synthèse de l'acide 3-biphénylcarboxylique 21 par couplage de Suzuki**

Sous atmosphère d'argon, l'acide 3-bromobenzoïque **19** (3.5g, 17.4 mmol), l'acide phénylboronique **20** (2.7g, 20.9 mmol), Pd/C (907 mg, 0.86 mmol, 10 % masse, type 3230H) et la triphénylphosphine (808 mg, 3.08 mmol) sont agités pendant 20min dans du diméthoxyéthane (60 mL) à TA. Na₂CO₃ 2M (33 mL) est ajoutée et le milieu est agité à 85 °C pendant 24 h. Le milieu refroidi est ensuite dilué par de l'éther diéthylique, filtré sur célite, lavé par de l'eau (3*100 mL). La phase aqueuse est par la suite acidifiée avec HCl 4N jusqu'à pH 1, extraite par de l'éther diéthylique (6*50 mL) et la phase organique est lavée par une solution sursaturée de NaCl (2*50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée *in vacuo* et le solide obtenu est recristallisé dans l'heptane - acétate d'éthyle. L'acide 3-biphénylcarboxylique **21** sous forme de cristaux blancs est obtenu avec 65 % de rendement (2.239g, 11.31 mmol).

Rdt : 65 % (recristallisation heptane-acétate d'éthyle)¹²⁸ Attila, D. ; Geza, T. ; Kotschy, A. ; Berces, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (29), 5219.

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 112-114 °C¹²⁹

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 10.68 (s, 1H, COOH) ; 8.37 (s, 1H, H₁) ; 8.11 (d, 1H, H₄, J = 7.8 Hz) ; 7.85 (d, 1H, H₂, J = 7.8 Hz) ; 7.51-7.54 (m, 6H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 172.2 (COOH) ; 141.6 ; 140.0 ; 132.4 ; 129.8 ; 128.9 (2C) ; 128.9 (2C) ; 128.8 ; 127.8 ; 127.1 (2C).

9.3.2. Optimisation des conditions d'ortholithiation de l'acide 3-biphénylcarboxylique avec différentes bases lithiées. Mode opératoire général. (tableau III-8)

Mode opératoire général (Addition normale).

Dans un ballon de 50 mL, l'acide 3-biphénylcarboxylique **21** (500 mg 2.52 mmol) est dissous dans 20 mL de THF anhydre. A -78 °C, la base lithiée (5.54 mmol, 2.2 équiv.) est ajoutée goutte à goutte sous agitation vigoureuse. A cette température après deux heures d'agitation, D₂O (150 µL, 7.56 mmol, 3 équiv.) dans du THF (4 mL) est ajouté goutte à goutte. Lorsque la température du milieu réactionnel est revenue à température ambiante (une nuit d'agitation), le milieu réactionnel est hydrolysé (20 mL d'eau) et extrait par l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par une solution de HCl 2M puis est extraite par de l'éther diéthylique (3*20 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) pour isoler les cétones formées au cours de la réaction, la seconde phase organique est analysée par RMN ¹H.

Mode opératoire général (addition inverse).

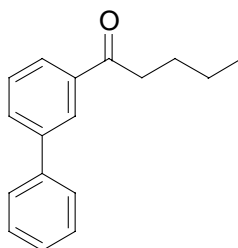
L'acide 3-biphénylcarboxylique **21** (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans du THF anhydre (10 mL) puis est ajouté au goutte à goutte à -78 °C sur la base lithiée (5.54 mmol, 2.2 équiv.) dans du THF (10mL) sous agitation vigoureuse. A cette température après deux heures d'agitation, D₂O (150 µL, 7.56 mmol, 3 équiv.) dissous dans du THF (10 mL) est ajouté au goutte à goutte. Lorsque la température du milieu réactionnel est revenue à température ambiante (une nuit d'agitation), le milieu réactionnel est hydrolysé (20 mL d'eau) et extrait par de l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par une solution de HCl 2M puis est extraite par de l'éther diéthylique (3*20 mL). Après séchage sur MgSO₄ et concentration *in vacuo* des phases organiques, les ratios molaires des différents produits formés au cours de la réaction sont déterminés par RMN ¹H.

Piégeage in situ LTMP/TMSiCl

L'acide 3-biphénylcarboxylique **21** (500 mg, 2.52 mmol) et TMSiCl (950µL, 5.54 mmol, 2.2 équiv.) sont mis en solution dans du THF anhydre (10 mL). LiTMP (5.54 mmol, 2.2 équiv.) dans du THF anhydre (10 mL) est ensuite ajouté à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité 30 min. à -78 °C puis est remonté à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé par NaOH 1M jusqu'à pH 10 et lavé par de l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par une solution de HCl 2M puis est extraite par de l'éther diéthylique (3*20 mL). Après séchage sur MgSO₄ et concentration *in vacuo* des phases organiques, les ratios molaires des différents produits formés au cours de la réaction sont déterminés par RMN ¹H.

Acide 3-biphénylcarboxylique : 30 %

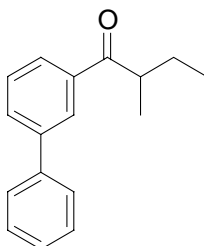
¹²⁹ Leadbeater, N. E. ; Resouly, S. M. *Tetrahedron* **1999**, 55 (40), 11889.

Caractérisation des produits**1-biphényl-3-ylpentan-1-one**

Aspect du composé : huile incolore

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H) ; 7.9 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz) ; 7.75 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz) ; 7.47-7.52 (m, 6H) ; 2.99-3.02 (m, 2H) ; 1.72-1.75 (m, 2H) ; 1.40-1.42 (m, 2H) ; 0.96 (t, 3H).

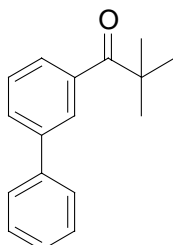
RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 200.3 (CO) ; 141.5 ; 140.1 ; 137.5 ; 131.3 ; 128.9 ; 128.8 (2C) ; 127.6 ; 127.0 (2C) ; 126.8 ; 126.5 ; 38.4 ; 26.4 ; 22.4 ; 13.9.

1-biphényl-3-yl-2-méthylbutan-1-one

Aspect du composé : huile incolore

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H) ; 7.92 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz) ; 7.76 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz) ; 7.60-7.62 (m, 2H) ; 7.41-7.43 (m, 4H) ; 3.43-3.45 (m, 1H) ; 1.83-1.85 (m, 1H) ; 1.52-1.54 (m, 1H) ; 1.20-1.22 (m, 3H) ; 0.93 (t, 3H).

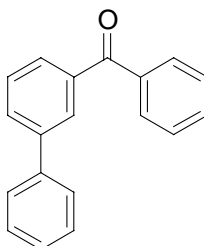
RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 204.4 ; 141.7 ; 140.2 ; 137.3 ; 131.4 ; 129.0 ; 128.8 (2C) ; 127.7 ; 127.1 (2C) ; 127.0 ; 126.9 ; 42.02 ; 26.55 ; 16.71 ; 11.67.

1-biphényl-3-yl-2, 2-diméthylpropan-1-one

Aspect du composé: solide blanc

Pf = 91 °C

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H) ; 7.87-7.88 (m, 1H) ; 7.61-7.62 (m, 3H) ; 7.40-7.42 (m, 4H) ; 1.38 (s, 9H).

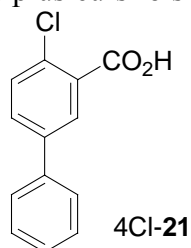
1-biphényl-3-yl-phénylméthanone

Aspect du composé: solide blanc¹³⁰
Pf = 94 °C

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H) ; 8.22-8.08 (m, 3H) ; 7.97-7.89 (m, 3H) ; 7.88-7.77 (m, 4H) ; 7.74-7.68 (m, 1H) ; 7.68-7.56 (m, 2H).

9.3.3. Application à la synthèse de l'acide 4-chloro-3-biphénylcarboxylique 4Cl-21

L'acide 3-biphénylcarboxylique **21** (375 mg, 1.9 mmol) est dissous dans du THF (5 mL) à -78 °C puis le système basique *n*-BuLi/*t*-BuOK (5.7 mmol, 3 équiv.) dans du THF (7 mL) à -78 °C est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 h à -78 °C puis la température est remontée à -30 °C pendant 1h. A -30 °C, C₂Cl₆ (2.689g, 11.36 mmol) dissous dans du THF (5 mL) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel puis la réaction est remontée à température ambiante pendant 3 h. Le milieu réactionnel est hydrolysé à TA (20 mL d'eau) et extrait par de l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par une solution de HCl 2M puis est extraite par de l'éther diéthylique (3*20 mL). La seconde phase organique est chromatographiée sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) et le solide est recristallisé plusieurs fois dans l'heptane.



Rdt :22 % (recristallisation : heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 192 °C

RMN ¹H (400MHz, acétone-*d*₆) δ 8.16 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz) ; 7.84 (dd, 1H, *J* = 2 Hz, *J* = 8.4 Hz) ; 7.71-7.73 (m, 2H) ; 7.63 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.50-7.52 (m, 2H) ; 7.44 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz).

RMN ¹³C (50MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.6 (COOH) ; 139.0 ; 138.0 ; 131.9 ; 131.5 ; 130.8 ; 129.0 ; 128.7 ; 128.1 ; 126.7 ; 126.6.

Spectroscopie de masse haute résolution

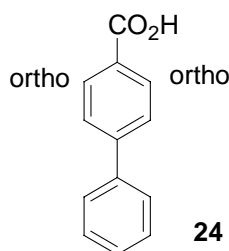
T introduction : 60 °C

¹³⁰ Lipshutz, B. h. ; Blo Mgren, P. A. *Org. Lett.* **2001**, 3 (12), 1869.

Masse calculée pour (C ₁₃ H ₉ O ₂ ³⁵ Cl) :	232.0291
Masse trouvée :	232.0292

9.4 Ortholithiation – substitution électrophile de l'acide 4-biphénylcarboxylique par des bases lithiées

9.4.1. Synthèse de l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** par couplage de Suzuki



Sous atmosphère d'argon, l'acide 4-bromobenzoïque **24** (3.5g, 17.4 mmol), l'acide phénylboronique **20** (2.7g, 20.9 mmol), Pd/C (907 mg, 0.86 mmol, 10 % masse, type 3230H) et la triphénylphosphine (808 mg, 3.08 mmol) sont agités pendant 20min dans du diméthoxyéthane (60 mL) à TA. Na₂CO₃ 2M (33 mL) est ajouté et le milieu est agité à 85 °C pendant 24 h. Le milieu refroidi est ensuite dilué par de l'éther diéthylique, filtré sur célite, lavé par de l'eau (3*100 mL). La phase aqueuse est par la suite acidifiée avec HCl 4N jusqu'à pH 1, extraite avec de l'éther diéthylique (6*50 mL) et la phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl (2*50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée *in vacuo* et le solide obtenu est recristallisé dans le chloroforme. L'acide 4-biphénylcarboxylique sous forme de cristaux blancs est obtenu avec 85 % de rendement (2.928g, 14.79 mmol)

Rdt : 85 % (recristallisation dans le chloroforme).

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 224-225 °C¹³¹

RMN ¹H (200MHz, DMSO-D₆) δ 8.05 (d, 2H, H *ortho*, J = 8.2 Hz) ; 7.73-7.75 (m, 4H) ; 7.45-7.47 (m, 3H).

RMN ¹³C (50MHz, DMSO-D₆) δ 167.1 (COOH) ; 144.3 ; 139.0 ; 129.9 (2C) ; 129.6 ; 129.0 (2C) ; 128.2 ; 126.9 (2C) ; 126.8 (2C).

9.4.2. Optimisation des conditions d'ortholithiation de l'acide 4-biphénylcarboxylique avec différentes bases lithiées. (tableau III-9)

Mode opératoire général (addition normale)

Dans un ballon de 50 mL, l'acide 4-biphénylcarboxylique **24** (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans du THF anhydre (20 mL). A -78 °C, la base lithiée (5.54 mmol, 2.2 équiv.) est ajoutée au goutte à goutte sous agitation vigoureuse. A cette température après deux heures d'agitation, D₂O (150 µL, 7.56 mmol, 3 équiv.) dans du THF (4 mL) est ajoutée au goutte à goutte. Lorsque la température du milieu réactionnel est revenue à température ambiante (une nuit d'agitation), le milieu réactionnel est hydrolysé (20 mL d'eau) et extrait avec de l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par une solution de HCl 2M puis est extraite avec de l'éther diéthylique (3*20 mL). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées *in vacuo*. La première phase organique est chromatographiée sur

¹³¹ Leadbeater, N. E. ; Resouly, S. M. *Tetrahedron* **1999**, 55 (40), 11889.

gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) pour isoler les cétones formées au cours de la réaction, la seconde phase organique est analysée brute par RMN ^1H .

Mode opératoire général (addition inverse)

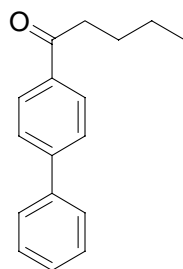
L'acide 4-biphénylcarboxylique **24** (500 mg, 2.52 mmol) est dissous dans du THF anhydre (10 mL) puis est ajouté au goutte à goutte à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sur la base lithiée (5.54 mmol, 2.2 équiv.) dans du THF (10 mL) sous agitation vigoureuse. A cette température après deux heures d'agitation, D_2O (150 μL , 7.56 mmol, 3 équiv.) dans du THF (4 mL) est ajoutée au goutte à goutte. Lorsque la température du milieu réactionnel est revenue à température ambiante (une nuit d'agitation), le milieu réactionnel est hydrolysé (20 mL d'eau) et extrait avec de l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à $\text{pH} = 1$ par une solution de HCl 2M puis est extraite avec de l'éther diéthylique (3*20 mL). Après séchage sur MgSO_4 et concentration *in vacuo* des phases organiques, les ratios molaires des différents produits formés au cours de la réaction sont déterminés par RMN ^1H .

Piégeage in situ LTMP/TMSiCl

L'acide 4-biphénylcarboxylique **24** (500 mg, 2.52 mmol) et TMSiCl (950 μL , 5.54 mmol, 2.2 équiv.) sont mis en solution dans du THF anhydre (10 mL). LiTMP (5.54 mmol, 2.2 équiv.) dans du THF anhydre (10 mL) est ensuite ajoutée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Le milieu réactionnel est agité 30 min. à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis est remonté à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé par NaOH 1M jusqu'à $\text{pH} 10$ et lavé avec de l'éther diéthylique (2*20 mL). La phase aqueuse est acidifiée à $\text{pH} = 1$ par une solution de HCl 2M puis est extraite avec de l'éther diéthylique (3*20 mL). Après séchage sur MgSO_4 et concentration *in vacuo* des phases organiques, les ratios molaires des différents produits formés au cours de la réaction sont déterminés par RMN ^1H .

Caractérisation des produits

1-biphényl-4-ylpentan-1-one

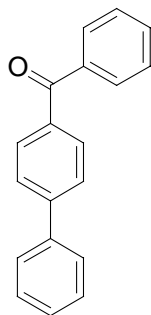


Aspect du composé: solide blanc¹³²

RMN ^1H (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, 2H, $J = 8.2\text{ Hz}$) ; 7.70-7.86 (m, 4H) ; 7.39-7.57 (m, 3H) ; 3.02-3.04 (m, 2H) ; 1.61-1.63 (m, 2H) ; 1.35-1.37 (m 2H) ; 0.91 (t, 3H).

1-biphényl-4-yl-phénylméthanone

¹³² Riguet, E. ; Alami, M. ; Cahiez, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624 (1-2), 376.

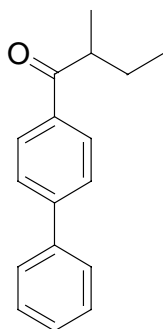


Aspect du composé: solide blanc¹³³

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz) ; 7.80 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz) ; 7.65 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz) ; 7.60 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz) ; 7.53-7.54 (m, 1H) ; 7.39-7.48 (m, 4H) ; 7.34-7.35 (m, 1H).

RMN-¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 196.0 (CO) ; 145.0 ; 139.7 ; 137.6 ; 136.0 ; 132.1 ; 130.5 ; 129.8 ; 128.8 ; 128.1 ; 128.0 ; 127.1 ; 126.7.

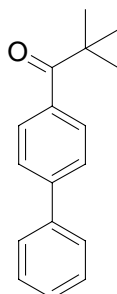
1-biphényl-4-yl-2-méthylbutan-1-one



Aspect du composé : solide blanc¹³⁴

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 8.01-8.10 (m, 2H) ; 7.69-7.87 (m, 4H) ; 7.36-7.56 (m, 3H) ; 3.55-3.56 (m, 1H) ; 1.71-1.72 (m, 1H) ; 1.10-1.12 (m, 3H) ; 1.41-1.43 (m, 1H) ; 0.85 (t, 3H).

1-biphényl-4-yl-2, 2-diméthylpropan-1-one



Aspect du composé: solide blanc¹³⁵

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.09 (m, 2H) ; 7.71-7.89 (m, 4H) ; 7.33-7.55 (m, 3H) ; 1.32 (s, 9H).

¹³³ Vyas, W. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1175.

¹³⁴ Yano, Y. ; Oonishi, S. ; Kimura, h. ; Sone, T. *Jpn Kokai Tokyo Koho* **1996** Application JP94-337307 19941221

¹³⁵ Peyman, A. ; Hickl, E. ; Beckhaus, h. D. *Chem. Ber.* **1987**, *120* (5), 713.

9.5 Ortholithiation – substitution électrophile de l'acide 1-naphtoïque par des bases lithiées

9.5.1. Optimisation des conditions d'ortholithiation de l'acide 1-naphtoïque avec différentes bases lithiées. Mode opératoire général. (tableau III-11)

Mode d'addition normal

Dans un ballon de 50 mL placé sous atmosphère inerte d'azote, l'acide 1-naphtoïque **26** (500 mg, 2.90 mmol) dissous dans le THF anhydre (15 mL) est placé à la température T, puis la base (2.2 équiv.) est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel en agitation. Le milieu est agité pendant t à T, puis piégé par D₂O (280 µL, 14 mmol, 6 équiv.) à T. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis additionné de 20 mL d'eau. Après lavage de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique (3*30 mL), la phase aqueuse est acidifiée à pH 1, puis extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), concentrée et le résidu est analysé brut.

Mode d'addition inverse

La base (2.2 équiv.) dans le THF anhydre (8 mL) sont placés sous atmosphère inerte d'azote à la température T, puis l'acide 1-naphtoïque **26** (500 mg, 2.90 mmol) dissous dans le THF (7 mL) est ajouté goutte à goutte. Le milieu est agité pendant t à T, puis piégé par D₂O (280 µL, 14 mmol, 6 équiv.) à T. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis est additionné d'eau (20 mL). Après lavage de la phase aqueuse par de l'éther diéthylique (3*20 mL), la phase aqueuse est acidifiée à pH 1, puis extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), concentrée *in vacuo* et le résidu est analysé brut.

9.5.2. Application à la synthèse d'acides 1-naphtoïques 2-substitués

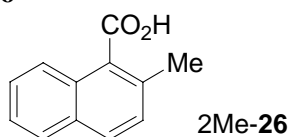
Mode opératoire général. (tableau III-12)

L'acide 1-naphtoïque **26** (300 mg, 1.74 mmol) dissous dans du THF anhydre (15 mL) est placé à -78 °C. Un mélange formé à -78 °C par du *t*-BuOK (780 mg, 6.96 mmol) et *n*-BuLi (4.4 mL, 6.96 mmol) dans du THF (10 mL) est agité 5min à -78 °C, puis versé sur l'acide 1-naphtoïque en solution. Le milieu réactionnel est remonté à -50 °C et puis est agité à cette température pendant 3 h. L'électrophile en solution dans le THF (8 mL) est ajouté goutte à goutte à -50 °C. Le milieu réactionnel est remonté à TA, puis hydrolysé (20 mL d'eau). Après lavage de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique (3*30 mL), la phase aqueuse est acidifiée à pH 1, puis extraite avec de l'éther diéthylique (3*30 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), concentrée et le résidu est purifié par cristallisations successives.

Caractérisation des produits

Entrée 1

Acide 2-méthylnaphtoïque 2Me-26



L'électrophile utilisé est le iodométhane MeI (2 mL, 31 mmol)

Rdt : 48 % (155 mg, 0.83 mmol)

Aspect du composé: solide blanc

Pf = 125-127 °C (lit. 126-127 °C¹³⁶)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11.49 (s, 1H, CO₂H) ; 8.15 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.80 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.54 (dd, 1H, *J* = 6.9 Hz, 7.9 Hz) ; 7.45 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.4 Hz) ; 7.31 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 2.63 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 171.7 ; 134.4 ; 131.6 ; 130.4 ; 130.0 ; 128.5 ; 128.1 ; 127.2 (2C) ; 125.6 ; 124.6 ; 20.6.

IR ν 2927 ; 1680 ; 1255 ; 806 ; 737.

Spectrométrie de masse haute résolution mode impact électronique

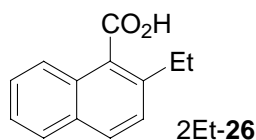
T introduction : 40 °C

M calculée pour (C₁₂H₁₀O₂): 186.0681

M trouvée : 186.0689

Entrée 2

Acide 2-éthylnaphtoïque 2Et-26



L'électrophile utilisé est l'iodoéthane EtI (2.5 mL, 30 mmol)

Rdt : 38 % (132 mg, 0.66 mmol)

Aspect du composé: solide blanc

Pf = 118-119 °C¹³⁷

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11.55 (s, 1H, CO₂H) ; 8.07 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.0 Hz) ; 7.86 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.82 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 7.53 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 7.45 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 7.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 2.94 (dd, 2H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.4 Hz) ; 1.35 (t, 3H).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 175.8 ; 140.1 ; 132.7 ; 131.7 ; 130.4 ; 129.8 ; 128.0 ; 127.1 ; 127.0 ; 125.6 ; 124.6 ; 27.5 ; 16.0.

IR ν 2969 ; 1689 ; 1238 ; 1044 ; 821 ; 746.

Spectrométrie de masse haute résolution mode impact électronique :

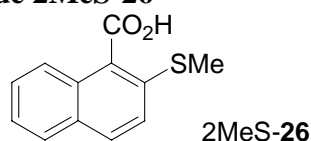
T introduction : 40 °C

M calculée pour (C₁₃H₁₂O₂): 200.0837

M trouvée : 200.0837

Entrée 3

Acide 2-méthylsulfanylnaphtoïque 2MeS-26



¹³⁶ h. -G. Boit (Hrsg.), *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. IX/4, S. 3214, Springer Verlag, Berlin, 1972

¹³⁷ Fuson, R. C. ; Chadwick, D. h. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 484.

L'électrophile utilisé est le diméthylsulfure (MeS)₂ (2.7 mL, 31 mmol)

Rdt : 34 % (129 mg, 0.59 mmol)

Aspect du composé: solide blanc

Pf = 105-109 °C

RMN ¹H (400MHz, acétone D₆) δ 7.94 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz) ; 7.86-7.89 (m, 2H) ; 7.61 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz) ; 7.55 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 7.49 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 2.55 (s, 3H, SMe).

RMN ¹³C (50MHz, DMSO-d₆) δ 168.9 ; 132.5 ; 131.9 ; 130.7 ; 129.4 ; 128.9 ; 128.1 ; 127.5 ; 125.8 ; 125.1 ; 124.0 ; 16.3.

IR ν 2923 ; 1679 ; 1505 ; 1413 ; 1281 ; 1242 ; 959 ; 744.

Spectrométrie de masse haute résolution mode impact électronique

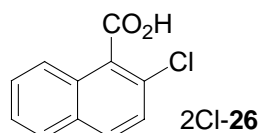
T introduction : 50 °C

M calculée pour (C₁₂H₁₀O₂S): 218.0401

M trouvée : 218.0405

Entrée 4

Acide 2-chloronaphtoïque 2Cl-26



L'électrophile utilisé est l'héxachloroéthane C₂Cl₆ (4.73g, 20 mmol)

Rdt : 29 % (103 mg, 0.50 mmol) (recristallisation: heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé: solide blanc

Pf = 148-150 °C

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, 1H, *J* = 1.0Hz, *J* = 8.9Hz) ; 7.87-7.88 (m, 2H) ; 7.64 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.0 Hz,) ; 7.56 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.4 Hz) ; 7.51 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz).

RMN ¹³C (50MHz, acétone d₆) δ 169.0 ; 133.5 ; 132.6 ; 132.3 ; 132.0 ; 130.1 ; 129.9 ; 129.4 ; 128.6 ; 128.4 ; 126.3.

IR ν 1690 ; 1365 ; 1248 ; 1129 ; 805 ; 780 ; 740.

Spectrométrie de masse haute résolution mode impact électronique :

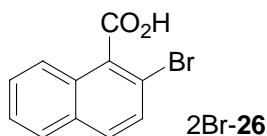
T introduction : 75 °C

M calculée pour (C₁₁H₇ClO₂): 206.0135

M trouvée : 206.0130

Entrée 5

Acide 2-bromonaphtoïque 2Br-26



L'électrophile utilisé est le dibromotétrachloroéthane C₂Cl₄Br₂ (6.56g, 20 mmol)

Rdt : 32 % (141 mg, 0.56 mmol)

Aspect du composé: solide blanc

Pf = 136-139 °C

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.87 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz) ; 7.80 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz) ; 7.65 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz) ; 7.59-7.62 (m, 1H) ; 7.56_7.58 (m, 1H).

RMN ¹³C (50MHz, acétone d₆) δ 169.7 ; 135.9 ; 135.1 ; 133.6 ; 132.2 ; 131.1 ; 130.1 ; 129.8 ; 128.6 ; 126.3 ; 118.1.

IR ν 2957 ; 1692 ; 1504 ; 1208 ; 1247 ; 1200 ; 1141 ; 805 ; 741.

Spectrométrie de masse haute résolution mode impact électronique :

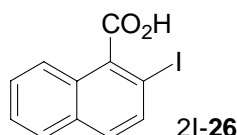
T introduction: 80 °C

M calculée pour C₁₁H₇BrO₂: 249.9629

M trouvée : 249.9617

Entrée 6

Acide 2-iodonaphtoïque 2I-26



L'électrophile utilisé est l'iode (5.083g, 20 mmol).

Rdt : 30 % (155 mg, 0.52 mmol) (recristallisation : heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 185-187 °C (litt. : 188-190 °C¹³⁸).

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.55 (m, 2H) ; 7.59 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz) ; 7.83-7.85 (m, 1H) ; 7.91-7.93 (m, 1H) ; 8.09 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 168.2 ; 138.4 ; 134.0 ; 131.2 ; 129.3 ; 129.2 ; 127.2 ; 126.6 ; 125.9 ; 123.7 ; 88.2 (C I)

IR ν 2929 ; 1696 ; 1502 ; 1241 ; 771.

Spectrométrie de masse haute résolution mode impact électronique :

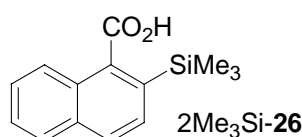
T introduction: 115 °C

M calculée pour (C₁₁H₇IO₂): 297.9491

M trouvée : 297.9499

Synthèse de l'acide 2-triméthylsilylnaphtoïque 2Me₃Si-26 par piégeage *in situ*

A -78 °C, LiTMP (5.13 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) est ajouté à une solution de TMSiCl (0.65 mL, 5.13 mmol) et d'acide 1-naphtoïque (400 mg, 2.33 mmol) dissous dans le THF anhydre (10 mL). La solution est agitée pendant 30 min. à -78 °C puis est remontée à température ambiante. NaOH 2M est ajoutée jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (2*20 mL), acidifiée par HCl 1M puis extraite par de l'éther diéthylique (3*20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite.



¹³⁸ Moss, R. A. ; Zhang, h. ; Chatterjee, S. ; Krogh-Jespersen, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (11), 1729.

Rdt : 65 % (recristallisation heptane/acétate d'éthyle).

Aspect du composé : solide blanc

Pf = 107 °C

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.0 Hz) ; 7.94 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.86 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 7.71 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.59 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.5 Hz) ; 7.54 (ddd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.0 Hz) ; 0.46 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ 176.8 ; 137.9 ; 135.6 ; 133.4 ; 130.2 ; 129.8 ; 129.7 ; 128.2 ; 127.3 ; 126.7 ; 125.0 ; 0.1.

IR ν 2922 ; 1683 ; 1254 ; 884 ; 819 ; 754.

Spectrométrie de masse haute résolution mode impact électronique :

T introduction : 40 °C

M calculée pour C₁₄H₁₆O₂Si: 244.0919

M trouvée : 244.0912

Réaction de l'acide 1-naphtoïque avec LiTMP/B (OiPr)₃ :

A -78 °C, LiTMP (5.13 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) est ajouté à une solution contenant B(OiPr)₃ (1.18 mL, 5.13 mmol) et de l'acide 1-naphtoïque **26** (400 mg, 2.33 mmol) dissous dans 10 mL de THF anhydre. La solution est agitée pendant 30 min. à -78 °C puis est remontée à température ambiante. NaOH 2M est ajoutée jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est lavée par de l'éther diéthylique (2*20 mL), acidifiée par HCl 1M puis extraite par de l'éther diéthylique (3*20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite.

Acide 1-naphtoïque : 75 %

Conclusion générale

Dans ce manuscrit, la métallation des acides 2-, 3- et 4-biphényl carboxyliques et des acides 1- et 2-naphtoïques par des bases fortes, dirigées par le groupement directeur carboxylate de lithium a été étudiée.

Le chapitre I constitue un rappel bibliographique des métallations régiosélectives de composés aromatiques. Ce chapitre traite en particulier des déprotonations à distance de groupements directeurs de métallation.

Les travaux exposés au chapitre II constituent les premiers exemples d'études mécanistiques concernant les métallations à distance de groupes directeurs. Nous montrons que l'acide 2-biphénylcarboxylique est déprotoné en C2' du groupe carboxylate avec la base *n*-BuLi/*t*-BuOK dans le THF ou le benzène à 40-60 °C. L'anion résultant de la métallation à distance est piégé au fur et à mesure de sa formation, conduisant de façon irréversible à un gem-dialcoolate dimétallique stable. Après hydrolyse, la fluorén-9-one est formée avec de bons rendements. Les études du mécanisme de la métallation de l'acide 2-biphénylcarboxylique par des expériences de deutériolyse mettent en évidence les anions intermédiaires de la réaction. La métallation de l'acide 2-biphénylcarboxylique par la base *n*-BuLi/*t*-BuOK n'est pas régiosélective et la base attaque à la fois les positions *ortho* (C3) et à *distance* (C2'). Le groupement CO₂M (M = Li ou K) de l'espèce métallée à distance joue ultérieurement le rôle d'électrophile interne et piège *irréversiblement* et *intramoléculairement* l'anion en C2'. La position C3 est métallée de façon réversible et le déplacement des équilibres vers la formation du produit C2'-métallé s'effectue selon le principe de Le Châtelier. D'autre part, le pouvoir *orthodirecteur* du groupement dichargé gem-dialcoolate de métal C(OM)₂ est mis en évidence pour la première fois. Par utilisation de ce nouveau groupement directeur de métallation, une stratégie nouvelle de synthèse combinant les réactions de métallation à distance, cyclisation nucléophile, *orthométallation*, substitution « *one-pot* » est développée ; cette stratégie donne accès à des fluorén-9-ones 1-substituées à partir de l'acide 2-biphénylcarboxylique.

En combinant les réactions d'*orthométallation* et de couplage de Stille en *ortho* d'un benzoate de tri-*n*-butylétain, des acides 6-chloro-2-biphénylcarboxyliques polysubstitués ont été obtenus. Les métallations en position C2' de quelques uns de ces acides polysubstitués sont décrites, ces exemples permettent d'évaluer l'utilité synthétique de la méthode de métallation mise au point.

Le mécanisme de la métallation à distance – cyclisation nucléophile du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide par LDA dans le THF entre 0 °C et TA a ensuite été étudié. Ces travaux mettent en évidence que LDA déprotonne de façon non régiosélective les positions *ortho* et C2' du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide. Alors que la déprotonation de la position *ortho* est favorisée par un effet CIPE et par des effets inductifs acidifiant de la fonction amide, la cyclisation nucléophile intramoléculaire irréversible et rapide de l'anion formé en C2' déplace les équilibres vers la formation d'un aminoalcoolate précurseur de la fluorén-9-one.

Dans l'étude de la déprotonation de l'acide 2-biphénylcarboxylique et du *N,N'*-diéthyl-2-biphénylcarboxamide à distance des groupements directeurs, nous montrons que les métallations des positions *ortho* et à distance de groupes directeurs sont compétitives. Avant ce travail, les métallations à distance de groupes directeurs étaient considérées comme étant parfaitement régiosélectives.

Ces résultats nous amènent à réinterpréter le mécanisme généralement accepté dans la littérature pour expliquer les réactions faisant intervenir la séquence *déprotonation à distance/cyclisation nucléophile intramoléculaire*. Nous considérons que l'existence d'une interaction de type CIPE (formation d'un complexe de prééquilibre) permet d'expliquer en partie la régiosélectivité des déprotonations à distance du groupe directeur de métallation : le groupement directeur de métallation sert en quelque sorte d'« ancre » à la base lithiée et

oriente la déprotonation des positions voisines. Cependant, nous considérons que cet effet est accompagné d'autres facteurs. L'existence d'une étape rapide et irréversible de piégeage intramoléculaire de l'anion formé à distance par le groupe directeur de métallation jouant aussi le rôle d'électrophile interne à la molécule permet vraisemblablement le déplacement des équilibres de déprotonation vers la formation du produit métallé à distance.

Nous apportons un éclairage nouveau sur la réactivité des électrophiles en présence d'espèces organolithiées. S'il est important de savoir si l'électrophile est « compatible » avec la base lithiée dans des conditions réactionnelles données (i.e. lorsqu'on met en contact les deux espèces seules), il est important également de considérer la différence de vitesse de réaction des électrophiles avec les espèces anioniques en solution lors du piégeage du milieu réactionnel. Lorsque l'électrophile réagit plus vite avec la base lithiée qu'avec le substrat métallé, l'addition lente d'électrophile au milieu réactionnel détruit l'excès de base puis piège les anions formés durant la réaction. Par contre, si la vitesse de réaction entre l'électrophile et la base lithiée est plus faible ou comparable à la vitesse de réaction du substrat métallé avec l'électrophile, alors l'addition lente de l'électrophile au milieu réactionnel peut entraîner le piégeage du substrat métallé avant la destruction complète de la base (souvent en excès) et la molécule nouvellement substituée peut subir une seconde métallation. Ainsi, certaines réactions de diméillations peuvent être initiées par des électrophiles.

Concernant la réaction d'*ortholithiation*, il est généralement admis qu'une interaction s'exerce entre le groupe *ortho*-directeur et la base métallante (généralement un alkyllithien). Les bases conceptuelles existantes (tel que l'effet CIPE ou le modèle de Cram concernant les réactions organométalliques dirigés par chélation « *synonymous chelation-directed organometallic reactions* ») paraissent insuffisantes pour interpréter l'ensemble des résultats observés en particulier lorsque certains électrophiles réagissent avec le substrat « tardivement ».

Pour quelques réactions présentées, nous considérons qu'une structure de type QUAsi-DiAnion Complex (QUADAC) incorporant le substrat à métallier et la base métallante est susceptible de se former au niveau du complexe de pré-équilibre. Les deux entités constitueraient un *cluster, une poche supramoléculaire — auto-assemblée*. La réaction présenterait des caractéristiques biomimétiques importantes en particulier avec certaines réactions enzymatiques. L'existence d'un cluster de type agrégat permet d'expliquer pourquoi la base métallante ne réagit pas directement avec certains électrophiles : l'alkyllithien étant engagé avec le substrat à l'intérieur du complexe supramoléculaire par des liaisons électrostatiques faibles, c'est la topologie de la poche qui déterminerait la suite de réactions observées lors de l'entrée de l'électrophile dans celle-ci. Ce mécanisme a déjà été proposé dans le cas des énolates, mais à notre connaissance jamais dans le cas des réactions d'*ortholithiation*.

Au chapitre III, nous avons présenté des conditions de déprotonations régiosélectives des acides 2-, 3- et 4-biphénylcarboxylique en position *ortho* du carboxylate. Les espèces *ortholithiées* sont stables jusqu'à température ambiante. L'espèce 3-lithio-2-biphénylcarboxylate de lithium est piégée avec des électrophiles variés pour donner des acides 2-biphénylcarboxyliques 3-substitués avec de bons rendements. Ces acides sont cyclisés par acylation de Friedel-Crafts pour donner les fluorén-9-ones 1-substituées avec de bons rendements.

Cette étude montre qu'il est possible de choisir le site de métallation sur l'acide 2-biphénylcarboxylique en faisant varier les propriétés des bases : le système basique {*n*-BuLi/*t*-BuOK, benzène ou THF, 45 ou 60 °C} permet la déprotonation de la position 2' de l'acide 2-biphénylcarboxylique tandis que les conditions (*s*-BuLi, THF, -78 °C) permettent la déprotonation de la position *ortho*.

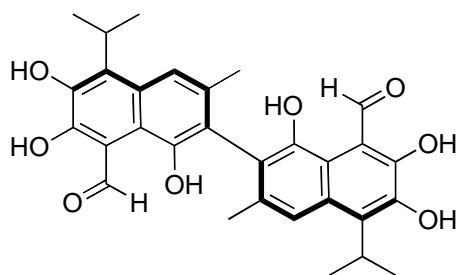
L'acide 1-naphtoïque est déprotoné non régiosélectivement en positions *ortho* et *péricycliques* par le système basique {*n*-BuLi/ *t*-BuOK, THF, -50 °C}. Le piégeage des anions avec des électrophiles variés permet la synthèse d'acides 1-naphtoïques 2-substitués avec des rendements moyens. Les conditions basiques testées n'ont pas permis de réaliser l'*orthomé*tallation de l'acide 2-naphtoïque. En jouant sur la nature de la base, il est possible de réaliser soit l'*orthomé*tallation de l'acide 1-naphtoïque, soit l'addition 1,4 de l'alkyllithien sur cet acide.

De nouvelles voies de synthèse d'acides 2- et 3-biphénylcarboxylique substitués, d'acides 1-naphtoïque substitués, de fluorén-9-ones substitués sont décrites. Les travaux présentés dans ce chapitre apportent aussi des connaissances sur le comportement du groupe directeur de métallation acide carboxylique en présence de bases fortes : en variant les conditions basiques, il est possible de réaliser des *orthomé*tallations, des additions 1,4 ou des additions nucléophiles.

Les résultats présentés dans ce manuscrit ouvrent des perspectives intéressantes. Au niveau fondamental, il serait intéressant d'évaluer la capacité *orthodirectrice* du nouveau groupement directeur dichargé *gem*-dialcoolate de métal C(OLi)₂. Une étude approfondie de la réactivité des électrophiles avec les substrats métallés pourrait permettre une meilleure compréhension du rôle de l'électrophile dans les réactions de métallation – substitution.

Au niveau synthétique, les conditions trouvées pour réaliser la métallation en *ortho* et à distance de la fonction acide carboxylique dans les systèmes étudiés pourraient servir lors de la synthèse de produits plus complexes. Des couplages de Stille en *ortho* d'un ester d'étain pour obtenir des biphényles ou des teraryles polysubstitués pourraient aussi être envisagés. La stratégie nouvelle combinant les métallations à distance avec l'*ortholithiation* et la substitution « *one pot* » pourrait être appliquée à la synthèse de molécules hétéroaromatiques substituées du type hétérobiaryles par exemple.

Les nouvelles connaissances fondamentales acquises au cours de ce travail de thèse ainsi que d'autres résultats obtenus au laboratoire par d'autres chercheurs, doivent permettre de nous orienter efficacement vers la synthèse de composés intéressants biologiquement. La synthèse racémique et chirale d'analogues structuraux du gossypol (anticancéreux et contraceptif masculin) a démarré dans le cadre de la thèse de Thanh Chau, travail effectué en collaboration avec le Dr. Phi Phung Nguyen, de l'université d'Ho Chi Minh au Vietnam. Le schéma de synthèse retenu fait intervenir une réaction d'*ortholithiation* d'acide benzoïque et une métallation à distance.



(S)-Gossypol

Résumé

Résumé

Ce mémoire concerne la métallation dirigée des acides 2-, 3- et 4-biphényl carboxyliques par les bases fortes. Le squelette carboné des acides biphenylcarboxyliques se retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Par exemple, le losartan (Merck), un des antidépresseurs les plus connus, est un dérivé 2-biphényltétrazole. La xenalepine est une molécule hypolipidémique (traitement de l'athérosclérose). Les intermédiaires de synthèse et produits finis de l'industrie pharmaceutique et agrochimique possèdent généralement un ou plusieurs cycles aromatiques ou hétéroaromatiques substitués. Les réactions de métallation aromatique en position ortho ou à distance aromatique permettent un accès rapide et régiosélectif à ces composés et c'est la voie que nous développons au laboratoire.

La première étude concernant le mécanisme détaillé des métallations à distance de groupements directeurs de métallation est présentée. L'acide 2-biphénylcarboxylique 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'). L'anion résultant de la métallation à distance est piégé au fur et à mesure de sa formation, conduisant de façon irréversible à un gem-dialcoolate dimétallique. Le groupement CO₂M (M = Li ou K) de l'espèce métallée à distance joue ultérieurement le rôle d'électrophile interne et est piégé *irréversiblement* et *intramoléculairement* par l'anion. La position C3 est métallée de façon réversible et le déplacement des équilibres vers la formation du produit C2'-métallé s'effectue selon le principe de Le Châtelier. D'autre part, le groupe geminal dimétallo dialcoolate de l'espèce cyclisée dirige ultérieurement les métallations en position ortho (C1) conduisant à une espèce stable 1-métallo-9*H*-fluorène-9,9-dimétallo dialcoolate qui peut être piégée par les électrophiles. On obtient après hydrolyse des 9*H*-fluorén-9-ones diversement substituées en position C1. 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 variées. Elles sont par ailleurs des intermédiaires de synthèses de molécules plus complexes.

Le groupement *gem*-dialcoolate dimétallique constitue à notre connaissance le premier groupe ortho-directeur bichargé jamais décrit dans la littérature. Les birarylamide, phénothiazine et aminobiphényle réagissent de façon similaire.

Des conditions permettant la métallation en ortho de la fonction acide carboxylique des acides 2-, 3- et 4-biphénylcarboxyliques et des acides 1- et 2-naphtoïque sont ensuite décrites. Cette étude illustre parfaitement le concept de sélectivité optionnelle de site développé par Schlosser : en modifiant les conditions de réaction (base, sens d'addition des réactifs, température, température...), il est possible de modifier le site de déprotonation des acides biphenyl carboxyliques.

Mots clé :

Métallation à distance, *orthométallation*, sélectivité optionnelle de site
Acide benzoïque, fluorén-9-one, acide biphenylcarboxylique
Alkylolithiens, amidures de lithium, superbases LiCKOR, effet CIPE, lithium

Abstract

The Directed *Ortho*-Lithiation and the Directed *Remote* Metalation are the most effective methods for synthesizing polysubstituted aromatic compounds. Previous results from our group showed that the carboxylic acid group is an effective director of ortho-lithiation in benzenoid systems. The reaction does not require the protection and the deprotection of the carboxylic acid group.

The present work complements and extends previous research on the mechanism of directed remote-metalations that are followed by intramolecular trapping. The mechanism of the metalation of 2-biphenyl carboxylic acid with *n*-butyllithium/*t*-BuOK (1:1 ratio) was determined by deuteriolysis. The deprotonation is not site selective and the base attacks both the *ortho* (C3) and *remote* (C2') positions. The resulting metalated species are in equilibrium, and the organometallic resulting from the remote metalation cyclises instantaneously and irreversibly to give a geminal dimetallo dialkoxide group C(OM)₂, shifting the equilibrium, by Le Châtelier's Principle. Under suitable conditions, the doubly charged geminal dimetallo dialkoxide group C(OM)₂ directs metalation in the adjacent position (C1) affording a stable 1-metallo-9*H*-fluorene-9,9-dimetallo dialkoxide that can be trapped as such by electrophiles to give 1-substituted 9*H*-fluoren-9-ones after acidic workup. It is next shown that these results can be extended to the remote metalations of biaryl amides, phenothiazines and aminobiphenyls.

To the best of our knowledge, the geminal dialkoxide C(OM)₂ (M = Li, K) is the first doubly charged director of *ortho*-metalation.

Regiospecific metalations of 3- and 4-biphenylcarboxylic acids and 1-naphtoic acid are also reported.

Key words:

Directed remote Metalation, regioselectivemetalation, optional site selectivity
Benzoic acid, fluoren-9-one, biphenylcarboxylic acid
Alkylolithiums, lithium amides, LiCKOR, CIPE effect